

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-510708

(P2014-510708A)

(43) 公表日 平成26年5月1日 (2014. 5. 1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 07 D 413/04 (2006. 01)	C O 7 D 413/04	4 C O 6 3
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 6 4
A 6 1 P 25/28 (2006. 01)	A 6 1 P 25/28	4 C O 6 5
C 07 D 413/14 (2006. 01)	C O 7 D 413/14	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/454 (2006. 01)	A 6 1 K 31/454	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 343 頁) 最終頁に続く

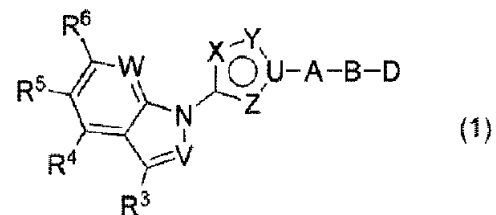
(21) 出願番号	特願2013-547047 (P2013-547047)	(71) 出願人	000002912
(86) (22) 出願日	平成24年6月6日 (2012. 6. 6)		大日本住友製薬株式会社
(85) 翻訳文提出日	平成25年10月9日 (2013. 10. 9)		大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
(86) 国際出願番号	PCT/JP2012/065052	(74) 代理人	100100158
(87) 国際公開番号	W02012/169649		弁理士 鮫島 睦
(87) 国際公開日	平成24年12月13日 (2012. 12. 13)	(74) 代理人	100068526
(31) 優先権主張番号	特願2011-127688 (P2011-127688)		弁理士 田村 恭生
(32) 優先日	平成23年6月7日 (2011. 6. 7)	(74) 代理人	100126778
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 品川 永敏
		(74) 代理人	100150500
			弁理士 森本 靖
		(74) 代理人	100176485
			弁理士 菊地 拓弥

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インダゾール誘導体およびピロロピリジン誘導体ならびにその医薬用途

(57) 【要約】

本発明は、セロトニン4受容体に対する作動作用、部分作動作用を有する新規な、1位にヘテロ5員環置換基を有するインダゾール誘導体あるいはピロロピリジン誘導体及びそれを含有する医薬組成物に関する。

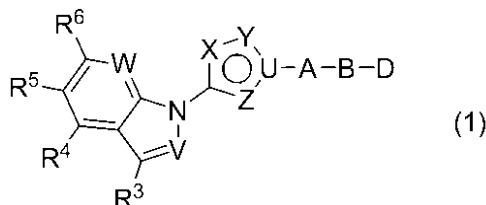


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1) :

【化 1】

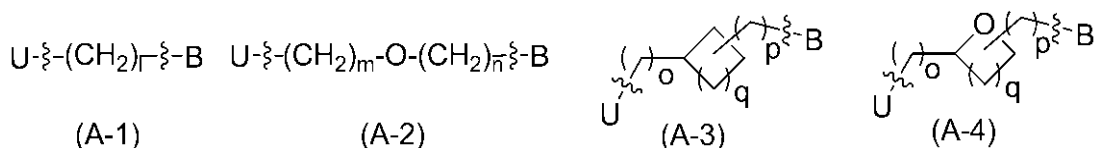


10

[式中、

A は下記の式 (A-1)、式 (A-2)、式 (A-3)、又は式 (A-4) :

【化 2】



(式中、

l は 0 ~ 4 の整数を意味し、

m は 0 ~ 2 の整数を意味し、

n は 0 ~ 2 の整数を意味し、

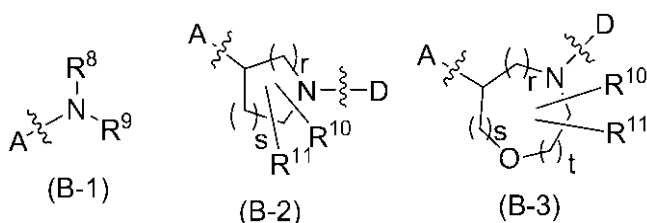
o および p は、それぞれ独立して、0 又は 1 を意味し、

q は 0 ~ 5 の整数を意味し、

(A-1) ~ (A-4) は、置換可能な位置で、C₁ - 6 アルキル基、C₂ - 6 アルケニル基、C₂ - 6 アルキニル基、ヒドロキシ基、C₁ - 6 アルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い) を意味し、

B は下記の式 (B-1)、式 (B-2)、又は式 (B-3) :

【化 3】



(式中、

(B-2) および (B-3) は環内の可能な位置に不飽和結合があってもよい) を意味し、

40

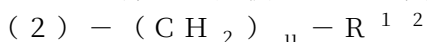
R⁸、R⁹ および D はそれぞれ独立して以下の (1) および (2) に含まれる基からなる群から選択される基を意味し、

(1) 水素原子、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、置換されていてもよい C₃ - 6 アルケニル基、置換されていてもよい C₃ - 6 アルキニル基、置換されていてもよい C₃ - 8 単環性、C₇ - 10 2 環性もしくは C₇ - 12 3 環性シクロアルキル基、および置換されていてもよい C₅ - 8 単環性もしくは C₇ - 10 2 環性シクロアルケニル基、

ここにおいて、C₁ - 6 アルキル基、C₃ - 6 アルケニル基、C₃ - 6 アルキニル基、C₃ - 8 単環性、C₇ - 10 2 環性もしくは C₇ - 12 3 環性シクロアルキル基、および C₅ - 8 単環性もしくは C₇ - 10 2 環性シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置

50

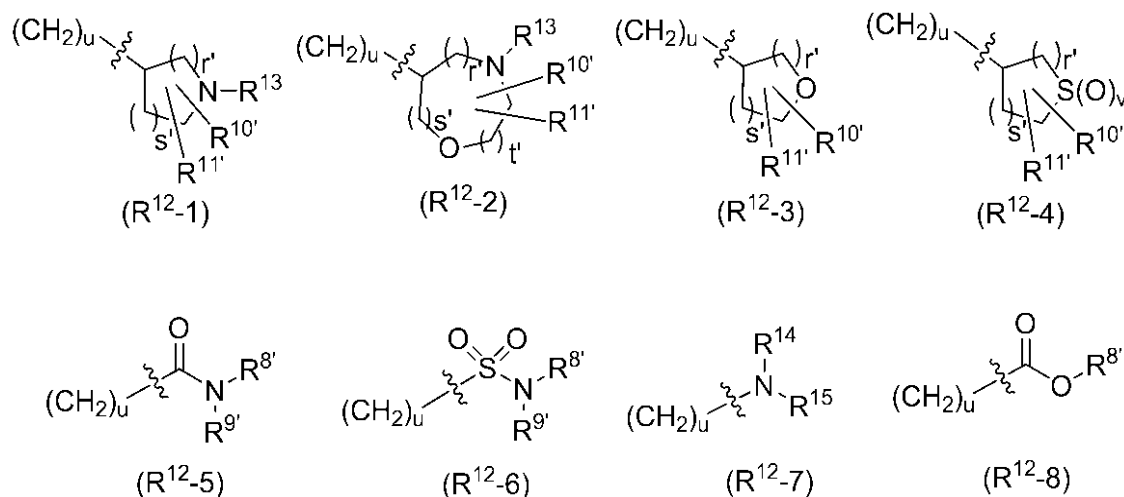
換可能な位置で、 $C_1 - 4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ ハロアルキル基、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 $C_2 - 6$ アルカノイル基、フェナシル基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い；



ここにおいて、 u は 0 ~ 4 の整数を意味し、 u が 1 ~ 4 の整数を意味する場合のアルキレン鎖は $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_2 - 6$ アルケニル基、 $C_2 - 6$ アルキニル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 6$ アルコキシ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されてもよく、

R^{12} は下記の式 ($R^{12}-1$)、式 ($R^{12}-2$)、式 ($R^{12}-3$)、式 ($R^{12}-4$)、式 ($R^{12}-5$)、式 ($R^{12}-6$)、式 ($R^{12}-7$)、又は式 ($R^{12}-8$) を意味し、

【化 4】



(式中、

R^{13} は以下の (1) ~ (5) に含まれる基からなる群から選択される基を意味し、

(1) 水素原子、およびホルミル基；

(2) 置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基、置換されていてもよい $C_3 - 6$ アルケニル基、置換されていてもよい $C_3 - 6$ アルキニル基、置換されていてもよい $C_3 - 8$ シクロアルキル基、および置換されていてもよい $C_5 - 8$ シクロアルケニル基、

ここにおいて、 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_3 - 6$ アルケニル基、 $C_3 - 6$ アルキニル基、 $C_3 - 8$ シクロアルキル基、および $C_5 - 8$ シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 $C_1 - 4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ ハロアルキル基、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い；

(3) $-COR^{16}$ 、 $-CSR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、 $-CO-COR^{16}$ 、 $-COOR^{16}$ 、および $-CO-COOR^{16}$ (R^{16} は置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基、置換されていてもよい $C_3 - 6$ アルケニル基、置換されていてもよい $C_3 - 6$ アルキニル基、置換されていてもよい $C_3 - 8$ シクロアルキル基、置換されていてもよい $C_5 - 8$ シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい 5 ~ 9 員の単環性もしくは 7 ~ 10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基 (結合位置は該ヘテロ環上の炭素原子である)、又は置換されていてもよい 4 ~ 9 員の単環性もしくは 7 ~ 10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基 (結合位置は該ヘテロ環上の炭素原子である)) を意味し、

ここにおいて、 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_3 - 6$ アルケニル基、 $C_3 - 6$ アルキニル基、 $C_3 - 8$ シクロアルキル基、 $C_5 - 8$ シクロアルケニル基、5 ~ 9 員の単環性もしくは 7 ~ 10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および 4 ~ 9 員の単環性もしくは 7 ~ 10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 $C_1 - 4$

10

20

30

40

50

アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されてもよい)；

(4) $-CONR^{17}-OR^{18}$ (R^{17} および R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基又は C_{3-6} アルキニル基を意味する)；

(5) $-CONR^{19}R^{20}$ 、 $-CSNR^{19}R^{20}$ および $-SO_2NR^{19}R^{20}$ (R^{19} および R^{20} は、それぞれ独立して、水素原子又は前記 R^{16} における任意の基を意味するか、或いは R^{19} および R^{20} は、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および1個の硫黄原子からなる群から選択される0～2個のヘテロ原子を含む飽和もしくは不飽和の4～8員の単環性含窒素ヘテロ環基(該ヘテロ環基は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、ハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい)、

R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} のアルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接する窒素原子と結合している)、置換されていてもよい4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接する窒素原子と結合している)、 C_{2-6} アルカノイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、又は C_{1-6} アルキルスルホニル基を意味し、

ここにおいて、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基、 C_{2-6} アルカノイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および C_{1-6} アルキルスルホニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは R^{14} および R^{15} は、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および1個の硫黄原子から選択される0～2個のヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の含窒素ヘテロ環基(該ヘテロ環基は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい)を形成しても良く、

($R^{12}-1$)～($R^{12}-4$)は環内の可能な位置に不飽和結合があってもよい)、前記 R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C

10

20

30

40

50

$C_3 - 6$ アルキニル基、置換されていてもよい $C_3 - 8$ シクロアルキル基、置換されていてもよい $C_5 - 8$ シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい 5～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接の窒素原子と結合している）、又は置換されていてもよい 4～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接の窒素原子と結合している）を意味し、

ここにおいて、 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_3 - 6$ アルケニル基、 $C_3 - 6$ アルキニル基、 $C_3 - 8$ シクロアルキル基、 $C_5 - 8$ シクロアルケニル基、5～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および 4～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 $C_1 - 4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 $C_2 - 6$ アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルキル基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ ハロアルキル基、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 $C_2 - 6$ アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは、 R^8 および R^9 、並びに $R^{8'}$ および $R^{9'}$ は、それぞれ独立して、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および 1 個の硫黄原子からなる群から選択される 0～2 個のヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の 4～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の含窒素ヘテロ環基を形成しても良く、ここにおいて、該含窒素ヘテロ環基は置換可能な位置で、 $C_1 - 4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ ハロアルキル基、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されてもよく、

前記 R^{10} 、 $R^{10'}$ 、 R^{11} および $R^{11'}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基、置換されていてもよい $C_2 - 6$ アルケニル基、置換されていてもよい $C_2 - 6$ アルキニル基、置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基、シアノ基、又はオキソ基を意味し、

ここにおいて、 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_2 - 6$ アルケニル基、 $C_2 - 6$ アルキニル基、および $C_1 - 6$ アルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 $C_1 - 4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 $C_2 - 6$ アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは R^{10} および R^{11} 、並びに $R^{10'}$ および $R^{11'}$ は、それぞれ独立して、互いに結合して、置換されていてもよい、1 個の酸素原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の 3～8 員の環を形成し、 R^{10} および R^{11} 、または $R^{10'}$ および $R^{11'}$ が結合している環と共に 2 環あるいはスピロ化合物を形成してもよく、

ここにおいて、該飽和もしくは不飽和の 3～8 員の環は、置換可能な位置で、 $C_1 - 4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ ハロアルキル基、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 $C_2 - 6$ アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

前記 r および r' は、それぞれ独立して、0～3 の整数を意味し、

前記 s および s' は、それぞれ独立して、0～3 の整数を意味し、

前記 t および t' は、それぞれ独立して、1 又は 2 を意味し、

10

20

30

40

50

前記 v は 0 ～ 2 の整数を意味し（但し r および s は同時に 0 ではない）、

V は窒素原子又は $C-R^1$ （ R^1 は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い）を意味し、

W は窒素原子又は $C-R^2$ （ R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い）を意味し、

V が $C-R^1$ を意味する場合、 W は窒素原子を意味し、 V が窒素原子を意味する場合、 W は $C-R^2$ を意味し、

U は炭素原子、又は窒素原子を意味し、

X 、 Y および Z は、それぞれ独立して、酸素原子、窒素原子、硫黄原子および炭素原子からなる群から選択され、 X 、 Y 、 Z のうち少なくともひとつは酸素原子、硫黄原子、又は窒素原子のいずれかを意味し、

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい 5 ～ 9 員の単環性もしくは 7 ～ 10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、又は置換されていてもよい 4 ～ 9 員の単環性もしくは 7 ～ 10 員の 2 環性の飽和ヘ

10

20

30

40

50

テロ環基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、ハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

10

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、

20

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

30

或いは R^3 と R^4 は互いに結合して飽和あるいは不飽和の1個の酸素原子を含んでもよい6～9員の環（該環は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい）を形成してもよく、

R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、

40

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアル

50

キル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い]

で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

V が窒素原子を意味し、W が $C-R^2$ を意味する請求項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R^3 が、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、または置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基である請求項 1～2 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R^4 および R^5 が水素原子であり、 R^2 および R^6 が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、またはシアノ基である請求項 1～3 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

U が炭素原子である請求項 1～4 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

X が窒素原子、Y が酸素原子、Z が窒素原子である請求項 1～5 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

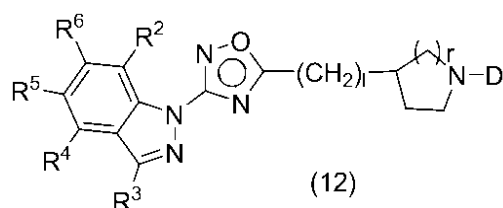
A が (A-1) であり、l が 0 又は 1 である請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

B が (B-2) であり、s が 1 であり、r が 1 又は 2 である請求項 1～7 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

【化 5】



式 (12) で表される請求項 1～8 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

D が水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} 単環性、 C_{7-10} 2 環性もしくは C_{7-12} 3 環性シクロアルキル基である請求項

10

20

30

40

50

1～9のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1】

Dが $-(CH_2)_u-R^{12}$ であり、 R^{12} が式 $(R^{12}-3)$ である請求項 1～9のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

Dが $-(CH_2)_u-R^{12}$ であり、 R^{12} が式 $(R^{12}-1)$ である請求項 1～9のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

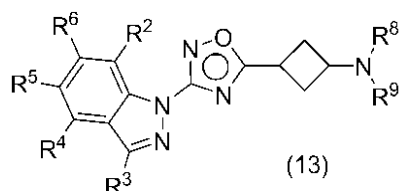
【請求項 1 3】

Aが $(A-3)$ であり、oが0であり、pが0であり、qが1又は3であり、Bが $(B-1)$ である請求項 1～6のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

10

【請求項 1 4】

【化 6】



(13)

式(13)で表される請求項 1～6 および請求項 1 3のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

20

【請求項 1 5】

以下の化合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

(01) 1- {5- [1- (3-メトキシプロピル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール、

(02) 3-エチル-1- {5- [1- (3-メトキシプロピル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -1H-インダゾール、

(03) 3-シクロプロピル-1- {5- [1- (3-メトキシプロピル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -1H-インダゾール、

30

(04) 3-エチル-6-フルオロ-1- {5- [1- (3-メトキシプロピル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -1H-インダゾール、

(05) 3-エチル-7-フルオロ-1- {5- [1- (3-メトキシプロピル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -1H-インダゾール、

(06) 1- {5- [1- (2-メチルプロピル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール、

(07) 1- {5- [1- (ブタン-2-イル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -3-エチル-1H-インダゾール、

(08) 1- {5- [1- (ブタン-2-イル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -3-シクロプロピル-1H-インダゾール、

40

(09) 3-エチル-1- {5- [1- (2-メチルプロピル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -1H-インダゾール、

(10) 1- {5- [1- (シクロプロピルメチル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -3-エチル-1H-インダゾール、

(11) 1- {5- [1- (ブタン-2-イル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -3-シクロブチル-1H-インダゾール、

(12) 3-シクロブチル-1- {5- [1- (2-メチルプロピル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -1H-インダゾール、

(13) 3- (プロパン-2-イル) -1- [5- (1-プロピルピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール]

50

-) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 1H-インダゾール、
- (14) 3-エチル-6-フルオロ-1- (5- {1- [2- (テトラヒドロフラン-2-イル) エチル] ピペリジン-4-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 1H-インダゾール、
- (15) 3-エチル-1- {5- [1- (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 1H-インダゾール、
- (16) 3-エチル-6-フルオロ-1- {5- [1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) ピペリジン-4-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 1H-インダゾール、
- (17) 3-エチル-6-フルオロ-1- (5- {1- [2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エチル] ピペリジン-4-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 1H-インダゾール、
- (18) 3-エチル-6-フルオロ-1- {5- [1- (テトラヒドロフラン-3-イル) ピペリジン-4-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 1H-インダゾール、
- (19) 3-エチル-6-フルオロ-1- {5- [1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 1H-インダゾール、
- (20) メチル 4- ({4- [3- (3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート、
- (21) メチル (2S) - 2- ({4- [3- (3-エチル-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-カルボキシレート、
- (22) 2-フルオロエチル (2S) - 2- ({4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-カルボキシレート、
- (23) 2-フルオロエチル (3S) - 3- ({4- [3- (3-エチル-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-カルボキシレート、
- (24) 1- [3- ({4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) アゼチジン-1-イル] - 2-メトキシエタノン、
- (25) 1- {4- [3- (3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 1, 4'-ビピペリジン-1'-イル} エタノン、
- (26) 1- {4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 1, 4'-ビピペリジン-1'-イル} エタノン、
- (27) メチル 4- [3- (3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート、
- (28) 1- (4- {3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} - 1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) エタノン、
- (29) 1- (4- {3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} - 1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) - 2-ヒドロキシエタノン、
- (30) メチル 4- {3- [3- (3-エチル-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] アゼチジン-1-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート、

(31) 3- {4- [3- (3-エチル-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} プロパン-1-オール、

(32) シス-N-エチル-3- [3- (3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロブタンアミン、

(33) 1- [(3R)-3- ({4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] エタノン、

(34) 1- [(3R)-3- ({4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] -2-メトキシエタノン、

(35) 1- [(3R)-3- ({4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] -2-ヒドロキシエタノン、

(36) 1- {4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] -1, 4'-ビピペリジン-1'-イル} -2-ヒドロキシエタノン、

(37) 1- {4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] -1, 4'-ビピペリジン-1'-イル} -2-メトキシエタノン、

(38) 4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] -1'- (メチルスルホニル) -1, 4'-ビピペリジン、

(39) 1- (4- {3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) -2-メトキシエタノン、

(40) 1- [(3S)-3- ({4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] エタノン、

(41) 1- [(3S)-3- ({4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] -2-メトキシエタノン、

(42) 3-エチル-7-フルオロ-1- [5- (1- { [(3S)-1- (メチルスルホニル) ピロリジン-3-イル] メチル} ピペリジン-4-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -1H-インダゾール、

(43) 3-エチル-7-フルオロ-1- [5- (1- { [(3R)-1- (メチルスルホニル) ピロリジン-3-イル] メチル} ピペリジン-4-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -1H-インダゾール、

(44) 1- [4- ({4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピペリジン-1-イル] -2-ヒドロキシエタノン、

(45) 1- [3- ({4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) アゼチジン-1-イル] -2-ヒドロキシエタノン、

(46) 1- {3- [(4- {3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] アゼチジン-1-イル} -2-メトキシエタノン、

(47) 1- {3- [(4- {3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] アゼチジン-1-イル} エタノン、

(48) メチル 3- [(4- {3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1

10

20

30

40

50

H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] アゼチジン-1-カルボキシレート、

(49) 1-[3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1 H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) アゼチジン-1-イル] エタノン、

(50) 1-{(2R)-2-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1 H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] ピロリジン-1-イル}-2-ヒドロキシエタノン、

(51) 1-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1 H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-3'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-ヒドロキシエタノン、

(52) 1-(3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1 H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} アゼチジン-1-イル) エタノン、

(53) 1-(3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1 H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタノン、

(54) 1-[(3S)-3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1 H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル] エタノン、

(55) 1-[(3S)-3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1 H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(56) 1-[(3R)-3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1 H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(57) 1-[(2S)-2-{ [(3S)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1 H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(58) 1-[(2R)-2-{ [(3S)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1 H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(59) 1-[(3S)-3-{ [(3S)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1 H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(60) 1-[(3R)-3-{ [(3S)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1 H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(61) 1-{4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1 H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル}-2-ヒドロキシエタノン、

(62) 1-{4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1 H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4'-メチル-1, 4'-ビピペリジ

10

20

30

40

50

ン-1'-イル} - 2-メトキシエタノン、

(63) (2S) - 1 - {4 - [3 - (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 4'-メチル-1, 4'-ビペリジン-1'-イル} - 2-ヒドロキシプロパン-1-オン、

(64) 1 - [(3S) - 3 - ({4 - [3 - (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] - 2-ヒドロキシエタノン、

(65) 1 - [(2S) - 2 - ({4 - [3 - (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] - 2-ヒドロキシエタノン、

(66) 1 - {4 - [(3S) - 3 - {[3 - (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] メチル} ピロリジン-1-イル] ピペリジン-1-イル} エタノン、

(67) 1 - {4 - [(3R) - 3 - ({3 - [7-フルオロ-3 - (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] ピペリジン-1-イル} - 2-メトキシエタノン、

(68) 1 - (3 - {[(3R) - 3 - ({3 - [7-フルオロ-3 - (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} アゼチジン-1-イル) - 2-メトキシエタノン、

(69) 1 - [(3S) - 3 - {[(3R) - 3 - ({3 - [7-フルオロ-3 - (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル] - 2-メトキシエタノン、

(70) 1 - [(3R) - 3 - {[(3R) - 3 - ({3 - [7-フルオロ-3 - (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル] - 2-メトキシエタノン、

(71) 1 - {4 - [(3S) - 3 - ({3 - [7-フルオロ-3 - (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] ピペリジン-1-イル} - 2-メトキシエタノン、

(72) 1 - (3 - {[(3S) - 3 - ({3 - [7-フルオロ-3 - (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} アゼチジン-1-イル) - 2-メトキシエタノン、

(73) 1 - [(3S) - 3 - {[(3S) - 3 - ({3 - [7-フルオロ-3 - (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル] - 2-メトキシエタノン、および

(74) 1 - (4 - {3 - [7-フルオロ-3 - (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} - 3'-メチル-1, 4'-ビペリジン-1'-イル) エタノン。

【請求項16】

請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

【請求項17】

請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするセロトニン4受容体作動薬。

【請求項18】

請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効

10

20

30

40

50

成分とするアルツハイマー型認知症治療薬。

【請求項 19】

請求項 1～15 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩の治療上有効な量を、それが必要な患者に投与することを特徴とする、セロトニン 4 受容体が関与する疾患の治療方法。

【請求項 20】

請求項 1～15 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩の治療上有効な量を、それが必要な患者に投与することを特徴とするアルツハイマー型認知症の治療方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、セロトニン 4 受容体（以下、5-HT₄ 受容体と称することもある）に対する作動（アゴニスト）作用、部分作動（パーシャルアゴニスト）作用を有する新規なインダゾール誘導体あるいはピロロピリジン誘導体及びそれを含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

広く臨床で使用されている消化管運動促進薬又は消化管機能改善薬であるメトクロプラミド〔4-アミノ-5-クロロ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-2-メトキシベンズアミド〕の作用メカニズム研究からセロトニン受容体のサブタイプである 5-HT₄ 受容体が見出された（非特許文献 1 を参照）。5-HT₄ 受容体作用薬は、末梢では消化管運動促進作用を有することが知られており、モサプリド、シサプリド（上市後、販売中止）、テガセロドなどが既に上市されている。一方、中枢において 5-HT₄ 受容体作用薬はアセチルコリン遊離亢進作用による認知機能改善作用と、αセクレターゼ活性化による可溶性 APP α 増加に伴う相対的なベータアミロイドタンパク（Aβ）の低下作用を示すことが報告されている（非特許文献 2 を参照）。5-HT₄ 受容体に対する部分作動作用を有する PRX-03140 は、ラットを用いた動物実験において、認知機能改善作用および Aβ 低下作用を示すことが報告されている（非特許文献 1 を参照）。更に PRX-03140 は、AD 患者を対象とした臨床第 2 相試験において認知機能改善効果を示したことが報告された（非特許文献 2 参照）。以上のことから、5-HT₄ 受容体作動薬は、アルツハイマー型認知症 (AD) および神経変性疾患に伴う種々の認知症に対する新規メカニズムの治療薬として期待される。

20

30

超高齢化社会の到来を目前に控え、アルツハイマー型認知症 (AD) の患者数は急速に増加しており、アルツハイマー型認知症の効果的な治療薬の開発が強く望まれている。

インダゾールを有するアミド誘導体が、消化管運動促進薬又は消化管機能改善薬として有用であることが知られている（特許文献 1、特許文献 2 を参照）。

【0003】

しかしながら、インダゾールおよびピロロピリジンの 1 位の窒素原子がオキサジアゾール環などと結合した化合物は報告されていない。

【先行技術文献】

40

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】 米国特許出願公開第 2005197335 号

【特許文献 2】 米国特許出願公開第 2006135764 号

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献 1】 37th SFN Meeting (2007) 発表演題要旨 (Poster 演題番号 745.10/C12)

【非特許文献 2】 International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD) 2008 発表演題要旨, 演題番号 HT-01-

50

07

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明が解決しようとする課題は、アルツハイマー型認知症等の治療薬として有用なセロトニン₄受容体作動薬を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、芳香環部分がインダゾールまたはピロロピリジンであり、芳香環部分とアミン側鎖をつなぐリンカー部としてオキサジアゾール環をはじめとするアミド結合の生物学的等価構造を有する化合物群が5-HT₄受容体に対して優れたアゴニスト活性を示し、アルツハイマー型認知症等の治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。本発明によれば、下記式(1)で表されるインダゾール誘導体およびピロロピリジン誘導体(以下、「本発明の化合物」と称することもある。)が提供される。

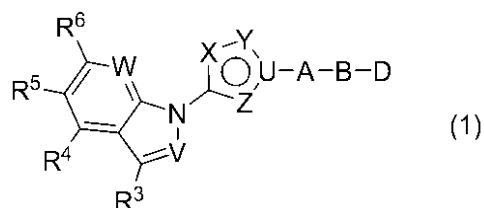
10

【0008】

[項1]

式(1)：

【化1】

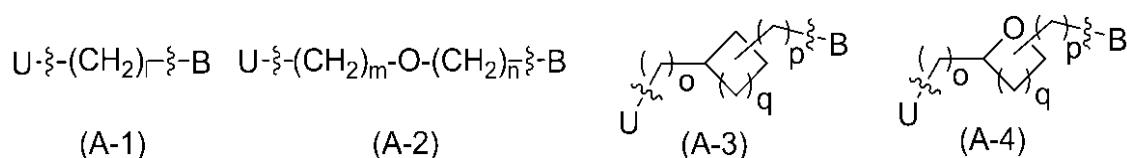


20

[式中、

Aは下記の式(A-1)、式(A-2)、式(A-3)、又は式(A-4)：

【化2】



30

(式中、

lは0～4の整数を意味し、

mは0～2の整数を意味し、

nは0～2の整数を意味し、

oおよびpは、それぞれ独立して、0又は1を意味し、

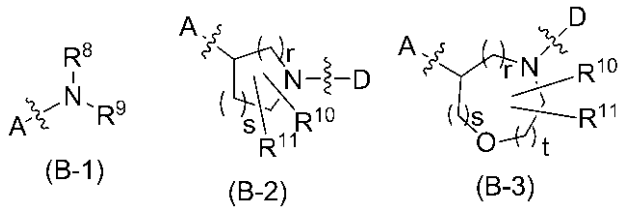
qは0～5の整数を意味し、

(A-1)～(A-4)は、置換可能な位置で、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良い)を意味し、

40

Bは下記の式(B-1)、式(B-2)、又は式(B-3)：

【化 3】



(式中、

(B-2) および (B-3) は環内の可能な位置に不飽和結合があってもよい) を意味し、

R^8 、 R^9 および D はそれぞれ独立して以下の (1) および (2) に含まれる基からなる群から選択される基を意味し、

(1) 水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} 単環性、 C_{7-10} 2 環性もしくは C_{7-12} 3 環性シクロアルキル基、および置換されていてもよい C_{5-8} 単環性もしくは C_{7-10} 2 環性シクロアルケニル基、

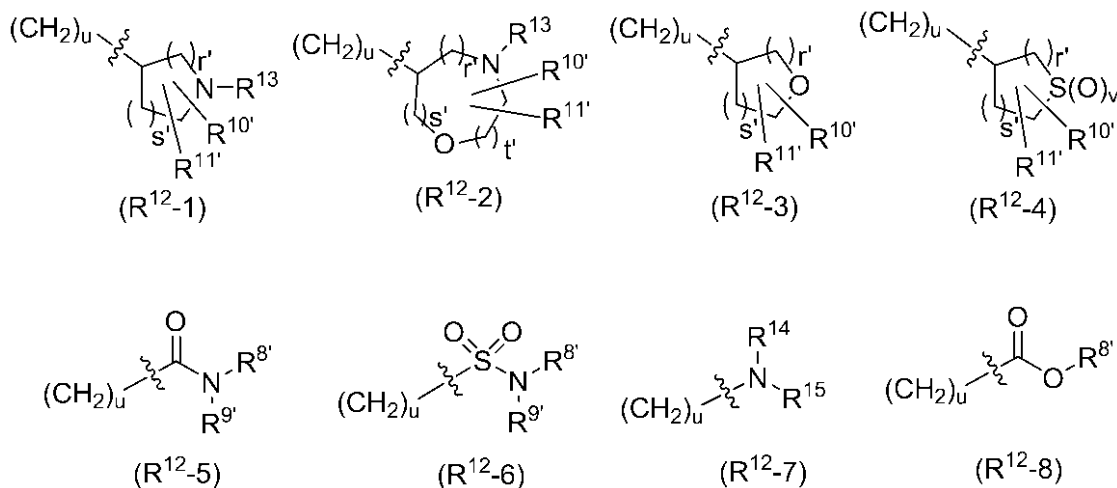
ここにおいて、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} 単環性、 C_{7-10} 2 環性もしくは C_{7-12} 3 環性シクロアルキル基、および C_{5-8} 単環性もしくは C_{7-10} 2 環性シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い；

(2) $-(CH_2)_u-R^{12}$

ここにおいて、 u は 0~4 の整数を意味し、 u が 1~4 の整数を意味する場合のアルキレン鎖は 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、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されてもよく、

R^{12} は下記の式 ($R^{12}-1$)、式 ($R^{12}-2$)、式 ($R^{12}-3$)、式 ($R^{12}-4$)、式 ($R^{12}-5$)、式 ($R^{12}-6$)、式 ($R^{12}-7$)、又は式 ($R^{12}-8$) を意味し、

【化 4】



(式中、

R^{13} は以下の (1) ~ (5) に含まれる基からなる群から選択される基を意味し、

(1) 水素原子、およびホルミル基；

10

20

30

40

50

(2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、および置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、

ここにおいて、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、および C_{5-8} シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い；

(3) $-COR^{16}$ 、 $-CSR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、 $-CO-COR^{16}$ 、 $-COOR^{16}$ 、および $-CO-COOR^{16}$ (R^{16} は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい 5~9 員の単環性もしくは 7~10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基 (結合位置は該ヘテロ環上の炭素原子である)、又は置換されていてもよい 4~9 員の単環性もしくは 7~10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基 (結合位置は該ヘテロ環上の炭素原子である)) を意味し、

ここにおいて、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、5~9 員の単環性もしくは 7~10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および 4~9 員の単環性もしくは 7~10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い)；

(4) $-CONR^{17}-OR^{18}$ (R^{17} および R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基又は C_{3-6} アルキニル基を意味する)；

(5) $-CONR^{19}R^{20}$ 、 $-CSNR^{19}R^{20}$ および $-SO_2NR^{19}R^{20}$ (R^{19} および R^{20} は、それぞれ独立して、水素原子又は前記 R^{16} における任意の基を意味するか、或いは R^{19} および R^{20} は、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1~2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および 1 個の硫黄原子からなる群から選択される 0~2 個のヘテロ原子を含む飽和もしくは不飽和の 4~8 員の単環性含窒素ヘテロ環基 (該ヘテロ環基は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、

R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} のアルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい 5~9 員の単環性もしくは 7~10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基 (当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接する窒素原子と結合している)、置換されていてもよい 4~9 員の単環性もしくは 7~10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基 (当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接する窒素原子と結合している)、 C_{2-6} アルカノイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、又は C_{1-6} アルキルスルホニル基を意味し、

ここにおいて、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、

C₃ - 8 シクロアルキル基、C₅ - 8 シクロアルケニル基、5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基、C₂ - 6 アルカノイル基、C₁ - 6 アルコキシカルボニル基、およびC₁ - 6 アルキルスルホニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、C₁ - 4 アルキル基、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルキル基、C₁ - 4 アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₂ - 6 アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

或いはR^{1 4}およびR^{1 5}は、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および1個の硫黄原子から選択される0～2個のヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の含窒素ヘテロ環基（該ヘテロ環基は、置換可能な位置で、C₁ - 4 アルキル基、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルコキシ基、C₁ - 4 ハロアルキル基、C₁ - 4 ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい）を形成しても良く、

(R^{1 2} - 1) ～ (R^{1 2} - 4) は環内の可能な位置に不飽和結合があってもよい)、前記R⁸ およびR⁹ は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよいC₁ - 6 アルキル基、置換されていてもよいC₃ - 6 アルケニル基、置換されていてもよいC₃ - 6 アルキニル基、置換されていてもよいC₃ - 8 シクロアルキル基、置換されていてもよいC₅ - 8 シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接の窒素原子と結合している）、又は置換されていてもよい4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接の窒素原子と結合している）を意味し、

ここにおいて、C₁ - 6 アルキル基、C₃ - 6 アルケニル基、C₃ - 6 アルキニル基、C₃ - 8 シクロアルキル基、C₅ - 8 シクロアルケニル基、5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、C₁ - 4 アルキル基、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルコキシ基、C₁ - 4 ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、C₂ - 6 アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルキル基、C₁ - 4 アルコキシ基、C₁ - 4 ハロアルキル基、C₁ - 4 ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₂ - 6 アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは、R⁸ およびR⁹、並びにR⁸ およびR⁹ は、それぞれ独立して、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および1個の硫黄原子からなる群から選択される0～2個のヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の含窒素ヘテロ環基を形成しても良く、ここにおいて、該含窒素ヘテロ環基は置換可能な位置で、C₁ - 4 アルキル基、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルコキシ基、C₁ - 4 ハロアルキル基、C₁ - 4 ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されてもよく、

前記R^{1 0}、R^{1 0}、R^{1 1}およびR^{1 1} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロ

10

20

30

40

50

ゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、又はオキソ基を意味し、

ここにおいて、 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、および C_{1-6} アルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは R^{10} および R^{11} 、並びに $R^{10'}$ および $R^{11'}$ は、それぞれ独立して、互いに結合して、置換されていてもよい、1 個の酸素原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の 3～8 員の環を形成し、 R^{10} および R^{11} 、または $R^{10'}$ および $R^{11'}$ が結合している環と共に 2 環あるいはスピロ化合物を形成してもよく、

ここにおいて、該飽和もしくは不飽和の 3～8 員の環は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

前記 r および r' は、それぞれ独立して、0～3 の整数を意味し、

前記 s および s' は、それぞれ独立して、0～3 の整数を意味し、

前記 t および t' は、それぞれ独立して、1 又は 2 を意味し、

前記 v は 0～2 の整数を意味し（但し r および s は同時に 0 ではない）、

V は窒素原子又は $C-R^1$ (R^1 は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い) を意味し、

W は窒素原子又は $C-R^2$ (R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール

10

20

30

40

50

基、アリールオキシ基、 $C_2 - 6$ アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルキル基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ ハロアルキル基、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 $C_2 - 6$ アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い) を意味し、

V が $C - R^1$ を意味する場合、W は窒素原子を意味し、V が窒素原子を意味する場合、W は $C - R^2$ を意味し、

U は炭素原子、又は窒素原子を意味し、

X、Y および Z は、それぞれ独立して、酸素原子、窒素原子、硫黄原子および炭素原子からなる群から選択され、X、Y、Z のうち少なくともひとつは酸素原子、硫黄原子、又は窒素原子のいずれかを意味し、

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基、置換されていてもよい $C_2 - 6$ アルケニル基、置換されていてもよい $C_2 - 6$ アルキニル基、置換されていてもよい $C_3 - 8$ シクロアルキル基、置換されていてもよい $C_5 - 8$ シクロアルケニル基、置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 - 4$ ハロアルキル基、置換されていてもよい $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい 5 ～ 9 員の単環性もしくは 7 ～ 10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、又は置換されていてもよい 4 ～ 9 員の単環性もしくは 7 ～ 10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基を意味し、

ここにおいて、 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_2 - 6$ アルケニル基、 $C_2 - 6$ アルキニル基、 $C_3 - 8$ シクロアルキル基、 $C_5 - 8$ シクロアルケニル基、 $C_1 - 6$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ ハロアルキル基、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基、5 ～ 9 員の単環性もしくは 7 ～ 10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および 4 ～ 9 員の単環性もしくは 7 ～ 10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 $C_1 - 4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ ハロアルキル基、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 $C_2 - 6$ アルカノイル基、フェナシル基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルキル基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ ハロアルキル基、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 $C_2 - 6$ アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基、置換されていてもよい $C_2 - 6$ アルケニル基、置換されていてもよい $C_2 - 6$ アルキニル基、置換されていてもよい $C_3 - 8$ シクロアルキル基、置換されていてもよい $C_5 - 8$ シクロアルケニル基、置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 - 4$ ハロアルキル基、置換されていてもよい $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、

ここにおいて、 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_2 - 6$ アルケニル基、 $C_2 - 6$ アルキニル基、 $C_3 - 8$ シクロアルキル基、 $C_5 - 8$ シクロアルケニル基、 $C_1 - 6$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ ハロアルキル基、および $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 $C_1 - 4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ ハロアルキル基、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 $C_2 - 6$ アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは R^3 と R^4 は互いに結合して飽和あるいは不飽和の1個の酸素原子を含んでもよい6～9員の環（該環は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい）を形成してもよく、

R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良い]

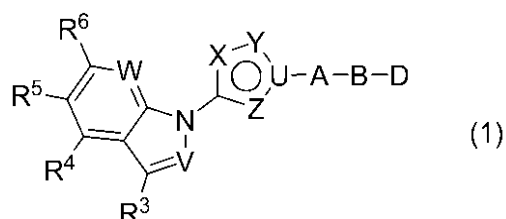
で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0009】

[項2]

式(1)：

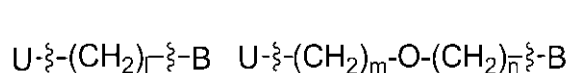
【化5】



[式中、

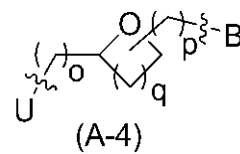
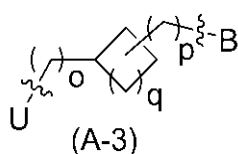
Aは下記の式(A-1)、式(A-2)、式(A-3)、又は式(A-4)：

【化6】



(A-1)

(A-2)



10

20

30

40

50

(式中、

l は 0 ～ 4 の整数を意味し、

m は 0 ～ 2 の整数を意味し、

n は 0 ～ 2 の整数を意味し、

o および p は、それぞれ独立して、0 又は 1 を意味し、

q は 0 ～ 5 の整数を意味し、

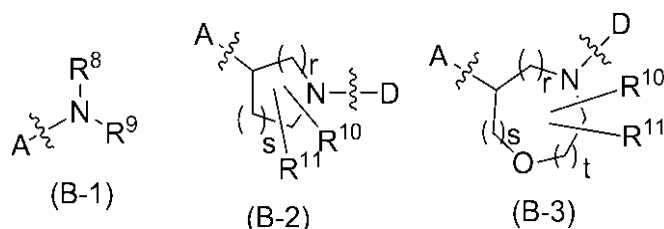
(A-1) ～ (A-4) は、置換可能な位置で、C₁₋₆ アルキル基、C₂₋₆ アルケニル基、C₂₋₆ アルキニル基、ヒドロキシ基、C₁₋₆ アルコキシ基、オキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い)

を意味し、

10

B は下記の式 (B-1)、式 (B-2)、又は式 (B-3) :

【化 7】



20

(式中、

(B-2) および (B-3) は環内の可能な位置に不飽和結合があってもよく、B が式 (B-1) を意味する場合、D は存在しない) を意味し、

D は以下の (1) および (2) に含まれる基からなる群から選択される基を意味し、

(1) 水素原子、置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、置換されていてもよい C₃₋₆ アルケニル基、置換されていてもよい C₃₋₆ アルキニル基、置換されていてもよい C₃₋₈ 単環性、C₇₋₁₀ 2 環性もしくは C₇₋₁₂ 3 環性シクロアルキル基、および置換されていてもよい C₅₋₈ 単環性もしくは C₇₋₁₀ 2 環性シクロアルケニル基、

ここにおいて、C₁₋₆ アルキル基、C₃₋₆ アルケニル基、C₃₋₆ アルキニル基、C₃₋₈ 単環性、C₇₋₁₀ 2 環性もしくは C₇₋₁₂ 3 環性シクロアルキル基、および C₅₋₈ 単環性もしくは C₇₋₁₀ 2 環性シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、C₁₋₄ アルキル基、ヒドロキシ基、C₁₋₄ アルコキシ基、C₁₋₄ ハロアルキル基、C₁₋₄ ハロアルコキシ基、シアノ基、オキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、C₂₋₆ アルカノイル基、フェナシル基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い；

30

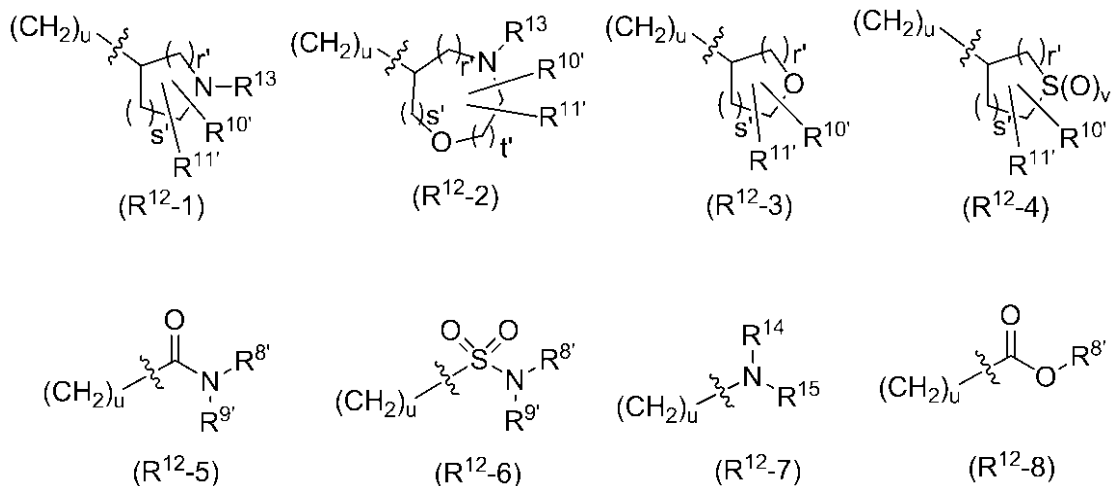
(2) - (CH₂)_u - R¹²

ここにおいて、u は 0 ～ 4 の整数を意味し、u が 1 ～ 4 の整数を意味する場合のアルキレン鎖は C₁₋₆ アルキル基、C₂₋₆ アルケニル基、C₂₋₆ アルキニル基、ヒドロキシ基、C₁₋₆ アルコキシ基、オキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されてもよく、

40

R¹² は下記の式 (R¹²-1)、式 (R¹²-2)、式 (R¹²-3)、式 (R¹²-4)、式 (R¹²-5)、式 (R¹²-6)、式 (R¹²-7)、又は式 (R¹²-8) を意味し、

【化 8】



10

(式中、

R¹³ は以下の (1) ~ (5) に含まれる基からなる群から選択される基を意味し、

(1) 水素原子、およびホルミル基；

(2) 置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、置換されていてもよい C₃ - 6 アルケニル基、置換されていてもよい C₃ - 6 アルキニル基、置換されていてもよい C₃ - 8 シクロアルキル基、および置換されていてもよい C₅ - 8 シクロアルケニル基、

20

ここにおいて、C₁ - 6 アルキル基、C₃ - 6 アルケニル基、C₃ - 6 アルキニル基、C₃ - 8 シクロアルキル基、および C₅ - 8 シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、C₁ - 4 アルキル基、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルコキシ基、C₁ - 4 ハロアルキル基、C₁ - 4 ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い；

(3) -COR¹⁶、-CSR¹⁶、-SO₂R¹⁶、-CO-COR¹⁶、-COOR¹⁶、および -CO-COOR¹⁶ (R¹⁶ は置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、置換されていてもよい C₃ - 6 アルケニル基、置換されていてもよい C₃ - 6 アルキニル基、置換されていてもよい C₃ - 8 シクロアルキル基、置換されていてもよい C₅ - 8 シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい 5 ~ 9 員の単環性もしくは 7 ~ 10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基 (結合位置は該ヘテロ環上の炭素原子である)、又は置換されていてもよい 4 ~ 9 員の単環性もしくは 7 ~ 10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基 (結合位置は該ヘテロ環上の炭素原子である)) を意味し、

30

ここにおいて、C₁ - 6 アルキル基、C₃ - 6 アルケニル基、C₃ - 6 アルキニル基、C₃ - 8 シクロアルキル基、C₅ - 8 シクロアルケニル基、5 ~ 9 員の単環性もしくは 7 ~ 10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および 4 ~ 9 員の単環性もしくは 7 ~ 10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、C₁ - 4 アルキル基、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルコキシ基、C₁ - 4 ハロアルキル基、C₁ - 4 ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

40

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルキル基、C₁ - 4 アルコキシ基、C₁ - 4 ハロアルキル基、C₁ - 4 ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₂ - 6 アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い)；

(4) -CONR¹⁷-OR¹⁸ (R¹⁷ および R¹⁸ はそれぞれ独立して、水素原子、C₁ - 6 アルキル基、C₃ - 6 アルケニル基又は C₃ - 6 アルキニル基を意味する)；

(5) -CONR¹⁹R²⁰、-CSNR¹⁹R²⁰ および -SO₂NR¹⁹R²⁰ (R

50

R^{19} および R^{20} は、それぞれ独立して、水素原子又は前記 R^{16} における任意の基を意味するか、或いは R^{19} および R^{20} は、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および1個の硫黄原子からなる群から選択される0～2個のヘテロ原子を含む飽和もしくは不飽和の4～8員の単環性含窒素ヘテロ環基（該ヘテロ環基は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、ハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい）、

R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} のアルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接する窒素原子と結合している）、置換されていてもよい4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接する窒素原子と結合している）、 C_{2-6} アルカノイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、又は C_{1-6} アルキルスルホニル基を意味し、

ここにおいて、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基、 C_{2-6} アルカノイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および C_{1-6} アルキルスルホニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは R^{14} および R^{15} は、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および1個の硫黄原子から選択される0～2個のヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の含窒素ヘテロ環基（該ヘテロ環基は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい）を形成しても良く、

$(R^{12} - 1) \sim (R^{12} - 4)$ は環内の可能な位置に不飽和結合があってもよい）、前記 R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 および $R^{9'}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接の窒素原子と結合している）、又は置換されていてもよい4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接の窒素原子と結合している）を意味し、

ここにおいて、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4}

アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは、 R^8 および R^9 、並びに $R^{8'}$ および $R^{9'}$ は、それぞれ独立して、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および1個の硫黄原子からなる群から選択される0～2個のヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の含窒素ヘテロ環基を形成しても良く、
 ここにおいて、該含窒素ヘテロ環基は置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されてもよく、

前記 R^{10} 、 $R^{10'}$ 、 R^{11} および $R^{11'}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、又はオキソ基を意味し、

ここにおいて、 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、および C_{1-6} アルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは R^{10} および R^{11} 、並びに $R^{10'}$ および $R^{11'}$ は、それぞれ独立して、互いに結合して、置換されていてもよい、1個の酸素原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の3～8員の環を形成し、 R^{10} および R^{11} が結合している環と共に2環あるいはスピロ化合物を形成してもよく、

ここにおいて、該飽和もしくは不飽和の3～8員の環は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

前記 r および r' は、それぞれ独立して、0～3の整数を意味し、

前記 s および s' は、それぞれ独立して、0～3の整数を意味し、

前記 t および t' は、それぞれ独立して、1又は2を意味し、

前記 v は0～2の整数を意味し（但し r および s は同時に0ではない）、

V は窒素原子又は $C-R^1$ （ R^1 は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子

10

20

30

40

50

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い) を意味し、

W は窒素原子又は $C-R^2$ (R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い) を意味し、

V が $C-R^1$ を意味する場合、W は窒素原子を意味し、V が窒素原子を意味する場合、W は $C-R^2$ を意味し、

U は炭素原子、又は窒素原子を意味し、

X、Y および Z は、それぞれ独立して、酸素原子、窒素原子、硫黄原子および炭素原子からなる群から選択され、X、Y、Z のうち少なくともひとつは酸素原子、硫黄原子、又は窒素原子のいずれかを意味し、

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい 5~9 員の単環性もしくは 7~10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、又は置換されていてもよい 4~9 員の単環性もしくは 7~10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、5~9 員の単環性もしくは 7~10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および 4~9 員の単環性もしくは 7~10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロ

ゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは R^3 と R^4 は互いに結合して飽和あるいは不飽和の1個の酸素原子を含んでもよい6～9員の環（該環は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい）を形成してもよく、

R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良い]

で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0010】

[項3]

10

20

30

40

50

(A-1)～(A-4)が、置換可能な位置で、C₁～C₆アルキル基、C₂～C₆アルケニル基、C₂～C₆アルキニル基、ヒドロキシ基、C₁～C₆アルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良い、項2に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0011】

[項4]

Vが窒素原子を意味し、WがC-R²を意味する項1～3のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0012】

[項5]

R³が、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁～C₆アルキル基、置換されていてもよいC₂～C₆アルケニル基、置換されていてもよいC₂～C₆アルキニル基、置換されていてもよいC₃～C₈シクロアルキル基、または置換されていてもよいC₅～C₈シクロアルケニル基である項1～4のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0013】

[項6]

R⁴およびR⁵が水素原子であり、R²およびR⁶が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁～C₆アルキル基、置換されていてもよいC₁～C₆アルコキシ基、置換されていてもよいC₁～C₄ハロアルキル基、置換されていてもよいC₁～C₄ハロアルコキシ基、またはシアノ基である項1～5のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0014】

[項7]

Uが炭素原子である項1～6のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0015】

[項8]

Xが窒素原子、Yが酸素原子、Zが窒素原子である項1～7のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0016】

[項9]

Aが(A-1)であり、lが0又は1である項1～8のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0017】

[項10]

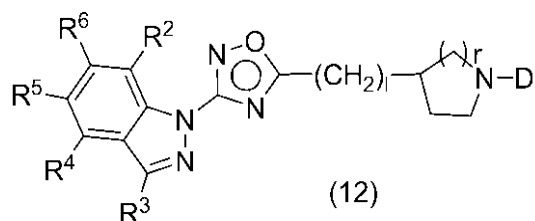
Bが(B-2)であり、sが1であり、rが1又は2である項1～9のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0018】

[項11]

式(12)：

【化9】



で表される項1～10のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【 0 0 1 9 】

[項 1 2]

Dが水素原子、置換されていてもよいC₁ - 6 アルキル基、置換されていてもよいC₃ - 8 単環性、C₇ - 10 2環性もしくはC₇ - 12 3環性シクロアルキル基である項1 ~ 11のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【 0 0 2 0 】

[項 1 3]

Dが-(CH₂)_u-R^{1 2}であり、R^{1 2}が式(R^{1 2}-3)である項1 ~ 11のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【 0 0 2 1 】

[項 1 4]

Dが-(CH₂)_u-R^{1 2}であり、R^{1 2}が式(R^{1 2}-1)である項1 ~ 11のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【 0 0 2 2 】

[項 1 5]

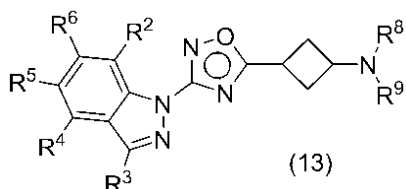
Aが(A-3)であり、oが0であり、pが0であり、qが1又は3であり、Bが(B-1)である項1 ~ 8のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【 0 0 2 3 】

[項 1 6]

式(13) :

【 化 1 0 】



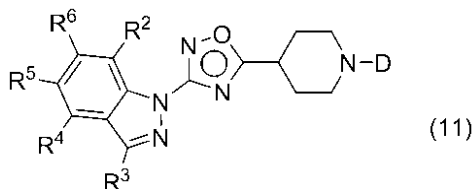
で表される項1 ~ 8および15のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【 0 0 2 4 】

[項 1 7]

式(11) :

【 化 1 1 】



で表される項1 ~ 11および14のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【 0 0 2 5 】

[項 1 8]

以下の化合物からなる群から選択される、項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩 :

(01) 1 - { 5 - [1 - (3 - メトキシプロピル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール、

10

20

30

40

50

- (02) 3-エチル-1-{5-[1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール、
- (03) 3-シクロプロピル-1-{5-[1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール、
- (04) 3-エチル-6-フルオロ-1-{5-[1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール、
- (05) 3-エチル-7-フルオロ-1-{5-[1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール、
- (06) 1-{5-[1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール、
- (07) 1-{5-[1-(ブタン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-3-エチル-1H-インダゾール、
- (08) 1-{5-[1-(ブタン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-3-シクロプロピル-1H-インダゾール、
- (09) 3-エチル-1-{5-[1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール、
- (10) 1-{5-[1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-3-エチル-1H-インダゾール、
- (11) 1-{5-[1-(ブタン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-3-シクロブチル-1H-インダゾール、
- (12) 3-シクロブチル-1-{5-[1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール、
- (13) 3-(プロパン-2-イル)-1-[5-(1-プロピルピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール、
- (14) 3-エチル-6-フルオロ-1-(5-{1-[2-(テトラヒドロフラン-2-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール、
- (15) 3-エチル-1-{5-[1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール、
- (16) 3-エチル-6-フルオロ-1-{5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール、
- (17) 3-エチル-6-フルオロ-1-(5-{1-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール、
- (18) 3-エチル-6-フルオロ-1-{5-[1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール、
- (19) 3-エチル-6-フルオロ-1-{5-[1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール、
- (20) メチル 4-({4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート、
- (21) メチル (2S)-2-({4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート、
- (22) 2-フルオロエチル (2S)-2-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート、
- (23) 2-フルオロエチル (3S)-3-({4-[3-(3-エチル-1H-イン

10

20

30

40

50

ダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-カルボキシレート、

(24) 1-[3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) アゼチジン-1-イル]-2-メトキシエタノン、

(25) 1-{4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル} エタノン、

(26) 1-{4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル} エタノン、

(27) メチル 4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート、

(28) 1-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) エタノン、

(29) 1-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-ヒドロキシエタノン、

(30) メチル 4-{3-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] アゼチジン-1-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート、

(31) 3-{4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} プロパン-1-オール、

(32) シス-N-エチル-3-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロブタンアミン、

(33) 1-[(3R)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] エタノン、

(34) 1-[(3R)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル]-2-メトキシエタノン、

(35) 1-[(3R)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(36) 1-{4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル}-2-ヒドロキシエタノン、

(37) 1-{4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル}-2-メトキシエタノン、

(38) 4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1'-(メチルスルホニル)-1, 4'-ビピペリジン、

(39) 1-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-メトキシエタノン、

(40) 1-[(3S)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イ

10

20

30

40

50

ル} メチル) ピロリジン-1-イル] エタノン、

(41) 1-[(3S)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル]-2-メトキシエタノン、

(42) 3-エチル-7-フルオロ-1-[5-(1-{ [(3S)-1-(メチルスルホニル) ピロリジン-3-イル] メチル} ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール、

(43) 3-エチル-7-フルオロ-1-[5-(1-{ [(3R)-1-(メチルスルホニル) ピロリジン-3-イル] メチル} ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール、

(44) 1-[4-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピペリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(45) 1-[3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) アゼチジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(46) 1-{3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] アゼチジン-1-イル}-2-メトキシエタノン、

(47) 1-{3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] アゼチジン-1-イル} エタノン、

(48) メチル 3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] アゼチジン-1-カルボキシレート、

(49) 1-[3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) アゼチジン-1-イル] エタノン、

(50) 1-{ (2R)-2-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] ピロリジン-1-イル}-2-ヒドロキシエタノン、

(51) 1-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-3'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-ヒドロキシエタノン、

(52) 1-(3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} アゼチジン-1-イル) エタノン、

(53) 1-(3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタノン、

(54) 1-[(3S)-3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル] エタノン、

(55) 1-[(3S)-3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(56) 1-[(3R)-3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-

10

20

30

40

50

5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]メチル}ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(57) 1-[(2S)-2-{ [(3S)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]メチル}ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(58) 1-[(2R)-2-{ [(3S)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]メチル}ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(59) 1-[(3S)-3-{ [(3S)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]メチル}ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(60) 1-[(3R)-3-{ [(3S)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]メチル}ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(61) 1-{ 4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル}-2-ヒドロキシエタノン、

(62) 1-{ 4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル}-2-メトキシエタノン、

(63) (2S)-1-{ 4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル}-2-ヒドロキシプロパン-1-オン、

(64) 1-[(3S)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(65) 1-[(2S)-2-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(66) 1-{ 4-[(3S)-3-{ [3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]メチル}ピロリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}エタノン、

(67) 1-{ 4-[(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-2-メトキシエタノン、

(68) 1-(3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]メチル}アゼチジン-1-イル)-2-メトキシエタノン、

(69) 1-[(3S)-3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]メチル}ピロリジン-1-イル]-2-メトキシエタノン、

(70) 1-[(3R)-3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]メチル}ピロリジン-1-イル]-2-メト

10

20

30

40

50

キシエタノン、

(71) 1- {4- [(3S) - 3- ({3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] ピペリジン-1-イル} - 2-メトキシエタノン、

(72) 1- (3- { [(3S) - 3- ({3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} アゼチジン-1-イル) - 2-メトキシエタノン、

(73) 1- [(3S) - 3- { [(3S) - 3- ({3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル] - 2-メトキシエタノン、および

(74) 1- (4- {3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} - 3'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) エタノン。

【0026】

[項19]

項1～18のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

【0027】

[項20]

項1～18のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするセロトニン4受容体作動薬。

【0028】

[項21]

項1～18のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするアルツハイマー型認知症治療薬。

【0029】

[項22]

項1～18のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩の治療上有効な量を、それが必要な患者に投与することを特徴とする、セロトニン4受容体が関与する疾患の治療方法。

【0030】

[項23]

項1～18のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩の治療上有効な量を、それが必要な患者に投与することを特徴とするアルツハイマー型認知症の治療方法。

【発明の効果】

【0031】

本発明は、セロトニン4受容体（以下、5-HT₄受容体と称することもある）に対する作動（アゴニスト）作用、部分作動（パーシャルアゴニスト）作用を有する化合物を提供できるので、セロトニン4受容体が関与する疾患又は症状の治療剤又は予防剤を提供することができる。セロトニン4受容体の関与が示唆されている疾患又は症状としては、以下の(i)～(v)が挙げられる：

(i) アルツハイマー型認知症、レビー小体認知症、血管性認知症、うつ病、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、記憶障害、不安、統合失調症などの精神神経系疾患；

(ii) 過敏性腸症候群、弛緩性便秘、常習性便秘、慢性便秘、モルヒネや抗精神病薬等の薬剤誘発による便秘、パーキンソン氏病に伴う便秘、多発性硬化症に伴う便秘、糖尿病に伴う便秘、又は造影剤による便秘もしくは排便障害（内視鏡検査或いはバリウム腸注X線検査時の前処置として）等の消化器系の疾患；

10

20

30

40

50

(iii) 機能性ディスペプシア、急性・慢性胃炎、逆流性食道炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃神経症、術後の麻痺性イレウス、老人性イレウス、非びらん性胃食道逆流症、N S A I D潰瘍、糖尿病性胃不全麻痺、胃切除後症候群、又は偽性腸閉塞等の消化器系の疾患；
(iv) 上記(ii)及び(iii)に記載の消化器系疾患、強皮症、糖尿病、食道・胆道系疾患における食欲不振、悪心、嘔吐、腹部膨満感、上腹部不快感、腹痛、胸やけ、又は暖気等の消化器系の症状；

(v) 尿路閉塞、又は前立腺肥大などによる排尿障害を伴う泌尿器系疾患。

また、本発明の化合物は、優れた5-HT₄受容体作動性および脳移行性を示すことから、特に上記(i)に記載されたアルツハイマー型認知症等の精神神経系疾患の治療剤又は予防剤として有用である。

10

【発明を実施するための形態】

【0032】

以下に、本発明をさらに詳細に説明する。

なお、本明細書において、「置換されていてもよい」もしくは「置換されている」で定義される基における置換基の数は、特に限定がない場合であっても、置換可能であれば特に制限はなく、1または複数である。また、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分または置換基である場合にも該当する。

【0033】

本明細書における用語を以下に説明する。

【0034】

20

「C₁₋₆アルキル基」としては、炭素数1～6の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基が挙げられ、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基およびヘキシル基などが挙げられる。好ましくはC₁₋₄アルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基が挙げられる。

【0035】

「C₂₋₆アルケニル基」としては、炭素数2～6の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル基が挙げられ、1～2個の二重結合を含むアルケニル基が挙げられる。具体的には、エテニル基、1-プロペニル基、1-メチルビニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、2-メチル-1-ペンテニル基、2-プロピル-2-プロペニル基、1-エチル-2-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-3-メチル-3-ブテニル基、4-メチル-4-ペンテニル基、1, 3-ブタジエニル基、1, 5-ヘキサジエニル基等が挙げられる。好ましくはエテニル基、1-プロペニル基、1-メチルビニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基が挙げられる。

30

40

【0036】

「C₂₋₆アルキニル基」としては、炭素数2～6の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル基が挙げられ、1～2個の三重結合、より好ましくは1個の三重結合を含むアルキニル基が挙げられる。具体的には、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、3-ブチニル基、2-ブチニル基、1-ペンチニル基、1-エチル-2-プロピニル基、4-ペンチニル基、3-ペンチニル基、2-ペンチニル基、1-メチル-2-ブチニル基、1-ヘキシニル基、2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基等が挙げられる。好ましくはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、3-ブチニル基、2-ブチニル基、1-ペンチニル基、1-エチル-2-プロ

50

ビニル基、4-ペンチニル基、3-ペンチニル基、2-ペンチニル基、1-メチル-2-ブチニル基が挙げられる。

【0037】

「C₁ - 6 アルコキシ基」としては、炭素数1～6の直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基が挙げられ、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基およびヘキシルオキシ基などが挙げられる。好ましくは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基が挙げられる。

【0038】

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられる。好ましくはフッ素原子、塩素原子、さらに好ましくはフッ素原子が挙げられる。

【0039】

「C₃ - 6 アルケニル基」としては、炭素数3～6の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル基が挙げられ、1～2個の二重結合を含むアルケニル基が挙げられる。具体的には、1-プロペニル基、1-メチルビニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、2-メチル-1-ペンテニル基、2-プロピル-2-プロペニル基、1-エチル-2-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-3-メチル-3-ブテニル基、4-メチル-4-ペンテニル基、1, 3-ブタジエニル基、1, 5-ヘキサジエニル基等が挙げられる。好ましくは1-プロペニル基、1-メチルビニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基が挙げられる。

【0040】

「C₃ - 6 アルキニル基」としては、炭素数3～6の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル基が挙げられ、1～2個の三重結合、より好ましくは1個の三重結合を含むアルキニル基が挙げられる。具体的には、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、3-ブチニル基、2-ブチニル基、1-ペンチニル基、1-エチル-2-プロピニル基、4-ペンチニル基、3-ペンチニル基、2-ペンチニル基、1-メチル-2-ブチニル基、1-ヘキシニル基、2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基等が挙げられる。好ましくは1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、3-ブチニル基、2-ブチニル基、1-ペンチニル基、1-エチル-2-プロピニル基、4-ペンチニル基、3-ペンチニル基、2-ペンチニル基、1-メチル-2-ブチニル基が挙げられる。

【0041】

「C₃ - 8 シクロアルキル基」としては、3～8員のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

【0042】

「C₅ - 8 シクロアルケニル基」としては、5～8員のシクロアルケニル基が挙げられ、具体的には1-シクロペンテニル基、3-シクロペンテニル基、4-シクロペンテニル基、1-シクロヘキセニル基、3-シクロヘキセニル基、4-シクロヘキセニル基、1-シクロヘプテニル基、3-シクロヘプテニル基、4-シクロヘプテニル基、5-シクロヘプテニル基、1-シクロオクテニル基、3-シクロオクテニル基、4-シクロオクテニル

10

20

30

40

50

基、5-シクロオクテニル基等が挙げられる。好ましくは1-シクロペンテニル基、3-シクロペンテニル基、4-シクロペンテニル基、1-シクロヘキセニル基、3-シクロヘキセニル基、4-シクロヘキセニル基が挙げられる。

【0043】

「アリール基」としては、6～10員の単環性もしくは2環性のアリール基が挙げられ、具体的にはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等が挙げられる。

【0044】

「ヘテロアリール基」としては、1～3個の窒素原子、1個の酸素原子及び1個の硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～10員の単環性もしくは2環性のヘテロアリール基が挙げられる。単環性のヘテロアリール基として具体的には、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基等が挙げられる。好ましくはピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基が挙げられる。

2環性のヘテロアリール基として、インドリル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、キノリニル基、ベンゾイソキサゾリル基等が挙げられる。ヘテロアリール基の結合位置は、化学的に安定であれば特に限定は無く、任意の炭素原子上もしくは窒素原子上で結合してよい。好ましくはインドリル基、キノリニル基が挙げられる。

【0045】

「5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基」としては、1～3個の窒素原子、1個の酸素原子及び1個の硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基が挙げられる。単環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基としては、1個の二重結合を含む5員または1個もしくは2個の二重結合を含む6もしくは7員の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基が挙げられ、具体的には、ピロリニル基又は2, 5-ジヒドロフリル基等が挙げられる。

2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基としては、2環性のヘテロアリール基の1個もしくは複数の二重結合が単結合に置換されることによって得られる7～10員の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基が挙げられ、具体的には、2, 3-ジヒドロベンゾフリル基、2, 3-ジヒドロベンゾチエニル基等が挙げられる。

非芳香族性の不飽和ヘテロ環基の結合位置は、化学的に安定であれば特に限定は無く、任意の炭素原子上もしくは窒素原子上で結合してよい。

【0046】

「4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基」としては、1～4個の窒素原子、1個の酸素原子及び1個の硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基が挙げられる。単環性の飽和ヘテロ環基としては、具体的には、アゼチジニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、テトラヒドロピラニル基、ヘキサヒドロアゼピニル基、1, 4-ヘキサヒドロオキサゼピニル基および1, 4-ヘキサヒドロジアゼピニル基等が挙げられる。好ましくはアゼチジニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフリル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、テトラヒドロピラニル基が挙げられる。2環性の飽和ヘテロ環基としては、7～10員の飽和ヘテロ環基が挙げられ、具体的には、キヌクリジニル基等が挙げられる。

当該飽和ヘテロ環基上の任意の炭素原子はオキシ基で置換されていてもよく、オキシ基で置換された飽和ヘテロ環基として、具体的には、2-オキソピロリジニル基、2-オキソテトラヒドロフリル基等が挙げられる。

飽和ヘテロ環基の結合位置は、化学的に安定であれば特に限定は無く、任意の炭素原子上もしくは窒素原子上で結合してよい。

【0047】

「C₁ - 4 アルキル基」としては、炭素数1～4の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基が挙げられ、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などが挙げられる。好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が挙げられる。

【0048】

「C₁ - 4 アルコキシ基」としては、炭素数1～4の直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基が挙げられ、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基などが挙げられる。好ましくはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、tert-ブトキシ基が挙げられる。

10

【0049】

「C₁ - 4 ハロアルコキシ基」としては、炭素数1～4の同一もしくは異なる1～5個のハロゲン原子で置換されたアルコキシ基が挙げられ、具体的にはフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2, 2-ジフルオロエトキシ基等が挙げられる。好ましくはトリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基が挙げられる。

【0050】

「C₁ - 4 ハロアルキル基」としては、炭素数1～4の同一もしくは異なる1～5個のハロゲン原子で置換されたアルキル基が挙げられ、具体的にはフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、4-フルオロブチル基等が挙げられる。好ましくはフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基が挙げられる。

20

【0051】

「アリールオキシ基」としては、炭素数6～10のアリールオキシ基が挙げられ、その具体例としては、フェノキシ基、ナフトキシ基などが挙げられる。

【0052】

「C₂ - 6 アルカノイル基」としては、炭素数2～6の直鎖状又は分枝鎖状のアルカノイル基が挙げられ、具体的には、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、2-メチルプロパノイル基、ペンタノイル基、3-メチルブタノイル基、2-メチルブタノイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。好ましくはアセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、2-メチルプロパノイル基が挙げられる。

30

【0053】

「置換されてもよいアミノ基」としては、例えば、アミノ、モノーもしくはジー置換されたアミノ、4員～7員環の環状アミノが挙げられる。「モノーもしくはジー置換されたアミノ」の置換基としては、例えば、「C₁ - 6 アルキル」、「C₃ - 7 シクロアルキル」、「C₃ - 7 シクロアルキル C₁ - 4 アルキル」等が挙げられる。

「モノー置換されたアミノ」の具体例としては、例えば、「モノー C₁ - 6 アルキルアミノ」（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、1-メチルエチルアミノ、ブチルアミノ、2-メチルプロピルアミノ、1-メチルプロピルアミノ、1, 1-ジメチルエチルアミノ等）、

40

「C₃ - 7 シクロアルキルアミノ」（例えば、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロヘプチルアミノ等）、

「(C₃ - 7 シクロアルキル C₁ - 4 アルキル)アミノ」（例えば、シクロプロピルメチルアミノ、シクロブチルメチルアミノ、シクロペンチルメチルアミノ、シクロヘキシルメチルアミノ、シクロヘプチルメチルアミノ等）、

「ジー置換されたアミノ」の具体例としては、例えば、「ジ- C₁ - 6 アルキルアミノ」（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジ-1-メチルエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジ-2-メチルプロピルアミノ、ジ-1-メチルプロピルアミノ、ジ-1, 1-ジメチルエチルアミノ等）、

50

「N-(C₁-₆アルキル)-N-(C₃-₇シクロアルキル)アミノ」(例えば、メチルシクロプロピルアミノ、メチルシクロブチルアミノ、メチルシクロペンチルアミノ、メチルシクロヘキシルアミノ、メチルシクロヘプチルアミノ等)、

「4員～7員の環状アミノ基」としては窒素原子に加え、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を0～2個有する4員～7員の単環式環状アミノ基が挙げられる。該基は、環を構成する窒素原子が、「基」の結合手となる。具体例としては、例えば、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペラジノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、アゼパノまたはオキソアゼパノ等が挙げられる。好ましくはアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジ-1-メチルエチルアミノ、メチルシクロプロピルアミノ、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペラジノ、ピペリジノ、モルホリノが挙げられ、さらに好ましくはアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノが挙げられる。

10

【0054】

「隣接する窒素原子に加え、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および1個の硫黄原子からなる群から選択される0～2個のヘテロ原子を含む飽和もしくは不飽和の4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の含窒素ヘテロ環基」として具体的には、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ヘキサヒドロアゼピニル基、1, 4-ヘキサヒドロオキサゼピニル基、1, 4-ヘキサヒドロジアゼピニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニル基、3, 4-ジヒドロベンゾ-1, 4-オキサジニル基、3, 4-ジヒドロベンゾ-1, 4-チアジニル基、3-アザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタニル基、オクタヒドロイソインドリル基、オクタヒドロインドリル基、デカヒドロキノリニル基、デカヒドロイソキノリニル基、デカヒドロキノキサリニル基、オクタヒドロベンゾ-1, 4-オキサジニル基、オクタヒドロベンゾ-1, 4-チアジニル基等が挙げられる。好ましくは、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、ヘキサヒドロアゼピニル基、1, 4-ヘキサヒドロオキサゼピニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル基、3, 4-ジヒドロベンゾ-1, 4-オキサジニル基が挙げられる。さらに好ましくはピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基が挙げられる。

20

30

【0055】

「1個の酸素原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の3～8員の環」として具体的には、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環、オキセタン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、オキセパン環、ベンゼン環等が挙げられ、好ましくはシクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環が挙げられる。

「上記環が、R¹⁰およびR¹¹またはR^{10'}およびR^{11'}が結合している環と共に形成する2環あるいはスピロ化合物」としては、具体的には、インドリン、イソインドリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、3-アザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン、7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、6-アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン、2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、3-アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン、8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、2-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、オクタヒドロイソインドリン、オクタヒドロインドリン、デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール、2-オキサ-7-アザスピロ[3. 5]ノナン、2-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン等が挙げられる。好ましくはインドリン、イソインドリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、3-アザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン、7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、6

40

50

ーアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタンが挙げられる。さらに好ましくは7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタンが挙げられる。

【0056】

「C₃ - 8 単環性、C₇ - 10 2 環性もしくは C₇ - 12 3 環性シクロアルキル基」としては、それぞれ 3 ~ 8 員の単環性シクロアルキル基、7 ~ 10 員の 2 環性シクロアルキル基、7 ~ 12 員の 3 環性シクロアルキル基が挙げられる。単環性シクロアルキル基として具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

2 環性シクロアルキル基として具体的には、オクタヒドロペンタレニル基、オクタヒドロ-1H-インデニル基、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル基、ビシクロ [2. 2. 2] オクチル基、ビシクロ [4. 2. 0] オクチル基、デカヒドロナフタレニル基等が挙げられる。好ましくはビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル基、ビシクロ [2. 2. 2] オクチル基が挙げられる。

3 環性シクロアルキル基として具体的には、アダマンチル基等が挙げられる。

【0057】

「C₅ - 8 単環性もしくは C₇ - 10 2 環性シクロアルケニル基」としては、それぞれ 5 ~ 8 員の単環性シクロアルケニル基、7 ~ 10 員の 2 環性シクロアルケニル基が挙げられる。単環性シクロアルケニル基として具体的には、1-シクロペンテニル基、3-シクロペンテニル基、4-シクロペンテニル基、1-シクロヘキセニル基、3-シクロヘキセニル基、4-シクロヘキセニル基、1-シクロヘプテニル基、3-シクロヘプテニル基、4-シクロヘプテニル基、5-シクロヘプテニル基、1-シクロオクテニル基、3-シクロオクテニル基、4-シクロオクテニル基、5-シクロオクテニル基等が挙げられる。好ましくは1-シクロペンテニル基、3-シクロペンテニル基、4-シクロペンテニル基、1-シクロヘキセニル基、3-シクロヘキセニル基、4-シクロヘキセニル基が挙げられる。

2 環性シクロアルケニル基として具体的には、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-エニル基、ビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-エニル基等が挙げられる。

【0058】

「隣接する窒素原子に加え、1 ~ 2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および 1 個の硫黄原子からなる群から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を含む飽和もしくは不飽和の 4 ~ 8 員の単環性含窒素ヘテロ環基」としては、具体的には飽和単環性含窒素ヘテロ環基はアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ヘキサヒドロアゼピニル基、1, 4-ヘキサヒドロオキサゼピニル基等が挙げられる。好ましくはアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基が挙げられる。

不飽和単環性含窒素ヘテロ環基としては、具体的にはピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジル基、2, 5-ジヒドロ-1H-ピロリル基等が挙げられる。

【0059】

「C₁ - 6 アルコキシカルボニル基」としては、炭素数 1 ~ 6 の直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基を有するカルボニル基が挙げられ、具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基およびヘキシルオキシカルボニル基などが挙げられる。好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカ

10

20

30

40

50

ルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基が挙げられる。

【0060】

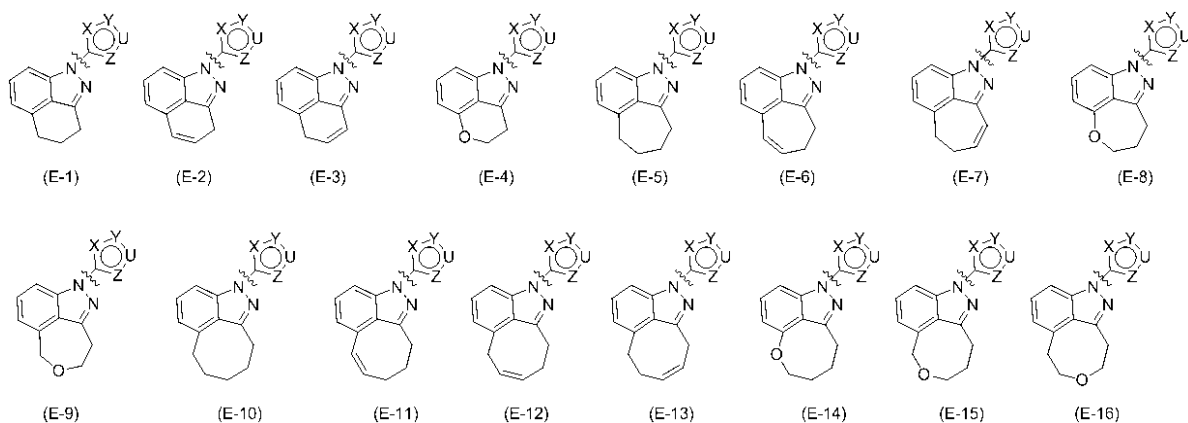
「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」としては、炭素数1～6の直鎖状又は分枝鎖状のアルキルスルホニル基が挙げられ、具体的には、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基およびヘキシルスルホニル基等が挙げられる。好ましくはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基が挙げられる。

10

【0061】

「 R^4 と R^3 は互いに結合して飽和あるいは不飽和の1個の酸素原子を含んでもよい6～9員の環」とは、具体的には、下記式(E-1)～(E-16)で示される6～9員の環等が挙げられる。

【化12】



20

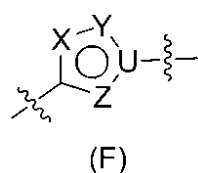
好ましくは式(E-1)、(E-4)、(E-5)、(E-8)、(E-9)、(E-10)、(E-14)が挙げられる。

30

【0062】

「式(1)中の部分構造であって、Uが炭素原子、又は窒素原子を意味し、X、YおよびZは、それぞれ独立して酸素原子、窒素原子、硫黄原子および炭素原子からなる群から選択され、X、Y、Zのうち少なくともひとつは酸素原子、硫黄原子、又は窒素原子のいずれかを意味する5員環ヘテロアリール」下記式(F)：

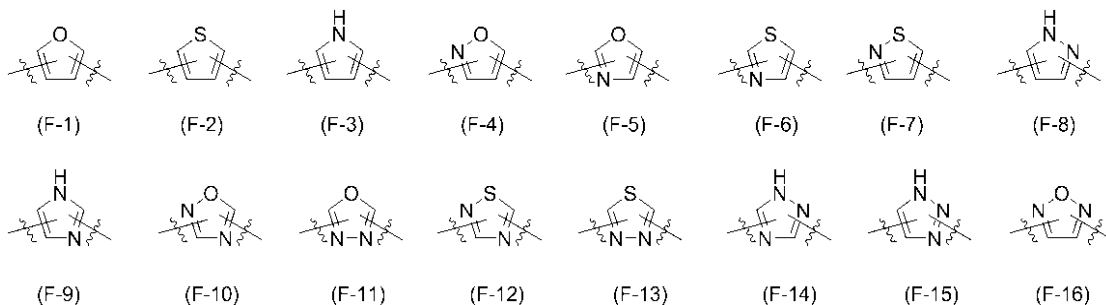
【化13】



40

としては、下記式(F-1)～(F-16)：

【化 1 4】



10

のヘテロアリールが挙げられ、ヘテロアリールの結合位置は、化学的に安定であれば特に限定は無く、任意の炭素原子上もしくは窒素原子上で結合してよい。

好ましくは式 (F-10) ~ (F-13) のヘテロアリールが挙げられる。さらに好ましくは (F-10) ~ (F-11) のヘテロアリールが挙げられる。

【0063】

本発明における各基について説明する。

【0064】

Aとして好ましくは、式 (A-1)、又は式 (A-3) が挙げられ、さらに好ましくは式 (A-1) が挙げられる。

【0065】

20

Bとして好ましくは、式 (B-1)、又は式 (B-2) が挙げられ、さらに好ましくは式 (B-2) が挙げられる。

【0066】

R^8 、 R^9 および Dとして好ましくは、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} 単環性、 C_{7-10} 2環性もしくは C_{7-12} 3環性シクロアルキル基、又は $-(CH_2)_u-R^{12}$ が挙げられる。

【0067】

R^{12} として好ましくは、式 ($R^{12}-1$)、式 ($R^{12}-3$)、又は式 ($R^{12}-5$) が挙げられる。

【0068】

30

R^{13} として好ましくは、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、 $-COR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、 $-COOR^{16}$ 、又は $-CONR^{19}R^{20}$ が挙げられ、さらに好ましくは、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、 $-COR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、又は $-COOR^{16}$ が挙げられ、さらに好ましくは $-COR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、又は $-COOR^{16}$ が挙げられる。

【0069】

R^{16} として好ましくは、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基、又は置換されていてもよいヘテロアリール基が挙げられ、さらに好ましくは、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又は置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基が挙げられる。

40

【0070】

R^{14} および R^{15} として好ましくは、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基、又は置換されていてもよいヘテロアリール基が挙げられ、さらに好ましくは、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又は置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基が挙げられる。

【0071】

R^1 として好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又は置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基が挙げられ、さらに好まし

50

10

20

30

40

50

【 0 0 7 5 】

【 0 0 7 6 】

R⁶として好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよいC₁ - 6アルキル基、置換されていてもよいC₃ - 8シクロアルキル基、置換されていてもよいC₁ - 6アルコキシ基、置換されていてもよいC₁ - 4ハロアルキル基、置換されていてもよいC₁ - 4ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、又は置換されてもよいアミノ基が挙げられ、さらに好ましくは水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁ - 6アルキル基、置換されていてもよいC₁ - 6アルコキシ基、置換されていてもよいC₁ - 4ハロアルキル基、又は置換されていてもよいC₁ - 4ハロアルコキシ基が挙げられ、さらに好ましくは水素原子、ハロゲン原子、又は置換されていてもよいC₁ - 6アルキル基が挙げられる。

【0077】

R^8 および R^9 として好ましくは、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてよいアリール基、又は置換されていてよいヘテロアリール基が挙げられ、さらに好ましくは置換されていてよい C_{1-6} アルキル基、又は置換されていてよい C_{3-8} シクロアルキル基が挙げられる。

【0078】

R^{10} 、 $R^{10'}$ 、 R^{11} および $R^{11'}$ として好ましくは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてよい C_{1-6} アルキル基、又は置換されていてよい C_{1-6} アルコキシ基が挙げられ、さらに好ましくは水素原子、置換されていてよい C_{1-6} アルキル基、又は置換されていてよい C_{1-6} アルコキシ基が挙げられる。

10

【0079】

l として好ましくは、0又は1が挙げられる。

【0080】

m として好ましくは、0又は1が挙げられる。

【0081】

n として好ましくは、0又は1が挙げられる。

【0082】

o として好ましくは、0又は1が挙げられる。

20

【0083】

q として好ましくは、1～3が挙げられる。

【0084】

r および r' として好ましくは、それぞれ独立して、1～2が挙げられる。

【0085】

s および s' として好ましくは、それぞれ独立して、0又は1が挙げられる。

【0086】

t および t' として好ましくは、それぞれ独立して、1が挙げられる。

【0087】

u として好ましくは、0～2が挙げられ、さらに好ましくは0又は1が挙げられる。

30

【0088】

v として好ましくは、1又は2が挙げられる。

【0089】

(A-1)～(A-4)は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、および C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良い。

【0090】

R^8 、 R^9 および D が、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} 単環性、 C_{7-10} 2環性もしくは C_{7-12} 3環性シクロアルキル基、又は C_{5-8} 単環性もしくは C_{7-10} 2環性シクロアルケニル基を表す場合のそれぞれの基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、好ましくは、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、およびアリール基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良い。

40

【0091】

R^8 、 R^9 および D が、それぞれ独立して、 $-(CH_2)_u-R^{12}$ を表し、u が1～4の整数を意味する場合のアルキレン鎖は、置換可能な位置で、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、および C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良い。

【0092】

50

R^{13} が C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、又は C_{5-8} シクロアルケニル基を表す場合のそれぞれの基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、好ましくは、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い。

【0093】

R^{16} が C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、5～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、又は 4～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基を表す場合のそれぞれの基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、好ましくは、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、さらに好ましくは C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い。

10

【0094】

R^{16} がアリール基又はヘテロアリール基を表す場合のそれぞれの基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、さらに好ましくは、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、さらに好ましくはハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い。

20

【0095】

R^{19} および R^{20} が、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および 1 個の硫黄原子からなる群から選択される 0～2 個のヘテロ原子を含む飽和もしくは不飽和の 4～8 員の単環性含窒素ヘテロ環基をあらわす場合の該基は、置換可能な位置で、好ましくは、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、オキソ基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い。

30

【0096】

R^{14} および R^{15} が、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、5～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、4～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基、 C_{2-6} アルカノイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、又は C_{1-6} アルキルスルホニル基を表す場合のそれぞれの基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、好ましくは、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、さらに好ましくは C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い。

40

【0097】

R^{14} および R^{15} が、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および 1 個の硫黄原子から選択される 0～2 個のヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の 4～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の含窒素ヘテロ環基をあらわす場合の該基は、置換可能な位置で、好ましくは、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、

50

オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、さらに好ましくはC₁₋₄アルキル基、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良い。

【0098】

R⁸ および R⁹ が、それぞれ独立して、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₆アルケニル基、C₃₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₅₋₈シクロアルケニル基、5~9員の単環性もしくは7~10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、又は4~9員の単環性もしくは7~10員の2環性の飽和ヘテロ環基を表す場合のそれぞれの基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、好ましくは、C₁₋₄アルキル基、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄ハロアルコキシ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、さらに好ましくはC₁₋₄アルキル基、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良い。

10

【0099】

R⁸ および R⁹、並びに R⁸ および R⁹ は、それぞれ独立して、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1~2個の窒素原子、1個の酸素原子および1個の硫黄原子からなる群から選択される0~2個のヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の4~9員の単環性もしくは7~10員の2環性の含窒素ヘテロ環基を表す場合のそれぞれの基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、好ましくは、C₁₋₄アルキル基、およびオキソ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良い。

20

【0100】

R¹⁰、R¹⁰、R¹¹ および R¹¹ が、それぞれ独立して、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、又はC₁₋₆アルコキシ基を表す場合のそれぞれの基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、好ましくは、C₁₋₄アルキル基、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄ハロアルコキシ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、さらに好ましくは、C₁₋₄アルキル基、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良い。

30

【0101】

R¹⁰ および R¹¹、並びに R¹⁰ および R¹¹ は、それぞれ独立して、互いに結合して、置換されていてもよい、1個の酸素原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の3~8員の環を形成し、R¹⁰ および R¹¹、または R¹⁰ および R¹¹ が結合している環と共に2環あるいはスピロ化合物を表す場合のそれぞれの基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、好ましくは、C₁₋₄アルキル基、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良い。

40

【0102】

R¹ が C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、又はC₅₋₈シクロアルケニル基を表す場合のそれぞれの基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、好ましくは、C₁₋₄アルキル基、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄ハロアルキル基、C₁₋₄ハロアルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、さらに好ましくはC₁₋₄アルキル基、ヒドロキシ基、およびC₁₋₄アルコキシ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良い。

【0103】

R² が C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₅₋₈シクロアルケニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₄ハロ

50

アルキル基、又は C_{1-4} ハロアルコキシ基を表す場合のそれぞれの基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、好ましくは、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、さらに好ましくは C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、および C_{1-4} アルコキシ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い。

【0104】

R^3 が 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、5～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、又は 4～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基を表す場合のそれぞれの基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、好ましくは、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、さらに好ましくは C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、および C_{1-4} アルコキシ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い。

10

【0105】

R^4 が 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、又は C_{1-4} ハロアルコキシ基を表す場合のそれぞれの基は、置換可能な位置で、好ましくは、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、さらに好ましくは C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、および C_{1-4} アルコキシ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い。

20

【0106】

R^3 と R^4 が互いに結合して飽和あるいは不飽和の 1 個の酸素原子を含んでもよい 6～9 員の環を表す場合の該基は、置換可能な位置で、好ましくは、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い。

30

【0107】

R^5 および R^6 が、それぞれ独立して、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、又は C_{1-4} ハロアルコキシ基を表す場合のそれぞれの基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、好ましくは、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、さらに好ましくは C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、および C_{1-4} アルコキシ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い。

40

【0108】

以下、本発明の式 (1) で表される化合物について、さらに説明する。

【0109】

式 (1) の化合物は、置換基の種類によっては、全ての互変異性体、幾何異性体、立体異性体を含む概念であり、それらの混合物であってもよい。

すなわち、式 (1) の化合物において不斉炭素原子がひとつ以上存在する場合には、ジアステレオマーや光学異性体が存在するが、これらジアステレオマーや光学異性体の混合物や単離されたものも本発明に含まれる。

【0110】

本発明はまた、式 (1) の化合物と同一 (化合物中の 1 個以上の原子を天然に通常見ら

50

れる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えたという事実を除いて)である同位体標識した化合物、及びその製薬学的に許容される塩も本発明に含まれる。本発明の化合物に含まれる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、臭素、及び塩素の同位体、例えばそれぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{82}Br 、及び ^{36}Cl のような同位体を含む。前述の同位体及び／又は他の原子の他の同位体を含む本発明の化合物、及びその薬学上許容される塩も本発明に含まれる。

【0111】

本発明のある種の同位体標識化合物、例えば ^{11}C 、 ^3H 及び ^{18}F のような放射性同位体が組み込まれた化合物は、例えば薬物及び／又は基質の組織分布アッセイにおいて、特に、セロトニン受容体である 5-HT_4 受容体サブタイプを確認し所在を突き止める(localize)ための診断薬として有用である。トリチウム化(すなわち ^3H)、炭素-11(すなわち ^{11}C)、及び ^{18}F の同位体は、製造と検出が容易であることから特に好適である。この点において、そのような化合物は、中枢神経系の各領域内における前記受容体の密度、並びに所定濃度の化合物を用いて達成された受容体占有率を査定するのに有用である。そのような情報はこれらの化合物の用量又は用量範囲を確立するのに役立つであろう。さらに、これらの同位体標識化合物は、この点においてこれまで診断が未確定の疾患の特徴を調べるのにも使用できる。

【0112】

さらに、ジュウテリウム、すなわち ^2H のような重い同位体による置換は、増大した代謝安定性に起因するある種の治療的利点をもたらすことができる。例えばインビボにおける半減期の延長又は用量要件の低減をもたらされるため、状況によっては好適であり得る。

【0113】

製薬学的に許容される塩としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。例えば、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、酒石酸水素塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、ピルビン酸塩、グルコン酸塩、サッカレート、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、パモエート[1, 1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)]との塩等の有機酸塩が挙げられる。塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩等が挙げられる。また、アルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などの塩基性アミノ酸塩あるいは酸性アミノ酸塩を挙げることができる。好ましい塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、ピルビン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩が挙げられる。

【0114】

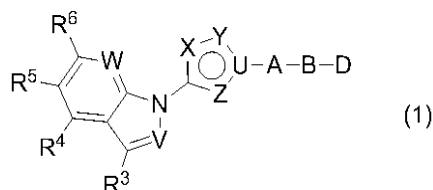
また、式(1)で表される化合物及びその薬学上許容される塩は、水和物、又はエタノール和物等の溶媒和物であってもよく、これらの水和物および／又は溶媒和物も本発明の化合物に包含される。

【0115】

本発明の化合物の製造方法

以下に、本発明における式(1)：

【化 1 5】



で表される化合物の製造法について、例を挙げて説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。

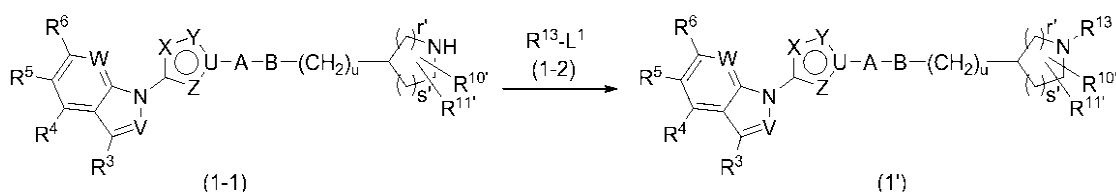
式 (1) で表される化合物は公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成することができる。例えば、次の方法により合成できる。

【0 1 1 6】

(製造方法 1)

式 (1) で表される化合物は、例えば D が $(CH_2)_u - (R^{12} - 1)$ である化合物 (1') の場合、以下の方法により製造することができる。

【化 1 6】



(式中、 r' 、 s' 、 u 、 A 、 B 、 U 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 Z 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 $R^{10'}$ 、 $R^{11'}$ および R^{13} は前掲と同じものを意味し、 L^1 は脱離基を意味する)

【0 1 1 7】

すなわち、式 (1') で表される化合物は、式 (1-1) で表される化合物を、塩基等適当な添加剤の存在下に、式 (1-2) で表される反応性誘導体と反応させることにより、製造することができる。

$-R^{13}$ が、 $-COR^{16}$ (式中、 R^{16} は前掲と同じものを意味する) を表す場合、式 (1-2) で表される反応性誘導体としては、 L^1 が水酸基を意味する式 (1-3) : $R^{16}-COOH$ (式中、 R^{16} は前掲と同じものを意味する) で表されるカルボン酸化合物、並びに該カルボン酸化合物のアルキルエステル (特にメチルエステル)、活性エステル、酸無水物およびカルボン酸ハライド (特にカルボン酸クロリド) を挙げることができる。

式 (1-3) で表されるカルボン酸化合物を用いる場合には、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N, N'-カルボニルジイミダゾール、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・ヘキサフルオロフォスフェート、N, N'-カルボニルジコハク酸イミド、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン、ジフェニルホスホリルアジド、プロパンホスホン酸無水物のような縮合剤の存在下に反応させることができる。

縮合剤として 1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド又は塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドを用いる場合には、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン-4 (3H)-オン、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド等を添加して反応させてもよい。

式 (1-3) で表されるカルボン酸化合物の活性エステルの具体例としては、p-ニトロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル

、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、8-ヒドロキシキノリンエステル、2-ヒドロキシフェニルエステルなどが挙げられる。

式(1-3)で表されるカルボン酸化合物の酸無水物としては、対称酸無水物又は混合酸無水物が用いられ、混合酸無水物の具体例としてはクロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチルのようなクロロ炭酸アルキルエステルとの混合酸無水物、クロロ炭酸ベンジルのようなクロロ炭酸アラルキルエステルとの混合酸無水物、クロロ炭酸フェニルのようなクロロ炭酸アリールエステルとの混合酸無水物、イソ吉草酸、ピバリン酸のようなアルカン酸との混合酸無水物が挙げられる。

【0118】

式(1')において、 $-R^{13}$ が $-COOR^{16}$ (式中、 R^{16} は前掲と同じものを意味する)を表す場合、式(1-2)で表される反応性誘導体としては、式(1-4): $R^{16}O-CO-L^1$ (式中、 L^1 及び R^{16} は前掲と同じものを意味する)で表される化合物を挙げる事ができる。

式(1-4)において L^1 が塩素原子である化合物は、市販されているか、或いは $R^{16}OH$ とホスゲン、ジホスゲン、またはトリホスゲンなどのホスゲン等価体とを反応させる事により製造することができる。

【0119】

式(1')において、 $-R^{13}$ が $-SO_2-R^{16}$ (式中、 R^{16} は前掲と同じものを意味する)を表す場合、式(1-2)で表される反応性誘導体としては、式(1-5): $R^{16}-SO_2-L^1$ (式中、 L^1 及び R^{16} は前掲と同じものを意味する)で表される化合物を挙げる事ができる。

【0120】

式(1')において、 $-R^{13}$ が $-CONR^{19}R^{20}$ (式中、 R^{19} 及び R^{20} は前掲と同じものを意味する)を表す場合、式(1-2)で表される反応性誘導体としては、式(1-6): $R^{19}R^{20}N-CO-L^1$ (式中、 L^1 、 R^{19} 及び R^{20} は前掲と同じものを意味する)で表される化合物を挙げる事ができる。

【0121】

式(1-1)で表される化合物と式(1-2)で表される反応性誘導体との反応は、溶媒中又は無溶媒下で行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテルのようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸エチル、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種以上で混合して用いられてもよい。

【0122】

本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われる。塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ、或いはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられるが、式(1-1)で表される化合物を塩基として、過剰量用いることもできる。

反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約 $-30^{\circ}C$ ~約 $200^{\circ}C$ 、好ましくは約 $-10^{\circ}C$ ~約 $150^{\circ}C$ である。

【0123】

L^1 の脱離基としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基等のアルキルスルホニルオキシ基、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等のアリールスルホニルオキシ基が挙げられるが、ハロゲン原子、特に塩素および臭素、又はメタンスルホニルオキシおよびp-トルエンスルホニルオキシが好

10

20

30

40

50

ましい。

【0124】

製造方法1に記載の式(1-1)の化合物は、例えば、Bが(B-2)、Dが(CH₂)_u-(R¹²-1)、uが1である化合物(1-1')の場合は下記の製造方法2に示される方法によって製造することが出来る。

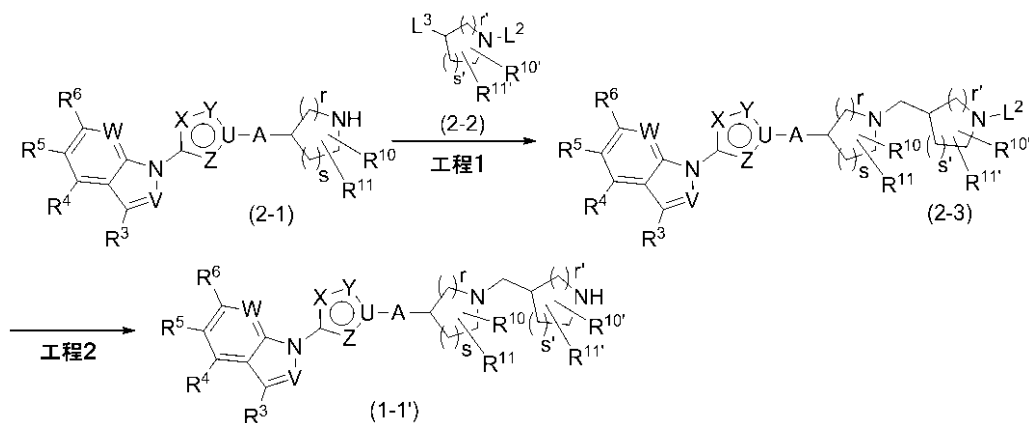
また、Bが(B-2)、Dが(CH₂)_u-(R¹²-1)、uが0である化合物(1-1'')の場合は製造方法3に示される方法によって製造することが出来る。

【0125】

(製造方法2)

【化17】

10



20

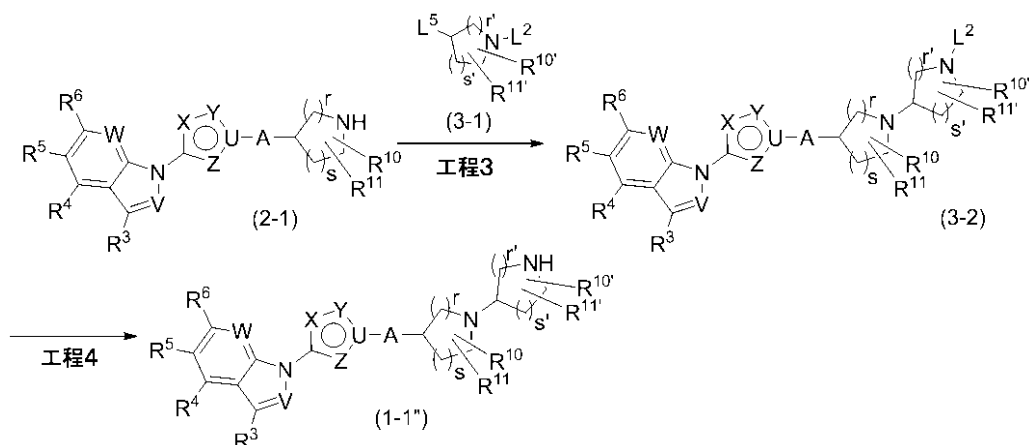
〔式中、r、s、r'、s'、A、U、V、W、X、Y、Z、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹⁰、R¹¹、R^{10'}およびR^{11'}は前掲と同じものを意味し、L²は加水分解もしくは加水素分解により脱離し得る保護基を意味し、L³は-CH₂-L⁴(L⁴は脱離基を意味する)又はホルミル基を意味する〕

【0126】

(製造方法3)

【化18】

30



40

〔式中、r、s、r'、s'、A、U、V、W、X、Y、Z、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹⁰、R¹¹、R^{10'}およびR^{11'}は前掲と同じものを意味し、L²は加水分解もしくは加水素分解により脱離し得る保護基を意味し、L⁵はオキソ基、又は脱離基を意味する〕

【0127】

以下、上記の製造方法2又は3における工程1～工程4について説明する。

1) 置換反応によるアルキル化工程(工程1、工程3)

製造方法2の製造中間体である式(2-2)の化合物においてL³が-CH₂-L⁴(

50

L^4 は脱離基を表す) を表す場合、及び製造方法 3 の製造中間体である式 (3-1) の化合物において L^5 が脱離基を表す場合、工程 1 及び工程 3 は置換反応によるアルキル化工程であり、溶媒中又は無溶媒下に行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、エタノール、イソプロパノール、エチレングリコールのようなアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸エチル、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独或いは 2 種以上混合して用いられてもよい。

10

【0128】

本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ、或いはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられるが、式 (2-1) で表される化合物を塩基として、過剰量用いることもできる。

【0129】

L^4 および L^5 の脱離基としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基等のアルキルスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ、p-
ートルエンスルホニルオキシ等のアリールスルホニルオキシ基が挙げられるが、ハロゲン原子、特に塩素および臭素、又はメタンスルホニルオキシおよび p-ートルエンスルホニルオキシが好ましい。 L^4 および L^5 が塩素又は臭素であるときは、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムのようなアルカリ金属ヨウ化物を添加すると反応は円滑に進行する。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約 0°C ~ 約 200°C 、好ましくは約 20°C ~ 約 150°C である。

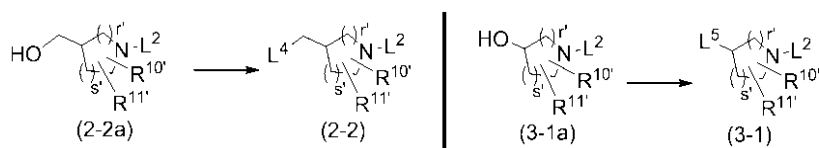
20

【0130】

式 (2-2) および式 (3-1) の化合物は、市販されているか、或いは公知の方法により製造することができる。すなわち、対応する式 (2-2a) や式 (3-1a) のアルコール誘導体を常法によって脱離基に変換することにより、 L^4 および L^5 が脱離基を意味する式 (2-2) や式 (3-1) で表される化合物を製造することができる。

30

【化 19】



(式中、 r' 、 s' 、 $R^{10'}$ 、 $R^{11'}$ 及び L^2 は前掲と同じものを意味し、 L^4 および L^5 は脱離基を意味する)

例えば、式 (2-2a) の化合物を四塩化炭素もしくは四臭化炭素及びトリフェニルホスフィンと反応させることにより、 L^4 が塩素原子もしくは臭素原子を表す化合物を製造できる。また、式 (2-2a) の化合物を塩基の存在下に塩化ベンゼンスルホニル等の塩化スルホニル化合物と反応させることにより L^4 がアリールスルホニルオキシ基やアルキルスルホニルオキシ基を表す化合物を製造できる。

40

【0131】

2) 還元的アルキル化工程 (工程 1、工程 3)

製造方法 2 の製造中間体である式 (2-2) の化合物において L^3 がホルミル基を表す場合、及び製造方法 3 の製造中間体である式 (3-1) の化合物において L^5 がオキシ基を表す場合、工程 1 及び工程 3 は還元的アルキル化工程であり、例えば、以下のような条件下で反応を行う事ができる。すなわち、1. 必要に応じて触媒量の酸の存在下、酸化白

50

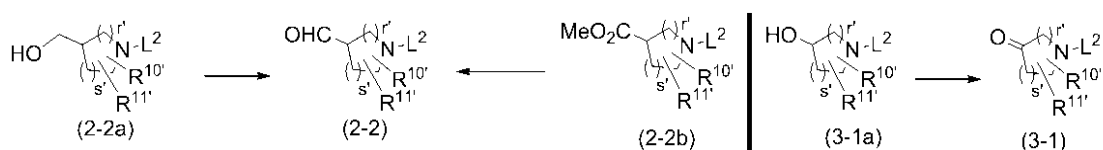
金あるいはパラジウム炭素を触媒とした接触還元、2. 必要に応じて触媒量あるいは過剰量の酸の存在下、ピリジン-ボラン、トリエチルアミン-ボランのようなボラン錯体、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム又は水素化シアノホウ素ナトリウムを用いた還元、などを挙げる事ができる。使用する溶媒は、前記1)で使用される溶媒が用いられる。使用される酸としてはp-トルエンスルホン酸、塩化水素、チタンテトライソプロポキシドなどが用いられる。反応温度は、通常約0℃～約100℃、好ましくは約20℃～約80℃である。

【0132】

ここで用いられる式(2-2)及び式(3-1)の化合物は、市販されているか、或いは公知の方法により製造することができる。すなわち、対応する式(2-2)及び式(3-1a)のアルコール誘導体を常法によって酸化して、L³がホルミル基を表す式(2-2)及びL⁵がオキシ基を表す式(3-1)を製造することができる。例えば、式(2-2a)及び式(3-1a)の化合物をホスゲン、ジメチルスルホキシド及びトリエチルアミンで酸化することができる。

式(2-2)の化合物は、対応するカルボン酸もしくはそのエステルを常法によって還元することによっても製造することができる。例えば、式(2-2b)の化合物をDIBALH(ジイソブチルアルミニウムヒドリド)で還元することにより製造することができる。

【化20】



(式中、r'、s'、R^{10'}、R^{11'}及びL²は前掲と同じものを意味する)

尚上記工程で用いられる式(2-2b)で表される化合物は、市販されているか、或いは公知の方法により製造することができる。

【0133】

3) 脱保護基工程(工程2、工程4)

工程2及び工程4は脱保護基反応工程である。製造方法2及び製造方法3において、L²で用いられる保護基のうち、加水分解により脱離し得る保護基としては、例えば、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アセチル基、ベンゾイル基、トリフルオロアセチル基、ベンジルオキシカルボニル基、3-もしくは4-クロロベンジルオキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、メタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基等が挙げられる。

加水分解による脱保護は常法に従って行うことができ、例えば適当な溶媒中で酸性又は塩基性条件下に水と接触することにより行われる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、アセトニトリル、ジオキサン、水又はこれらの混液が用いられる。酸の具体例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸のような鉱酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸のような有機酸が挙げられる。塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリが挙げられる。反応温度は通常約0℃～150℃である。

また、L²で用いられる保護基のうち、加水素分解により脱離し得る保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、3-もしくは4-クロロベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基等が挙げられる。

加水素分解による脱保護は常法に従って行うことができ、例えば適当な溶媒中でパラジウム炭素、ラネーニッケル等の触媒の存在下、水素又はギ酸アンモニウムやシクロヘキセン等の水素供与体存在下で反応させることにより行われる。溶媒としては、例えばエタノール、メタノールのようなアルコール類、水、酢酸、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミドなどが用いられる。反応温度は通常約0℃～約

80℃であり、常圧又は加圧下に行われる。

【0134】

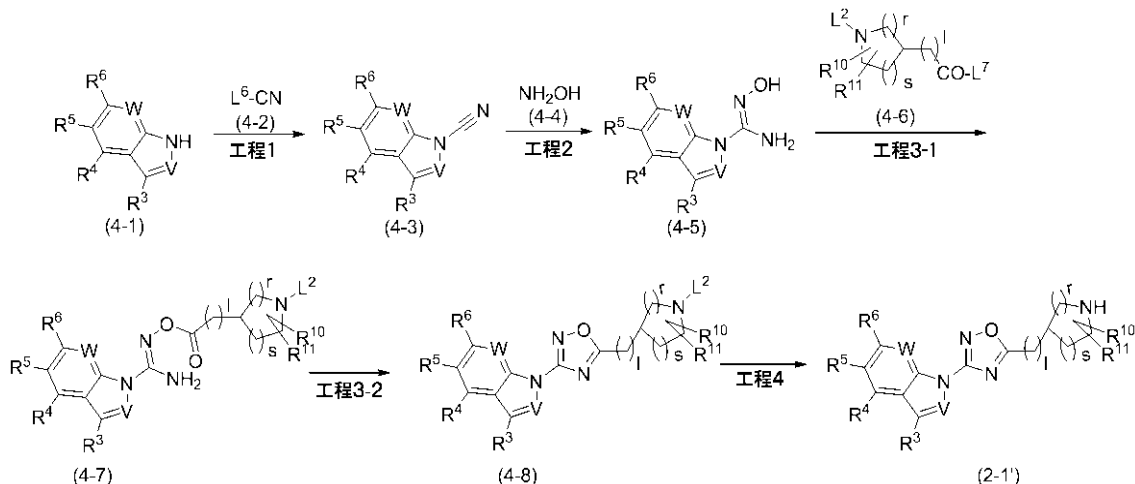
製造方法2及び製造方法3に記載の式(2-1)の化合物は、下記の製造方法4～製造方法6に示される方法によって製造することが出来る。

【0135】

(製造方法4)

例えば、Xが窒素原子、Zが窒素原子、Yが酸素原子、Uが炭素原子、Aが式(A-1)、Bが式(B-2)を表す式(2-1')の化合物は、下記の製造方法：

【化21】



10

20

(式中、l、r、s、V、W、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹⁰、R¹¹及びL²は前掲と同じものを意味し、L⁶は脱離基を意味し、L⁷は水酸基または脱離基を意味する)で製造する事ができる。

【0136】

工程1は、シアノ化工程である。この工程においてL⁶で示される脱離基としては、例えば、臭素、p-トルエンスルホニル基等を挙げることができる。この反応に用いる塩基としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、DMA P (4-N, N-ジメチルアミノピリジン)、ピリジン、tert-ブトキシカリウム、ブチルリチウム、水素化ナトリウム、リチウムヘキサメチルジシラジド、炭酸セシウムなどから選択される単独、もしくは2種類以上の塩基の組み合わせが用いられる。反応温度は、通常約-80℃～約100℃、好ましくは約0℃～約80℃である。使用する溶媒は例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、エタノール、イソプロパノール、エチレングリコールのようなアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸エチル、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独或いは2種以上混合して用いられる。

30

40

【0137】

工程2は、シアノ基にヒドロキシルアミンを作用させてアミジノオキシム体を得る反応である。本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ、或いはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられる。使用する溶媒は例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、エタノール、イソプロパノール、エチレングリコールのようなア

50

ルコール類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸エチル、アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよび水が挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独或いは2種以上混合して用いられる。反応温度は、通常約0℃～約150℃、好ましくは20℃～約80℃である。

【0138】

工程3は、縮合工程（工程3－1）およびそれに続く環化工程（工程3－2）であり、式（4－5）の化合物を、塩基等適当な添加剤の存在下に式（4－6）で表される反応性誘導体と反応させることにより、式（4－7）の化合物を製造し、続いて環化反応をすることにより式（4－8）の化合物を製造することができる。

【0139】

縮合工程（工程3－1）

（4－6）で表される反応性誘導体としては、カルボン酸化合物、当該カルボン酸化合物のアルキルエステル（特にメチルエステル）、活性エステル、酸無水物、および酸ハライド（ハライドと等価体である脱離基を含む）を挙げることができる。

（4－6）がカルボン酸化合物（L⁷が水酸基）の場合は、1，3－ジシクロヘキシルカルボジイミド、塩酸1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、N，N’－カルボニルジイミダゾール、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・ヘキサフルオロフォスフェート、N，N’－カルボニルジコハク酸イミド、1－エトキシカルボニル－2－エトキシ－1，2－ジヒドロキノリン、ジフェニルホスホリルアジド、プロパンホスホン酸無水物のような縮合剤の存在下で反応させることができる。また、縮合剤として1，3－ジシクロヘキシルカルボジイミド又は塩酸1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドを用いる場合には、N－ヒドロキシコハク酸イミド、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール、3－ヒドロキシ－1，2，3－ベンゾトリアジン－4（3H）－オン、N－ヒドロキシ－5－ノルボルネン－2，3－ジカルボキシイミド等を添加して反応させてもよい。

（4－6）が活性エステルの場合の具体例としては、p－ニトロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、N－ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N－ヒドロキシフタルイミドエステル、1－ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、8－ヒドロキシキノリンエステル、2－ヒドロキシフェニルエステルなどが挙げられる。

（4－6）が酸無水物の場合には、対称酸無水物および混合酸無水物が挙げられ、混合酸無水物の具体例としてはクロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチルのようなクロロ炭酸アルキルエステルとの混合酸無水物、クロロ炭酸ベンジルのようなクロロ炭酸アラルキルエステルとの混合酸無水物、クロロ炭酸フェニルのようなクロロ炭酸アリールエステルとの混合酸無水物、イソ吉草酸、ピバリン酸のようなアルカン酸との混合酸無水物が挙げられる。

【0140】

本反応は溶媒中又は無溶媒下に行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテルのようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸エチル、アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種以上混合して用いられる。

【0141】

本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ、或いはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられるが、式（4－5）の化合物を塩基として、過剰量用いること

10

20

30

40

50

もできる。

【0142】

反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約 -30°C ～約 200°C 、好ましくは約 -10°C ～約 150°C である。

【0143】

(4-6)が酸ハライド(ハライドと等価体である脱離基を含む)の場合は、 L^7 としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、およびハロゲン原子と同様に脱離可能であるメタンスルホニルオキシ基等のアルキルスルホニルオキシ基、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等のアリールスルホニルオキシ基が挙げられるが、ハロゲン原子、特に塩素および臭素、又はメタンスルホニルオキシおよびトリフルオロメタンスルホニルオキシ基が好ましい。

10

【0144】

本反応は溶媒中又は無溶媒下に行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテルのようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸エチル、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種以上混合して用いられる。

20

【0145】

本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ、或いはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられるが、式(4-5)の化合物を塩基として、過剰量用いることもできる。

【0146】

反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約 0°C ～約 200°C 、好ましくは約 20°C ～約 150°C である。

【0147】

環化工程(工程3-2)

式(4-7)の化合物を文献(例えば、Current Organic Chemistry, (2008), 12(10), 850)記載に従い、塩基等の適当な添加剤の存在下もしくは非存在下で反応させる事により、式(4-8)の化合物を製造することができる。

30

【0148】

本反応は溶媒中又は無溶媒下に行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテルのようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸エチル、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸等が挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種以上混合して用いられる。

40

【0149】

用いる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ、酢酸ナトリウムや酢酸カリウムのような酢酸アルカリ、或いはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、フッ化テトラブチルアンモニウム、水酸化テトラメチルアンモニウム等の水酸化4級アンモニウム塩のような有機塩基等が用いられる。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約 0°C ～約 200°C 、好ましくは約 20°C ～約 110°C である。

50

【0150】

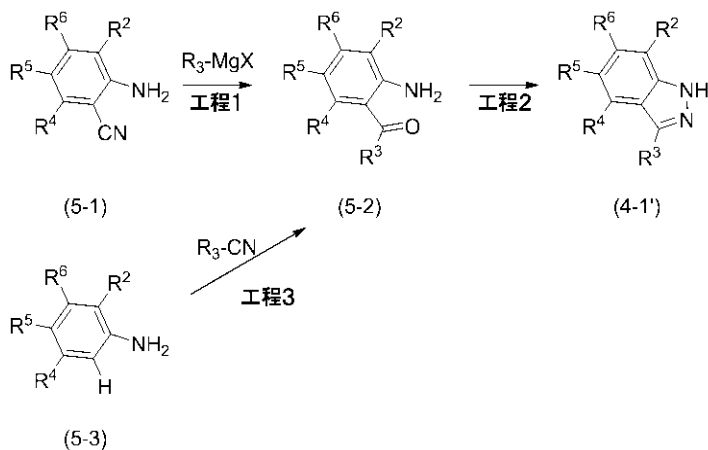
工程4は脱保護反応を行なう工程である。式(4-8)の化合物を前掲のL²の場合と同様の方法にて脱保護を行うことで、式(2-1')の化合物を製造できる。

【0151】

(製造方法5)

製造方法4に記載の式(4-1)の化合物は、市販および公知の方法で製造できる。例えば、Vが窒素原子、Wが炭素原子を表す化合物(4-1')の場合は、下記の製造方法：

【化22】



10

20

(式中、R²、R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は前掲と同じものを意味し、Xはハロゲン原子を意味し、例えば、R³がメチル基を意味する場合、R³-MgXはメチルグリニャール試薬を意味する)

で製造する事ができる。

【0152】

工程1はグリニャール試薬のニトリル基への付加反応であり、式(5-1)の化合物をR³-MgXと反応させ、生じるイミンを酸により加水分解する事により、式(5-2)の化合物を製造することができる。

【0153】

本反応で使用する溶媒は、原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えばヘキサン、n-ヘプタンのような炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテルのようなエーテル類が挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種以上混合して用いられる。

【0154】

用いる酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸のような鉱酸が挙げられ、好ましくは塩酸である。反応温度は、通常約-80℃~約120℃、好ましくは約-40℃~約60℃である。

【0155】

工程2は、式(5-2)の化合物のアミノ基を酸存在下でジアゾ化し、生じるジアゾニウム塩を還元することにより、インダゾール環を構築し、式(4-1')の化合物を製造する工程である。

【0156】

本工程で使用する酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、テトラフルオロホウ酸などが挙げられ、好ましくは塩酸、硫酸、テトラフルオロホウ酸である。ジアゾ化剤としては、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム等の亜硝酸塩、亜硝酸ペンチル、亜硝酸イソamil等の亜硝酸エステル類が挙げられ、好ましくは亜硝酸ナトリウムである。

本工程で使用する還元剤としては塩化スズ(II)、亜硫酸ナトリウム、亜硝酸ナトリウ

30

40

50

ム、亜ジチオン酸ナトリウム等、チオ硫酸ナトリウムが挙げられる。

反応温度は、通常約 -40°C ～約 80°C 、好ましくは約 -20°C ～約 20°C である。

本工程で使用する溶媒として上述の酸を溶媒として用いるほか、例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、エチレングリコールのようなアルコール類、酢酸エチル、アセトニトリル、水が挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独或いは2種以上混合して用いられてもよい。

【0157】

工程3は菅沢反応であり、式(5-3)の化合物にルイス酸存在下、ニトリル誘導体 (R^3-CN) を反応させ、式(5-2)の化合物を製造することができる。

10

本工程で用いられるルイス酸としては、塩化亜鉛、塩化スズ(IV)、四塩化チタン、塩化アルミニウム、三塩化ホウ素、三塩化ガリウム等が挙げられ、これらのルイス酸はそれぞれ単独で、或いは2種以上混合して用いられる。好ましくは三塩化ホウ素と塩化アルミニウム、もしくは三塩化ホウ素と三塩化ガリウムの組合せが挙げられる。

反応温度は、通常約 -20°C ～約 200°C 、好ましくは約 -10°C ～約 150°C である。

本工程で用いられる溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドが挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独或いは2種以上混合して用いられてもよい。

20

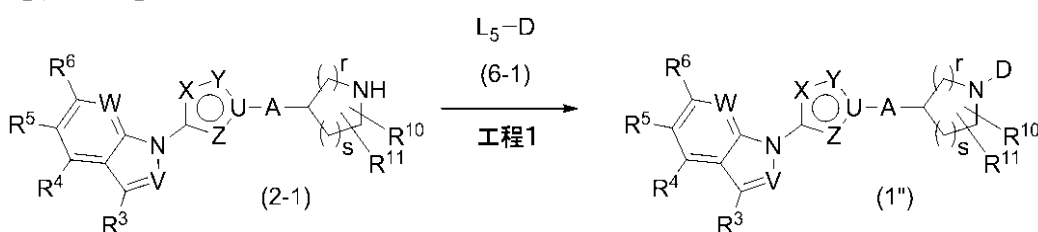
【0158】

(製造方法6)

また、式(1)で表される化合物は、例えば、Bが式(B-2)、Dが置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} 単環性、 C_{7-10} 2環性もしくは C_{7-12} 3環性シクロアルキル基、および置換されていてもよい C_{5-8} 単環性もしくは C_{7-10} 2環性シクロアルケニル基である化合物(1'')の場合、以下の方法によっても製造することができる。

30

【化23】



〔式中、 r 、 s 、 A 、 U 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 Z 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{10} および R^{11} は、前掲と同じものを意味し、 L^5 はオキシ基(D の1級炭素原子上に L^5 がある場合は、その炭素原子とともにホルミル基を形成する)又は脱離基を意味する〕

40

【0159】

L^5 が脱離基の場合、工程1はアルキル化反応であり、式(2-1)の化合物と式(6-1)の化合物を製造方法2および3における1)アルキル化反応と同様の方法で反応させることにより式(1'')の化合物を製造することができる。

【0160】

L^5 がオキシ基の場合、工程1は還元的アルキル化反応であり、式(2-1)の化合物と式(6-1)の化合物を製造方法2および3における2)還元的アルキル化反応と同様の方法で反応させることにより式(1'')の化合物を製造することができる。

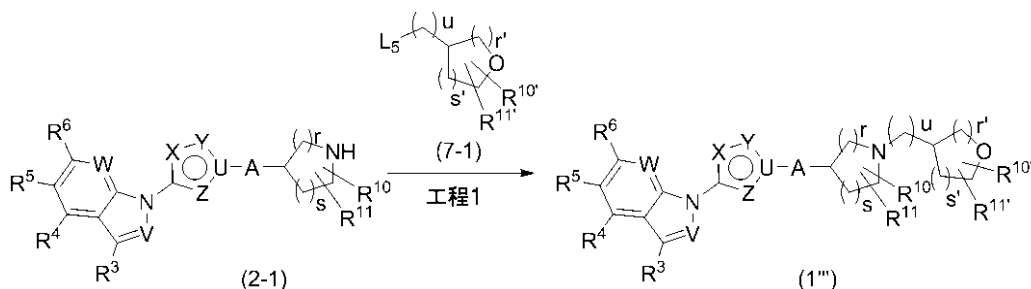
50

【0161】

(製造方法7)

また、式(1)で表される化合物は、例えば、Bが式(B-2)、Dが式($R^{12}-3$)である化合物(1'')の場合、以下の方法によっても製造することができる。

【化24】



10

[式中、 r 、 s 、 r' 、 s' 、 u 、 A 、 U 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 Z 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{10} 、 R^{11} 、 $R^{10'}$ 、および $R^{11'}$ は、前掲と同じものを意味し、 L^5 はオキソ基(式(7-1)の1級炭素原子上に L^5 がある場合は、その炭素原子とともにホルミル基を形成する)又は脱離基を意味する]

【0162】

L^5 が脱離基の場合、工程1はアルキル化反応であり、式(2-1)の化合物と式(7-1)の化合物を製造方法2および3における1)アルキル化反応と同様の方法で反応させることにより式(1'')の化合物を製造することができる。

20

【0163】

L^5 がオキソ基の場合、工程1は還元的アルキル化反応であり、式(2-1)の化合物と式(7-1)の化合物を製造方法2および3における2)還元的アルキル化反応と同様の方法で反応させることにより式(1'')の化合物を製造することができる。

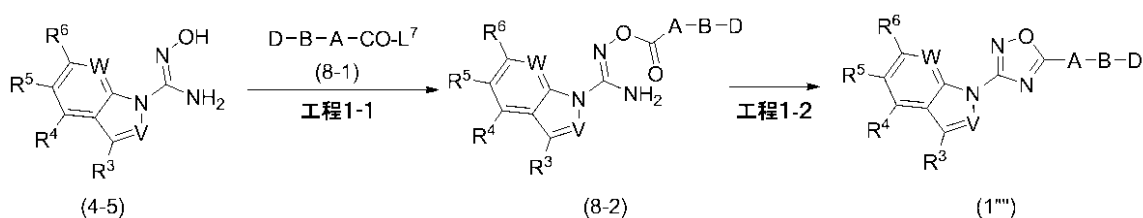
【0164】

(製造方法8)

また、式(1)で表される化合物は、例えば、 X が窒素原子、 Z が窒素原子、 Y が酸素原子、 U が炭素原子を表す化合物(1'')の場合、以下の方法によっても製造することができる。

30

【化25】



(式中、 A 、 B 、 D 、 V 、 W 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および L^7 は前掲と同じものを意味する)

40

【0165】

工程1-1は縮合反応であり、工程1-2はそれに続く環化反応である。製造方法4における工程3-1および3-2と同様の方法に従い、式(4-5)の化合物と式(8-1)の化合物を縮合反応させ、環化反応することにより、式(1'')の化合物を製造できる。

【0166】

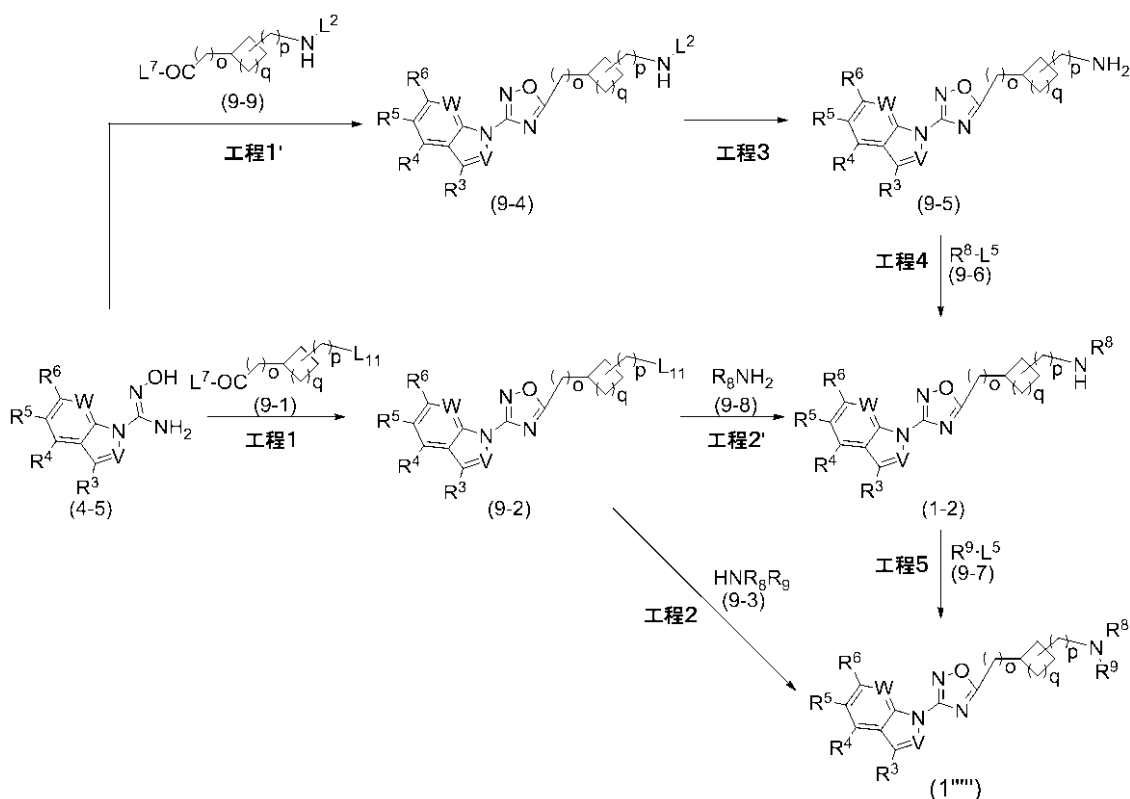
(製造方法9)

また、式(1)で表される化合物は、例えば、 X が窒素原子、 Z が窒素原子、 Y が酸素原子、 U が炭素原子、 A が式(A-3)、 B が式(B-1)を表す化合物式(1'')の場合、以下の方法によっても製造することができる。

50

) の場合、以下の方法によっても製造することができる。

【化 2 6】



10

20

(式中、 o 、 p 、 q 、 V 、 W 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 L^2 及び L^7 は前掲と同じものを意味し、 L^5 及び L^{11} はそれぞれ独立してオキシ基（1級炭素原子上に L^5 もしくは L^{11} がある場合は、その炭素原子とともにホルミル基を形成する）又は脱離基を意味する）

【0167】

工程 1 および工程 1' は縮合反応とそれに続く環化反応である。製造方法 4 における工程 3-1 および 3-2 と同様の方法によって、式 (4-5) の化合物と式 (9-1) もしくは式 (9-9) の化合物を反応させることにより、それぞれ式 (9-2) および式 (9-4) の化合物を製造できる。

【0168】

L^{11} が脱離基の場合、工程 2 および工程 2' はアルキル化反応であり、式 (9-2) の化合物と式 (9-3) もしくは式 (9-8) の化合物を製造方法 2 および 3 における 1) アルキル化反応と同様の方法で反応させることにより、それぞれ式 (1'') および式 (1-2) の化合物を製造することができる。

【0169】

L^{11} がオキシ基の場合、工程 2 および工程 2' は還元的アルキル化反応であり、式 (9-2) の化合物と式 (9-3) もしくは式 (9-8) の化合物を製造方法 2 および 3 における 2) 還元的アルキル化反応と同様の方法で反応させることにより、それぞれ式 (1'') および式 (1-2) の化合物を製造することができる。

【0170】

工程 3 は脱保護反応である。式 (9-4) の化合物を前掲の L^2 の脱保護と同様の方法にて脱保護反応を行うことで、式 (9-5) の化合物を製造できる。

【0171】

L^5 が脱離基の場合、工程 4 および工程 5 はアルキル化反応である。式 (9-5) の化合物と式 (9-6) の化合物、もしくは式 (1-2) の化合物と式 (9-7) の化合物を製造方法 2 および 3 における 1) アルキル化反応と同様の方法で反応させることにより、

30

40

50

それぞれ式(1-2)および式(1',',',',')の化合物を製造することができる。

【0172】

L⁵がオキシ基の場合、工程4および工程5は還元的アルキル化反応であり、式(9-5)の化合物と式(9-6)の化合物、もしくは式(1-2)の化合物と式(9-7)の化合物を製造方法2および3における2)還元的アルキル化反応と同様の方法で反応させることにより、それぞれ式(1-2)および式(1',',',',')の化合物を製造することができる。

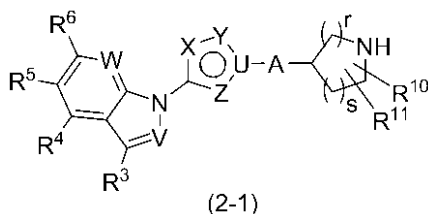
【0173】

(製造方法10)

また、式(2-1)で表される化合物は、

10

【化27】



(式中、r、s、A、V、W、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹⁰、R¹¹、前掲と同じものを意味する)

20

例えば、式中、X及びYが窒素原子、Zが酸素原子、Uが炭素原子を表す場合、参考例062に示す方法と同様にして製造でき、

式中、Xが酸素原子、Y及びZが窒素原子、Uが炭素原子を表す場合、参考例064に示す方法と同様にして製造でき、

式中、Xが酸素原子、Yが窒素原子、Z及びUが炭素原子を表す場合、参考例063に示す方法と同様にして製造できる。

【0174】

上記説明の製造法において、反応点以外の何れかの官能基が、説明した反応条件下で反応するか、または説明した方法を実施するのに不適切な場合は、反応点以外を保護し、反応させた後、脱保護することにより目的化合物を得ることができる。保護基としては、例えば前述のプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス等に記載されているような通常の保護基を用いることができ、更に具体的には、アミンの保護基としては、例えば、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチル、またはベンジル等を、また水酸基の保護基としては、例えば、トリ低級アルキルシリル、アセチル、またはベンジル等をあげることができる。

30

【0175】

保護基の導入反応および脱離反応は、有機合成化学で常用される方法(例えば、上記のプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス参照)、あるいはそれらに準じた方法により行うことができる。

また、上記各製造方法における、中間体および目的化合物は、その官能基を適宜変換することによって、本発明に含まれる別の化合物へ変換することもできる。官能基の変換は、通常行われる一般的方法(例えば、Comprehensive Organic Transformations)、R. C. ラロック(Larock)著(1989年)等参照)によって行うことができる。

40

【0176】

上記各製造法における出発原料および中間体は、公知化合物であるか、公知化合物から公知の方法により合成することができる。

【0177】

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、

50

例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等によって単離精製することができる。また、中間体については、特に精製することなく次の反応に用いることも可能である。

【0178】

また、エナンチオマー、面不斉体、軸不斉体などの光学異性体は前記各製造法の適切な工程で、光学活性カラムを用いた方法、分別結晶化法などの公知の分離工程を実施することで分離することができる。また、出発原料として光学活性体を使用することもできる。

【0179】

具体的な光学分割法としては、本発明の化合物またはその中間体が塩基性官能基を有する場合には、不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒）、光学活性な酸（例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、乳酸などのモノカルボン酸類、酒石酸、o-ジイソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸などのジカルボン酸類、カンファースルホン酸、ブロモカンファースルホン酸などのスルホン酸類）と塩を形成させることもできる。

【0180】

また、本発明の化合物またはその中間体がカルボキシル基等の酸性置換基を有する場合は、光学活性なアミン（例えば α -フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン類）と塩を形成させることもできる。塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取するまえに必要な応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸またはアミンの使用量は、基質に対し約0.5～約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒）で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。必要に応じ、得られた塩を通常の方法で酸または塩基と処理しフリー体を得ることもできる。

式（1）の化合物は、構造式中の存在する官能基の種類、原料化合物の選定、反応処理条件により、遊離塩基又は酸付加塩の形で得られるが、常法に従って式（I）の化合物に変換することができる。一方、式（1）の化合物は、常法に従って各種の酸と処理することにより酸付加塩に導くことができる。

【0181】

本発明の化合物の塩を取得したいとき、本発明の化合物が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸または塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。

また、本発明の化合物およびその製薬学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。さらに、本発明は、本発明の化合物のあらゆる互変異性体、存在するあらゆる立体異性体、あらゆる光学異性体およびあらゆる態様の結晶形のものも包含している。

【0182】

本発明の化合物またはその製薬学的に許容される塩は、後述のとおり、強力なセロトニン4受容体に対する親和性および、アゴニスト活性を有することから、セロトニン4受容体に対する作動（アゴニスト）作用、部分作動（パーシャルアゴニスト）作用が望まれる、および/又は必要とされる疾患または症状に対する有用な医薬品となることが期待できる。

【0183】

セロトニン4受容体に対する作動（アゴニスト）作用、部分作動（パーシャルアゴニスト）作用が望まれる、および/又は必要とされる疾患または症状としては、例えば、以下

の (i) ~ (v) が挙げられる：

(i) アルツハイマー型認知症、レビー小体認知症、血管性認知症、うつ病、心的外傷後ストレス障害 (PTSD)、記憶障害、不安、統合失調症などの精神神経系疾患；

(ii) 過敏性腸症候群、弛緩性便秘、常習性便秘、慢性便秘、モルヒネや抗精神病薬等の薬剤誘発による便秘、パーキンソン氏病に伴う便秘、多発性硬化症に伴う便秘、糖尿病に伴う便秘、又は造影剤による便秘もしくは排便障害（内視鏡検査或いはバリウム腸注 X 線検査時の前処置として）等の消化器系の疾患；

(iii) 機能性ディスペプシア、急性・慢性胃炎、逆流性食道炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃神経症、術後の麻痺性イレウス、老人性イレウス、非びらん性胃食道逆流症、NSAID 潰瘍、糖尿病性胃不全麻痺、胃切除後症候群、又は偽性腸閉塞等の消化器系の疾患；

10

(iv) 上記 (ii) 及び (iii) に記載の消化器系疾患、強皮症、糖尿病、食道・胆道系疾患における食欲不振、悪心、嘔吐、腹部膨満感、上腹部不快感、腹痛、胸やけ、又は暖気等の消化器系の症状；

(v) 尿路閉塞、又は前立腺肥大などによる排尿障害を伴う泌尿器系疾患。

また、本発明の化合物またはその製薬学的に許容される塩は、優れた 5-HT₄ 受容体作動性および脳移行性を示すことから、特に上記 (i) に記載されたアルツハイマー型認知症等の精神神経系疾患の治療薬として有用である。

【0184】

本発明の化合物またはその製薬学的に許容される塩を医薬として用いるにあたり、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは点滴剤、筋肉内注射、皮下注射、鼻腔内服剤、目薬、坐剤、経皮投与剤（軟膏、クリーム、ローション等））として投与することができる。経口投与のための形体としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、シロップ剤または懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための形体としては、例えば、注射用水性剤もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。

20

これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、許容される通常の担体、賦形剤、結合剤、安定剤、滑沢剤、崩壊剤等を含むことができる。また、注射剤形で用いる場合には許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。また、適宜矯味矯臭剤を用いることもできる。

【0185】

30

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、ぶどう糖、マンニット、ソルビットのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α -デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのような澱粉誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン；などの有機系賦形剤；および軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；リン酸カルシウムのようなリン酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩；などの無機系賦形剤を挙げることができる。

【0186】

40

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DL-ロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；および、上記澱粉誘導体などを挙げることができる。

結合剤としては、例えば、ポリビニルピロリドン、マクロゴールおよび前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。

崩壊剤としては、例えば、前記賦形剤と同様の化合物およびクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修

50

飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。

安定剤としては、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；およびソルビン酸を挙げることができる。

矯味矯臭剤としては、例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。

【0187】

経口投与用には、賦形剤を含有する錠剤を、種々の崩壊剤の他に、造粒結合剤と一緒に用いてよい。また、滑沢剤は、しばしば錠剤成形用に極めて有用である。同様の種類の固体組成物を、ゼラチンカプセル中の充填剤として用いてもよい（この結合に好ましい材料には、ラクトースまたは乳糖、高分子量ポリエチレングリコールも含まれる）。

経口投与用に水性懸濁剤および／またはエリキシル剤が望まれる場合、その活性成分は、種々の甘味剤、着香剤、着色剤または染料と一緒に、そして必要に応じて、乳化剤および／または懸濁化剤も、希釈剤と共に組み合わせることができる。該希釈剤としては、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、およびそれらの混合物が挙げられる。動物の場合、それらは、動物用飼料または飲料水中に5-5000 ppm、好ましくは25-5000 ppmの濃度で好都合に含まれる。

非経口投与用（筋肉内、腹腔内、皮下および静脈内使用）には、通常、活性成分の滅菌注射用溶液を製造する。本発明化合物のゴマ油、ラッカセイ油、または水性プロピレングリコール溶液などを用いることができる。それら水溶液は、必要ならば、適切なpHに調整されたり、緩衝されたり、液体希釈剤で等張されてもよい。この水溶液は、静脈内注射用に用いることもできる。また油状溶液は、関節内、筋肉内および皮下注射用に用いることもできる。無菌条件下でのこれら全ての溶液の製造は、当業者に周知の標準的な製剤技術によって行われる。

【0188】

鼻腔内投与または吸入による投与には、本発明化合物またはその薬学上許容される塩は、患者が絞り出すもしくはポンプで放出するポンプスプレー容器からの溶液もしくは懸濁液の形で、または加圧式容器もしくはネブライザーからのエアゾルスプレー状態として、適当な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適当なガスの使用を伴って、供給される。加圧式エアゾルの場合、投与単位は、計量された一定量を供給するバルブを与えることによって決定ができる。加圧式容器またはネブライザーは、活性化合物の溶液または懸濁液を入れることができる。

吸入器または吹入器で用いるためのカプセルおよびカートリッジ（例えば、ゼラチンから製造される）は、本発明化合物およびラクトースまたはデンプンなどの適当な粉末基剤の粉末配合物を含有して製剤化されうる。

また、本発明の化合物またはその薬学上許容される塩は、カカオ脂または他のグリセリドなどの慣用的な坐剤基材を含有する坐剤または停留浣腸剤などの肛門用組成物を用いて製剤化できる。

【0189】

本発明の化合物またはその製薬学的に許容される塩を投与する場合、その使用量は、症状、年齢、投与方法等によって異なるが、例えば、経口投与の場合には、成人に対して、1日当たり、下限として、0.01 mg（好ましくは1 mg）、上限として、5000 mg（好ましくは500 mg）を、1回または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。静脈内投与の場合には、成人に対して、1日当たり、下限として、0.01 mg（好ましくは0.1 mg）、上限として、1000 mg（好ましくは30 mg）を、1回または数回に分けて、症状に応じて投与することにより効果が期待される。

【0190】

セロトニン4受容体に対する作動（アゴニスト）作用、部分作動（パーシャルアゴニス

10

20

30

40

50

ト) 作用が必要とされる明細書に記載の疾患の処置のために、本発明の化合物又はその製薬学的に許容される塩、あるいは本発明の化合物を含む医薬組成物または製剤は、必要に応じて、他の薬剤と併用して投与してもよい。

【0191】

特に、本発明の化合物又はその製薬学的に許容される塩、あるいは本発明の化合物を含む医薬組成物または製剤は、下記に示した治療薬のうちの少なくとも1つと併用することにより、前記(i)に記載された各種精神神経系疾患、特にアルツハイマー型認知症に対するさらなる治療効果が期待される。；すなわち、

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (donepezil, galantamine, rivastigmine, SNX-001, NP-61等)、コリンエステラーゼ阻害剤 (huperzine A等)、NMDA受容体拮抗薬 (memantine, dimebon, neramexane 等)、5-HT₆受容体拮抗薬 (PF-5212365(SAM-531), SB-742457, LU-AE58054, AVN-322, PF-05212377 (SAM-760), AVN101等)、 α 7 nAChR作動薬 (TC-5619, EVP-6124, GTS-21等)、 α 4 β 2nACh受容体作動薬 (AZD-1446, CHANTIX (varenicline) 等)、nAChR作動薬 (ABT-089等)、AMPA受容体作動薬 (CX-717, LY-451395 等)、ヒスタミンH₃受容体拮抗薬 (ABT-288, SAR-110894, PF-03654746 等)、ムスカリンM₁受容体作動薬 (MCD-386, GSK-1034702 等)、PDE4阻害剤 (etazolate等)、PDE9阻害剤 (PF-04447943等)、histone deacetylase阻害剤 (EVP-0334等)、 σ 1受容体作動薬 (Anavex-2-73等)、 γ -secretase阻害剤 (GSI) (BMS-708163, NIC5-15, ELND-006, MK-0752等)、 γ -secretase阻害剤 (GSM) (E-2212, CHF-5074 等)、A β ヒトモノクローナル抗体 (bapineuzumab, solanezumab, PF-4360365 (ponezumab), gantenerumab (R-1450), BAN-2401, MABT-5102A, RG-7412, GSK-933776A 等)、A β ワクチン (ACC-001(PF-05236806), AD-02, CAD-106, V-950, UB-311, ACI-24 等)、ヒト免疫グロブリン (GAMMAGARD 等)、A β 凝集阻害剤 (ELND-005(AZD-103), PBT-2, NRM-8499, Exebryl-1)、タウ凝集阻害剤 (TRx-0014, LMTX 等)、BACE阻害剤 (ACI-91, posiphen, CTS-21166, HPP-854, LY-2886721 等)、tyrosine kinase阻害剤 (masitinib 等)、GSK-3 β 阻害・タウkinase阻害剤 (NP-12 等)、RAGE融合タンパク (TTP-4000 等)、ApoA-I, HDL-C上昇 (RVX-208 等)、その他各種神経保護作用を示す剤 (SK-PC-B70M, T-817MA, davunetide, HF-0220, PF-4494700, PYM-50028, CERE-110, ASP-0777, TAK-065, AAD-2004 等)、各種認知症治療に用いられているその他の薬剤との併用により、さらなる治療効果が期待される。

【実施例】

【0192】

以下に参考例および実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本願発明の技術的範囲はこれら実施例等に限定されるものではない。化合物の同定はプロトン核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$)、LC-MS等により行った。核磁気共鳴スペクトルにはテトラメチルシランを内部標準として用いた。

尚、以下の参考例および実施例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。

【0193】

実施例および参考例において以下の略語を使用することがある。

THF：テトラヒドロフラン

NaBH(OAc)₃：トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム

(BOC)₂O：ジ-tert-ブチルジカーボネート

Pd(OH)₂：水酸化パラジウム

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

WSCl $\cdot$ HCl：1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

HOBT $\cdot$ H₂O：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物

NMP：1-メチル-2-ピロリジノン

TFA：トリフルオロ酢酸

FA：ギ酸

C D C l ₃ : 重クロロホルム	
C D ₃ O D : 重メタノール	
D M S O - d ₆ : 重ジメチルスルホキシド	
M e : メチル	
E t : エチル	
ⁿ P r : ノルマルプロピル	
ⁱ P r : イソプロピル	
^c P r : シクロプロピル	
ⁿ B u : ノルマルブチル	
ⁱ B u : イソブチル	10
^c B u : シクロブチル	
P h : フェニル	
A c : アセチル	
M s : メシル	
T s : トシル	
B o c : t e r t - ブトキシカルボニル	
P d - C : パラジウム - 炭素	
N a B H ₃ (C N) : シアノ水素化ほう素ナトリウム	
C b z または Z : ベンジルオキシカルボニル	
C H ₂ C l ₂ : 塩化メチレン	20
N s : ノシル (2 - ニトロベンゼンスルホニル)	
S E M : 2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル	
N E t ₃ : トリエチルアミン	
C D I : N , N' - カルボニルイミダゾール	
T B A F : テトラブチルアンモニウムフルオリド	
M e O もしくは O M e : メトキシ	
B B r ₃ : 三臭化ホウ素	
L i H M D S : ヘキサメチルジシラザンリチウム	
B I N A P : 2 , 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1' - ビナフチル	
D M A P : N , N - ジメチル - 4 - アミノピリジン	30
p . o . : 経口投与	
s : 一重線	
d : 二重線	
t : 三重線	
q : 四重線	
m : 多重線	
b r : 幅広い	
d d : 二重の二重線	
t d : 三重線の二重線	
J : カップリング定数 (c o u p l i n g c o n s t a n t)	40
H z : ヘルツ (H e r t z)	
N : 規定 (例として 2 N H C l は 2 規定塩酸を示す。)	
M : モル濃度 (m o l / L) (例 : 2 M メチルアミンは 2 m o l / L メチルアミン溶液を示す。)	
m i n : 分	
a t m : 気圧	
【 0 1 9 4 】	

逆相 H P L C による分取精製の精製条件は以下の通りである。

条件 FA: (TFA or FA as additive)

機器: Shimadzu & Gilson215

カラム: Grace Vydac C18, 200 x 25mm、5 μ m
 Flow rate: 30ml/min
 カラム 温度: 40°C
 移動層 A1: 蒸留水 (containing 0.075%TFA,v/v)
 移動層 A2: 蒸留水 (containing 0.2%FA,v/v)
 移動層 B: アセトニトリル

条件FB:(Basic or neutral condition)

機器: Shimadzu & Gilson215

カラム: Durashell C18, 200 x 25mm、5 μ m

10

Flow rate: 30ml/min

カラム 温度: 30°C

移動層 A1: 蒸留水 (containing 0.05% アンモニア,v/v)

移動層 A2: 蒸留水

移動層 B: アセトニトリル

条件FC:(TFA)

機器: Shimadzu & Gilson281

カラム: YMC ODS-AQ, 150 x 30mm、5 μ m

20

Flow rate: 28ml/min

カラム 温度: 40°C

移動層 A: 蒸留水 (containing 0.075%TFA,v/v)

移動層 B: アセトニトリル (containing 0.025%TFA,v/v)

条件FD:(TFA)

機器: Gilson215

カラム: YMC ODS-AQ, 150 x 30mm、5 μ m

Flow rate: 28ml/min

カラム 温度: 40°C

移動層 A: 蒸留水 (containing 0.075%TFA,v/v)

30

移動層 B: アセトニトリル (containing 0.025%TFA,v/v)

条件FE:(TFA)

機器: Gilson281

カラム: Synergi max RP, 150 x 30mm、5 μ m

Flow rate: 25ml/min

カラム 温度: 40°C

移動層 A: 蒸留水 (containing 0.075%TFA,v/v)

移動層 B: アセトニトリル (containing 0.025%TFA,v/v)

40

【0195】

化合物同定のLC/MS分析条件は以下の通りである。

高速液体クロマト質量分析計; LCMSの測定条件は、以下の通りであり、観察された質量分析の値 [MS (m/z)] を [M+H]⁺で示す。分析化合物が塩化合物の場合、特に断らない限り、Mは遊離塩基の質量数を意味する。

測定法 A:

検出機器: APIシリーズ用Agilent 1100 シリーズ(applied Biosystems社製)

HPLC: API150EX LC/MS system (applied Biosystems社製)

カラム: YMC CombiScreen ODS-A(S-5 μ m, 12nm, 4.6x50mm)

Solvent:A液: 0.05%TFA / H₂O, B液: 0.035%TFA / MeOH

Gradient Condition:

50

0.0-1.0 min A 75% (B 25%)

1.0-4.7min Linear gradient from A 75% to 1% (B 25% to 99%)

4.7-5.7min A 1% (B 99%)

5.7-6.1min Linear gradient from A 1% to 75% (B 99% to 25%)

6.1-7.1min A 75% (B 25%)

7.1-7.2min Linear gradient from A 75% to 100% (B 25% to 0%)

Flow rate : 2.4mL/min

UV : 220nm

測定法 B :

10

LC-MS:Waters ACQUITY™ UltraPerformance LC

カラム : Waters ACQUITY UPLC BEH Phenyl 1.7 μm, 2.1 × 50 mm

Solvent:A液:0.05%ギ酸/H₂O、B液:0.05%ギ酸/CH₃CN

Gradient Condition:

0.0分;A/B=90:10

0.0-1.3分;A/B=90:10-1:99(linear gradient)

1.3-1.5分;A/B=1:99

1.5-2.0分;A/B=90:10

Flow rate:0.75 mL/分

UV:220、254 nm

20

カラム温度 : 40℃

測定法 C :

LCMS:島津LCMS-2010EV

Column:Shiseido CAPCELL PAK C18 MGII(4.6mm × 50mm)

Solvent:A液:MeOH、B液:0.05%TFA/H₂O

Gradient Condition:

0.0-1.0min;A/B = 30:70

1.0-7.0min;A/B = 99:1

7.1-12.0min;A/B = 30:70

Flow rate:2.8 mL/min

UV:220nm

30

カラム温度 : 40℃

測定法 D :

LCMS:島津LCMS-2010EV

Column:Ximate C18 3.0m 2.1mm × 30mm

Solvent:A液:0.019%TFA/H₂O、B液:0.038%TFA/CH₃CN

Gradient Condition:

0.0min;A/B = 90:10

0.0-1.35min;A/B = 20:80

1.35-2.25min;A/B = 20:80

2.25-2.26min;A/B = 90:10

2.26-3.00min;A/B = 90:10

Flow rate:0.8mL/min

UV:220nm

40

カラム温度:50℃

測定法 E :

50

LCMS: 島津LCMS-2020

Column: Phenomenex Kinetex 1.7 μ m C18 (50 mm $\times$ 2.10 mm)

Solvent: A液: MeOH、B液: 0.05%TFA/H₂O

Gradient Condition:

0.0 min; A/B=30:70

0.0-1.90min; A/B=99:1

1.91-3.00min; A/B=30:70

Flow rate: 0.5 mL/min

UV: 220 nm

カラム温度: 40℃

10

【0196】

本明細書におけるNMRは、JEOL JNM-ALシリーズLA300およびAL400を用いて測定した。

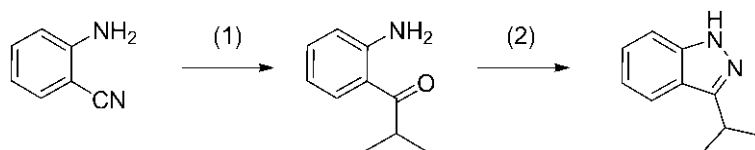
特に断らない限り、原料化合物、反応試薬、および溶媒は市販のものを使用した。

【0197】

参考例001:

3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾールの製造:

【化28】



20

(1) 2-アミノベンズニトリル (6.5 g) をジエチルエーテル (25 mL) に溶かし、0度で攪拌下、イソプロピルマグネシウムクロリド 2 規定ジエチルエーテル溶液 (76 mL) を滴下し、さらに0度にて5時間攪拌した。反応液に、0度で攪拌下、10% 塩酸水溶液 (115 mL) を滴下し、さらに1時間攪拌後、0度で攪拌下、水酸化ナトリウム (19.3 g) を加え反応溶液を塩基性にし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮し、1-(2-アミノフェニル)-2-メチルプロパン-1-オン (8.85 g) を茶褐色油状物として得た。

30

LC-MS, m/z; 164 [M+H]⁺

(2) 上記生成物 (5 g) を濃塩酸 (25 mL) に溶かし、0度で攪拌下、亜硝酸ナトリウム (2.4 g) を水 (12 mL) に溶かした水溶液を滴下し、0度にて1時間攪拌した後、塩化スズ(II) 2水和物 (16.5 g) を濃塩酸 (12 mL) に溶かした溶液を滴下し、0度にて2時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2:1) で精製し、標記化合物 (4.3 g) を白色個体として得た。

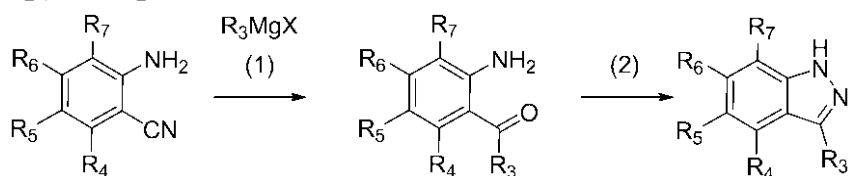
LC-MS, m/z; 161 [M+H]⁺

40

【0198】

参考例001における2-アミノベンズニトリルとイソプロピルマグネシウムクロリドの代わりに、対応する原料化合物およびグリニャール試薬 (R³MgX、Xはハロゲン原子を意味する) を用いて、参考例001と同様の方法により、下記表の化合物 (参考例002~012) を製造した。

【化 29】



【0199】

【表 1-1】

参考例	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	化合物名	LC-MS, m/z
002	Et	H	H	H	H	3-エチル-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 147 [M+H] ⁺
003	Et	F	H	H	H	3-エチル-4-フルオロ-1H- インダゾール	LC-MS, m/z; 165 [M+H] ⁺
004	Et	H	F	H	H	3-エチル-5-フルオロ-1H- インダゾール	LC-MS, m/z; 165 [M+H] ⁺
005	Et	H	H	F	H	3-エチル-6-フルオロ-1H- インダゾール	LC-MS, m/z; 165 [M+H] ⁺
006	Et	H	H	H	F	3-エチル-7-フルオロ-1H- インダゾール	LC-MS, m/z; 165 [M+H] ⁺

10

20

【表 1-2】

007		H	H	H	H	3-(2-メチルプロピル)-1H- インダゾール	LC-MS, m/z; 175 [M+H] ⁺
008	Me	H	H	H	H	3-メチル-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 133 [M+H] ⁺
009 ¹⁾		H	H	H	H	3-シクロプロピル-1H-インダ ゾール	LC-MS, m/z; 173 [M+H] ⁺
010	iPr	H	H	H	F	7-フルオロ-3-(プロパン- 2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 179 [M+H] ⁺
011	Et	H	H	Me	H	3-エチル-6-メトキシ-1H- インダゾール	LC-MS, m/z; 177 [M+H] ⁺
012	Et	H	H	H	Cl	7-クロロ-3-エチル-1H- インダゾール	LC-MS, m/z; 225 [M+HCOO] ⁻

30

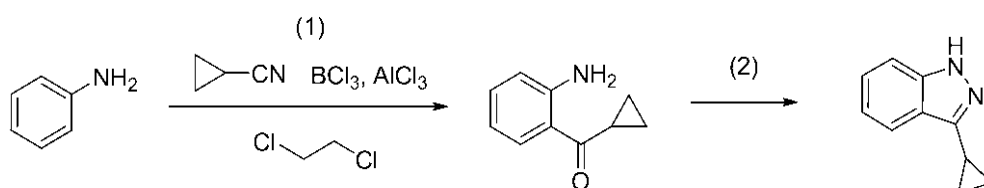
1) プロモシクロブタンとマグネシウムからグリニャール試薬を調整して用いた。

【0200】

参考例 013:

3-シクロプロピル-1H-インダゾールの製造:

【化 30】



(1) 1 規定 3 塩化ホウ素／塩化メチレン溶液 (100 ml) に 1, 2-ジクロロエタン (100 ml) を加え、0-5℃に冷却し、アニリン (9.3 g) を加えた。反応液にシクロプロピルシアニド (10 g)、塩化アルミニウム (14.4 g) を加えた後、室温

50

に昇温し、塩化メチレンを70℃にて留去した。18時間加熱還流した後、反応液を氷浴にて冷却し、水を加え、塩化メチレン(100ml)にて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで(2-アミノフェニル)(シクロプロピル)メタノン(5.0g)を得た。

(2) 上記生成物を用い参考例001の(2)と同様の方法により標記化合物を得た。

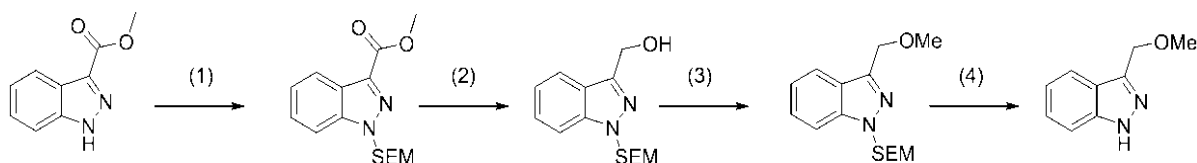
LC-MS, m/z; 159 [M+H]⁺

【0201】

参考例014:

3-(メトキシメチル)-1H-インダゾールの製造:

【化31】



(SEM: 2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)

(1) 1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル

水素化ナトリウム(2.23g, 55% in シリコンオイル)のTHF(70ml)懸濁液に、1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル(3.0g)のTHF(30ml)溶液を0℃下で滴下し、同温で1時間攪拌した。反応液に塩化2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(3.62ml)を0℃下で滴下し、さらに同温で1.5時間攪拌した。反応液に水(200ml)を加え、酢酸エチル(200ml)で抽出し、有機層を飽和食塩水(100ml)で洗浄後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル)で精製することで、標記化合物(5.06g)を得た。

LC-MS, m/z; 307 [M+H]⁺

【0202】

(2) (1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-3-イル)メタノール

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム(1.57g)をテトラヒドロフラン(70ml)に懸濁させ、-40℃下で1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル(5.06g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を滴下し、同温で2時間攪拌した。反応液にフッ化ナトリウム(6.93g)を加え、水(2.97ml)を滴下した後、ジクロロメタン(150ml)を加えた。生じた不溶物をセライト濾過により除去し、濾液を減圧濃縮し、標記化合物(3.61g)を油状物として得た。

【0203】

(3) 3-(メトキシメチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール

(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-3-イル)メタノール(2.0g)をテトラヒドロフラン(40ml)に溶解し、0℃下、水素化ナトリウム(0.53mg, 55% in シリコンオイル)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に0℃下、反応液にヨウ化メチル(805μl)を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200ml)を加え、酢酸エチル(200ml)で抽出し、有機層を再度食塩水(100ml)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル)で精製することで、標記

10

20

30

40

50

化合物 (1.35 g) を得た。

【0204】

(4) 3-(メトキシメチル)-1H-インダゾール

3-(メトキシメチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール (2.35 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液 (121 ml) およびエチレンジアミン (4.05 ml) を加え、還流下5日間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチル (×3) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、標記化合物 (0.96 g) を得た。

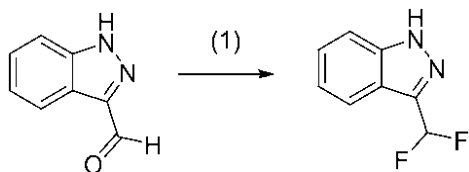
LC-MS, m/z; 163 [M+H]⁺

【0205】

参考例 015:

3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾールの製造:

【化32】



デオキソフルオール (1.57 ml) とジクロロメタン (2.0 ml) の混合溶液に、0℃下で1H-インダゾール-3-カルボアルデヒド (0.73 g) のジクロロメタン (2.0 ml) 溶液およびエタノール (58 μl) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に、0℃下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml) で抽出後、再度水 (50 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、標記化合物 (0.27 g) を得た。

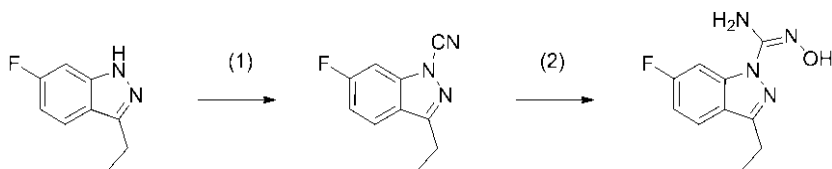
LC-MS, m/z; 167 [M-H]⁻

【0206】

参考例 016:

3-エチル-6-フルオロ-N'-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドの製造:

【化33】



(1) 3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール (0.95 g) をジクロロメタン (15 ml) に溶かし、トリエチルアミン (1.21 ml)、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン (170 mg) およびプロモシアン (674 mg) を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた粗生成物を次反応に付した。

(2) 上記粗生成物を THF/水 (10/1) 混合溶媒 (15 ml) に懸濁し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (523 mg)、トリエチルアミン (1.61 ml) を加え、60℃で1.5時間加熱攪拌した。室温まで放冷し、反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml) で抽出後、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム

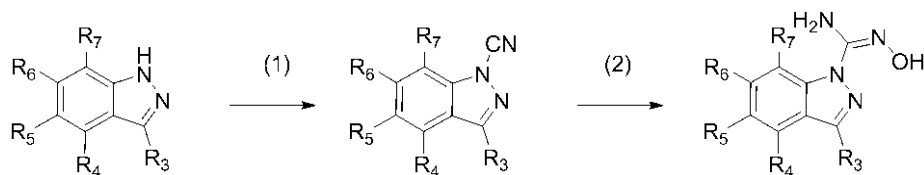
で乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物の粗生成物（1.29 g）を得た。

LC-MS, m/z ; 223 $[M+H]^+$

【0207】

参考例016における3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾールの代わりに、対応する原料化合物（市販もしくは参考例001-015に記載）を用いて、参考例016と同様の方法により、下記表の化合物（参考例017～032）を製造した。

【化34】



【0208】

【表2-1】

参考例	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
017	iPr	H	H	H	H	N'-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z ; 219 $[M+H]^+$
018	Et	H	H	H	H	3-エチル-N'-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z ; 205 $[M+H]^+$
019		H	H	H	H	3-シクロプロピル-N'-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z ; 217 $[M+H]^+$
020	Et	F	H	H	H	3-エチル-4-フルオロ-N'-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z ; 223 $[M+H]^+$
021	Et	H	F	H	H	3-エチル-5-フルオロ-N'-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z ; 223 $[M+H]^+$

【表 2 - 2】

022	Et	H	H	H	F	3-エチル-7-フルオロ-N'-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z: 223 [M+H] ⁺
023		H	H	H	H	N'-ヒドロキシ-3-(2-メチルプロピル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z: 233 [M+H] ⁺
024	Me	H	H	H	H	N'-ヒドロキシ-3-メチル-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z: 191 [M+H] ⁺
025		H	H	H	H	3-シクロブチル-N'-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 1.88-2.01 (m, 1H), 2.02-2.18 (m, 1H), 2.36-2.51 (m, 4H), 3.80-3.91 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 7.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H).
026	ⁱ Pr	H	H	H	F	7-フルオロ-N'-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z: 237 [M+H] ⁺
027	Et	H	H	MeO	H	3-エチル-N'-ヒドロキシ-6-メトキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z: 235 [M+H] ⁺
028	Et	H	H	H	Cl	7-クロロ-3-エチル-N'-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z: 239 [M+H] ⁺
029		H	H	H	H	N'-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z: 221 [M+H] ⁺
030		H	H	H	H	3-(ジフルオロメチル)-N'-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z: 227 [M+H] ⁺
031	Cl	H	H	H	H	3-クロロ-N'-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z: 211 [M+H] ⁺
032	Br	H	H	H	H	3-ブロモ-N'-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z: 255 [M+H] ⁺

【0209】

参考例 033:

tert-ブチル 4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート
の製造:

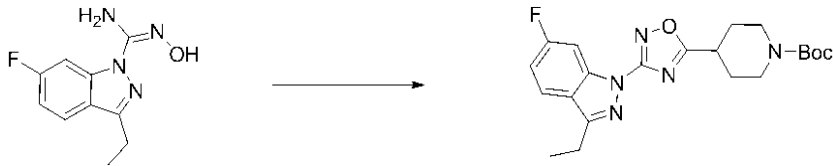
10

20

30

40

【化 3 5】

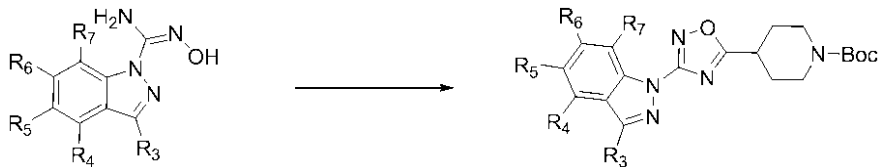


1-(tert-butoxycarbonyl)ピペリジン-4-カルボン酸(1.46 g)を THF(10 ml)に溶かし、N,N'-カルボニルイミダゾール(1.03 g)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に、3-エチル-6-フルオロ-N'-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド(1.29 g)のTHF(10 ml)溶液を滴下し、室温で終夜攪拌した後、1M テトラブチルアンモニウムフルオリド/THF 溶液(6.95 ml)を加え、50℃で1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル)で精製することで、標記化合物(1.66 g)を得た。
LC-MS, m/z; 460 [M+HCOO]⁻

【0 2 1 0】

参考例033における3-エチル-6-フルオロ-N'-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドの代わりに、対応する原料化合物(参考例016-032に記載)を用いて、参考例033と同様の方法により、下記表の化合物(参考例034~043)を製造した。

【化 3 6】



【0 2 1 1】

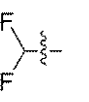
【表 3-1】

参考例	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	化合物名	LC-MS, m/z
034	Et	F	H	H	H	tert-ブチル 4-[3-(3-エチル-4-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 460 [M+HCOO] ⁻
035	Et	H	F	H	H	tert-ブチル 4-[3-(3-エチル-5-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 460 [M+HCOO] ⁻
036	Et	H	H	H	F	tert-ブチル 4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 460 [M+HCOO] ⁻
037		H	H	H	H	tert-ブチル 4-{3-[3-(2-メチルプロピル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 470 [M+HCOO] ⁻
038	iPr	H	H	H	F	tert-ブチル 4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 474 [M+HCOO] ⁻
039	Et	H	H	MeO	H	tert-ブチル 4-[3-(3-エチル-6-メトキシ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 472 [M+HCOO] ⁻

10

20

【表 3-2】

040	Et	H	H	H	Cl	tert-ブチル 4-[3-(7-クロロ-3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 432 [M+H] ⁺
041		H	H	H	H	tert-ブチル 4-{3-[3-(メトキシメチル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート	No data
042		H	H	H	H	tert-ブチル 4-{3-[3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 420 [M+H] ⁺
043	Br	H	H	H	H	tert-ブチル 4-[3-(3-ブromo-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 448 [M+H] ⁺

30

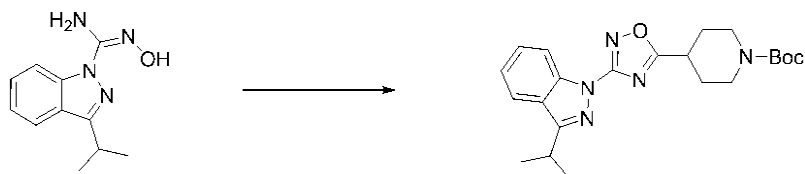
40

【0212】

参考例 044:

tert-ブチル 4-{3-[3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-カルボキシレートの製造:

【化 37】



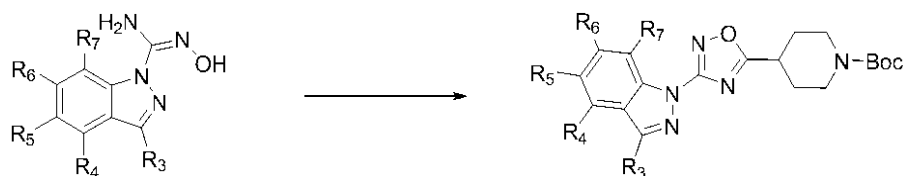
1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(0.54 g)をDMF(5 ml)に溶かし、N, N'-カルボニルイミダゾール(0.38 g)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に、N'-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド(0.49 g)を加え、110℃にて20時間攪拌した。室温に放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=6/1)で精製することで標記化合物(0.64 g)を得た。

LC-MS, m/z; 412 [M+H]⁺

【0213】

参考例044におけるN'-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドの代わりに、対応する原料化合物(参考例016-032に記載)を用いて、参考例044と同様の方法により、下記表の化合物(参考例045~049)を製造した。

【化 38】



【0214】

【表 4】

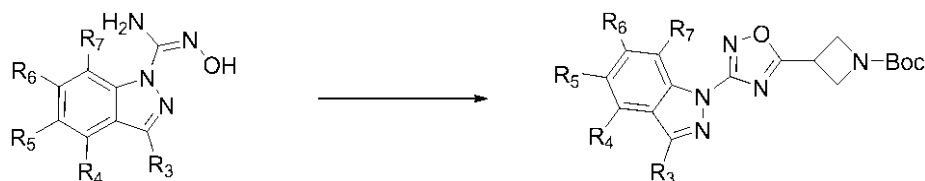
参考例	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	化合物名	LC-MS, m/z
045	Et	H	H	H	H	tert-ブチル 4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 398 [M+H] ⁺
046		H	H	H	H	tert-ブチル 4-[3-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 432 [M+Na] ⁺ ナトリウム付加体
047	Me	H	H	H	H	tert-ブチル 4-[3-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 384 [M+H] ⁺
048		H	H	H	H	tert-ブチル 4-[3-(3-シクロブチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 446 [M+Na] ⁺ ナトリウム付加体
049	Cl	H	H	H	H	tert-ブチル 4-[3-(3-クロロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 404 [M+H] ⁺

【0215】

参考例044におけるN'-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドと1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸の代わりに、対応する原料化合物と1-(tert-ブトキシカルボニ

ル) アゼチジン-3-カルボン酸を用いて、参考例044と同様の方法により、下記表の化合物(参考例050~052)を製造した。

【化39】



【0216】

【表5】

参考例	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	化合物名	LC-MS, m/z
050	Et	H	H	H	H	tert-ブチル 3-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 313 [M-tBu+H] ⁺ 脱tBu
051	iPr	H	H	H	H	tert-ブチル 3-{3-[3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}アゼチジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 344 [M-tBu+NH ₄] ⁺ 脱tBu、アンモニア付加体
052	Et	H	H	F	H	tert-ブチル 3-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 331 [M-tBu+H] ⁺

10

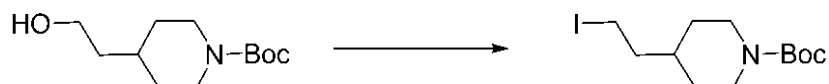
20

【0217】

参考例053:

tert-ブチル 4-(2-ヨードエチル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造:

【化40】



30

tert-ブチル 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.29 g) を塩化メチレン (40 ml) に溶かし、ヨウ素 (3.05 g)、トリフェニルホスフィン (3.41 g)、イミダゾール (1.02 g) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に塩化メチレン (3 ml)、ジエチルエーテル (3 ml) を加え、析出した不溶物をろ別した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製することで tert-ブチル 4-(2-ヨードエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (3.00 g) を無色油状物として得た。

40

LC-MS, m/z; 340 [M+H]⁺

【0218】

参考例054:

tert-ブチル 3-({[(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造:

【化41】



50

tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (166 g) をトルエン (1.2 L) に溶解し、トリメチルアミン 塩酸塩 (7.37 g)、トリエチルアミン (161 ml) を加え、0℃にて攪拌下、4-メチルベンゼンスルホンクロリド (176 g) をゆっくり加えた後、室温で6時間攪拌した。反応溶液を30%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣に *tert*-ブチルメチルエーテル (5 ml) とヘキサン (800 ml) を加え、室温で2時間攪拌後、析出した結晶をろ取し、*tert*-ブチル 3-({[(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (234.5 g) を白色固体として得た。

LC-MS, m/z ; 370 $[M+H]^+$.

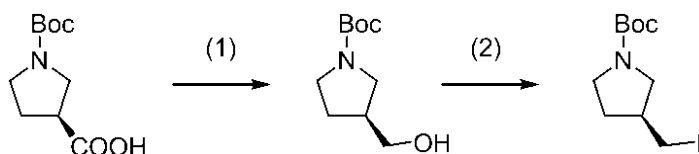
10

【0219】

参考例055:

tert-ブチル (3*S*)-3-(ヨードメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート
の製造:

【化42】



20

(1) (3*S*)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸 (10 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶かし、0度で攪拌下、硫化ジメチル- γ -ブチラノール (54 ml) を滴下し、0度から室温に昇温し3時間攪拌した。反応液に、0度で攪拌下、メタノール (100 ml) を滴下後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1:9) で精製し、*tert*-ブチル (3*S*)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (7.8 g) を無色油状物として得た。

LC-MS, m/z ; 202 $[M+H]^+$.

【0220】

(2) 上記生成物 (7.8 g) をジクロロメタン (150 ml) に溶かし、トリフェニルホスフィン (13.3 g)、イミダゾール (3.96 g)、ヨウ素 (11.8 g) を加え70度にて3時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 11:1) で精製し、標記化合物 (11.5 g) を白色個体として得た。

LC-MS, m/z ; 312 $[M+H]^+$.

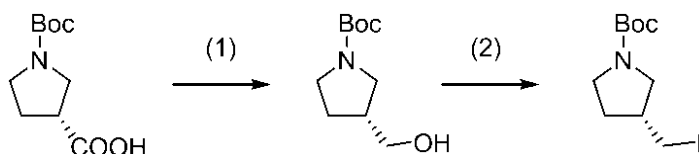
30

【0221】

参考例056:

tert-ブチル (3*R*)-3-(ヨードメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート
の製造:

【化43】



40

参考例055における(3*S*)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸の代わりに、(3*R*)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸を用いて、参考例055と同様の方法により、標記化合物を製造した。

LC-MS, m/z ; 312 $[M+H]^+$.

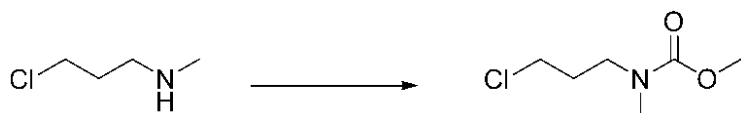
50

【0222】

参考例057：

メチル(3-クロロプロピル)メチルカルバメートの製造：

【化44】



3-クロロ-N-メチルプロパン-1-アミン(0.576 g)をジクロロメタン(9 ml)に溶かし、室温で攪拌下、トリエチルアミン(1.4 ml)を加えた。反応溶液にクロロ炭酸メチル(0.454 g)を滴下し、室温にて4時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮しメチル(3-クロロプロピル)メチルカルバメートを得た。

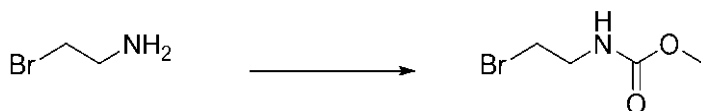
LC-MS, m/z; 166 [M+H]⁺

【0223】

参考例058：

メチル(2-ブロモエチル)カーバメートの製造：

【化45】



参考例057における3-クロロ-N-メチルプロパン-1-アミンの代わりに、2-ブロモエタンアミンを用いて、参考例057と同様の方法により、標記化合物を製造した。

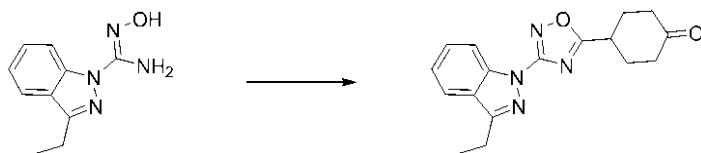
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.45 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5.72 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 5.24 (s, 1H).

【0224】

参考例059：

4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]シクロヘキサノンの製造：

【化46】



参考例033における1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸と3-エチル-6-フルオロ-N'-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドの代わりに、4-オキシシクロヘキサノンカルボン酸と3-エチル-N'-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドを用いて、参考例033と同様の方法により、標記化合物を製造した。

LC-MS, m/z; 311 [M+H]⁺

【0225】

参考例060：

3-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]シクロブタノンの製造：

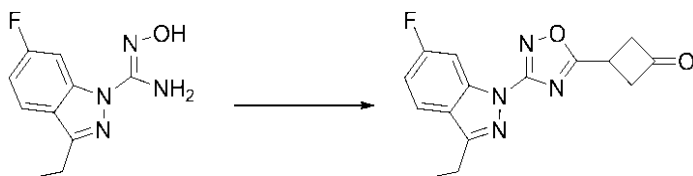
10

20

30

40

【化 4 7】



3-オキソシクロブタンカルボン酸 (2.48 g) を THF (36 ml) に溶かし、N, N'-カルボニルイミダゾール (3.53 g) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に3-エチル-6-フルオロ-N-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド (4.03 g) を加え、50℃にて4時間攪拌した。反応溶液を室温に放冷後、反応溶液を減圧濃縮し、水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、ろ液を減圧濃縮することで、3-エチル-6-フルオロ-N-[[(3-オキソシクロブチル) カルボニル] オキシ]-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドを定量的に得た。次いで、得られた3-エチル-6-フルオロ-N-[[(3-オキソシクロブチル) カルボニル] オキシ]-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド (4.85 g) を酢酸 (76 ml) に溶かし、90℃にて6時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル) で精製することで標記化合物 (2.69 g) を得た。

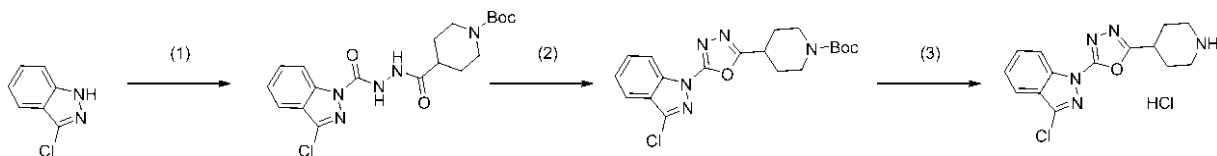
LC-MS, m/z; 301 [M+H]⁺

【0226】

参考例 061:

3-クロロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-インダゾール 塩酸塩の製造:

【化 4 8】



(1) トリホスゲン (355 mg) を塩化メチレン (3 ml) に加えたところに、0度で攪拌下、3-クロロインダゾール (458 mg)、トリエチルアミン (1.95 ml) を塩化メチレン (3 ml) に溶かした溶液を滴下した。反応液を室温に昇温し30分攪拌後、再度0度に冷却し、tert-ブチル 4-(ヒドラジンカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (730 mg)、トリエチルアミン (0.63 ml) を塩化メチレン (3 ml) に溶かした溶液を滴下し、室温にて4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：クロロホルム/メタノール=95/5) で精製することでtert-ブチル 4-({2-[(3-クロロ-1H-インダゾール-1-イル) カルボニル] ヒドラジニル} カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (519 mg) を得た。

LC-MS, m/z; 422 [M+H]⁺

【0227】

(2) 上記生成物 (519 mg) を塩化メチレン (12 ml) に溶かし、トリフェニルホスフィン (645 mg)、四塩化炭素 (0.24 ml)、トリエチルアミン (0.7 ml) を加え、終夜加熱還流した。反応液を室温に放冷した後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製することでtert-ブチル 4-[5-(3-クロロ-1H-インダゾール

ル-1-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート (355 mg) を油状物として得た。

LC-MS, m/z; 404 [M+H]⁺

【0228】

(3) 上記生成物 (355 mg) に4N 塩酸/ジオキサン溶液 (10 ml)、メタノール (5 ml) を加え、室温にて5時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、残渣に酢酸エチル (10 ml) を加え、析出した白色固体をろ取し、標記化合物 (229 mg) を得た。

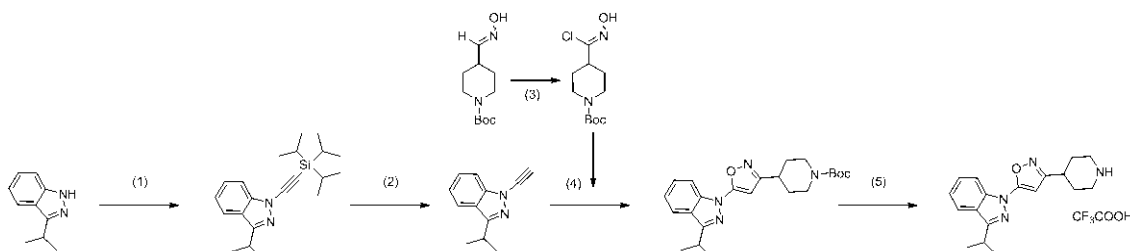
LC-MS, m/z; 304 [M+H]⁺

【0229】

参考例062:

1-[3-(ピペリジン-4-イル) イソキサゾール-5-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール 塩酸塩の製造:

【化49】



(1) 3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール (801 mg)、塩化銅(II) (297 mg)、炭酸ナトリウム (1.06 g) に、酸素雰囲気下、ピリジン (791 mg) のトルエン (5 ml) の溶液を滴下し、70度で30分攪拌した後、(トリイソプロピルシリル) アセチレン (912 mg) のトルエン (5 ml) の溶液を滴下し、70度で4時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=7:3) で精製し、3-(プロパン-2-イル)-1-[(トリプロパン-2-イルシリル) エチニル]-1H-インダゾール (260 mg) を無色油状物として得た。

【0230】

(2) 上記化合物 (260 mg) をテトラヒドロフラン (14 ml) に溶かし、1規定テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液 (0.9 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=7:3) で精製し、1-エチニル-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール (82 mg) を無色油状物として得た。

LC-MS, m/z; 185 [M+H]⁺

【0231】

(3) tert-ブチル 4-[(ヒドロキシイミノ) メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート (2.59 g) をDMF (25 ml) に溶かし、N-クロロスクシンイミド (1.47 g) を加え、室温にて2時間攪拌した後、攪拌下、水 (40 ml) をゆっくり滴下した。析出した固体をろ取し、水で洗浄した。得られた固体を減圧下、50℃にて乾燥し、tert-ブチル 4-[クロロ(ヒドロキシイミノ) メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート (2.31 g) を白色結晶として得た。

【0232】

(4) 1-エチニル-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール (82 mg)、tert-ブチル 4-[クロロ(ヒドロキシイミノ) メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート (117 mg)、炭酸水素ナトリウム (243 mg) をトルエン (5 ml) に懸濁させ、室温にて終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られ

10

20

30

40

50

た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝7：3）で精製し、tert-ブチル 4-〔5-〔3-（プロパン-2-イル）-1H-インダゾール-1-イル〕イソキサゾール-3-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート（100mg）を白色個体として得た。

LC-MS, m/z; 411 [M+H]⁺

【0233】

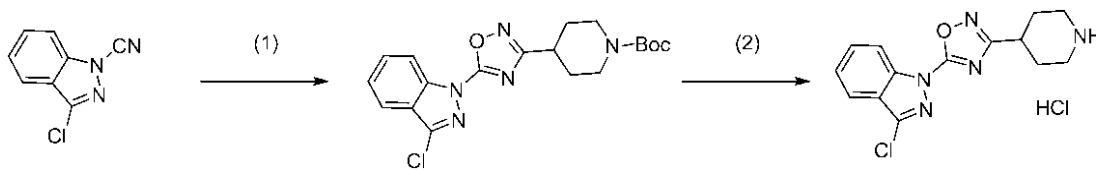
（5）tert-ブチル 4-〔5-〔3-（プロパン-2-イル）-1H-インダゾール-1-イル〕イソキサゾール-3-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート（100mg）にジクロロメタン（3ml）を加え溶解し、0度にて攪拌下、トリフルオロ酢酸（3ml）を加え室温にて3時間反応させた。反応溶液を減圧濃縮後、トルエン（5ml）を加え減圧濃縮することを3回繰り返し、残渣に酢酸エチルを加え、結晶を析出させた。ついで減圧濃縮することですること標記化合物（130mg）を無色結晶として得た。

【0234】

参考例063：

3-クロロ-1-〔3-（ピペリジン-4-イル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1H-インダゾール 塩酸塩の製造：

【化50】



（1）3-クロロ-1H-インダゾール-1-カルボニトリル（355mg）、tert-ブチル 4-〔クロロ（ヒドロキシイミノ）メチル〕ピペリジン-1-カルボキシレート（525mg）、炭酸水素ナトリウム（672mg）をトルエン（10ml）に懸濁し、60度にて終夜攪拌した。反応溶液を放冷後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4：1）で精製することで、tert-ブチル 4-〔5-（3-クロロ-1H-インダゾール-1-イル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート（605mg）を得た。

LC-MS, m/z; 404 [M+H]⁺

【0235】

（2）上記生成物（605mg）に4N 塩酸／ジオキサン溶液（15ml）、メタノール（2ml）を加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、析出した白色固体をろ取し、標記化合物（360mg）を得た。

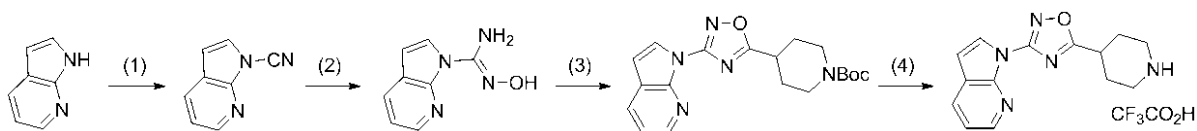
LC-MS, m/z; 304 [M+H]⁺

【0236】

参考例064：

1-〔5-（ピペリジン-4-イル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン トリフルオロ酢酸塩の製造：

【化51】



（1）1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン（1.54g）をジクロロメタン（130ml）に溶かし、トリエチルアミン（3.6ml）、N, N-ジメチル-4-アミノピリ

ジン (0.53 g) およびプロモシアン (4.13 g) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加えジクロロメタンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル) で精製することで1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-カルボニトリル (2.12 g) を得た。

LC-MS, m/z; 144 [M+H]⁺.

【0237】

(2) 上記生成物 (1.98 g) をエタノール (68 ml) と水 (14 ml) の混合溶媒に溶かし、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.88 g) と炭酸カリウム (3.06 g) を加え、加熱還流した。反応溶液を室温まで放冷した後、反応液を減圧濃縮し、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮して、N-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-カルボキシイミダミド (1.23 g) を得た。

LC-MS, m/z; 177 [M+H]⁺

【0238】

(3) 上記生成物 (1.03 g) をDMF (28 ml) に溶かし、氷冷下で60%水素化ナトリウム (269 mg) を加えて、1時間攪拌した。反応液に1-tert-ブチル 4-エチル ピペリジン-1, 4-ジカルボキシレート (1.50 g) のDMF溶液 (8.5 ml) を加え、室温で更に3時間攪拌した。反応溶液に水を加え、析出した沈殿を濾取し、tert-ブチル 4-[3-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート (1.10 g) を得た。

LC-MS, m/z; 370 [M+H]⁺.

【0239】

(4) 上記生成物 (1.10 g) をジクロロメタン (22 ml) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (2.2 ml) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し標記化合物を定量的に得た。

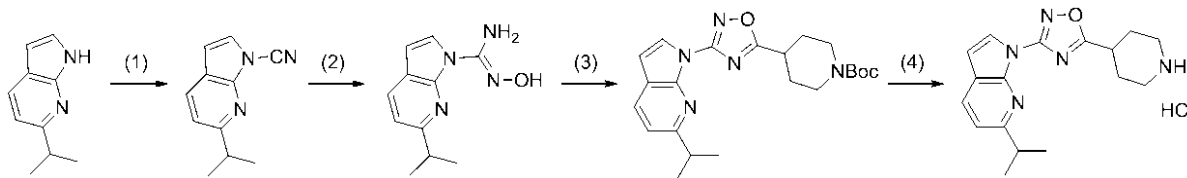
LC-MS, m/z; 270 [M+H]⁺

【0240】

参考例065:

1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-6-(プロパン-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン 塩酸塩の製造:

【化52】



(1) 6-イソプロピル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン (239 mg) をジクロロメタン (15 ml) に溶かし、トリエチルアミン (0.42 ml)、N, N-ジメチル-4-アミノピリジン (61 mg) およびプロモシアン (474 mg) を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル) で精製することで6-(プロパン-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-カルボニトリル (128 mg) を得た。

LC-MS, m/z; 186 [M+H]⁺

【0241】

(2) 上記生成物 (128 mg) をTHF (3.5 ml) と水 (0.35 ml) の混合

溶媒に溶かし、ヒドロキシルアミン塩酸塩（62 mg）とトリエチルアミン（0.19 ml）を加え、2時間加熱還流した。反応溶液を室温まで放冷し、反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮して、N-ヒドロキシ-6-（プロパン-2-イル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシイミダミドを定量的に得た。

LC-MS, m/z; 219 [M+H]⁺

【0242】

（3）1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-4-カルボン酸（181 mg）をDMF（1.4 ml）に溶かし、N, N'-カルボニルイミダゾール（128 mg）を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に上記生成物（157 mg）のDMF溶液（1.4 ml）を加え、120度にて12時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で数回洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮して、tert-ブチル 4-〔3-〔6-（プロパン-2-イル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル〕-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート（278 mg）を得た。

LC-MS, m/z; 412 [M+H]⁺

【0243】

（4）上記生成物（278 mg）に4規定 塩酸/1,4-ジオキサン溶液（14 ml）を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮することで標記化合物を定量的に得た。

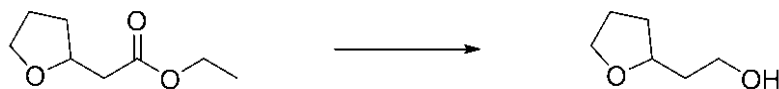
LC-MS, m/z; 312 [M+H]⁺

【0244】

参考例066:

2-（テトラヒドロフラン-2-イル）エタノールの製造:

【化53】



リチウム アルミニウムヒドリド（4.20 g）を窒素雰囲気下、-40度下にてTHF（100 ml）に攪拌し、エチル テトラヒドロフラン-2-酢酸（7.0 g）のTHF（63 ml）溶液をゆっくり滴下した。滴下終了後、-40度下で1.5時間攪拌し、反応終了確認後、フッ化ナトリウム（18.6 g）、水（8.0 ml）を加え攪拌した。反応液をセライトろ過後、得られた溶液を減圧留去し、2-（テトラヒドロフラン-2-イル）エタノール（4.40 g）を無色油状物として得た。

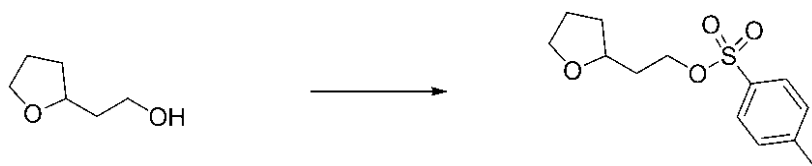
LC-MS, m/z; 117 [M+H]⁺

【0245】

参考例067:

2-（テトラヒドロフラン-2-イル）エチル 4-メチルベンゼンスルホネートの製造:

【化54】



2-（テトラヒドロフラン-2-イル）エタノール（4.40 g）のジクロロメタン溶液（160 ml）にトリエチルアミン（10.6 ml）、トリメチルアミン 塩酸塩（0.362 g）、パラトルエンスルホン酸クロライド（7.94 g）を加え、0度下で攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出後、有機層を硫酸ナトリウム

で乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで 2-（テトラヒドロフラン-2-イル）エチル 4-メチルベンゼンスルホネート（10.19 g）を無色油状物として得た。

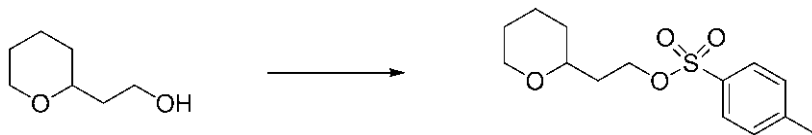
LC-MS, m/z; 271 [M+H]⁺.

【0246】

参考例 068：

2-（テトラヒドロピラン-2-イル）エチル 4-メチルベンゼンスルホネートの製造：

【化55】



10

参考例 067と同様に 2-（2-ヒドロキシエチル）-テトラヒドロピラン（0.50 g）を用いて、パラトルエンスルホン酸クロライド（0.805 g）と反応させることで、2-（テトラヒドロピラン-2-イル）エチル 4-メチルベンゼンスルホネート（1.00 g）を無色油状物として得た。

LC-MS, m/z; 285 [M+H]⁺

【0247】

参考例 069：

（テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）メチル 4-メチルベンゼンスルホネートの製造：

【化56】



20

参考例 067と同様に（テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）メタノール（0.45 g）を用いて、パラトルエンスルホン酸クロライド（0.812 g）と反応させることで、（テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）メチル 4-メチルベンゼンスルホン酸（1.21 g）を無色油状物として得た。

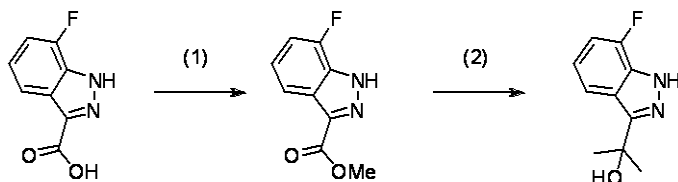
LC-MS, m/z; 271 [M+H]⁺

【0248】

参考例 070：

2-（7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル）プロパン-2-オールの製造：

【化57】



40

（1）7-フルオロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸（8.0 g）をメタノール（500 ml）に溶解し、氷冷下、濃硫酸（15 ml）を加え、加熱還流下7時間攪拌した。溶媒を減圧留去したのち、残渣にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液により中和した。有機層をさらに水で洗浄した後、乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（カラム；Hi-FlashTM、展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル）で精製した後、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（カラム；Hi-FlashTM、展開溶媒：クロロホルム：メタノール）で精製し、メチル 7-フルオ

50

ロー 1 H-インダゾール-3-カルボキシレート (4.15 g) を白色結晶として得た。

(2) メチル 7-フルオロ-1 H-インダゾール-3-カルボキシレート (2.4 g) を THF (70 ml) に溶解し、溶液を -70 °C まで冷却した後、窒素雰囲気下 CH₃MgI / ジエチルエーテル溶液 (2.0 M、21.63 ml) を滴下した。反応溶液を 50 °C 加熱下終夜撹拌した。反応終了後、水冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 ml) を滴下し、酢酸エチルにより抽出後、有機層をさらに飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥、減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (2.06 g) を白色結晶として得た。

LC-MS, m/z; 195 [M+H]⁺

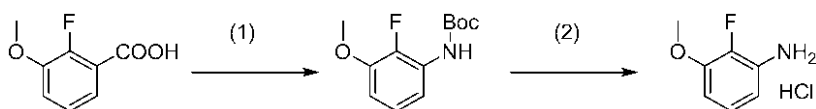
10

【0249】

参考例 071:

2-フルオロ-3-メトキシアニリン塩酸塩の製造:

【化58】



(1) 2-フルオロ-3-メトキシ安息香酸 (5.1 g)、トリエチルアミン (5.06 ml)、ジフェニルリン酸アジド (9.08 g) を *t*-ブチルアルコール (100 ml) に加え、終夜加熱還流した。次いで反応液を冷却後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製することで、*tert*-ブチル (2-フルオロ-3-メトキシフェニル)カルバメート (5.28 g) を無色固体として得た。

20

(2) *tert*-ブチル (2-フルオロ-3-メトキシフェニル)カルバメート (5.28 g) を 4 N 塩酸 / ジオキサン溶液 (30 ml) に溶解し、室温にて 3 時間撹拌した。次いで反応液を減圧留去した後、トルエン (100 ml) を加え、再度減圧留去し、得られた残渣を減圧乾燥する事により、標記化合物 (3.89 g) を白色固体として得た。

LC-MS, m/z; 142 [M+H]⁺

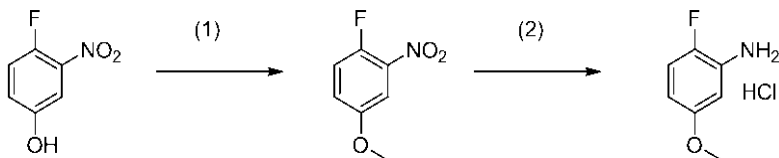
30

【0250】

参考例 072:

2-フルオロ-5-メトキシアニリン塩酸塩の製造:

【化59】



(1) 4-フルオロ-3-ニトロフェノール (3.14 g) をアセトン (40 ml) に溶解し、ヨウ化メチル (5.68 g)、炭酸カリウム (5.53 g) を加え、40 °C にて 6 時間撹拌した。次いで塩化メチレン (50 ml) を加えた後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (50 ml) に溶解し、有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで、1-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロベンゼン (3.47 g) を褐色油状物として得た。

40

(2) 1-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロベンゼン (3.47 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、10% パラジウム / 炭素 (2 g) を加え、水素雰囲気下で 5 時間撹拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (10 ml) に溶解した後、4 N 塩酸 / 酢酸エチル溶液を滴下し、析出した結晶をろ取、乾燥する事で標記化合物 (3.2 g) を褐色固体として得た。

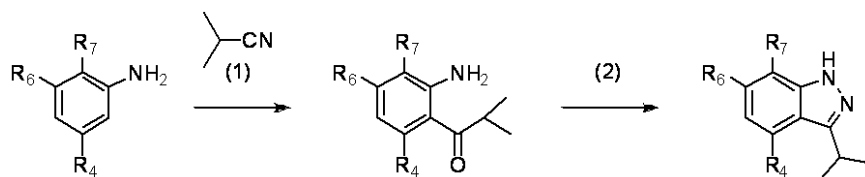
50

LC-MS, m/z; 142 [M+H]⁺

【0251】

参考例013の(1)におけるアニリンとシクロプロピルシアニドの代わりに、対応する原料化合物およびイソプロピルシアニドを用いて、参考例013と同様の方法により、下記表の化合物(参考例073～075)を製造した。

【化60】



10

【0252】

【表6】

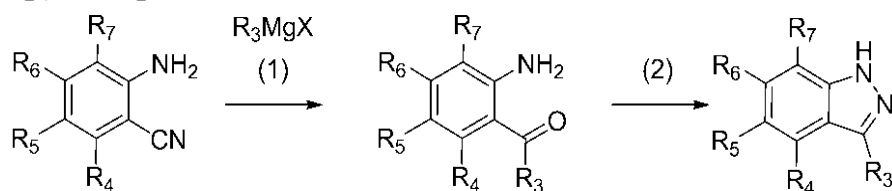
参考例	R ⁴	R ⁶	R ⁷	化合物名	LC-MS, m/z
073	H	MeO	F	7-フルオロ-6-メトキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 209 [M+H] ⁺
074	MeO	H	F	7-フルオロ-4-メトキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 209 [M+H] ⁺
075	H	H	Me	7-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 175 [M+H] ⁺

20

【0253】

参考例001における2-アミノベンズニトリルとイソプロピルマグネシウムクロリドの代わりに、対応する原料化合物およびグリニャール試薬(R³MgX、Xはハロゲン原子を意味する)を用いて、参考例001と同様の方法により、下記表の化合物(参考例076～084)を製造した。

【化61】



30

【0254】

【表 7】

参考例	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	化合物名	LC-MS, m/z
076	ⁱ Pr	Cl	H	H	H	4-クロロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 195 [M+H] ⁺
077	ⁱ Pr	Me	H	H	H	4-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	No data
078	ⁱ Pr	H	Cl	H	H	5-クロロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 195 [M+H] ⁺
079	ⁱ Pr	H	Me	H	H	5-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 175 [M+H] ⁺
080	ⁱ Pr	H	MeO	H	H	5-メトキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 191 [M+H] ⁺
081	ⁱ Pr	H	H	Cl	H	6-クロロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 195 [M+H] ⁺
082	ⁱ Pr	H	H	Me	H	6-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 175 [M+H] ⁺
083	Et	H	H	Me	H	3-エチル-6-メチル-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 161 [M+H] ⁺
084	ⁱ Pr	H	H	H	MeO	7-メトキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 191 [M+H] ⁺

10

20

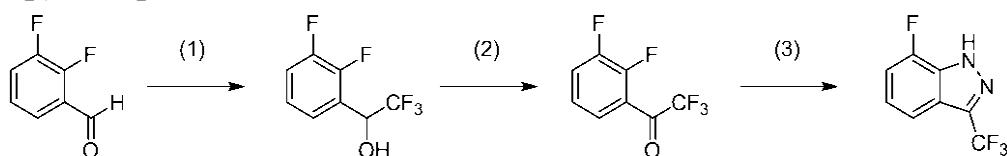
【0255】

30

参考例 085:

7-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾールの製造:

【化 62】



(1) 2,3-ジフルオロベンズアルデヒド (711 mg)、トリフルオロメチルトリメチルシラン (853 mg) を THF (5.0 ml) に溶解し、フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (1 M THF 溶液、75 μ l) を氷冷下で滴下し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで反応溶液にフッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (1 M THF 溶液) を更に 1.0 ml 加えて、室温で 30 分間攪拌した。得られた反応溶液に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮することで、1-(2,3-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノールを定量的に得た。

(2) 1-(2,3-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノール (1.06 g)、二酸化マンガン (4.35 g) を塩化メチレン (32 ml) に加え、室温で 21 時間攪拌した。次いで反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮することで 1-(2,3-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノンを定量的に得た。

。

40

50

(3) 1-(2,3-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン(530mg)、ヒドラジン1水和物(1.89g)を1,4-ジオキサン(5.3ml)に加え、100度で4時間攪拌した。次いで、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル)により精製する事で、標記化合物(253mg)を得た。

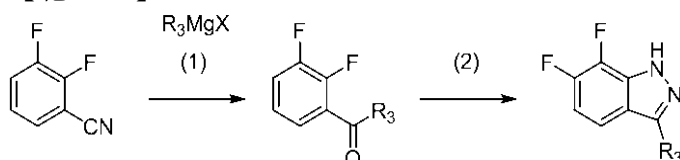
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.14-7.29 (2H, m), 7.58-7.70 (1H, m), 11.04 (1H, br s).

【0256】

参考例001の(1)における2-アミノベンゾニトリルとイソプロピルマグネシウムクロリドの代わりに、2,3-ジフルオロベンゾニトリルおよびグリニャール試薬(R³MgX、Xはハロゲン原子を意味する)を用いて、参考例001の(1)と同様の方法により中間体を得た後、参考例085の(3)と同様の方法により、下記表の化合物(参考例086~087)を製造した。

【0257】

【化63】



【表8】

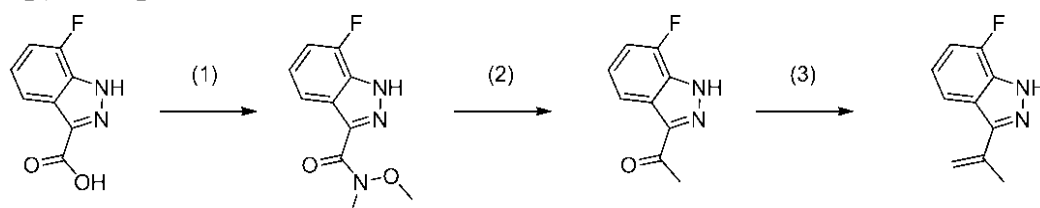
参考例	R ³	化合物名	LC-MS, m/z
086	Et	3-エチル-6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 183 [M+H] ⁺
087	iPr	6,7-ジフルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 197 [M+H] ⁺

【0258】

参考例088:

7-フルオロ-3-(プロパン-1-エン-2-イル)-1H-インダゾールの製造:

【化64】



(1) 7-フルオロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸(15.0g)とテトラヒドロフラン(600ml)の混合溶液に、氷冷下、ピリジン(14.8ml)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン(8.94g)を加え、1時間攪拌後、室温まで昇温し、さらに1時間攪拌した。反応液にピリジン(13.4ml)、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(31.9g)を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に水(1.0l)加えて、生じた結晶を濾取し、7-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(12.4g)を黄色結晶として得た。

(2) 7-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキ

サミド (1.0 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、氷冷下、 CH_3MgI / THF 溶液 (2.0 M、6.72 ml) を滴下し、室温で7時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチ後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去し、1-(7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) エタノン (800 mg) を得た。

(3) 氷冷下、メチルトリフェニルホスホニウムヨード (7.90 g) を THF (98 ml) に懸濁し、カリウム *tert*-ブトキシド (2.19 g) を加えて、30分間攪拌した。次いで1-(7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) エタノン (1.16 g) の THF 溶液 (17 ml) を滴下し、室温で3時間攪拌した。反応混合物にヘキサン (108 ml) を加え、沈殿物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル) により精製し、標記化合物 (1.00 g) を得た。

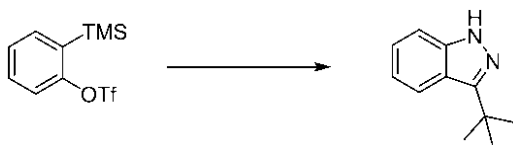
LC-MS, m/z ; 177 [M+H]⁺

【0259】

参考例089:

3-*tert*-ブチル-1H-インダゾールの製造:

【化65】



2-(トリメチルシリル) フェニル トリフルオロメタンスルホネート (1.79 g)、2,2-ジメチルプロパナール トシルヒドラゾン (1.27 g)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (285 mg)、フッ化セシウム (2.28 g) を THF (125 ml) に懸濁し、窒素雰囲気下、70度で23時間攪拌した。得られた反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル) により精製し、標記化合物 (413 mg) を得た。

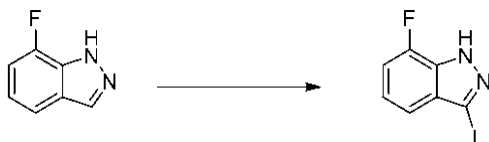
LC-MS, m/z ; 175 [M+H]⁺

【0260】

参考例090:

7-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾールの製造:

【化66】



7-フルオロ-1H-インダゾール (5 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に、ヨウ素 (18.6 g) および水酸化カリウム (8.2 g) を加え、50℃にて20分攪拌した。室温にて反応液を10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液に加え、2時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、乾燥後、標記化合物 8.2 g を得た。

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 7.13-7.21 (2H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 10.48 (1H, br s).

LC-MS, m/z ; 263 [M+H]⁺

【0261】

参考例016における3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾールの代わりに、対応する原料化合物 (参考例070および参考例073-090に記載) を用いて、参考例016と同様の方法により、下記表の化合物 (参考例091~109) を製造した。

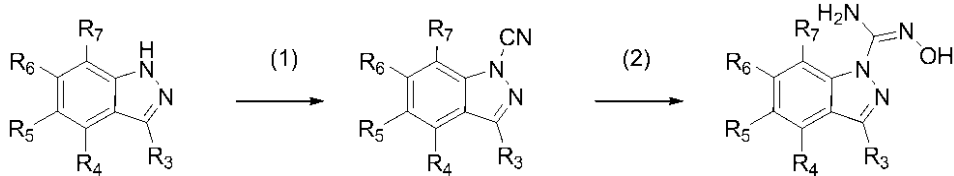
10

20

30

40

【化 6 7】



【 0 2 6 2】

【表 9 - 1】

参考例	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
0 9 1 ¹⁾		H	H	H	F	7-フルオロ-N'-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z; 253 [M+H] ⁺
0 9 2 ¹⁾	¹ Pr	H	H	MeO	F	7-フルオロ-N'-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z; 267 [M+H] ⁺
0 9 3 ¹⁾	¹ Pr	MeO	H	H	F	7-フルオロ-N'-ヒドロキシ-4-メトキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z; 267 [M+H] ⁺
0 9 4	¹ Pr	Cl	H	H	H	4-クロロ-N'-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z; 253 [M+H] ⁺
0 9 5	¹ Pr	Me	H	H	H	N'-ヒドロキシ-4-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z; 233 [M+H] ⁺
0 9 6	¹ Pr	H	Cl	H	H	5-クロロ-N'-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z; 253 [M+H] ⁺

10

20

30

【表 9 - 2】

097	¹ Pr	H	Me	H	H	N'-ヒドロキシ-5-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z; 233 [M+H] ⁺
098	¹ Pr	H	MeO	H	H	N'-ヒドロキシ-5-メトキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z; 249 [M+H] ⁺
099	¹ Pr	H	H	Cl	H	6-クロロ-N'-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z; 253 [M+H] ⁺
100	¹ Pr	H	H	Me	H	N'-ヒドロキシ-6-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z; 233 [M+H] ⁺
101	Et	H	H	Me	H	3-エチル-N'-ヒドロキシ-6-メチル-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z; 219 [M+H] ⁺
102	¹ Pr	H	H	H	Me	N'-ヒドロキシ-7-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z; 233 [M+H] ⁺
103 ²⁾	¹ Pr	H	H	H	MeO	N'-ヒドロキシ-7-メトキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z; 249 [M+H] ⁺
104	Et	H	H	F	F	3-エチル-6, 7-ジフルオロ-N'-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z; 219 [M+H] ⁺
105	¹ Pr	H	H	F	F	6, 7-ジフルオロ-N'-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z; 255 [M+H] ⁺
106 ¹⁾		H	H	H	F	7-フルオロ-N'-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z; 235 [M+H] ⁺
107 ²⁾		H	H	H	H	3-tert-ブチル-N'-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z; 233 [M+H] ⁺
108 ²⁾		H	H	H	F	7-フルオロ-N'-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	LC-MS, m/z; 263 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 9 - 3】

109 ²³	I	H	H	H	F	7-フルオロ-N'-ヒドロキシ-3-ヨード-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 6.44 (2H, br s), 7.25-7.46 (3H, m), 9.73 (1H, s), LC-MS, m/z; 321 [M+H] ⁺

1) シアノ化において、用いる塩基としてトリエチルアミンおよびN, N-ジメチル-4-アミノピリジンの代わりにカリウム tert-ブトキシドを用い、溶媒として塩化メチレンの代わりにTHFを用いた。

2) シアノ化において、用いる塩基としてトリエチルアミンおよびN, N-ジメチル-4-アミノピリジンの代わりに炭酸セシウムを用い、溶媒として塩化メチレンの代わりにDMFを用いた。

3) シアノ化において、用いる塩基としてトリエチルアミンおよびN, N-ジメチル-4-アミノピリジンの代わりに水素化ナトリウムを用い、溶媒として塩化メチレンの代わりにDMFを用いた。

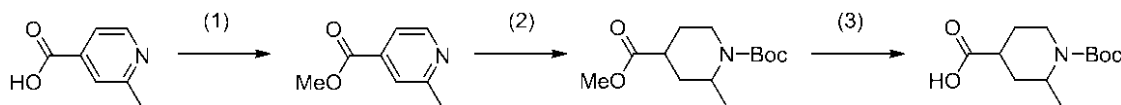
10

【0263】

参考例 110:

1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルピペリジン-4-カルボン酸の製造:

【化 68】



20

(1) 2-メチルイソニコチン酸 (733 mg) と濃硫酸 (70 mg) をメタノール (30 ml) に溶解し、20 時間還流した。反応溶液を放冷した後、減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することで、メチル 2-メチルピリジン-4-カルボキシレート (749 mg) を得た。

(2) メチル 2-メチルピリジン-4-カルボキシレート (598 mg)、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.73 g)、酸化白金 (IV) (60 mg) をメタノール (12 ml) に加え、水素雰囲気下 (45 psi) で4日間室温にて攪拌した。反応混合物をセライト濾過した後に減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル) により精製し、1-tert-ブチル 4-メチル 2-メチルピペリジン-1, 4-ジカルボキシレート (401 mg) を得た。

30

(3) 1-tert-ブチル 4-メチル 2-メチルピペリジン-1, 4-ジカルボキシレート (377 mg)、水酸化ナトリウム (180 mg) をTHF (6.6 ml)、水 (2.2 ml)、メタノール (2.2 ml) に溶解し、室温で2時間攪拌した。反応溶液を2N塩酸でpH 2とした後、THFとメタノールを減圧留去し、塩化メチレンで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することで標記化合物 (341 mg) を得た。

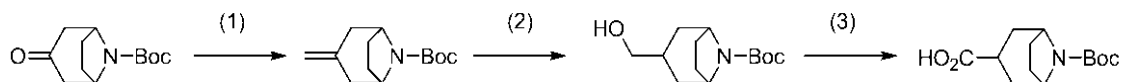
LC-MS, m/z; 244 [M+H]⁺

【0264】

参考例 111:

(3-エンド)-8-(tert-ブトキシカルボニル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸の製造:

【化 69】



(1) メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (21.4 g) をTHF (180 ml) に懸濁し、氷冷下でn-ブチルリチウム (2.69 M ヘキサン溶液、22.3 ml) を滴下した。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、N-Boc-トロピノン (3.6

50

2 g) の THF 溶液 (9.0 ml) を氷冷下で滴下し、室温で更に 20 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 ml) を加えクエンチし、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル) により精製することで、tert-ブチル 3-メチリデン-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (1.95 g) を得た。

(2) tert-ブチル 3-メチリデン-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (1.93 g) を THF (80 ml) に溶解し、氷冷下でボラン-テトラヒドロフラン錯体 (1.0 M THF 溶液、10.4 ml) を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。次いで反応溶液に水酸化ナトリウム水溶液 (2 N, 11.6 ml) と 30 % 過酸化水素水 (4.7 ml) を氷冷下で滴下し、室温で更に 3 時間攪拌した。10 % 亜硫酸水素ナトリウム水溶液で反応をクエンチ後、THF を減圧留去し、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン: アセトン) により精製し、tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (1.63 g) を得た。

(3) tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (1.60 g)、メタ過ヨウ素酸ナトリウム (6.51 g) をアセトニトリル (6.0 ml)、酢酸エチル (6.4 ml)、水 (9.6 ml) に溶解し、塩化ルテニウム (III) 一水和物 (86 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液混合物に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン: アセトン) により精製し、標記化合物 (1.18 g) を得た。

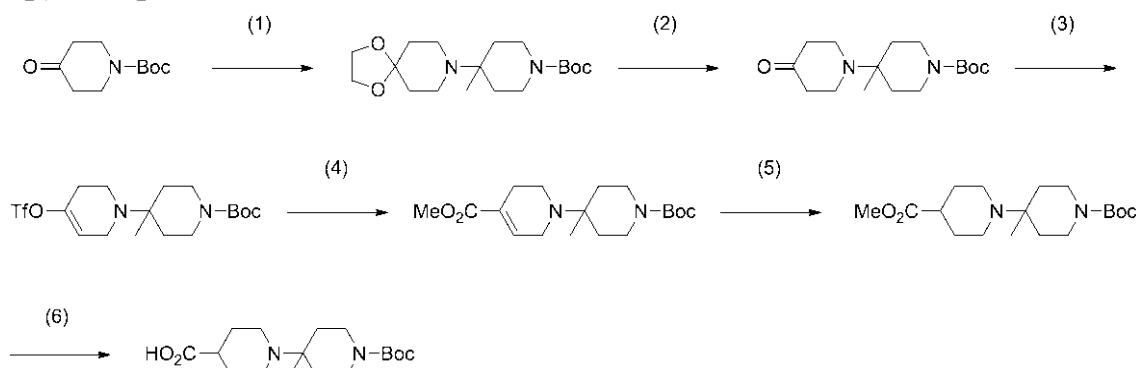
LC-MS, m/z; 256 [M+H]⁺

【0265】

参考例 112:

1'-(tert-ブトキシカルボニル)-4'-メチル-1,4'-ビピペリジン-4-カルボン酸の製造:

【化70】



(1) 1,4-ジオキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン (10 g) をトルエン 50 ml に溶解し、N-Boc-4-ピペリドン (8.4 g)、1,2,3-トリアゾール (2.93 ml) を加え、ディーン・スタークトラップを装着し加熱還流下で終夜攪拌した。反応液を氷冷し、CH₃MgCl/THF 溶液 (3.0 M、56.21 ml) を滴下した後、室温に戻し、2 時間攪拌した。反応液を氷冷後、20 % 塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル) で精製し、tert-ブチル 4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (7.82 g) を白色結晶

として得た。

(2) *tert*-ブチル 4-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (6.5 g) と 6 N 塩酸 (200 ml) と混合し、室温で終夜攪拌した。反応液を氷冷し、水酸化ナトリウムでアルカリ性とした後、ジエチルエーテル (100 ml)、 Boc_2O (5.0 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル) で精製し、*tert*-ブチル 4'-メチル-4-オキソ-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート (4.1 g) を白色結晶として得た。

10

(3) *tert*-ブチル 4'-メチル-4-オキソ-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート (500 mg) を THF に溶解し、 -78°C に冷却下、LiHMDs/THF 溶液 (1.09 M、4.64 ml) を滴下した。 -78°C に冷却下、1.5 時間攪拌した後、*N*-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (1.21 g) の THF (11 ml) 溶液を滴下し、1 時間攪拌した。2 時間かけて -10°C まで昇温した後、30 分かけて室温に昇温し、1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル) で精製し、*tert*-ブチル 4-メチル-4-[4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (847 mg) を白色結晶として得た。

20

(4) *tert*-ブチル 4-メチル-4-[4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (847 mg) をジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、酢酸パラジウム (44 mg)、トリエチルアミン (551 μl)、トリフェニルホスフィン (104 mg)、メタノール (3.2 ml) を加え、一酸化炭素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で3回洗浄した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル) で精製し、メチル 1-[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-メチルピペリジン-4-イル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-カルボキシレート (374 mg) を得た。

30

(5) メチル 1-[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-メチルピペリジン-4-イル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-カルボキシレート (374 mg) をメタノール (30 ml) に溶解し、窒素雰囲気下でパラジウム炭素 (10%、1 g) を加えた後、水素雰囲気下、常圧中圧 (3.6 atm) にて、終夜攪拌した。反応終了後、パラジウム炭素をセライトろ過で除去し、ろ液を減圧留去することで、1'-*tert*-ブチル 4-メチル 4'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1', 4-ジカルボキシレート (368 mg) を得た。

40

(6) 1'-*tert*-ブチル 4-メチル 4'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1', 4-ジカルボキシレート (368 mg) をメタノール (10 ml)、水 (15 ml) の混合溶媒に溶解し、水酸化バリウム (463 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、メタノールを減圧留去し、残渣に炭酸ガスを吹き込んだ。生じた不溶物をセライトろ過により濾別後、濾紙上の固体をさらに水、エタノールで洗浄し、濾液とあわせて減圧濃縮することにより標記化合物 (355 mg) を得た。

LC-MS, m/z ; 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$

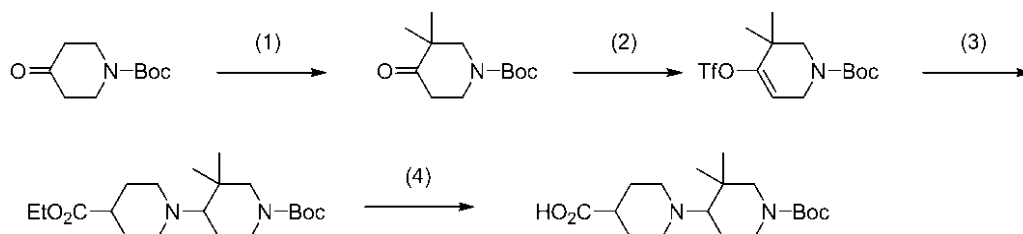
【0266】

参考例 113:

1'-(*tert*-ブトキシカルボニル)-3', 3'-ジメチル-1, 4'-ビピペリジン-4-カルボン酸の製造:

50

【化 7 1】



(1) N-Boc-4-ピペリドン (10.0 g) を THF (200 ml) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (油中 60%、4.22 g)、ヨウ化メチル (7.81 ml) を加え、1 時間攪拌した。反応液を 2 時間かけて室温まで昇温した後、室温でさらに 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした後、酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル) で精製し、tert-ブチル 3, 3-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (5.48 g) を白色結晶として得た。

(2) tert-ブチル 3, 3-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (500 mg) を THF (5.0 ml) に溶解し、-78℃ 冷却下、LiHMDS / THF 溶液 (1.09 M、2.22 ml) を滴下し、1 時間攪拌後、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (0.86 g) の THF (3.0 ml) 溶液を滴下し、さらに 1 時間攪拌した。1 時間かけて 0℃ まで昇温した後、室温まで昇温し、終夜攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム (10 ml)、飽和食塩水 (20 ml) を加え攪拌後、ジクロロメタンで抽出し有機層を乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル) で精製し、tert-ブチル 3, 3-ジメチル-4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (523 mg) を白色結晶として得た。

(3) 酢酸パラジウム (281 mg)、BINAP (1.17 g) をナスフラスコに入れ、窒素置換後、tert-ブチル 3, 3-ジメチル-4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (4.51 g)、イソニベコチン酸エチル (3.95 g)、トルエン (25 ml) を加えた。混合液にカリウム tert-ブトキシド (2.82 g) を加え、80℃ で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、ジエチルエーテルを加え希釈し、不溶物を濾去後、ろ液を減圧留去した。得られた残渣をジクロロエタンに溶解し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (5.32 g)、酢酸 (718 μl) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応終了後、水を加えクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル) で精製することで、1'-tert-ブチル 4-エチル 3', 3'-ジメチル-1, 4'-ビピペリジン-1', 4'-ジカルボキシレート (864 mg) を得た。

(4) 1'-tert-ブチル 4-エチル 3', 3'-ジメチル-1, 4'-ビピペリジン-1', 4'-ジカルボキシレート (864 mg) をメタノール (20 ml)、水 (30 ml) の混合溶媒に溶解し、水酸化バリウム (1.04 g) を加え、50℃ で 5 時間攪拌した。反応終了後、メタノールを減圧留去し、残渣に炭酸ガスを吹き込んだ。生じた不溶物をセライトろ過により濾別後、濾紙上の固体をさらに水、エタノールで洗浄し、濾液とあわせて減圧濃縮することにより標記化合物 (977 mg) を得た。

LC-MS, m/z; 341 [M+H]⁺

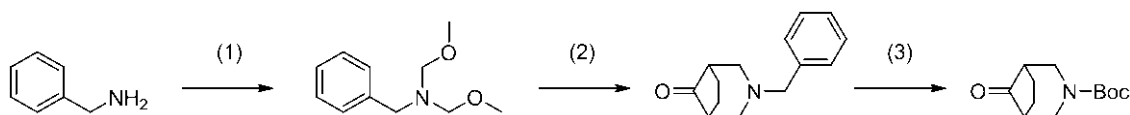
【0267】

参考例 114:

tert-ブチル 8-オキソ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボ

キシレート の製造：

【化 7 2】



(1) パラホルムアルデヒド (46.7 g)、メタノール (150 ml)、炭酸カリウム (64.5 g) の混合液に、ベンジルアミン (51 ml) を 1.5 時間かけて滴下し、室温下で 2 日間攪拌した。生じた不溶物をセライトろ過により濾別後、濾紙上の固体をさらにメタノールで洗浄し、濾液とあわせて減圧留去し、残渣にジクロロメタンを加え、懸濁させた後、再度ろ過により不溶物を除いた。得られたろ液を減圧留去後、蒸留により精製し (102-103℃/1 mmHg)、無色油状物として N-ベンジル-N-(メトキシメチル)メタンアミン (56.2 g) を得た。

(2) N-ベンジル-N-(メトキシメチル)メタンアミン (23.2 g)、シクロペンタノン (5.0 g)、アセトニトリル (65 ml) の混合溶液にトリメチルシリルクロリド (15.2 ml) を加え、50℃で 3 時間攪拌後、室温で 2 日間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクエンチし、酢酸エチルで抽出した。次いで有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧留去後、残渣にトリフルオロ酢酸 (20 ml) を加え、室温で終夜攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル) で精製することで、3-ベンジル-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-オン (1.42 g) を得た。

(3) 3-ベンジル-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-オン (1.42 g) を酢酸エチル (30 ml) に溶解し、Boc₂O (2.88 g)、水酸化パラジウム (185 mg) を加え、常温、中圧 (3.6 atm) 下で終夜攪拌した。水酸化パラジウムをセライトろ過により除去し、濾液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (846 mg) を白色結晶として得た。

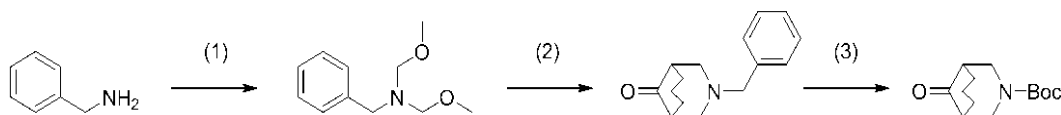
LC-MS, m/z; 226 [M+H]⁺

【0268】

参考例 115：

tert-ブチル 9-オキソ-3-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボキシレート の製造：

【化 7 3】



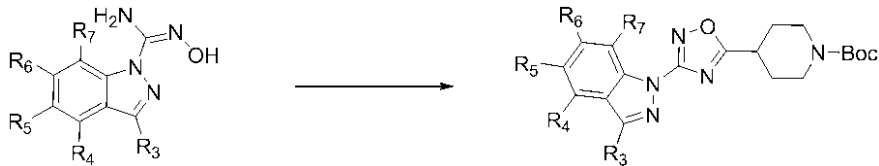
参考例 114 におけるシクロペンタノンの代わりに、シクロヘキサノンを用いて、実施例 114 と同様の方法により、標記化合物を製造した。

LC-MS, m/z; 240 [M+H]⁺

【0269】

参考例 033 における 3-エチル-6-フルオロ-N'-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドまたは参考例 044 における N'-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドの代わりに、対応する原料化合物 (参考例 091~109 に記載) を用いて、参考例 033 または参考例 044 と同様の方法により、下記表の化合物 (参考例 116~127) を製造した。

【化 7 4】



【 0 2 7 0】

【表 1 0 - 1】

参考例	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	化合物名	LC-MS, m/z
116 ¹⁾	ⁱ Pr	Me	H	H	H	tert-ブチル 4-〔3-〔4-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 426 [M+H] ⁺
117 ²⁾	ⁱ Pr	Cl	H	H	H	tert-ブチル 4-〔3-〔4-クロロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 468 [M+Na] ⁺
118 ¹⁾	ⁱ Pr	H	Me	H	H	tert-ブチル 4-〔3-〔5-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 448 [M+Na] ⁺
119 ²⁾	ⁱ Pr	H	Cl	H	H	tert-ブチル 4-〔3-〔5-クロロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート	No data
120 ²⁾	ⁱ Pr	H	MeO	H	H	tert-ブチル 4-〔3-〔5-メトキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 464 [M+Na] ⁺
121 ¹⁾	Et	H	H	Me	H	tert-ブチル 4-〔3-〔3-エチル-6-メチル-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 434 [M+Na] ⁺
122 ¹⁾	ⁱ Pr	H	H	Me	H	tert-ブチル 4-〔3-〔6-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 448 [M+Na] ⁺
123 ¹⁾	ⁱ Pr	H	H	Cl	H	tert-ブチル 4-〔3-〔6-クロロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 468 [M+Na] ⁺

10

20

30

40

50

【表 10-2】

124 ¹⁾	ⁱ Pr	H	H	H	Me	tert-ブチル 4-〔3-〔7-メチル-3-〔プロパン-2-イル〕-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 426 [M+H] ⁺
125 ¹⁾	ⁱ Pr	H	H	H	MeO	tert-ブチル 4-〔3-〔7-メトキシ-3-〔プロパン-2-イル〕-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 442 [M+H] ⁺
126 ¹⁾	Et	H	H	F	F	tert-ブチル 4-〔3-〔3-エチル-6, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 456 [M+Na] ⁺
127 ¹⁾	ⁱ Pr	H	H	F	F	tert-ブチル 4-〔3-〔6, 7-ジフルオロ-3-〔プロパン-2-イル〕-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 470 [M+Na] ⁺

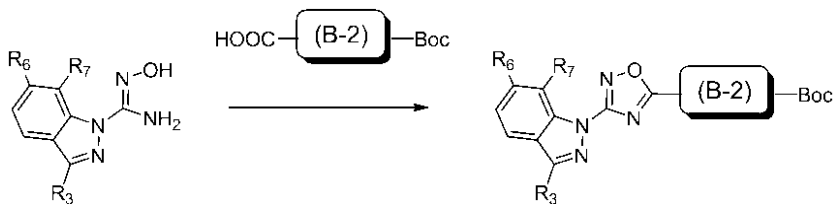
1) 参考例 044 と同様の方法

2) 参考例 033 と同様の方法

【0271】

参考例 033 における 3-エチル-6-フルオロ-N'-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドまたは参考例 044 における N'-ヒドロキシ-3-〔プロパン-2-イル〕-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドの代わりに、対応する原料化合物を用いて、参考例 033 または参考例 044 と同様の方法により、下記表の化合物（参考例 128～137）を製造した。

【化 75】



（式中、（B-2）は下記表に示す環状アミン構造を意味する。

Boc 基の結合位置は（B-2）の環状アミン上の窒素原子である）

【0272】

10

20

30

【表 1 1】

参考例	R ³	R ⁶	R ⁷	(B-2)	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
128 ¹⁾	ⁱ Pr	H	F		tert-ブチル 3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 438 [M+Na] ⁺
129 ²⁾	ⁱ Pr	H	F		tert-ブチル 4-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 446 [M+H] ⁺
130 ³⁾	ⁱ Pr	H	F		tert-ブチル 3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 456 [M+H] ⁺
131 ²⁾	ⁱ Pr	H	F		tert-ブチル 4-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 444 [M+H] ⁺
132 ²⁾	ⁱ Pr	H	F		tert-ブチル 3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 416 [M+H] ⁺
133 ²⁾	ⁱ Pr	H	F		tert-ブチル 4-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	TLC Rf=0.50 (ヘキサン /EtOAc=2/1)
134 ²⁾	ⁱ Pr	H	F		tert-ブチル (3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 430 [M+H] ⁺
135 ²⁾	ⁱ Pr	H	F		tert-ブチル (3S)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 430 [M+H] ⁺
136 ²⁾	Et	H	F		tert-ブチル (3S)-3-({3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート	TLC Rf=0.14 (ヘキサン /EtOAc=4/1)
137 ²⁾	ⁱ Pr	F	H		tert-ブチル (3S)-3-({3-[6-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート	TLC Rf=0.17 (ヘキサン /EtOAc=4/1)

1) 参考例044と同様の方法

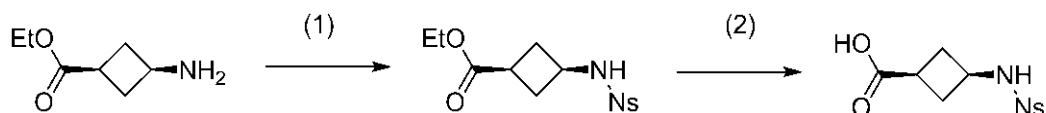
2) 参考例033と同様の方法

3) 縮合剤としてクロロギ酸イソプロピルを用いた後、参考例60と同様の方法により製造した。

参考例 138:

シス-3- { [(2-ニトロフェニル) スルホニル] アミノ } シクロブタンカルボン酸の製造:

【化76】



(1) エチル シス-3-アミノシクロブタンカルボキシレート (5 g, W02009/60278 記載の方法により製造した) およびトリエチルアミン (1 ml) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (6.8 g) を少量ずつ加え室温で1時間攪拌した。反応液に水 (20 ml) を加え、ジクロロメタン (10 ml × 2回) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮して得られる残渣をヘキサンおよび酢酸エチルの混合溶液より再結晶してエチル シス-3- { [2-(ニトロフェニル) スルホニル] アミノ } シクロブタンカルボキシレート 8 gを得た。

(2) エチル シス-3- { [2-(ニトロフェニル) スルホニル] アミノ } シクロブタンカルボキシレート (5 g) のエタノール (30 ml) 溶液に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に1 mol/L塩酸を加えてpH 2に調整後、エタノールを減圧留去した。析出した固体を濾取、水洗後、減圧乾燥して標記化合物 (4.6 g) を得た。

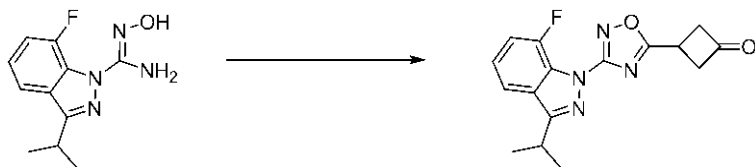
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.98-2.10 (2H, m), 2.15-2.27 (2H, m), 2.55-2.69 (1H, m), 3.58-3.74 (1H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 7.91-8.01 (2H, m), 8.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 12.15 (1H, s)。

【0274】

参考例 139:

3- { 3- [7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル } シクロブタノンの製造:

【化77】



参考例 060における3-エチル-6-フルオロ-N-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドの代わりに、7-フルオロ-N'-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドを用いて、参考例 060と同様の方法により、標記化合物を製造した。

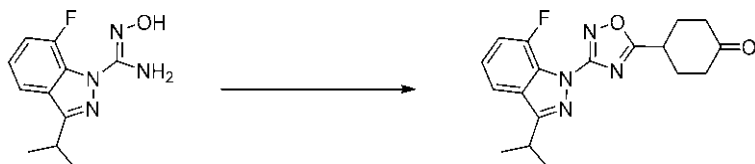
LC-MS, m/z; 315 [M+H]⁺

【0275】

参考例 140:

4- { 3- [7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル } シクロヘキサノンの製造:

【化78】



10

20

30

40

50

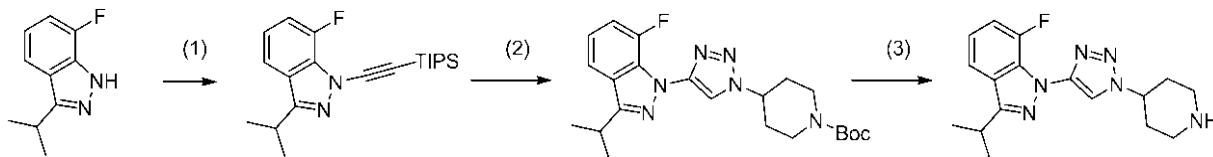
参考例 060 における 3-エチル-6-フルオロ-N-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドおよび 3-オキソシクロブタンカルボン酸の代わりに、7-フルオロ-N'-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドおよび、4-オキソシクロヘキサンカルボン酸を用いて、参考例 060 と同様の方法により、標記化合物を製造した。

【0276】

参考例 141：

7-フルオロ-1-[1-(ピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩の製造：

【化79】



(1) 7-フルオロ-3-イソプロピル-1H-インダゾール (712 mg)、炭酸ナトリウム (212 mg)、ピリジン (158 mg)、塩化銅 (II) (59 mg) をトルエン (5.0 ml) に懸濁し、トリイソプロピルシリルアセチレン (182 mg) のトルエン溶液 (5.0 ml) を空气中、70℃下、3時間半かけて滴下し、次いで4時間攪拌した。得られた反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム；Hi-FlashTM、展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル) により精製し、7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-[(トリプロパン-2-イルシリル) エチニル]-1H-インダゾール (53 mg) を得た。

(2) 7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-[(トリプロパン-2-イルシリル) エチニル]-1H-インダゾール (53 mg) を THF (2.6 ml) に溶解し、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (1M THF 溶液、0.18 ml) を加えて、室温で30分間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム；Hi-FlashTM、展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル) により精製し、1-エチニル-7-フルオロ-3-イソプロピル-1H-インダゾール (27 mg) と tert-ブチル 4-アジドピペリジン-1-カルボキシレート (34 mg)、銅 (1.4 mg)、硫酸銅五水和物 (1.7 mg) を tert-ブチルアルコール (1.4 ml) と水 (1.4 ml) の混合溶媒に加え、窒素雰囲気下、110度で30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム；Hi-FlashTM、展開溶媒：ヘキサン：アセトン) により精製し、tert-ブチル 4-{4-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート (48 mg) を得た。

(3) tert-ブチル 4-{4-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート (48 mg) を塩化メチレン (4.0 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.0 ml) を加えて室温で1時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮することで標記化合物を定量的に得た。

LC-MS, m/z; 329 [M+H]⁺

【0277】

参考例 142-143：

7-フルオロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]

10

20

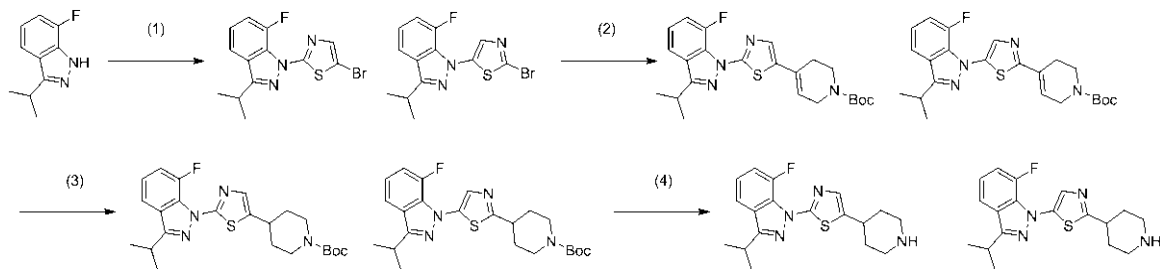
30

40

50

－ 3 － （プロパン－ 2 －イル）－ 1 H－インダゾール トリフルオロ酢酸塩および 7－フルオロ－ 1－ [2－（ピペリジン－ 4－イル）－ 1， 3－チアゾール－ 5－イル]－ 3－（プロパン－ 2－イル）－ 1 H－インダゾール トリフルオロ酢酸塩の製造：

【化 8 0】



10

(1) 7－フルオロ－3－イソプロピル－1 H－インダゾールを DMF（ 8． 9 m l ）に溶解し、氷冷下で 55 % 水素化ナトリウム（ 262 m g ）を加え、氷冷下で 15 分攪拌した。次いで 2， 5－ジブromチアゾール（ 1． 46 g ）を加えて 60 度に加熱し、5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をオクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（カラム； Hi－FlashTM、展開溶媒：アセトニトリル：水）により精製し、1－（ 5－ブrom－1， 3－チアゾール－ 2－イル）－ 7－フルオロ－ 3－（プロパン－ 2－イル）－ 1 H－インダゾールと 1－（ 2－ブrom－1， 3－チアゾール－ 5－イル）－ 7－フルオロ－ 3－（プロパン－ 2－イル）－ 1 H－インダゾールを混合物（ 743 m g ）として得た。

20

(2) 1－（ 5－ブrom－1， 3－チアゾール－ 2－イル）－ 7－フルオロ－ 3－（プロパン－ 2－イル）－ 1 H－インダゾールと 1－（ 2－ブrom－1， 3－チアゾール－ 5－イル）－ 7－フルオロ－ 3－（プロパン－ 2－イル）－ 1 H－インダゾールの混合物（ 170 m g ）、1－Boc－1， 2， 5， 6－テトラヒドロピリジン－ 4－ボロン酸ピナコールエステル（ 186 m g ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ 0 ）（ 29 m g ）、炭酸ナトリウム（ 106 m g ）を水（ 1 m l ）、DMF（ 4． 2 m l ）の混合溶媒に加え、窒素雰囲気下、70 度で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル・トルエン混合溶媒で抽出した。有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（カラム； Hi－FlashTM、展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル）により精製することで、tert－ブチル 4－ { 2－ [7－フルオロ－ 3－（プロパン－ 2－イル）－ 1 H－インダゾール－ 1－イル]－ 1， 3－チアゾール－ 5－イル }－ 3， 6－ジヒドロピリジン－ 1（ 2 H ）－カルボキシレートと tert－ブチル 4－ { 5－ [7－フルオロ－ 3－（プロパン－ 2－イル）－ 1 H－インダゾール－ 1－イル]－ 1， 3－チアゾール－ 2－イル }－ 3， 6－ジヒドロピリジン－ 1（ 2 H ）－カルボキシレートを混合物（ 212 m g ）として得た。

30

(3) tert－ブチル 4－ { 2－ [7－フルオロ－ 3－（プロパン－ 2－イル）－ 1 H－インダゾール－ 1－イル]－ 1， 3－チアゾール－ 5－イル }－ 3， 6－ジヒドロピリジン－ 1（ 2 H ）－カルボキシレートと tert－ブチル 4－ { 5－ [7－フルオロ－ 3－（プロパン－ 2－イル）－ 1 H－インダゾール－ 1－イル]－ 1， 3－チアゾール－ 2－イル }－ 3， 6－ジヒドロピリジン－ 1（ 2 H ）－カルボキシレートの混合物（ 100 m g ）と 5 % パラジウム炭素（ 20 m g ）を酢酸エチル（ 3． 0 m l ）に加え、水素雰囲気下（常圧）、室温で 6 時間攪拌した。10 % パラジウム炭素（ 50 m g ）を追加し、水素雰囲気下（常圧）、室温で更に 16 時間攪拌した。次いで、反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（カラム； Hi－FlashTM、展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル）により精製し、tert－ブチル 4－ { 2－ [7－フルオロ－ 3－（プロパン－ 2－イル）－ 1 H－インダゾール－ 1－イル]－ 1， 3－チアゾール－ 5－イル } ピペリジン－ 1－カルボキシレート

40

50

(56 mg) と *tert*-ブチル 4- {5- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート (21 mg) をそれぞれ得た。

(4) *tert*-ブチル 4- {2- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 3-チアゾール-5-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート (56 mg) と *tert*-ブチル 4- {5- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート (21 mg) をそれぞれ塩化メチレンに溶解し、トリフルオロ酢酸を加えて、室温で攪拌した。反応の終了を確認した後、反応混合物を濃縮することで標記の2化合物をそれぞれ定量的に得た。

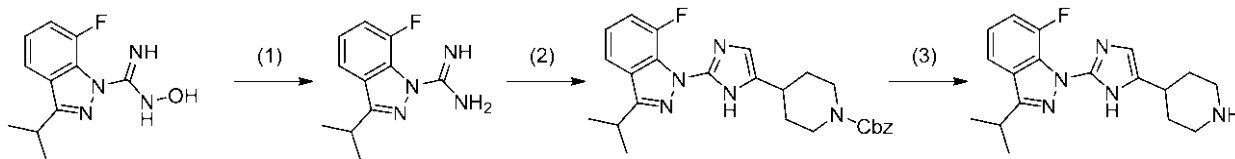
LC-MS, m/z ; 345 $[M+H]^+$

【0278】

参考例144:

7-フルオロ-1- [5- (ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-3- (プロパン-2-イル)-1H-インダゾールの製造:

【化81】



(1) 7-フルオロ-N'-ヒドロキシ-3- (プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド (236 mg)、無水酢酸 (112 mg)、5%パラジウム炭素 (100 mg) を酢酸 (23 ml) に加え、水素雰囲気下 (常圧)、室温で5時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した後、得られた残渣をサイズ排除カラムクロマトグラフィー (移動層: クロロホルム) により精製することで、7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド (100 mg) を得た。

(2) 7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミド (55 mg)、ベンジル 4- (2-ブロモアセチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (85 mg)、炭酸カリウム (159 mg) をDMF (1.2 ml) に加え、室温で19時間攪拌した。次いで、反応混合物に水を加え、酢酸エチル/トルエン混合溶媒で抽出した。有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル) により精製し、ベンジル 4- {2- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1H-イミダゾール-5-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート (61 mg) を得た。

(3) ベンジル 4- {2- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1H-イミダゾール-5-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート (61 mg) と5%パラジウム炭素 (13 mg) を酢酸エチル (6.1 ml) に加え、水素雰囲気下 (常圧)、室温で2時間攪拌した。10%パラジウム炭素 (30 mg) を更に加え、水素雰囲気下 (常圧)、室温で19時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮することで標記化合物 (30 mg) を得た。

LC-MS, m/z ; 328 $[M+H]^+$

【0279】

参考例145:

シス-1- (tert-ブトキシカルボニル)-3-メトキシピペリジン-4-カルボン酸の製造:

10

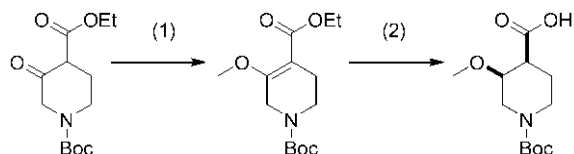
20

30

40

50

【化 8 2】



(1) 1-tert-ブチル 4-エチル 3-オキシピペリジン-1, 4-ジカルボキシレート (4.9 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (1.1 g) を徐々に加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に硫酸ジメチル (2.5 ml) を加え 60 度で 3 時間攪拌した。反応液を室温に戻し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml を加え酢酸エチル (20 ml × 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し 1-tert-ブチル 4-エチル 3-メトキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1, 4 (2H)-ジカルボキシレート (2.4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.28 (3H, m), 1.45 (9H, d, $J = 0.6$ Hz), 2.34-2.44 (2H, m), 3.36-3.45 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.02-4.22 (4H, m).

LC-MS, m/z ; 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) 1-tert-ブチル 4-エチル 3-メトキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1, 4 (2H)-ジカルボキシレート (2.4 g) のエタノール (20 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (300 mg) を加え水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、ろ液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 15 ml を加え 3 時間攪拌した。反応液を 1 mol/L 塩酸で pH 2 に調整後、エタノールを減圧留去し、水層を酢酸エチル (10 ml × 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮して得られる残渣をジエチルエーテルより再結晶して、標記化合物 (830 mg) を得た。

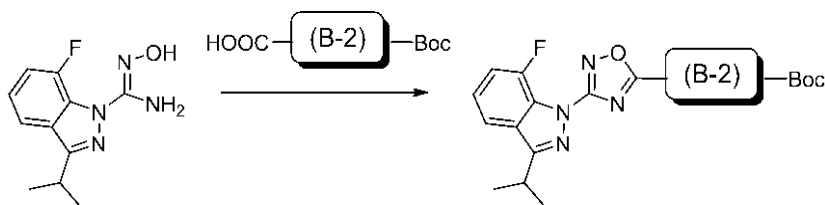
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.67 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 2.00 (1H, ddd, $J = 2.5, 11.7, 4.3$ Hz), 2.55-2.64 (1H, m), 2.66-2.94 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.67-3.76 (1H, m), 3.84-4.21 (1H, m), 4.24-4.32 (1H, m).

LC-MS, m/z ; 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0280】

参考例 033 または参考例 060 における 3-エチル-6-フルオロ-N'-ヒドロキシ-1H-インドゾール-1-カルボキシイミダミドの代わりに、対応する原料化合物およびカルボン酸を用いて、参考例 033 または参考例 060 と同様の方法により、下記表の化合物 (参考例 146 ~ 149) を製造した。

【化 8 3】



(式中、(B-2) は下記表に示す環状アミン構造を意味する。

Boc 基の結合位置は (B-2) の環状アミン上の窒素原子である)

【0281】

10

20

30

40

【表 1 2】

参考例	(B-2)	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
146 ¹⁾		tert-ブチル 4-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 448 [M+H] ⁺
147 ¹⁾		tert-ブチル 4-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 444 [M+H] ⁺
148 ²⁾		tert-ブチル (3S, 4S)-4-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-メトキシピペリジン-1-カルボキシレート および tert-ブチル (3R, 4R)-4-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-メトキシピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 460 [M+H] ⁺
149 ¹⁾		tert-ブチル 4-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 444 [M+H] ⁺

1) 参考例033と同様の方法

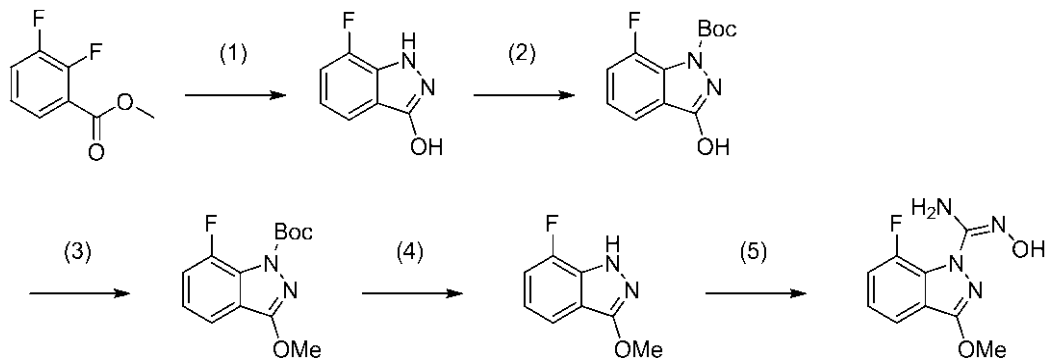
2) 参考例60と同様の方法

【0282】

参考例150:

7-フルオロ-N'-ヒドロキシ-3-メトキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドの製造:

【化84】



(1) メチル 2,3-ジフルオロベンゾアート (2.00 g) とヒドラジン-水和物 (2.91 g) を1,4-ジオキサン (40 ml) に加え、100度で19時間加熱した。反応混合物にシリカゲルを加えて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: クロロホルム: メタノール) により精製することで、7-フルオロ-1H-インダゾール-3-オール (1.73 g) を得た。

(2) 7-フルオロ-1H-インダゾール-3-オール (1.68 g)、DMA P (67 mg) をアセトニトリル (17 ml) に加え、二炭酸ジ-tert-ブチル (2.53 g) のアセトニトリル溶液 (17 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で5時間攪拌した後に、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: クロロホルム: メタノール) により精製し、さらに酢酸エチルで洗浄することで、tert-ブチル 7-フルオロ-3-ヒドロキシ-1

H-インダゾール-1-カルボキシレート (1.82 g) を得た。

(3) *tert*-ブチル 7-フルオロ-3-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (126 mg)、ヨウ化メチル (255 mg)、炭酸銀 (489 mg) をアセトニトリル (2.5 ml) に加え、80度で4時間攪拌した。得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル) により精製することで、*tert*-ブチル 7-フルオロ-3-メトキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (105 mg) を得た。

(4) *tert*-ブチル 7-フルオロ-3-メトキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (105 mg) を4N塩酸 (1, 4-ジオキサン溶液) に加え、室温で16時間攪拌した。得られた反応混合物を減圧濃縮することで、7-フルオロ-3-メトキシ-1H-インダゾールを定量的に得た。

(5) 参考例016における3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾールの代わりに、7-フルオロ-3-メトキシ-1H-インダゾールを用いて、参考例016と同様の方法により、標記化合物を製造した。

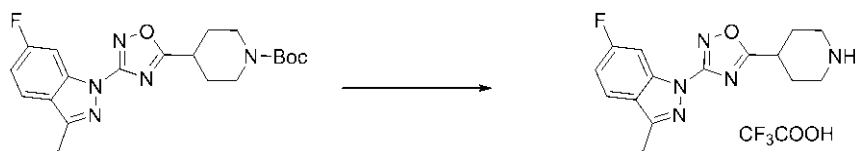
TLC Rf=0.52 (CHCl₃/MeOH=20/1)

【0283】

実施例001:

3-エチル-6-フルオロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩の製造:

【化85】



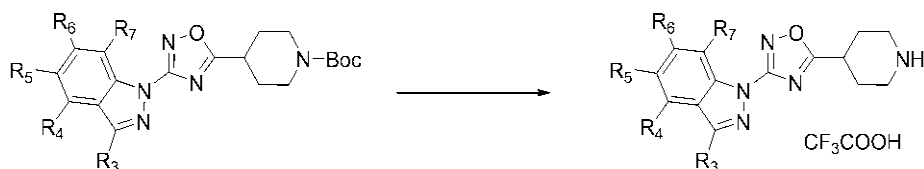
tert-ブチル 4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (1.66 g) をジクロロメタン (5.0 ml) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (2.0 ml) を加え室温で30分間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣にジエチルエーテル (20 ml) を加え結晶化させた。得られた結晶を濾取することにより、標記化合物 (1.56 g) を白色固体として得た。

LC-MS, m/z; 316 [M+H]⁺

【0284】

実施例001における *tert*-ブチル 4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレートの代わりに、対応する原料化合物 (参考例033~049に記載) を用いて、実施例001と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例002~011) を製造した。

【化86】



【0285】

【表 13】

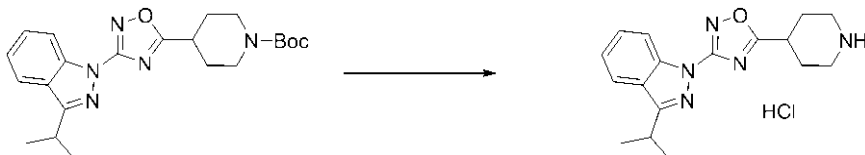
実施例	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	化合物名	LC-MS, m/z
002	Et	F	H	H	H	3-エチル-4-フルオロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 316 [M+H] ⁺
003	Et	H	F	H	H	3-エチル-5-フルオロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 316 [M+H] ⁺
004	Et	H	H	H	F	3-エチル-7-フルオロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 316 [M+H] ⁺
005		H	H	H	H	3-(2-メチルプロピル)-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 326 [M+H] ⁺
006	^t Pr	H	H	H	F	7-フルオロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 330 [M+H] ⁺
007	Et	H	H	MeO	H	3-エチル-6-メトキシ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 328 [M+H] ⁺
008		H	H	H	H	3-(メトキシメチル)-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 314 [M+H] ⁺
009		H	H	H	H	3-(ジフルオロメチル)-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 320 [M+H] ⁺
010	Br	H	H	H	H	3-ブromo-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 348 [M+H] ⁺
011	Et	H	H	H	H	3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 298 [M+H] ⁺

【0286】

実施例 012 :

1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール 塩酸塩の製造 :

【化 87】



tert-ブチル 4-{3-[3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート (0.64 g) に4規定 塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 (15 ml) を加え、室温

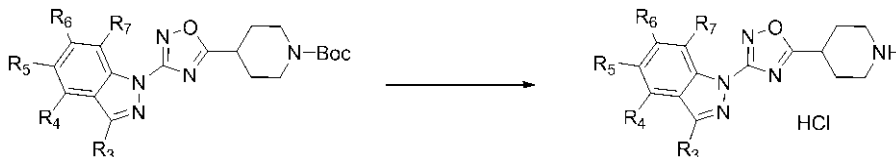
にて30分間攪拌した。析出した固体をろ取し、ヘキサンで洗浄後、60℃にて減圧乾燥することで標記化合物(0.40g)を白色固体として得た。

LC-MS, m/z; 312 [M+H]⁺

【0287】

実施例012におけるtert-ブチル 4-〔3-〔3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレートに代わり、対応する原料化合物(参考例033-049に記載)を用いて、実施例012と同様の方法により、下記表の化合物(実施例013~019)を製造した。

【化88】



【0288】

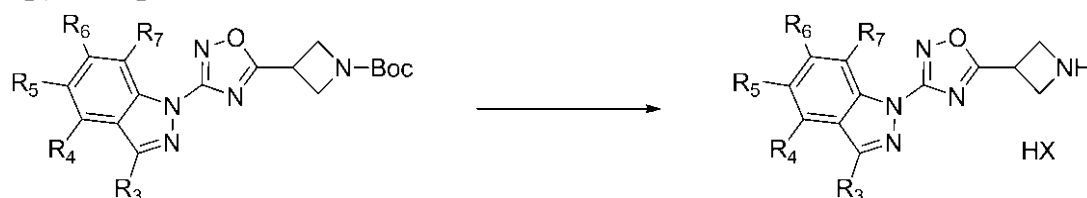
【表14】

実施例	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
013	Et	H	H	H	H	3-エチル-1-〔5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾール 塩酸塩	LC-MS, m/z; 298 [M+H] ⁺
014		H	H	H	H	3-シクロプロピル-1-〔5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾール 塩酸塩	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 0.85-0.97 (m, 2H), 0.98-1.09 (m, 2H), 2.06-2.35 (m, 5H), 2.89-3.01 (m, 2H), 3.15-3.28 (m, 2H), 7.11 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H).
015	Me	H	H	H	H	3-メチル-1-〔5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾール 塩酸塩	LC-MS, m/z; 284 [M+H] ⁺
016		H	H	H	H	3-シクロブチル-1-〔5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾール 塩酸塩	No data
017	Cl	H	H	H	H	3-クロロ-1-〔5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾール 塩酸塩	LC-MS, m/z; 304 [M+H] ⁺
018	ⁱ Pr	H	H	H	F	7-フルオロ-1-〔5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール 塩酸塩	LC-MS, m/z; 330 [M+H] ⁺
019	Et	H	H	H	Cl	7-クロロ-3-エチル-1-〔5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾール 塩酸塩	LC-MS, m/z; 332 [M+H] ⁺

【0289】

対応する原料化合物(参考例050-052に記載)を用いて、実施例001もしくは実施例012と同様の方法により、下記表の化合物(実施例020~022)を製造した。

【化 8 9】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

【0290】

【表 15】

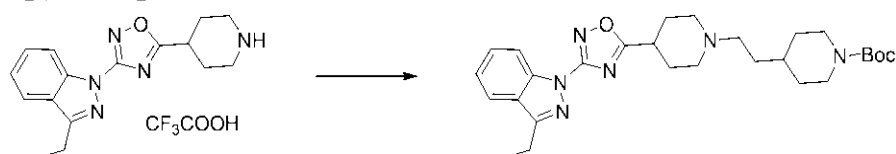
実施例	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	化合物名	LC-MS, m/z
020	Et	H	H	H	H	1-[5-(アゼチジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-エチル-1H-インダゾール 塩酸塩	LC-MS, m/z; 271 [M+H] ⁺
021	Pr	H	H	H	H	1-[5-(アゼチジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール 塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.47 (s, 9 H), 1.52 (d, 6 H), 3.53 (m, 1 H), 4.12 (dd, J = 7.6 Hz, 15.2 Hz, 1 H), 4.38 (d, 2 H), 4.40 (d, 2 H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1 H).
022	Et	H	H	F	H	1-[5-(アゼチジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 288 [M+H] ⁺

【0291】

実施例 023 :

tert-ブチル 4-(2-{4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート の製造 :

【化 90】



3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩 (100 mg) を N, N, -ジメチルホルムアミド (3 ml) に懸濁し、tert-ブチル 4-(2-ヨードエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (115 mg)、炭酸カリウム (135 mg) を加え、終夜加熱還流した。反応液を室温に放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM Amino Column、展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、標記化合物 (58 mg) を白色固体として得た。

LC-MS, m/z; 509 [M+H]⁺

【0292】

10

20

30

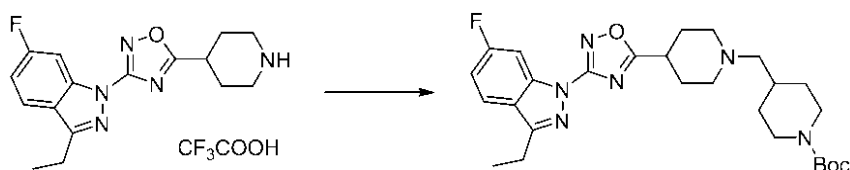
40

50

実施例 024:

tert-ブチル 4-({4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造:

【化91】



10

3-エチル-6-フルオロ-1-〔5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩 (150 mg) をアセトニトリル (4.00 ml) に懸濁し、炭酸カリウム (290 mg)、tert-ブチル 4-(ブロモメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (194 mg) およびヨウ化ナトリウム (58 mg) を加え、還流下、終夜攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml) で抽出した。有機層を再度水 (20 ml × 2) で洗浄したのち、硫酸ナトリウムにより乾燥した。有機層を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM Amino Column、展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製することで標記化合物 (160 mg) を無色油状物として得た。

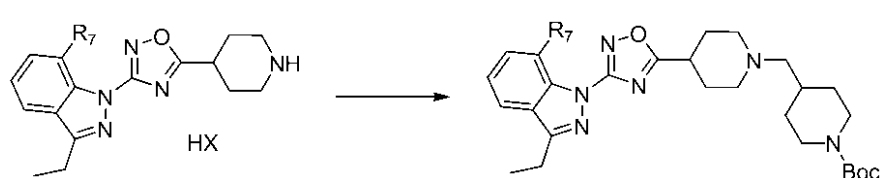
20

LC-MS, m/z; 513 [M+H]⁺

【0293】

実施例 024 における 3-エチル-6-フルオロ-1-〔5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩の代わりに、対応する原料化合物を用いて、実施例 024 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 025 ~ 026) を製造した。

【化92】



30

(式中、HX は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

【0294】

【表16】

実施例	R ⁷	化合物名	LC-MS, m/z
025	H	<u>tert</u> -ブチル 4-({4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 495 [M+H] ⁺
026	F	<u>tert</u> -ブチル 4-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 513 [M+H] ⁺

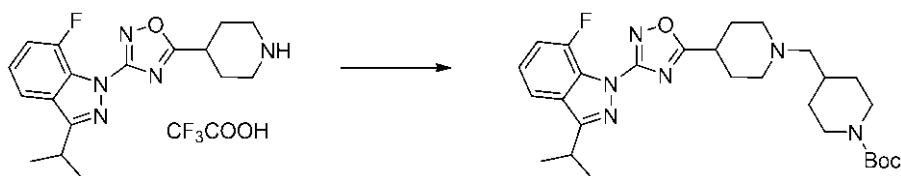
40

【0295】

実施例 027:

tert-ブチル 4-〔(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレートの製造:

【化 9 3】



7-フルオロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩 (1.43 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、1-Boc-4-ピペリジナルポキシアルデヒド (1.37 g)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.36 g) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM Amino Column、展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することで tert-ブチル 4-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボン酸 (1.69 g) を無色油状物として得た。

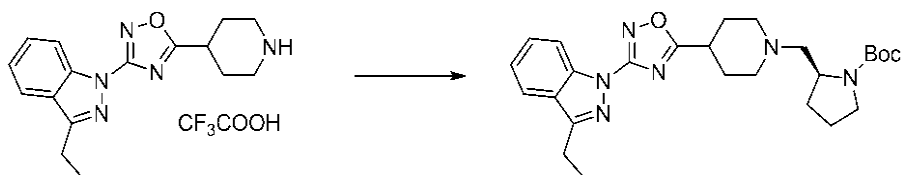
LCMS, m/z; 527 [M+H]⁺

【0296】

実施例 028:

tert-ブチル (2S)-2-({4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートの製造:

【化 9 4】



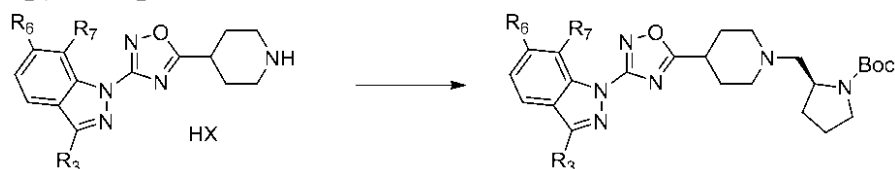
3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩 (100 mg) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、0度で撹拌下、(S)-(-)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジナルカルバルデヒド (73 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (155 mg) を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM Amino Column、展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製することで標記化合物 (108 mg) を白色固体として得た。

LC-MS, m/z; 481 [M+H]⁺

【0297】

実施例 028 における 3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩の代わりに、対応する原料化合物を用いて、実施例 028 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 029~032) を製造した。

【化 9 5】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

【0298】

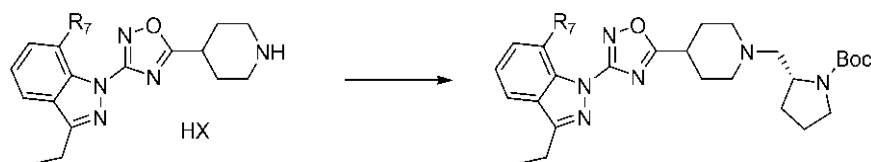
【表 17】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	化合物名	LC-MS, m/z
029	Me	F	H	tert-ブチル (2S)-2-({4-[3-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 485 [M+H] ⁺
030	Et	F	H	tert-ブチル (2S)-2-({4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 499 [M+H] ⁺
031	Et	H	F	tert-ブチル (2S)-2-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 499 [M+H] ⁺
032	iPr	H	F	tert-ブチル (2S)-2-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 513 [M+H] ⁺

【0299】

実施例028における3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と(S)-(-)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドの代わりに、対応する原料化合物および(R)-(+)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドを用いて、実施例028と同様の方法により、下記表の化合物(実施例033~034)を製造した。

【化 9 6】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

【0300】

10

20

30

40

【表 18】

実施例	R ⁷	化合物名	LC-MS, m/z
033	H	tert-ブチル (2R)-2-({4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 481 [M+H] ⁺
034	F	tert-ブチル (2R)-2-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 499 [M+H] ⁺

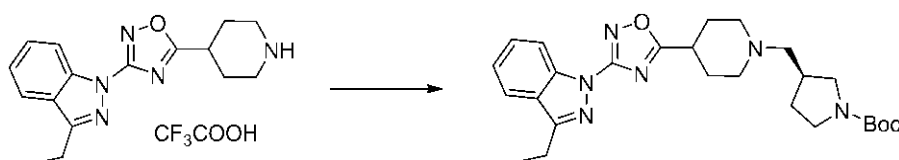
【0301】

10

実施例 035：

tert-ブチル (3S)-3-({4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートの製造：

【化 97】



20

3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩 (100 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に懸濁し、tert-ブチル (3R)-3-(ヨードメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (106 mg)、炭酸カリウム (135 mg) を加え、終夜加熱還流した。反応液を室温に放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム；Hi-FlashTM Amino Column、展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=1:1) で精製し、標記化合物 (84 mg) を白色固体として得た。

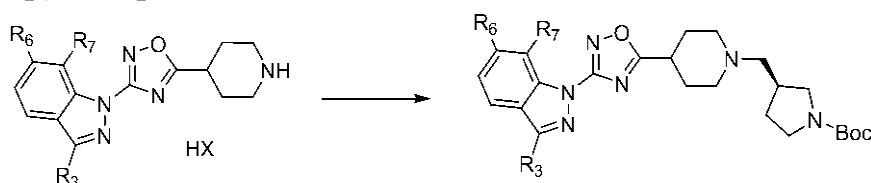
30

LC-MS, m/z; 481 [M+H]⁺

【0302】

実施例 035 における 3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩の代わりに、対応する原料化合物を用いて、実施例 035 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 036~038) を製造した。

【化 98】



40

(式中、HX は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

【0303】

【表 19】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	化合物名	LC-MS, m/z
036	Et	H	F	tert-ブチル (3S)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 499 [M+H] ⁺
037	Et	F	H	tert-ブチル (3S)-3-({4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 499 [M+H] ⁺
038	iPr	H	F	tert-ブチル (3S)-3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] ピロリジン-1-カルボキシレート	LCMS, m/z; 513 [M+H] ⁺

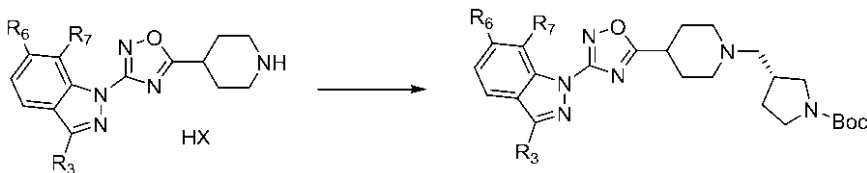
10

【0304】

実施例 035 における 3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と tert-ブチル (3R)-3-(ヨードメチル) ピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに、対応する原料化合物および tert-ブチル (3S)-3-(ヨードメチル) ピロリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例 035 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 039~042) を製造した。

20

【化 99】



(式中、HX は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

【0305】

【表 20】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	化合物名	LC-MS, m/z
039	Et	H	H	tert-ブチル (3R)-3-({4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 481 [M+H] ⁺
040	Et	H	F	tert-ブチル (3R)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 499 [M+H] ⁺
041	Et	F	H	tert-ブチル (3R)-3-({4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 499 [M+H] ⁺
042	iPr	H	F	tert-ブチル (3R)-3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] ピロリジン-1-カルボキシレート	LCMS, m/z; 513 [M+H] ⁺

30

40

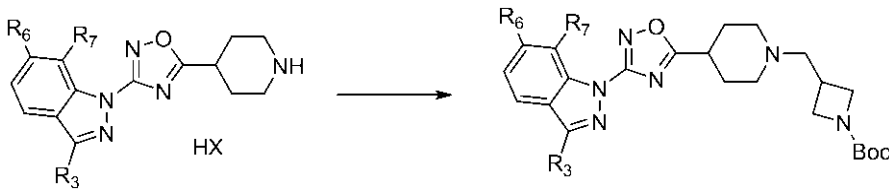
【0306】

実施例 028 における 3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と (S)-(-)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジんカルバルデヒドの代わりに、対応する原料化合物および tert-ブチル 3-ホルミルアゼチジン-1-カルボキシ

50

レートを用いて、実施例 0 2 8 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 0 4 3 ～ 0 4 6）を製造した。

【化 1 0 0】



（式中、H X は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する）

【0 3 0 7】

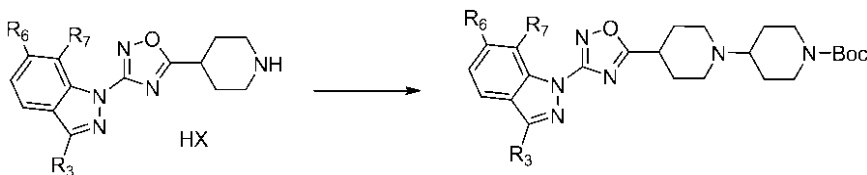
【表 2 1】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	化合物名	LC-MS, m/z
0 4 3	E t	F	H	t e r t -ブチル 3 - ({ 4 - [3 - (3 -エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) アゼチジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 485 [M+H] ⁺
0 4 5	E t	H	F	t e r t -ブチル 3 - ({ 4 - [3 - (3 -エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) アゼチジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 485 [M+H] ⁺
0 4 6	ⁱ P r	H	F	t e r t -ブチル 3 - [{ 4 - [3 - [7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル] アゼチジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 499 [M+H] ⁺

【0 3 0 8】

実施例 0 2 8 における 3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と (S)-(-)-1-t e r t -ブトキシカルボニル-2-ピロリジニカルバルデヒドの代わりに、対応する原料化合物および t e r t -ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例 0 2 8 と同様の方法により、下記表の化合物（参考例 0 4 7 ～ 0 5 1）を製造した。

【化 1 0 1】



（式中、H X は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する）

【0 3 0 9】

10

20

30

【表 2 2】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	化合物名	LC-MS, m/z
047	Et	H	H	tert-ブチル 4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 481 [M+H] ⁺
048	Et	F	H	tert-ブチル 4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 499 [M+H] ⁺
049	Et	H	F	tert-ブチル 4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 499 [M+H] ⁺
050	iPr	H	F	tert-ブチル 4-[3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 513 [M+H] ⁺
051	Et	H	Cl	tert-ブチル 4-[3-(7-クロロ-3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 515 [M+H] ⁺

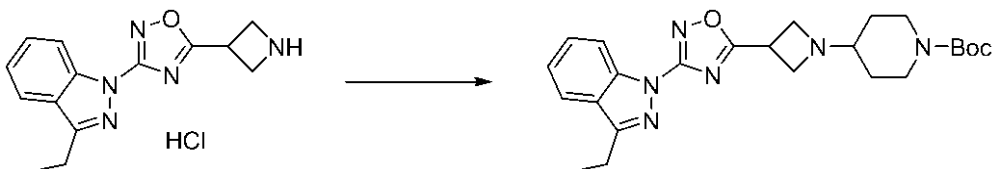
10

【0310】

実施例 052 :

tert-ブチル 4-{3-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]アゼチジン-1-イル}ピペリジン-1-カルボキシレートの製造 :

【化 102】



30

実施例 028 における 3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と (S)-(-)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドの代わりに、1-[5-(アゼチジン-3-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-3-エチル-1H-インダゾール 塩酸塩および tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例 028 と同様の方法により、標記化合物を製造した。

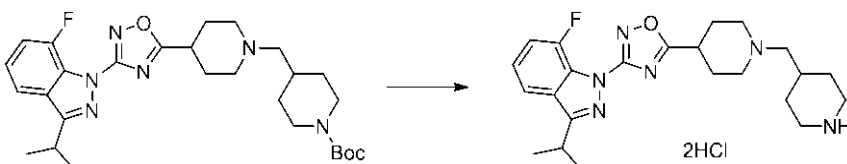
LC-MS, m/z; 396 [M+H-tBu]⁺

【0311】

実施例 053 :

7-フルオロ-1-{5-[1-(ピペリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール 2 塩酸塩の製造 :

【化 103】



50

tert-ブチル 4-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボン酸 (1.69 g) に、0度にて4N 塩酸-ジオキサン溶液 (13.5 ml) を加え、室温にて3時間反応させた。反応液を減圧濃縮後、トルエン (5 ml) を加え減圧濃縮することを3回繰り返し、残渣に酢酸エチルを加え結晶を析出させた。ついで減圧濃縮することですること7-フルオロ-1-{5-[1-(ピペリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール 2塩酸塩 (1.59 g) を無色結晶として得た。

LCMS, m/z; 427[M+H]⁺

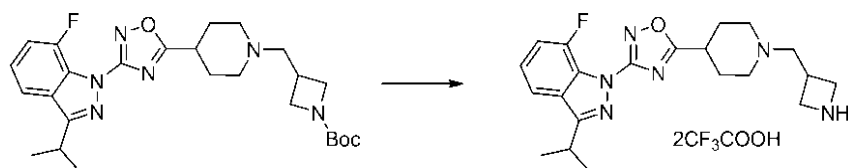
10

【0312】

実施例054:

1-{5-[1-(アゼチジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール ビス(トリフルオロ酢酸塩)の製造:

【化104】



20

tert-ブチル 3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート (1.65 g) をジクロロメタン (4.00 ml) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (4.00 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣にジエチルエーテル (20 ml) を加え結晶化させた。得られた結晶を濾取することにより、標記化合物 (1.96 g) を白色固体として得た。

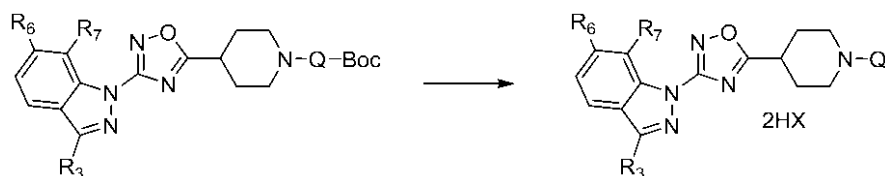
LC-MS, m/z; 399 [M+H]⁺

30

【0313】

実施例053におけるtert-ブチル 4-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレートもしくは実施例054におけるtert-ブチル 3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、対応する原料化合物を用いて、実施例053もしくは実施例054と同様の方法により、下記表の化合物(実施例055~080)を製造した。

【化105】

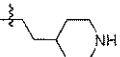
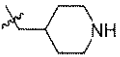
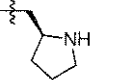
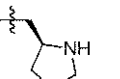
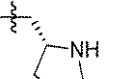


40

(式中、Qは下記表に示す環状アミン構造を意味し、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する。Boc基の結合位置はQの環状アミン上の窒素原子である)

【0314】

【表 23-1】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	Q	化合物名	LC-MS, m/z
055	Et	H	H		3-エチル-1-(5-{1-[(2S)- ピペリジン-4-イル]エチル}ピペリジン-4- -イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3- -イル)-1H-インダゾールビス(トリ フルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 409 [M+H] ⁺
056	Et	H	H		3-エチル-1-(5-[1-(ピペリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 395 [M+H] ⁺
057	Et	F	H		3-エチル-6-フルオロ-1-(5-[1-(ピペリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール2塩酸塩	LC-MS, m/z; 413 [M+H] ⁺
058	Et	H	F		3-エチル-7-フルオロ-1-(5-[1-(ピペリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール2塩酸塩	LC-MS, m/z; 413 [M+H] ⁺
059	Et	H	H		3-エチル-1-(5-{1-[(2S)- ピロリジン-2-イルメチル]ピペリジン-4- -イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3- -イル)-1H-インダゾールビス(トリ フルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 381 [M+H] ⁺
060	Me	F	H		6-フルオロ-3-メチル-1-(5-{1-[(2S)- ピロリジン-2-イルメチル]ピペリジン-4- -イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3- -イル)-1H-インダゾールビス(トリフル オロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 385 [M+H] ⁺
061	Et	F	H		3-エチル-6-フルオロ-1-(5-{1-[(2S)- ピロリジン-2-イルメチル]ピペリジン-4- -イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3- -イル)-1H-インダゾールビス(トリフル オロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 399 [M+H] ⁺
062	Et	H	F		3-エチル-7-フルオロ-1-(5-{1-[(2S)- ピロリジン-2-イルメチル]ピペリジン-4- -イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3- -イル)-1H-インダゾール2塩酸塩	LC-MS, m/z; 399 [M+H] ⁺
063	iPr	H	F		7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-(5-{1-[(2S)- ピロリジン-2-イルメチル]ピペリジン-4- -イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3- -イル)-1H-インダゾール2塩酸塩	LCMS, m/z; 413 [M+H] ⁺
064	Et	H	H		3-エチル-1-(5-{1-[(2R)- ピロリジン-2-イルメチル]ピペリジン-4- -イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3- -イル)-1H-インダゾールビス(トリフル オロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 381 [M+H] ⁺
065	Et	H	F		3-エチル-7-フルオロ-1-(5-{1-[(2R)- ピロリジン-2-イルメチル]ピペリジン-4- -イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3- -イル)-1H-インダゾール2塩酸塩	LC-MS, m/z; 399 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 2 3 - 2】

066	Et	H	H		3-エチル-1-(5-{1-[(3R)-ピロリジン-3-イルメチル]ピペリジン-4-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール ビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 381 [M+H] ⁺
067	Et	H	F		3-エチル-7-フルオロ-1-(5-{1-[(3R)-ピロリジン-3-イルメチル]ピペリジン-4-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール 2塩酸塩	LC-MS, m/z; 399 [M+H] ⁺
068	Et	F	H		3-エチル-6-フルオロ-1-(5-{1-[(3R)-ピロリジン-3-イルメチル]ピペリジン-4-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール 2塩酸塩	LC-MS, m/z; 399 [M+H] ⁺
069	ⁱ Pr	H	F		7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-(5-{1-[(3R)-ピロリジン-3-イルメチル]ピペリジン-4-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール 2塩酸塩	LC-MS, m/z; 413 [M+H] ⁺
070	Et	H	H		3-エチル-1-(5-{1-[(3S)-ピロリジン-3-イルメチル]ピペリジン-4-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール ビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 381 [M+H] ⁺
071	Et	H	F		3-エチル-7-フルオロ-1-(5-{1-[(3S)-ピロリジン-3-イルメチル]ピペリジン-4-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール 2塩酸塩	LC-MS, m/z; 399 [M+H] ⁺
072	Et	F	H		3-エチル-6-フルオロ-1-(5-{1-[(3S)-ピロリジン-3-イルメチル]ピペリジン-4-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール 2塩酸塩	LC-MS, m/z; 399 [M+H] ⁺
073	ⁱ Pr	H	F		7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-(5-{1-[(3S)-ピロリジン-3-イルメチル]ピペリジン-4-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール 2塩酸塩	LC-MS, m/z; 413 [M+H] ⁺
074	Et	F	H		1-{5-[1-(アゼチジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール ビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 385 [M+H] ⁺
075	Et	H	F		1-{5-[1-(アゼチジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール ビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 385 [M+H] ⁺
076	Et	H	H		4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン ビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 381 [M+H] ⁺
077	Et	F	H		4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン 2塩酸塩	LC-MS, m/z; 399 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 23-3】

078	Et	H	F		4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-1,4'-ビピペリジン ビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 399 [M+H] ⁺
079	iPr	H	F		4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1,4'-ビピペリジン 2塩酸塩	LC-MS, m/z; 413 [M+H] ⁺
080	Et	H	Cl		4-[3-(7-クロロ-3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-1,4'-ビピペリジン 2塩酸塩	LC-MS, m/z; 415 [M+H] ⁺

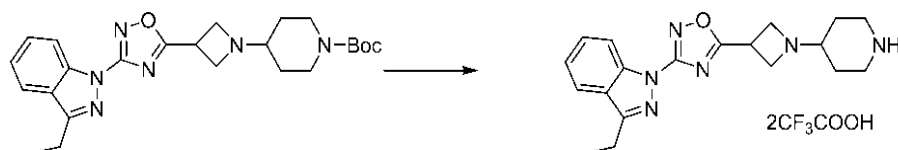
10

【0315】

実施例081:

3-エチル-1-{5-[1-(ピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール ビス(トリフルオロ酢酸塩)の製造:

【化106】



20

実施例054におけるtert-ブチル 3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]アゼチジン-1-カルボキシレートに代わり、tert-ブチル 4-{3-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]アゼチジン-1-イル}ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例054と同様の方法により、標記化合物を製造した。

30

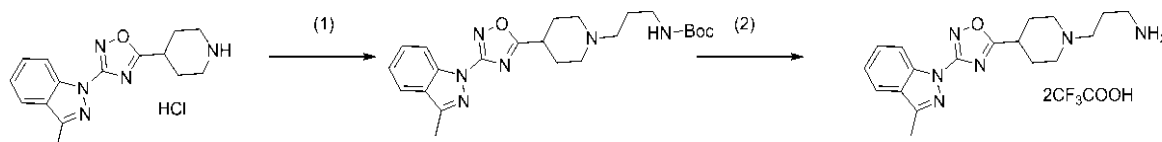
LC-MS, m/z; 353 [M+H]⁺

【0316】

実施例082:

3-{4-[3-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}プロパン-1-アミン ビス(トリフルオロ酢酸塩)の製造:

【化107】



40

(1) 実施例023における3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩とtert-ブチル 4-(2-ヨードエチル)ピペリジン-1-カルボキシレートの代わりに、3-メチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール 塩酸塩とtert-ブチル(3-ブロモプロピル)カーバメートを用いて、実施例023と同様の方法により、tert-ブチル(3-{4-[3-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}プロピル)カーバメートを製造した。

50

LC-MS, m/z; 441 [M+H]⁺.

【0317】

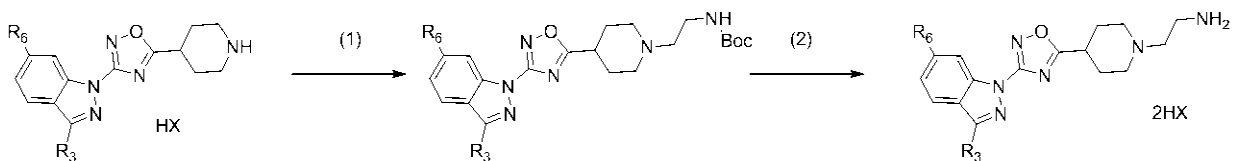
(2) 実施例054におけるtert-ブチル 3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]アゼチジン-1-カルボキシレートに代わって、上記化合物を用いて、実施例054と同様の方法により、標記化合物を製造した。

LC-MS, m/z; 341 [M+H]⁺

【0318】

実施例082における3-メチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール塩酸塩とtert-ブチル(3-ブロモプロピル)カーバメートの代わりに、対応する原料化合物およびtert-ブチル2-ブロモエチルカーバメートを用いて、実施例082と同様の方法もしくはトリフルオロ酢酸のかわりに4規定塩酸/ジオキサン溶液を用いることにより、下記表の化合物(実施例083~084)を製造した。

【化108】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

【0319】

【表24】

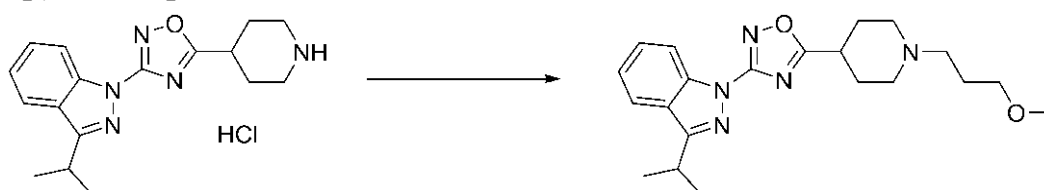
実施例	R ³	R ⁶	化合物名	LC-MS, m/z
083	Me	H	2-{4-[3-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}エタンアミンビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 327 [M+H] ⁺
084	Et	F	2-{4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}エタンアミン2塩酸塩	LC-MS, m/z; 359 [M+H] ⁺

【0320】

実施例085:

1-{5-[1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾールの製造:

【化109】



1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール塩酸塩(174mg)をDMF(3ml)に懸濁し、1-ブロモ-3-メトキシプロパン(92mg)、炭酸カリウム(138mg)、ヨウ化ナトリウム(15mg)を加え、60度にて1.5時間攪拌した後、室温に放冷した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(カラム;Hi-FlashTMColumn、展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル

= 1 / 1 ついでクロロホルム / メタノール = 9 / 1) で精製することで標記化合物 (145 mg) を無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.52 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.74-1.85 (2H, m), 2.03-2.22 (6H, m), 2.42-2.49 (2H, m), 2.96-3.10 (3H, m), 3.35 (3H, s), 3.44 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.47-3.57 (1H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 7.52-7.58 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 8.27-8.32 (1H, m).

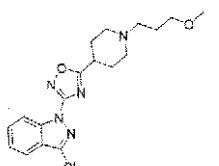
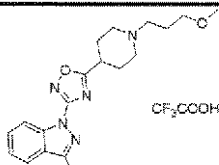
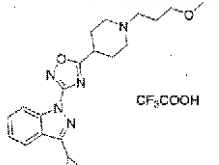
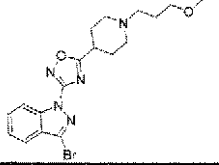
LC-MS, m/z; 384 [M+H]⁺.

【0321】

実施例 085 における 1 - [5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール 塩酸塩の代わりに対応する原料を用いて、実施例 085 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 086 ~ 095) を製造した。(表中、トリフルオロ酢酸塩については、粗生成物を逆相 HPLC にて分取精製して得た。)

【0322】

【表 25 - 1】

実施例	構造式	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
086		3-クロロ-1-[5-[1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.74-1.85 (2H, m), 2.02-2.24 (6H, m), 2.42-2.50 (2H, m), 2.95-3.11 (3H, m), 3.35 (3H, s), 3.44 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.39-7.45 (1H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 8.28-8.32 (1H, m). LC-MS, m/z; 376 [M+H] ⁺
087		3-エチル-1-[5-[1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 370 [M+H] ⁺
088		3-シクロプロピル-1-[5-[1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 382 [M+H] ⁺
089		3-ブロモ-1-[5-[1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 420 [M+H] ⁺

10

20

30

【表 25-2】

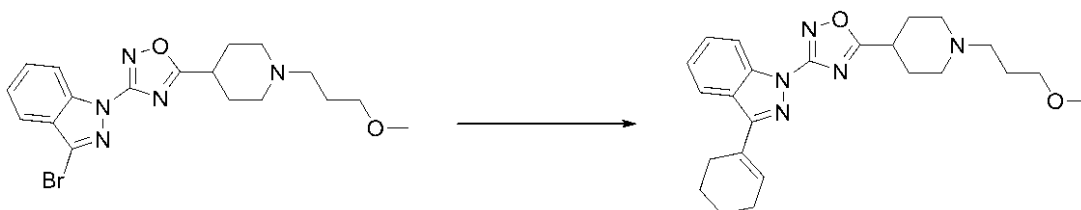
090		3-エチル-1-〔5-〔1-(3-メトキシプロピル)アゼピン-4-イル〕-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 342 [M+H] ⁺
091		3-エチル-5-フルオロ-1-〔5-〔1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル〕-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.43 (3H, t, J = 8.0 Hz), 1.75-1.84 (2H, m), 1.99-2.23 (6H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.96-3.10 (5H, m), 3.34 (3H, s), 3.44 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.31 (1H, td, J = 8.9, 2.4 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 8.24 (1H, dd, J = 9.1, 4.3 Hz). LC-MS, m/z; 388 [M+H] ⁺
092		3-エチル-6-フルオロ-1-〔5-〔1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル〕-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.44 (3H, t, J = 7.7 Hz), 1.70-1.85 (2H, m), 1.98-2.22 (6H, m), 2.40-2.49 (2H, m), 2.93-3.10 (5H, m), 3.35 (3H, s), 3.44 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.08 (1H, td, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.7, 5.0 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 9.3, 1.7 Hz). LC-MS, m/z; 388 [M+H] ⁺
093		3-エチル-4-フルオロ-1-〔5-〔1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル〕-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.43 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.73-1.84 (2H, m), 1.98-2.22 (6H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.95-3.09 (3H, m), 3.15 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.34 (3H, s), 3.44 (2H, t, J = 6.5 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 10.0, 7.8 Hz), 7.49 (1H, td, J = 8.2, 5.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.5 Hz). LC-MS, m/z; 388 [M+H] ⁺
094		1-〔5-〔1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル〕-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-3-(2-メチルプロピル)-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.01 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.70-1.85 (2H, m), 2.00-2.33 (7H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.90-3.11 (5H, m), 3.35 (3H, s), 3.44 (2H, t, J = 6.5 Hz), 7.29-7.36 (1H, m), 7.51-7.60 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz). LC-MS, m/z; 398 [M+H] ⁺
095		3-エチル-7-フルオロ-1-〔5-〔1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル〕-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.71-1.85 (2H, m), 1.99-2.23 (6H, m), 2.45 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.93-3.13 (5H, m), 3.34 (3H, s), 3.44 (2H, t, J = 6.5 Hz), 7.19-7.30 (2H, m), 7.50-7.56 (1H, m). LC-MS, m/z; 388 [M+H] ⁺

【0323】

実施例096:

3-(シクロヘキセ-1-エン-1-イル)-1-〔5-〔1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル〕-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾールの製造:

【化110】



3-ブromo-1-〔5-〔1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル〕-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾール (80 mg) を1,4-ジオキサン (4 ml)、水 (0.5 ml) に懸濁し、2-(1-シクロヘキセニル)-4

、4, 5, 5, -テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (52 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (11 mg)、炭酸カリウム (79 mg) を加え、終夜加熱還流した。室温に放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM Amino Column、展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (19 mg) を白色固体として得た。

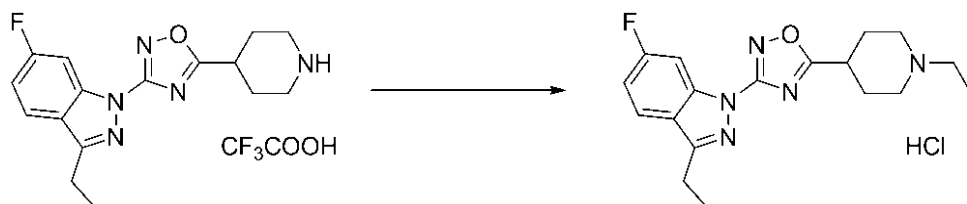
LC-MS, m/z; 422 [M+H]⁺

【0324】

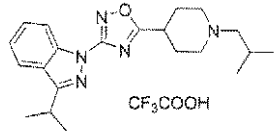
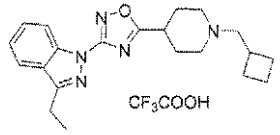
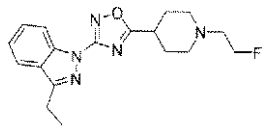
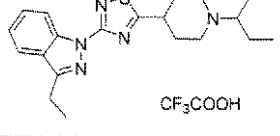
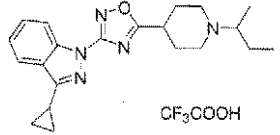
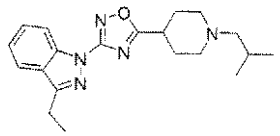
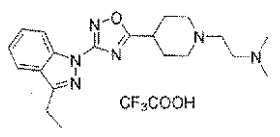
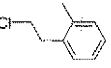
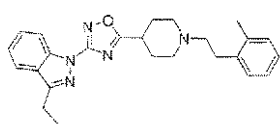
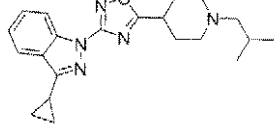
実施例 097:

3-エチル-1-[5-(1-エチルピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-6-フルオロ-1H-インダゾール 塩酸塩の製造:

【化111】



【表 26-1】

実施例	R-X	構造式	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
098		 CF ₃ COOH	1-((5-((1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール)トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 368 [M+H] ⁺
099		 CF ₃ COOH	1-((5-((1-(シクロブチルメチル)ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-エチル-1H-インダゾール)トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 366 [M+H] ⁺
100		 CF ₃ COOH	3-エチル-1-((5-((1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール)トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 344 [M+H] ⁺
101		 CF ₃ COOH	1-((5-((1-(ブタン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-エチル-1H-インダゾール)トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 354 [M+H] ⁺
102		 CF ₃ COOH	1-((5-((1-(ブタン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-シクロプロピル-1H-インダゾール)トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 366 [M+H] ⁺
103		 CF ₃ COOH	3-エチル-1-((5-((1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール)トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 354 [M+H] ⁺
104		 CF ₃ COOH	2-((4-((3-((3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルエタンアミン)トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 369 [M+H] ⁺
105		 CF ₃ COOH	3-エチル-1-((5-((1-(2-(2-メチルフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール)トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 416 [M+H] ⁺
106		 CF ₃ COOH	3-シクロプロピル-1-((5-((1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール)トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 366 [M+H] ⁺

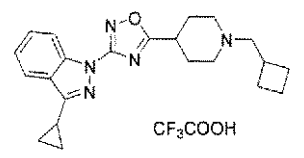
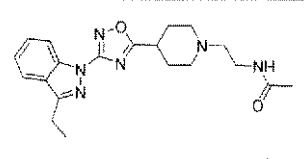
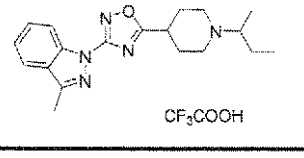
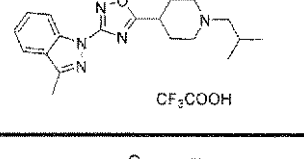
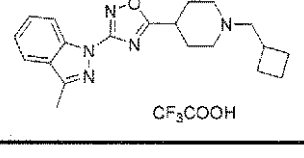
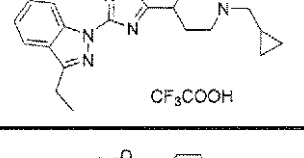
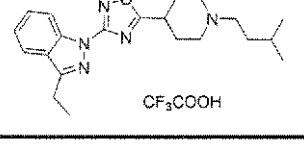
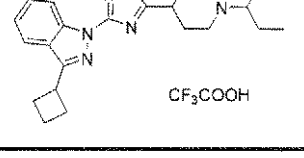
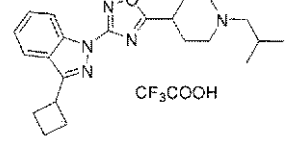
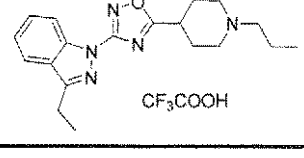
10

20

30

40

【表 26-2】

107		 CF ₃ COOH	1-(5-[[1-(シクロブチルメチル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-メチル-1H-インダゾール)トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z: 378 [M+H] ⁺
108		 CF ₃ COOH	N-(2-[[4-[[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル]エチル]アセトアミド	LC-MS, m/z: 383 [M+H] ⁺
109		 CF ₃ COOH	1-(5-[[1-(ブタン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-メチル-1H-インダゾール)トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z: 340 [M+H] ⁺
110		 CF ₃ COOH	3-メチル-1-[[5-[[1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール]トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z: 340 [M+H] ⁺
111		 CF ₃ COOH	1-(5-[[1-(シクロブチルメチル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-メチル-1H-インダゾール)トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z: 352 [M+H] ⁺
112		 CF ₃ COOH	1-(5-[[1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-エチル-1H-インダゾール)トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z: 352 [M+H] ⁺
113		 CF ₃ COOH	3-エチル-1-[[5-[[1-(3-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール]トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z: 368 [M+H] ⁺
114		 CF ₃ COOH	1-(5-[[1-(ブタン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-シクロブチル-1H-インダゾール)トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z: 380 [M+H] ⁺
115		 CF ₃ COOH	3-シクロブチル-1-[[5-[[1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール]トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z: 380 [M+H] ⁺
116		 CF ₃ COOH	3-エチル-1-[[5-[[1-(1-プロピルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール]トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z: 340 [M+H] ⁺

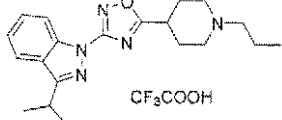
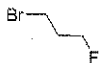
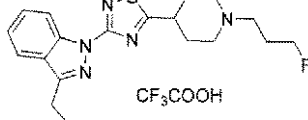
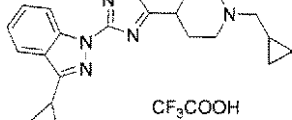
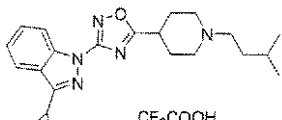
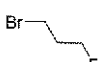
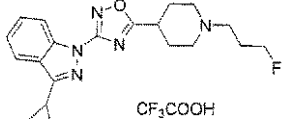
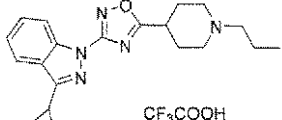
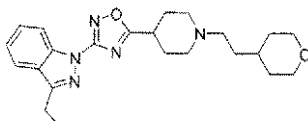
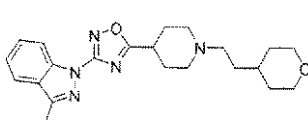
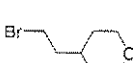
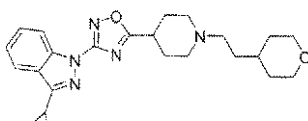
10

20

30

40

【表 26-3】

117		 CF ₃ COOH	3-(プロパン-2-イル)-1-[5-(1-プロピルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 354 [M+H] ⁺
118		 CF ₃ COOH	3-エチル-1-[5-[1-(3-フルオロプロピル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 358 [M+H] ⁺
119		 CF ₃ COOH	3-シクロプロピル-1-[5-[1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 364 [M+H] ⁺
120		 CF ₃ COOH	3-シクロプロピル-1-[5-[1-(3-メチルブチル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 380 [M+H] ⁺
121		 CF ₃ COOH	3-シクロプロピル-1-[5-[1-(3-フルオロプロピル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 370 [M+H] ⁺
122		 CF ₃ COOH	3-シクロプロピル-1-[5-(1-プロピルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 352 [M+H] ⁺
123		 CF ₃ COOH	3-エチル-1-[5-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 410 [M+H] ⁺
124		 CF ₃ COOH	3-(プロパン-2-イル)-1-(5-(1-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 424 [M+H] ⁺
125		 CF ₃ COOH	3-シクロプロピル-1-(5-[1-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 422 [M+H] ⁺

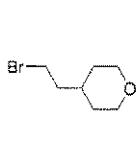
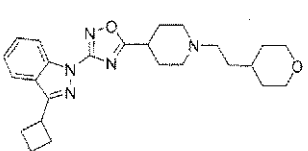
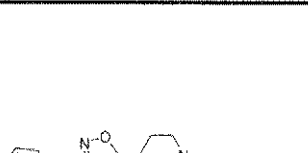
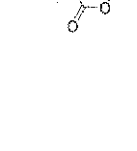
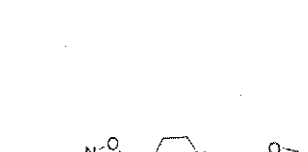
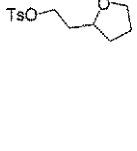
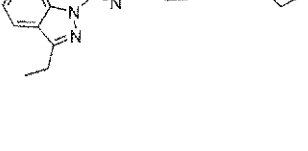
10

20

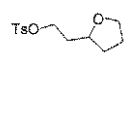
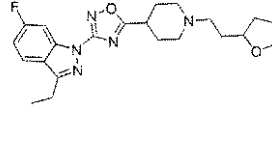
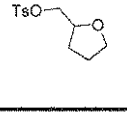
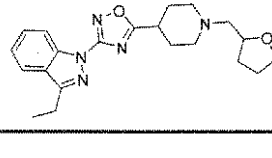
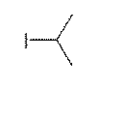
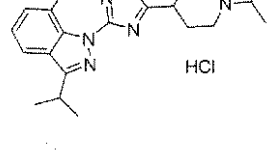
30

40

40

126			3-シクロブチル-1-(5-[1-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 436 [M+H] ⁺
127			tert-ブチル (2-[4-[3-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル]エチル)カルバメート	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.37 (9H, s), 1.83 (2H, q, J = 10.7 Hz), 2.05-2.17 (4H, m), 2.34 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.60 (3H, s), 2.84-2.91 (2H, m), 3.01-3.15 (3H, m), 6.66 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.39 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.5 Hz). LC-MS, m/z; 427 [M+H] ⁺
128			3-エチル-1-(5-[1-[2-(テトラヒドロフラン-2-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.33-1.43 (4H, m), 1.62 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.74-1.98 (5.0H, m), 2.12 (3H, d, J = 11.7 Hz), 2.91-2.96 (1H, m), 3.03 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.12-3.20 (1H, m), 3.31-3.34 (2H, m), 3.43-3.50 (2H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 3.69-3.76 (2H, m), 7.38 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.5 Hz). LC-MS, m/z; 396 [M+H] ⁺
129			3-エチル-1-(5-[1-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 410 [M+H] ⁺
130			3-エチル-1-(5-[1-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.10-1.21 (1H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.40-1.58 (2H, m), 1.71-1.94 (4H, m), 2.07-2.38 (4H, m), 2.78-3.20 (6H, m), 3.25-3.31 (1H, m), 3.69-3.82 (4H, m), 7.36-7.40 (1H, m), 7.61-7.66 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.5 Hz). LC-MS, m/z; 396 [M+H] ⁺

【表 26-5】

131			3-エチル-6-フルオロ-1-〔5-〔1-〔(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル〕ピペリジン-4-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-1 H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.36-1.57 (4H, m), 1.64-2.25 (11H, m), 2.39-2.60 (2H, m), 2.95-3.16 (5H, m), 3.67-3.94 (3H, m), 7.08 (1H, td, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.7, 5.0 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 9.5, 2.2 Hz). LC-MS, m/z; 414 [M+H] ⁺
132			3-エチル-1-〔5-〔1-〔(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル〕ピペリジン-4-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-1 H-インダゾール	LC-MS, m/z; 382 [M+H] ⁺
133			7-フルオロ-3-〔(プロパン-2-イル)-1-〔5-〔1-〔(プロパン-2-イル)メチル〕ピペリジン-4-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-1 H-インダゾール 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.31 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.41 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.24-2.43 (4H, m), 3.08-3.21 (2H, m), 3.42-3.59 (5H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 7.81-7.89 (1H, m), 10.60-10.85 (1H, m). LC-MS, m/z; 372 [M+H] ⁺

10

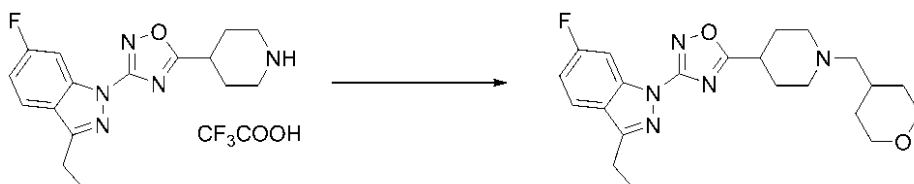
【0327】

実施例 134 :

3-エチル-6-フルオロ-1-〔5-〔1-〔(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)メチル〕ピペリジン-4-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-1 H-インダゾールの製造 :

20

【化 112】



30

3-エチル-6-フルオロ-1-〔5-〔(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-1 H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩 (150 mg) をジクロロメタン (3 ml) に溶解し、テトラヒドロピラン-4-カルボアルデヒド (60 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (222 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml) で抽出後、再度有機層を水 (10 ml × 2) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM Amino Column、展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製することで標記化合物 (84 mg) を白色固体として得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (2H, ddd, J = 24.9, 11.9, 4.2 Hz), 1.44 (3H, t, J = 8.0 Hz), 1.63-1.83 (3H, m), 1.99-2.18 (6H, m), 2.22 (2H, d, J = 7.1 Hz), 2.89-3.11 (5H, m), 3.40 (2H, t, J = 10.9 Hz), 3.98 (2H, dd, J = 11.3, 3.5 Hz), 7.08 (1H, td, J = 8.8, 2.3 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.7, 5.0 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 9.4, 2.1 Hz).

40

LC-MS, m/z; 414 [M+H]⁺.

【0328】

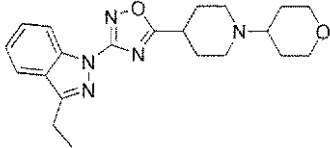
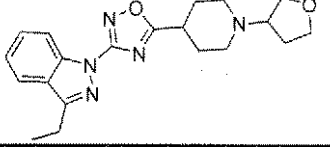
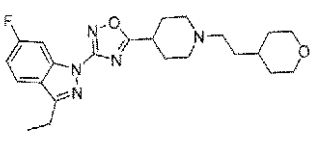
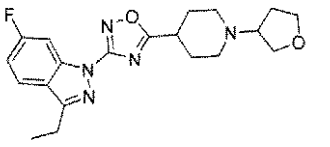
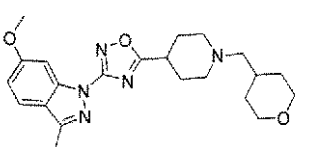
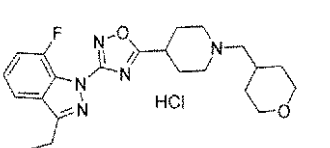
実施例 134 における 3-エチル-6-フルオロ-1-〔5-〔(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-1 H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩とテトラヒドロピラン-4-カルボアルデヒドの代わりに、対応する原料とアルデヒド又はケトンを用いて、実施例 134 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 13

50

5～159)を製造した。(下記表中、塩酸塩は得られた化合物を塩化メチレンに溶解し、1規定塩酸/ジエチルエーテル溶液で処理する事により得た。)

【0329】

【表27-1】

実施例	構造式	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
135 ¹⁾		3-エチル-1-((5-([1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 382 [M+H] ⁺
136		3-エチル-1-((5-([1-(テトラヒドロフラン-3-イル) ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 368 [M+H] ⁺
137		3-エチル-6-フルオロ-1-((5-([1-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エチル] ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.25-1.68 (10H, m), 2.01-2.25 (6H, m), 2.41 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.93-3.14 (5H, m), 3.34-3.46 (2H, m), 3.96 (2H, dd, J = 11.1, 4.0 Hz), 7.08 (1H, td, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.8, 5.1 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 9.3, 2.2 Hz). LC-MS, m/z; 428 [M+H] ⁺
138		3-エチル-6-フルオロ-1-((5-([1-(テトラヒドロフラン-3-イル) ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.83-1.95 (1H, m), 2.01-2.36 (7H, m), 2.81-2.91 (1H, m), 2.98-3.15 (5H, m), 3.67 (1H, dd, J = 8.7, 7.0 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 15.9, 8.3 Hz), 3.88-4.02 (2H, m), 7.08 (1H, td, J = 8.9, 2.2 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.8, 5.1 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 9.3, 2.2 Hz). LC-MS, m/z; 386 [M+H] ⁺
139		3-エチル-6-メトキシ-1-((5-([1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル] ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.27 (2H, ddd, J = 24.9, 12.0, 4.4 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.7 Hz), 1.62-1.82 (3H, m), 1.98-2.25 (6H, m), 2.89-2.98 (2H, m), 3.04 (3H, q, J = 7.6 Hz), 3.34-3.45 (2H, m), 3.91-4.02 (5H, m), 6.94 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.0 Hz). LC-MS, m/z; 426 [M+H] ⁺
140		3-エチル-7-フルオロ-1-((5-([1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル] ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.15-1.32 (2H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.71-1.83 (2H, m), 2.01-2.20 (1H, m), 2.26-2.54 (4H, m), 2.93-3.19 (6H, m), 3.25-3.55 (3H, m), 3.59-3.74 (2H, m), 3.79-3.91 (2H, m), 7.35-7.53 (2H, m), 7.76-7.84 (1H, m), 10.40-10.65 (1H, m). LC-MS, m/z; 414 [M+H] ⁺

10

20

30

40

50

【表 27-2】

141		3-エチル-6-フルオロ-1-((5-[[1-(4-エチルピペリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール	LC-MS, m/z: 400 [M+H] ⁺
142		3-エチル-7-フルオロ-1-((5-[[1-(4-エチルピペリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール	LC-MS, m/z: 400 [M+H] ⁺
143		3-エチル-6-フルオロ-1-((5-[[1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.72-1.86 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.29 (2H, t, J = 10.5 Hz), 2.68-2.87 (3H, m), 2.97-3.13 (3H, m), 7.22-7.30 (1H, m), 7.85-7.90 (1H, m), 7.95-8.02 (1H, m). LC-MS, m/z: 358 [M+H] ⁺
144		3-エチル-1-((5-[[1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.72-1.87 (2H, m), 2.06-2.14 (2H, m), 2.28 (2H, t, J = 10.5 Hz), 2.65-2.78 (1H, m), 2.83 (2H, d, J = 11.6 Hz), 2.98-3.14 (3H, m), 7.37 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.92 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.4 Hz). LC-MS, m/z: 340 [M+H] ⁺
145		3-エチル-7-フルオロ-1-((5-[[1-[2-(4-エチルピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.24-1.68 (10H, m), 2.00-2.25 (6H, m), 2.40 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.91-3.16 (5H, m), 3.32-3.47 (2H, m), 3.95 (2H, dd, J = 11.3, 3.8 Hz), 7.19-7.31 (2H, m), 7.50-7.57 (1H, m). LC-MS, m/z: 428 [M+H] ⁺
146		3-エチル-7-フルオロ-1-((5-[[1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.81-1.96 (1H, m), 1.99-2.36 (7H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 2.97-3.16 (5H, m), 3.66 (1H, t, J = 7.8 Hz), 3.80 (1H, dd, J = 16.1, 8.0 Hz), 3.88-4.02 (2H, m), 7.20-7.33 (2H, m), 7.50-7.59 (1H, m). LC-MS, m/z: 386 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 27-3】

147		3-(メトキシメチル)-1-{5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.55-1.82 (6H, m), 1.99-2.14 (2H, m), 2.17-2.27 (2H, m), 2.32-2.43 (2H, m), 2.47-2.59 (1H, m), 2.99-3.12 (3H, m), 3.34-3.49 (5H, m), 4.05 (2H, dd, J = 11.1, 4.3 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz). LC-MS, m/z: 398 [M+H] ⁺
148		3-エチル-6-フルオロ-1-{5-[1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール	LC-MS, m/z: 372 [M+H] ⁺
149		3-(ジフルオロメチル)-1-{5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.27 (2H, ddd, J = 24.4, 12.3, 4.0 Hz), 1.56-1.86 (4H, m), 1.98-2.32 (8H, m), 2.87-3.13 (3H, m), 3.40 (2H, t, J = 11.7 Hz), 3.98 (2H, dd, J = 11.6, 3.3 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.4, 7.3 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.36 (1H, d, J = 4.3 Hz). LC-MS, m/z: 418 [M+H] ⁺
150		7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-{5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.41 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.67-1.84 (2H, m), 1.97-2.11 (2H, m), 2.23-2.47 (4H, m), 3.05-3.68 (9H, m), 3.92-4.06 (2H, m), 7.34-7.53 (2H, m), 7.80-7.88 (1H, m), 10.89-11.09 (1H, m). LC-MS, m/z: 414 [M+H] ⁺
151		1-[5-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.34 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.57-1.65 (2H, m), 1.72-1.81 (4H, m), 1.87-1.99 (4H, m), 2.08 (2H, d, J = 12.0 Hz), 2.69-2.69 (1H, m), 2.76 (2H, d, J = 11.3 Hz), 3.03 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.11-3.13 (1H, m), 7.34-7.39 (1H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.0 Hz). LC-MS, m/z: 370 [M+H] ⁺
152		3-エチル-7-フルオロ-1-[5-(1-プロピルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.85 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.44 (2H, m), 1.74-1.85 (2H, m), 2.03-2.11 (4H, m), 2.24 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.81-2.88 (2H, m), 3.03 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.08-3.17 (1H, m), 7.34-7.39 (1H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.0 Hz). LC-MS, m/z: 358 [M+H] ⁺

10

20

30

40

50

【表 27-4】

153		3-エチル-7-フルオロ-1-〔5-〔1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル〕-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾール	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.97 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.70-1.84 (2H, m), 2.04-2.14 (2H, m), 2.27 (2H, t, J = 10.3 Hz), 2.66-2.86 (3H, m), 2.99-3.14 (3H, m), 7.33-7.48 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 7.5 Hz). LC-MS, m/z; 358 [M+H] ⁺
154		1-〔5-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.30-1.37 (6H, m), 1.45-1.62 (4H, m), 1.74-1.85 (4H, m), 2.05-2.15 (4H, m), 2.89-2.96 (2H, m), 3.03 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.08-3.17 (1H, m), 7.34-7.39 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 7.8 Hz). LC-MS, m/z; 384 [M+H] ⁺
155		7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-〔5-(1-プロピルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.45-1.60 (8H, m), 1.99-2.23 (6H, m), 2.29-2.39 (2H, m), 2.93-3.12 (3H, m), 3.41-3.55 (1H, m), 7.17-7.29 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 372 [M+H] ⁺
156		1-〔5-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.61-2.25 (12H, m), 2.67-2.81 (1H, m), 2.86-3.12 (3H, m), 3.40-3.56 (1H, m), 7.17-7.29 (2H, m), 7.54-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z; 384 [M+H] ⁺
157		7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-〔5-〔1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル〕-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾール 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.15-1.33 (2H, m), 1.41 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.69-1.83 (2H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 2.26-2.55 (4H, m), 2.93-3.19 (4H, m), 3.25-3.56 (5H, m), 3.59-3.76 (1H, m), 3.78-3.93 (2H, m), 7.35-7.52 (2H, m), 7.81-7.89 (1H, m), 10.34-10.60 (1H, m). LC-MS, m/z; 428 [M+H] ⁺
158		7-クロロ-3-エチル-1-〔5-〔1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル〕-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾール 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.13-1.43 (5H, m), 1.71-1.87 (2H, m), 2.02-2.19 (1H, m), 2.26-2.53 (4H, m), 2.93-3.18 (6H, m), 3.25-3.95 (7H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.65-7.71 (1H, m), 7.93-8.03 (1H, m), 10.47-10.74 (1H, m). LC-MS, m/z; 430 [M+H] ⁺

1)反応にチタンテトライソプロポキシドを添加

【0330】

実施例 159 :

3-エチル-1-〔5-(1-プロピルアゼチジン-3-イル)-1,2,4-オキサジ

10

20

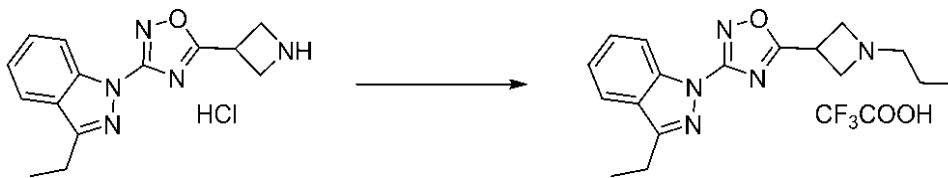
30

40

50

アゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩の製造：

【化113】



1-[5-(アゼチジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-エチル-1H-インダゾール 塩酸塩 (100 mg) をアセトニトリル (4 ml) に懸濁し、臭化プロピル (48 mg)、炭酸カリウム (272 mg)、ヨウ化ナトリウム (10 mg) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応終了後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLCで精製し、標記化合物 (20 mg) を淡黄色油状物として得た。

LC-MS, m/z; 312 [M+H]⁺

【0331】

実施例159における1-[5-(アゼチジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-エチル-1H-インダゾール 塩酸塩と臭化プロピルの代わりに対応する原料を用いて、実施例159と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例160~165) を製造した。(下記表中、R-Xはアルキル化剤を意味する。)

【0332】

【表28】

実施例	R-X	構造式	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
160			1-{5-[1-(ブタン-2-イル)アゼチジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-3-エチル-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 326 [M+H] ⁺
161			1-{5-[1-(ブタン-2-イル)アゼチジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 340 [M+H] ⁺
162			メチル (2-{3-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]アゼチジン-1-イル}エチル) カルバメート トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 389 [M+H] ⁺
163			メチル (2-{3-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]アゼチジン-1-イル}エチル) カルバメート トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 371 [M+H] ⁺
164			3-エチル-1-[5-(1-エチルアゼチジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 298 [M+H] ⁺
165			3-エチル-1-[5-(1-エチルアゼチジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-6-フルオロ-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 316 [M+H] ⁺

【0333】

実施例166~167の製造：

10

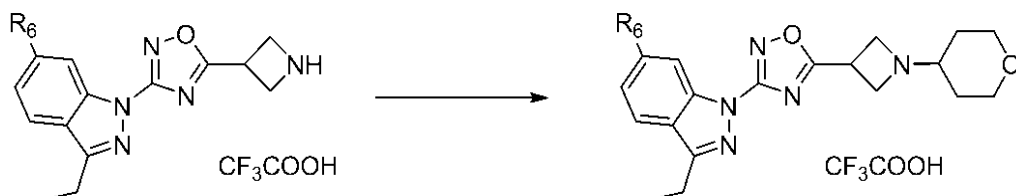
20

30

40

50

【化 1 1 4】



実施例 1 3 4 における 3-エチル-6-フルオロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩の代わりに対応する原料を用いて、またトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの代わりに水素化シアノホウ素ナトリウムを用いて、実施例 1 3 4 と同様の方法により反応し、得られた粗生成物を逆相HPLCにて分取精製することで下記表の化合物（実施例 1 6 6 ~ 1 6 7）を製造した。

【 0 3 3 4】

【表 2 9】

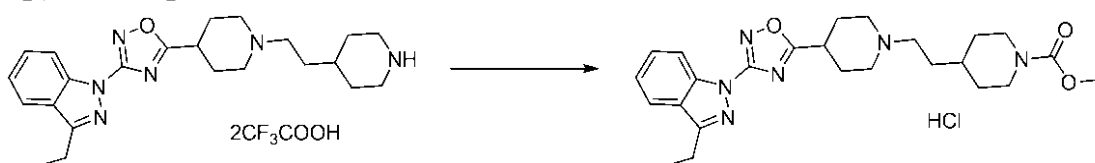
実施例	R ⁶	構造式	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
1 6 6	H		3-エチル-1-[5-{1-[(2H-ピラン-4-イル)アゼチジン-3-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 354 [M+H] ⁺
1 6 7	F		3-エチル-6-フルオロ-1-[5-{1-[(2H-ピラン-4-イル)アゼチジン-3-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 372 [M+H] ⁺

【 0 3 3 5】

実施例 1 6 8 :

メチル 4-(2-{4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート 塩酸塩の製造:

【化 1 1 5】



3-エチル-1-(5-{1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール ビス(トリフルオロ酢酸塩) (100 mg) をジクロロメタン (4 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (38 mg) を加え 5 分間攪拌したのち、クロロギ酸メチル (18 mg) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM Amino Column、展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル) で精製した。得られた化合物を塩化メチレンに溶解し、1 規定 塩酸/ジエチルエーテル溶液で処理する事により、標記化合物 (33 mg) を白色固体として得た。

LC-MS, m/z; 467 [M+H]⁺

【 0 3 3 6】

10

20

30

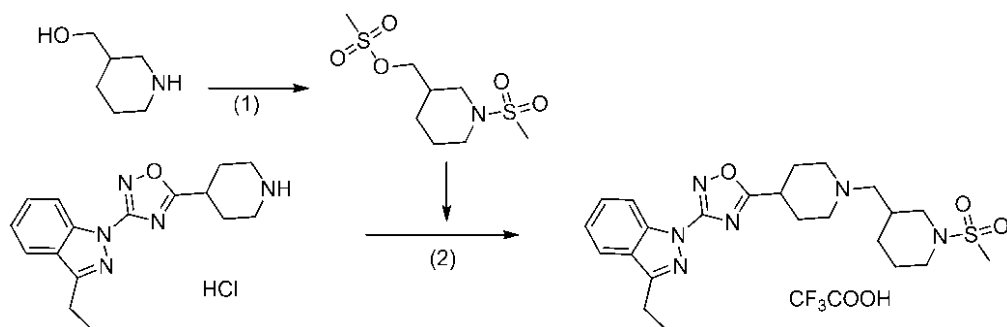
40

50

実施例 169:

3-エチル-1-[5-(1-{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-イル]メチル}ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩の製造:

【化116】



10

20

(1) ピペリジン-3-イルメタノール (5.0 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶かし、トリエチルアミン (13.2 g) を加え、0度にて攪拌した。反応液にジクロロメタン (15 ml) に溶かした塩化メタンスルホニル (5.97 g) を、0度で攪拌下、滴下し、室温に昇温し6時間攪拌した。反応溶液に水 (30 ml) を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧濃縮し、[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-イル]メチル メタンスルホネートを得た。

【0337】

(2) 3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール 塩酸塩 (150 mg) をジクロロメタン (4 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (58 mg) を加え5分間攪拌したのち、上述の[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-イル]メチル メタンスルホネート (159 mg) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLCで精製する事により、標記化合物 (95 mg) を淡黄色油状物として得た。

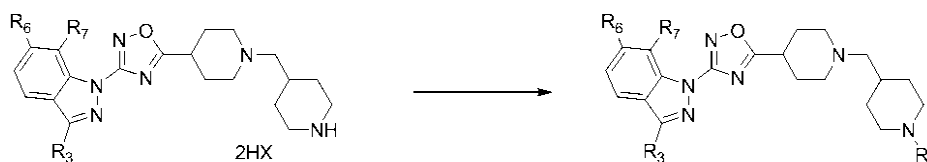
30

LC-MS, m/z; 473 [M+H]⁺

【0338】

実施例 170～177の製造:

【化117】



40

(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

実施例 168 の 3-エチル-1-(5-{1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール ビス(トリフルオロ酢酸塩)とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および酸クロリド (R-Cl) を用いることで、実施例 168 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 170～177) を製造した。(下記表中、トリフルオロ酢酸塩については、得られた残渣を逆相HPLCにて分取精製することにより得た。また、下記表中、フリー体については、実施例 168 の塩化工程を除くことにより得た。)

【0339】

【表 30-1】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	R	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
170	Et	H	H	-Ms	3-エチル-1-[5-(1-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]メチル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾールトリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 473 [M+H] ⁺
171	Et	F	H	-CO ₂ Me	メチル 4-([4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル]メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.01-1.16 (2H, m), 1.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.58-1.83 (3H, m), 1.98-2.24 (8H, m), 2.68-3.13 (7H, m), 3.69 (3H, s), 3.99-4.30 (2H, m), 7.08 (1H, td, J = 8.9, 2.2 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.8, 5.1 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 9.3, 2.2 Hz). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
172	Et	H	F	-CO ₂ Me	メチル 4-([4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル]メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.00-1.15 (2H, m), 1.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.59-1.81 (3H, m), 1.96-2.24 (8H, m), 2.68-2.82 (2H, m), 2.86-3.13 (5H, m), 3.69 (3H, s), 4.00-4.27 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.50-7.57 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
173	ⁱ Pr	H	F	-CO ₂ Me	メチル 4-([4-[3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル]メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート 塩酸塩	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.16-1.29 (3H, m), 1.48 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.25-3.25 (8H, m), 3.34-4.22 (10H, m), 3.68 (3H, s), 7.31-7.36 (2H, m), 7.72-7.75 (1H, m). LC-MS, m/z; 485 [M+H] ⁺
174	ⁱ Pr	H	F		1-[4-[4-[3-(7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピペリジン-1-イル]プロパン-1-オン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.06-1.10 (3H, m), 1.15 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.50 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.7-1.9 (3H, m), 2.0-2.30 (7H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 2.80-3.10 (4H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.80-3.98 (1H, m), 4.50-4.70 (1H, m), 7.14-7.30 (2H, m), 7.58-7.61 (1H, m). LC-MS, m/z; 483 [M+H] ⁺
175	Et	H	F	-Ms	3-エチル-7-フルオロ-1-[5-(1-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]メチル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.06-1.16 (2H, m), 1.34 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.58-1.66 (1H, m), 1.75-1.86 (4H, m), 2.04-2.13 (4H, m), 2.17 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.63-2.71 (2H, m), 2.82-2.86 (2H, m), 2.82 (3H, s), 3.03 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.10-3.18 (1H, m), 3.53 (2H, d, J = 11.7 Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 7.3 Hz). LC-MS, m/z; 491 [M+H] ⁺

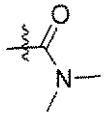
10

20

30

40

【表 30-2】

176	Et	H	F		4-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)-N,N-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.97-1.06 (2H, m), 1.34 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.67 (3H, d, J = 10.5 Hz), 1.75-1.85 (2H, m), 2.04-2.16 (6H, m), 2.63-2.70 (8H, m), 2.80-2.85 (2H, m), 3.03 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.10-3.20 (1H, m), 3.51 (2H, d, J = 12.4 Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 7.3 Hz). LC-MS, m/z: 484 [M+H] ⁺
177	Et	H	F	-CO ₂ Et	エチル 4-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.94 (2H, q, J = 11.5 Hz), 1.15 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.65-1.85 (5H, m), 2.05-2.14 (6H, m), 2.73 (4H, d, J = 60.7 Hz), 3.03 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.09-3.18 (1H, m), 3.92-4.03 (4H, m), 7.34-7.39 (1H, m), 7.37 (1H, td, J = 7.8, 4.1 Hz), 7.77 (1H, d, J = 7.8 Hz). LC-MS, m/z: 485 [M+H] ⁺

10

20

【0340】

実施例 178～185の製造：

【化 118】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

実施例 168 の 3-エチル-1-(5-{1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および酸クロリド(R-C1)もしくは無水酢酸を用いることで、実施例 168 と同様の方法により、下記表の化合物(実施例 178～185)を製造した。(下記表中、フリー体については、実施例 168 の塩化工程を除くことにより得た。)

30

【0341】

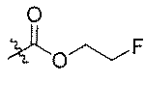
【表 31-1】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	R	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
178	Et	H	H	-CO ₂ Me	メチル (2S)-2-({4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z: 439 [M+H] ⁺
179	Me	F	H	-CO ₂ Me	メチル (2S)-2-({4-[3-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート 塩酸塩	LC-MS, m/z: 443 [M+H] ⁺

40

50

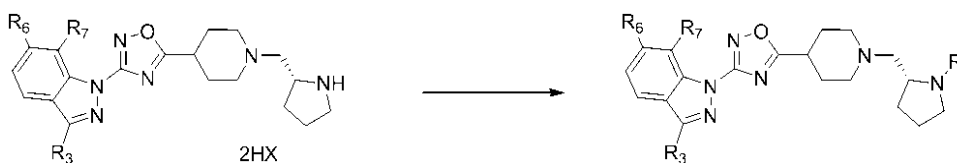
【表 3 1 - 2】

180	Et	F	H	-CO ₂ Me	メチル (2S) - 2 - ({ 4 - [3 - (3 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート	LC-MS, m/z; 457 [M+H] ⁺
181	Et	H	F	-Ac	1 - [(2 S) - 2 - ({ 4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) ピロリジン - 1 - イル] エタノン	LC-MS, m/z; 441 [M+H] ⁺
182	Et	H	F		2 - フルオロエチル (2 S) - 2 - ({ 4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.34 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.72-1.91 (6H, m), 2.01-2.17 (3H, m), 2.18-2.31 (2H, m), 2.41 (1H, t, J = 13.0 Hz), 2.81 (1H, d, J = 10.8 Hz), 2.96 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.02 (2H, q, J = 7.8 Hz), 3.13 (1H, m), 3.21-3.31 (2H, br m), 3.87 (1H, s), 4.20 (2H, d, J = 29.5 Hz), 4.58 (2H, d, J = 47.8 Hz), 7.36 (1H, m), 7.44 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.0 Hz). LC-MS, m/z; 489 [M+H] ⁺
183	Et	H	F	-CO ₂ Me	メチル (2 S) - 2 - ({ 4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.80-2.40 (12H, m), 2.88 (1H, d, J = 10.6 Hz), 2.95-3.22 (4H, m), 3.26-3.46 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.97 (1H, m), 7.19-7.32 (2H, m), 7.53 (1H, m). LC-MS, m/z; 457 [M+H] ⁺
184	iPr	H	F	-CO ₂ Me	メチル (2 S) - 2 - [(4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピロリジン - 1 - カルボキシレート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 (6H, d, J = 7.0), 1.45-1.55 (3H, m), 1.80-3.10 (12H, m), 3.28-3.43 (2H, m), 3.46-3.51 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.91-4.03 (1H, m), 7.18-7.32 (2H, m), 7.57-7.61 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
185	Et	H	F	-Ms	3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 - [5 - (1 - { [(2 S) - 1 - (メチルスルホニル) ピロリジン - 2 - イル] メチル } ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 H - インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.88-2.38 (11H, m), 2.59 (1H, m), 2.93 (3H, s), 2.96-3.14 (5H, m), 3.33-3.43 (2H, m), 3.91 (1H, m), 7.19-7.31 (2H, m), 7.53 (1H, m). LC-MS, m/z; 477 [M+H] ⁺

【 0 3 4 2 】

実施例 186 ~ 190 の製造 :

【化 119】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

実施例 168 の 3 - エチル - 1 - (5 - { 1 - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル]

10

20

30

40

50

ピペリジン-4-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および酸クロリド(R-C1)もしくは無水酢酸を用いることで、実施例168と同様の方法により、下記表の化合物(実施例186~190)を製造した。(下記表中、フリー体については、実施例168の塩化工程を除くことにより得た。)

【0343】

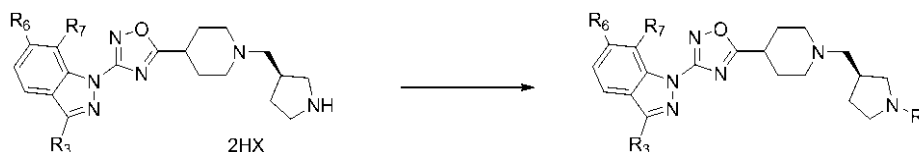
【表32】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	R	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
186	Et	H	H	-CO ₂ Me	メチル (2R)-2-(4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.75-1.90 (6H, m), 2.05-2.19 (3H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.80-2.85 (1H, m), 2.93-3.06 (3H, m), 3.08-3.16 (1H, m), 3.21-3.30 (2H, m), 3.44-3.50 (1H, m), 3.56 (3H, s), 3.87 (1H, s), 7.38 (1H, m), 7.64-7.64 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.5 Hz). LC-MS, m/z: 439 [M+H] ⁺
187	Et	H	F	-Ac	1-[(2R)-2-(4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-イル]エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.95-2.59 (13H, m), 2.85-3.24 (6H, m), 3.34-3.75 (4H, m), 7.20-7.31 (2H, m), 7.54 (1H, m). LC-MS, m/z: 441 [M+H] ⁺
188	Et	H	F	-CO ₂ Me	メチル (2R)-2-(4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート 塩酸塩	LC-MS, m/z: 457 [M+H] ⁺
189	Et	H	F		1-[(2R)-2-(4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-イル]-2-メトキシエタノン	LC-MS, m/z: 471 [M+H] ⁺
190	Et	H	F	-Ms	3-エチル-7-フルオロ-1-[5-(1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.88-2.38 (11H, m), 2.59 (1H, m), 2.93 (3H, s), 2.96-3.14 (5H, m), 3.33-3.43 (2H, m), 3.91 (1H, m), 7.19-7.31 (2H, m), 7.53 (1H, m). LC-MS, m/z: 477 [M+H] ⁺

【0344】

実施例191~203の製造:

【化120】



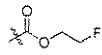
(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

実施例168の3-エチル-1-(5-{1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および酸クロリド(R-C1)もしくは無水酢酸を用いることで、実施例168と同様の方法に

より、下記表の化合物（実施例 191～203）を製造した。（下記表中、フリー体については、実施例 168 の塩化工程を除くことにより得た。）

【0345】

【表 33-1】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	R	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
191	Et	H	H	-Ac	1-[(3S)-3-({4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]}ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-イル]エタノン	LC-MS, m/z; 423 [M+H] ⁺
192	Et	H	F	-CO ₂ Me	メチル (3S)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]}ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.44 (3H, t, J = 7.7 Hz), 1.55-1.80 (1H, m), 1.93-2.24 (7H, m), 2.28-2.51 (3H, m), 2.87-3.17 (6H, m), 3.27-3.65 (3H, m), 3.70 (3H, s), 7.20-7.32 (2H, m), 7.50-7.58 (1H, m). LC-MS, m/z; 457 [M+H] ⁺
193	Et	F	H	-Ac	1-[(3S)-3-({4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]}ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-イル]エタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.36 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.57-1.85 (1H, m), 1.88-2.00 (3H, m), 2.02-2.24 (1H, m), 2.26-2.55 (4H, m), 2.58-2.84 (1H, m), 2.92-3.25 (7H, m), 3.27-3.82 (6H, m), 7.26-7.36 (1H, m), 7.86-7.97 (1H, m), 7.99-8.07 (1H, m), 10.62-11.10 (1H, m). LC-MS, m/z; 441 [M+H] ⁺
194	Et	F	H	-CO ₂ Me	メチル (3S)-3-({4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]}ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.36 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.60-1.81 (1H, m), 2.01-2.21 (1H, m), 2.26-2.54 (4H, m), 2.59-2.80 (1H, m), 2.96-3.31 (8H, m), 3.35-3.77 (8H, m), 7.26-7.36 (1H, m), 7.87-8.10 (2H, m), 10.60-10.88 (1H, m). LC-MS, m/z; 457 [M+H] ⁺
195	Et	H	H		2-フルオロエチル (3S)-3-({4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]}ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
196	iPr	H	F	-Ac	1-[(3S)-3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]}ピペリジン-1-イル)メチル]ピロリジン-1-イル]エタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 (6H, d, J=7.0Hz), 2.0-2.60 (13H, m), 2.90-3.75 (9H, m), 7.20-7.28 (2H, m), 7.58-7.61 (1H, m). LC-MS, m/z; 455 [M+H] ⁺
197	iPr	H	F	-CO ₂ Me	メチル (3S)-3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]}ピペリジン-1-イル)メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート 塩酸塩	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.47 (6H, d, J=7.0Hz), 2.15-3.10 (8H, m), 3.29-3.81 (11H, m), 3.69 (3H, s), 7.30-7.36 (2H, m), 7.71-7.74 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺

10

20

30

40

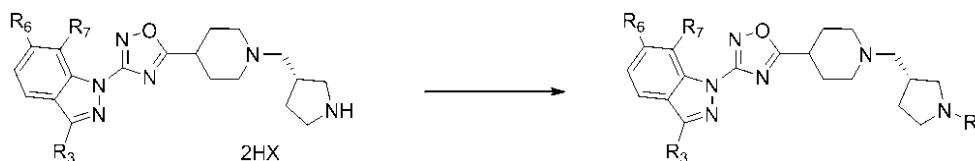
【表 3 3 - 2】

198	ⁱ Pr	H	F		1 - { (3S) - 3 - [(4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピロリジン - 1 - イル] プロパン - 1 - オン 塩酸塩	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.09-1.15 (4H, m), 1.48 (6H, d, J = 7.0Hz), 2.10-2.70 (7H, m), 3.10-3.35 (5H, m), 3.47-3.54 (3H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.78-3.90 (3H, m), 7.30-7.36 (2H, m), 7.70-7.77 (1H, m). LC-MS, m/z; 469 [M+H] ⁺
199	ⁱ Pr	H	F		シクロプロピル { (3S) - 3 - [(4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピロリジン - 1 - イル] メタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 0.80-0.90 (4H, m), 1.47 (6H, d, J = 7.0Hz), 1.80-2.58 (9H, m), 3.26-3.85 (11H, m), 7.30-7.36 (2H, m), 7.71-7.74 (1H, m). LC-MS, m/z; 481 [M+H] ⁺
200	ⁱ Pr	H	F		1 - { (3S) - 3 - [(4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピロリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.30-1.48 (4H, m), 1.50 (6H, d, J = 6.8Hz), 1.93-2.55 (6H, m), 3.20-4.00 (11H, m), 4.06 (3H, s), 7.25-7.31 (2H, m), 7.61-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 485 [M+H] ⁺
201	Et	H	F	-Ac	1 - [(3S) - 3 - ({ 4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピロリジン - 1 - イル] エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.95-2.59 (13H, m), 2.85-3.24 (6H, m), 3.34-3.75 (4H, m), 7.20-7.31 (2H, m), 7.54 (1H, m). LC-MS, m/z; 441 [M+H] ⁺
202	Et	H	F		1 - [(3S) - 3 - ({ 4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピロリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.36-1.83 (4H, m), 1.92-2.61 (10H, m), 2.85-3.81 (12H, m), 4.04 (2H, d, J = 3.5 Hz), 7.19-7.34 (2H, m), 7.50-7.59 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
203	Et	H	F	-Ms	3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 - [5 - (1 - { [(3S) - 1 - (メチルスルホニル) ピロリジン - 3 - イル] メチル] ピペリジン - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 H - インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.71 (1H, m), 1.96-2.58 (10H, m), 2.84 (3H, s), 2.86-3.15 (6H, m), 3.27-3.56 (3H, m), 7.20-7.31 (2H, m), 7.54 (1H, m). LC-MS, m/z; 477 [M+H] ⁺

【0346】

実施例 204 ~ 216 の製造：

【化 121】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

実施例 168 の 3 - エチル - 1 - (5 - { 1 - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] ピペリジン - 4 - イル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 H - インダゾールビス (トリフルオロ酢酸塩) とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および酸クロリド (R - Cl) もしくは無水酢酸を用いることで、実施例 168 と同様の方法に

より、下記表の化合物（実施例 204～216）を製造した。（下記表中、フリー体については、実施例 168 の塩化工程を除くことにより得た。）

【0347】

【表 34-1】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	R	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
204	Et	H	F	-CO ₂ Me	メチル (3R)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-カルボキシレート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.44 (3H, t, J = 7.7 Hz), 1.54-1.73 (1H, m), 1.92-2.25 (7H, m), 2.27-2.50 (3H, m), 2.87-3.17 (6H, m), 3.27-3.66 (3H, m), 3.70 (3H, s), 7.20-7.32 (2H, m), 7.50-7.58 (1H, m). LC-MS, m/z; 457 [M+H] ⁺
205	Et	F	H	-Ac	1-[(3R)-3-({4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] エタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.36 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.57-1.84 (1H, m), 1.87-1.99 (3H, m), 2.02-2.54 (5H, m), 2.58-2.86 (1H, m), 2.91-3.26 (7H, m), 3.27-3.82 (6H, m), 7.23-7.37 (1H, m), 7.83-8.10 (2H, m), 10.58-11.07 (1H, m). LC-MS, m/z; 441 [M+H] ⁺
206	Et	F	H	-CO ₂ Me	メチル (3R)-3-({4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-カルボキシレート 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.36 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.59-1.82 (1H, m), 2.04-2.19 (1H, m), 2.26-2.48 (4H, m), 2.61-2.82 (1H, m), 2.98-3.29 (8H, m), 3.33-3.81 (8H, m), 7.26-7.36 (1H, m), 7.86-8.11 (2H, m), 10.57-10.88 (1H, m). LC-MS, m/z; 457 [M+H] ⁺
207	Et	H	H		2-フルオロエチル (3R)-3-({4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
208	Et	H	H	-Ac	1-[(3R)-3-({4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] エタノン	LC-MS, m/z; 423 [M+H] ⁺
209	Et	H	F	-Ac	1-[(3R)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] エタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.36 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.57-1.87 (1H, m), 1.89-2.01 (3H, m), 2.02-2.55 (5H, m), 2.58-2.88 (1H, m), 2.91-3.27 (7H, m), 3.28-3.83 (6H, m), 7.34-7.54 (2H, m), 7.76-7.84 (1H, m), 10.71-11.26 (1H, br m). LC-MS, m/z; 441 [M+H] ⁺

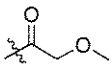
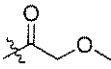
10

20

30

40

【表 3 4 - 2】

210	Et	H	F		1 - [(3R) - 3 - ({ 4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシエタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.32-1.52 (3H, m), 1.67-4.29 (25H, m), 7.18-7.34 (2H, m), 7.47-7.61 (1H, m), 11.82-12.56 (1H, br m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
211	ⁱ Pr	H	F	-Ac	1 - { (3R) - 3 - [(4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピロリジン - 1 - イル } エタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.47 (6H, d, J=7.0Hz), 1.83-2.93 (12H, m), 3.35-4.72 (10H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.72-7.75 (1H, m). LC-MS, m/z; 455[M+H] ⁺
212	ⁱ Pr	H	F	-CO ₂ Me	メチル (3R) - 3 - [(4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] - ピロリジン - 1 - カルボキシレート 塩酸塩	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.46 (6H, d, J=7.0Hz), 2.15-2.86(6H, m), 3.09-3.80(13H, m), 3.68(3H, s), 7.29-7.35 (2H, m), 7.70-7.73 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
213	ⁱ Pr	H	F		1 - { (3R) - 3 - [(4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピロリジン - 1 - イル } プロパン - 1 - オン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.16 (3H, t, J= 7.4Hz), 1.50 (6H, d, J= 7.0Hz), 2.05-2.36 (12H, m), 2.92-3.20 (4H, m), 3.38-3.70 (5H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 7.57-7.61 (1H, m). LC-MS, m/z; 469[M+H] ⁺
214	ⁱ Pr	H	F		シクロプロピル { (3R) - 3 - [(4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピロリジン - 1 - イル } メタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.74-0.78(2H, m), 0.94-1.07(2H, m), 1.50 (6H, d, J= 7.0Hz), 2.02-2.22 (8H, m), 2.38-3.41 (2H, m), 2.87-3.19 (4H, m), 3.36-3.62(6H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 7.58-7.61 (1H, m). LC-MS, m/z; 481[M+H] ⁺
215	ⁱ Pr	H	F		1 - { (3R) - 3 - [(4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピロリジン - 1 - イル } - 2 - メトキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 (6H, d, J= 7.0Hz), 2.05-2.55 (9H, m), 2.92-3.22 (5H, m), 3.42-3.79(8H, m), 4.04-4.06 (2H, m), 7.20-7.25(2H, m), 7.58-7.60(1H, m). LC-MS, m/z; 485[M+H] ⁺
216	Et	H	F	-Ms	3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 - [5 - (1 - { [(3R) - 1 - (メチルスルホニル) ピロリジン - 3 - イル] メチル } ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 H - インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.71 (1H, m), 1.96-2.58 (10H, m), 2.84 (3H, s), 2.86-3.15 (6H, m), 3.27-3.56 (3H, m), 7.20-7.31 (2H, m), 7.54 (1H, m). LC-MS, m/z; 477 [M+H] ⁺

10

20

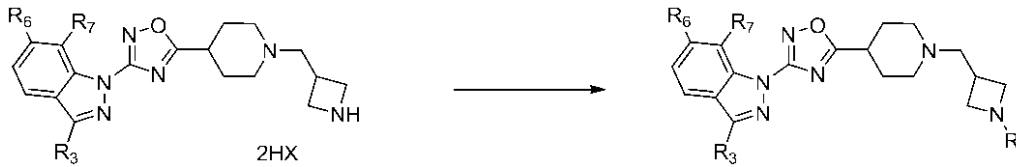
30

40

【0348】

実施例 217 ~ 226 の製造 :

【化 1 2 2】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

実施例 1 6 8 の 3-エチル-1-(5-{1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および酸クロリド(R-C1)もしくは無水酢酸を用いることで、実施例 1 6 8 と同様の方法により、下記表の化合物(実施例 2 1 7~2 2 6)を製造した。(下記表中、フリー体については、実施例 1 6 8 の塩化工程を除くことにより得た。)

【0 3 4 9】

【表 3 5 - 1】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	R ¹	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
2 1 7	E t	F	H	-CO ₂ Me	メチル 3-({ 4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) アゼチジン-1-カルボキシレート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.95-2.28 (6H, m), 2.54-2.69 (2H, m), 2.71-3.15 (6H, m), 3.60-3.74 (5H, m), 4.09 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.08 (1H, td, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.7, 5.0 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 9.4, 1.7 Hz). LC-MS, m/z; 443 [M+H] ⁺
2 1 8	E t	H	F	-CO ₂ Me	メチル 3-({ 4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) アゼチジン-1-カルボキシレート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.96-2.26 (6H, m), 2.61 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.72-2.94 (3H, m), 2.98-3.13 (3H, m), 3.62-3.74 (5H, m), 4.08 (2H, t, J = 8.3 Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.50-7.56 (1H, m).
2 1 9	ⁱ P r	H	F	-Ac	1-{ 3-[(4-{ 3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル] } -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピペリジン-1-イル) メチル] アゼチジン-1-イル} エタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.41 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.69-1.77 (3H, m), 2.18-2.42 (3H, m), 3.02-3.20 (3H, m), 3.31-3.59 (7H, m), 3.62-3.76 (1H, m), 3.89-4.03 (2H, m), 4.20-4.31 (1H, m), 7.33-7.52 (2H, m), 7.80-7.88 (1H, m), 10.89-11.11 (1H, m). LC-MS, m/z; 441 [M+H] ⁺
2 2 0	ⁱ P r	H	F	-CO ₂ Me	メチル 3-[(4-{ 3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル] } -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピペリジン-1-イル) メチル] アゼチジン-1-カルボキシレート 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.41 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.13-2.41 (4H, m), 3.00-3.20 (3H, m), 3.30-3.59 (9H, m), 3.68-3.86 (2H, m), 3.94-4.13 (2H, m), 7.31-7.53 (2H, m), 7.78-7.89 (1H, m), 10.74-10.98 (1H, m). LC-MS, m/z; 457 [M+H] ⁺

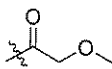
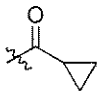
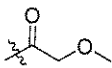
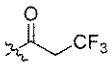
10

20

30

40

【表 3 5 - 2】

2 2 1	ⁱ Pr	H	F		1 - { 3 - [(4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル } メチル] アゼチジン - 1 - イル } - 2 - メトキシエタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.41 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.17-2.45 (4H, m), 3.03-3.60 (12H, m), 3.69-3.80 (1H, m), 3.85-4.12 (4H, m), 4.26-4.38 (1H, m), 7.35-7.54 (2H, m), 7.82-7.90 (1H, m), 10.86-11.11 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
2 2 2	ⁱ Pr	H	F		シクロプロピル { 3 - [(4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル } メチル] アゼチジン - 1 - イル } メタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.62-0.78 (4.0H, m), 1.36-1.54 (7H, m), 2.17-2.45 (4H, m), 3.04-3.25 (3H, m), 3.35-3.62 (6H, m), 3.64-3.78 (1H, m), 3.93-4.16 (2H, m), 4.34-4.47 (1H, m), 7.35-7.55 (2H, m), 7.81-7.90 (1H, m), 10.82-11.07 (1H, m). LC-MS, m/z; 467 [M+H] ⁺
2 2 3	Et	H	F	-Ac	1 - [3 - ({ 4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) アゼチジン - 1 - イル] エタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.35 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.73 (3H, s), 2.10-2.21 (2H, m), 2.31-2.40 (3H, m), 3.00-3.10 (4H, m), 3.36-3.40 (3H, m), 3.51-3.55 (2H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 3.91-4.00 (2H, m), 4.22-4.27 (1H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 7.78 (1H, d, J = 7.7 Hz). LC-MS, m/z; 427 [M+H] ⁺
2 2 4	Et	H	F		1 - [3 - ({ 4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) アゼチジン - 1 - イル] - 2 - メトキシエタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.36 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.17-2.46 (4H, m), 3.00-3.24 (5H, m), 3.28 (3H, s), 3.36-3.59 (5H, m), 3.69-3.80 (1H, m), 3.89 (2H, s), 3.95-4.10 (2H, m), 4.27-4.37 (1H, m), 7.36-7.52 (2H, m), 7.77-7.82 (1H, m), 10.85-11.16 (1H, br m). LC-MS, m/z; 457 [M+H] ⁺
2 2 5	Et	H	F		1 - [3 - ({ 4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) アゼチジン - 1 - イル] - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - オン 塩酸塩	LC-MS, m/z; 495 [M+H] ⁺
2 2 6	Et	H	F	-Ms	3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 - [5 - (1 - { [1 - (メチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル] メチル } ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 H - インダゾール	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.34 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.79 (2H, q, J = 11.0 Hz), 2.05-2.17 (4H, m), 2.54 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.77-2.84 (3H, m), 2.98-3.05 (5H, m), 3.14 (1H, m), 3.55 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.89 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.0 Hz). LC-MS, m/z; 463 [M+H] ⁺

10

20

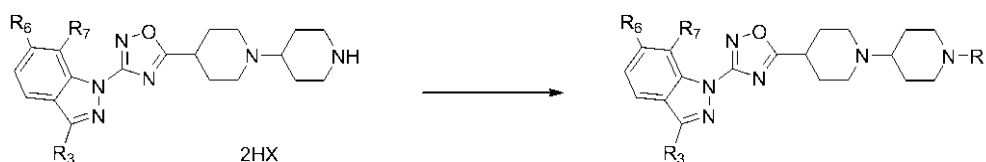
30

40

【 0 3 5 0 】

実施例 2 2 7 ~ 2 4 1 の製造：

【化 1 2 3】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

実施例 1 6 8 の 3-エチル-1-(5-{1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および酸クロリド(R-C1)もしくは無水酢酸を用いることで、実施例 1 6 8 と同様の方法により、下記表の化合物(実施例 2 2 7 ~ 2 4 1)を製造した。(下記表中、フリー体については、実施例 1 6 8 の塩化工程を除くことにより得た。)

10

【0 3 5 1】

【表 3 6 - 1】

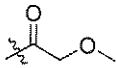
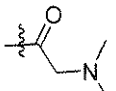
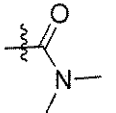
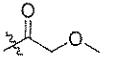
実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	R	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
2 2 7	E t	H	H	-CO ₂ Me	メチル 4 - [3 - (3 - エチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - カルボキシレート	LC-MS, m/z; 439 [M+H] ⁺
2 2 8	E t	F	H	-Ac	1 - { 4 - [3 - (3 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル } エタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.36 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.44-1.77 (2H, m), 1.97-2.21 (5H, m), 2.27-2.59 (5H, m), 2.95-3.27 (5H, m), 3.39-3.63 (4H, m), 3.88-4.04 (1H, m), 4.44-4.60 (1H, m), 7.25-7.37 (1H, m), 7.85-8.10 (2H, m), 10.86-11.09 (1H, m). LC-MS, m/z; 441 [M+H] ⁺
2 2 9	E t	H	F	-Ac	1 - { 4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル } エタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.36 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.43-1.76 (2H, m), 1.96-2.20 (5H, m), 2.23-2.57 (5H, m), 2.94-3.27 (5H, m), 3.31-3.61 (4H, m), 3.89-4.04 (1H, m), 4.43-4.59 (1H, m), 7.34-7.53 (2H, m), 7.76-7.83 (1H, m), 10.81-11.00 (1H, m). LC-MS, m/z; 441 [M+H] ⁺
2 3 0	E t	F	H	-CO ₂ Me	メチル 4 - [3 - (3 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - カルボキシレート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.38-1.57 (5H, m), 1.75-1.87 (2H, m), 1.95-2.26 (4H, m), 2.33-2.58 (3H, m), 2.69-2.87 (2H, m), 2.95-3.13 (5H, m), 3.70 (3H, s), 4.05-4.36 (2H, m), 7.08 (1H, td, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.7, 5.0 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 9.5, 2.2 Hz).
2 3 1	E t	H	F	-CO ₂ Me	メチル 4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - カルボキシレート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.36-1.54 (5H, m), 1.75-1.87 (2H, m), 1.94-2.24 (4H, m), 2.32-2.54 (3H, m), 2.69-2.85 (2H, m), 2.92-3.14 (5H, m), 3.69 (3H, s), 4.04-4.34 (2H, m), 7.19-7.30 (2H, m), 7.49-7.57 (1H, m).

10

20

30

【表 3 6 - 2】

232	¹ Pr	H	F	-Ac	1 - (4 - {3 - [7-フルオロ-3 - (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} - 1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) エタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.41 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.45-1.76 (2H, m), 1.96-2.21 (5H, m), 2.24-2.58 (5H, m), 2.96-3.27 (3H, m), 3.34-3.61 (5H, m), 3.89-4.04 (1H, m), 4.44-4.59 (1H, m), 7.34-7.53 (2H, m), 7.81-7.91 (1H, m), 10.86-11.12 (1H, m). LC-MS, m/z; 455 [M+H] ⁺
233	¹ Pr	H	F		1 - (4 - {3 - [7-フルオロ-3 - (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} - 1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) - 2-メトキシエタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.41 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.48-1.77 (2H, m), 2.07-2.66 (7H, m), 2.91-3.06 (1H, m), 3.10-3.63 (10H, m), 3.83-4.19 (3H, m), 4.41-4.57 (1H, m), 7.34-7.53 (2H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 10.67-10.86 (1H, m). LC-MS, m/z; 485 [M+H] ⁺
234	¹ Pr	H	F	-CO ₂ Me	メチル 4 - {3 - [7-フルオロ-3 - (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} - 1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.41 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.50-1.70 (2H, m), 2.05-2.19 (2H, m), 2.23-2.53 (4H, m), 2.68-2.93 (2H, m), 3.07-3.27 (2H, m), 3.39-3.63 (8H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 7.33-7.52 (2H, m), 7.79-7.88 (1H, m), 10.95-11.12 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
235	¹ Pr	H	F		2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (4 - {3 - [7-フルオロ-3 - (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} - 1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) エタノン	LC-MS, m/z; 498 [M+H] ⁺
236	¹ Pr	H	F		4 - {3 - [7-フルオロ-3 - (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} - N, N-ジメチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキサミド 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.41 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.54-1.75 (2H, m), 2.02-2.16 (2H, m), 2.23-2.48 (4H, m), 2.63-2.84 (8H, m), 3.09-3.27 (2H, m), 3.33-3.72 (7H, m), 7.33-7.54 (2H, m), 7.80-7.89 (1H, m), 10.80-10.95 (1H, m). LC-MS, m/z; 484 [M+H] ⁺
237	Et	H	F		1 - {4 - [3 - (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 1, 4'-ビピペリジン-1'-イル} - 2-メトキシエタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.36 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.43-1.77 (2H, m), 2.04-2.66 (7H, m), 2.91-3.65 (12H, m), 3.84-4.22 (3H, m), 4.41-4.56 (1H, m), 7.33-7.53 (2H, m), 7.76-7.84 (1H, m), 10.43 (1H, br s). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺

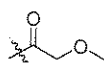
10

20

30

40

【表 3 6 - 3】

238	Et	H	F	-CO ₂ Et	エチル 4-〔3-〔3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.34 (5H, t, J = 7.6 Hz), 1.69-1.82 (4H, m), 2.08 (2H, d, J = 11.0 Hz), 2.28-2.34 (2H, m), 2.67-2.90 (4H, m), 3.03 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.06-3.17 (2H, m), 3.97-4.03 (4H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 7.3 Hz). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
239	Et	F	H		1-〔4-〔3-〔3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル〕-2-メトキシエタノン	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.22-1.43 (5H, m), 1.72-1.84 (4H, m), 2.10 (2H, d, J = 10.7 Hz), 2.34 (2H, t, J = 10.5 Hz), 2.55 (2H, d, J = 12.4 Hz), 2.87-3.05 (5H, m), 3.09-3.15 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.78 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.05 (2H, dd, J = 29.4, 14.0 Hz), 4.35 (1H, d, J = 12.2 Hz), 7.25-7.31 (1H, m), 7.88-7.92 (1H, m), 7.98-8.03 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
240	Et	H	C1	-Ac	1-〔4-〔3-〔7-クロロ-3-エチル-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル〕エタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.35 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.42-1.75 (2H, m), 1.95-2.20 (5H, m), 2.23-2.57 (5H, m), 2.95-3.23 (5H, m), 3.39-3.63 (4H, m), 3.89-4.02 (1H, m), 4.44-4.58 (1H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.64-7.71 (1H, m), 7.93-8.01 (1H, m), 10.90-11.11 (1H, m). LC-MS, m/z; 457 [M+H] ⁺
241	Et	H	F	-Ms	4-〔3-〔3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1'-〔メチルスルホニル〕-1, 4'-ビピペリジン	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.34 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.49 (2H, m), 1.75-1.84 (4H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 2.31-2.43 (3H, m), 2.70 (2H, t, J = 11.1 Hz), 2.84 (3H, s), 2.89 (2H, d, J = 11.1 Hz), 3.03 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.08-3.17 (1H, m), 3.58 (2H, d, J = 12.0 Hz), 7.34-7.39 (1H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 7.7 Hz). LC-MS, m/z; 477 [M+H] ⁺

10

20

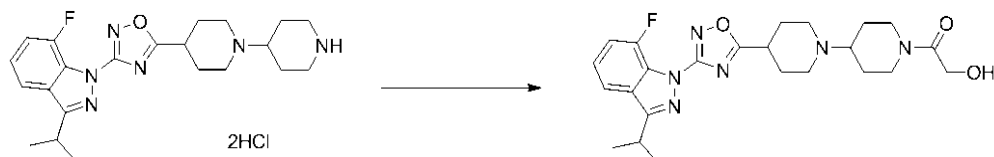
30

【0352】

実施例 242 :

1-〔4-〔3-〔7-フルオロ-3-〔プロパン-2-イル〕-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル〕-2-ヒドロキシエタノンの製造 :

【化 1 2 4】



40

4-〔3-〔3-〔7-フルオロ-3-〔プロパン-2-イル〕-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1, 4'-ビピペリジン 2 塩酸塩 (130 mg) をジクロロメタン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (186 μl)、アセトキシアセチルクロリド (43 μl) を加え、室温にて 20 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml) で抽出後、再度有機層を水 (10 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、

50

ろ液を減圧濃縮後、残渣をメタノール（2 ml）に懸濁させ、2 N 水酸化ナトリウム水溶液（15 μl）加えて室温で20分間撹拌した。酢酸エチル（20 ml）を加え、水（10 ml × 2）で洗浄後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（カラム；Hi-FlashTM Aminocolumn、展開溶媒：酢酸エチル）で精製することで標記化合物（93 mg）を白色固体として得た。

フリー体：

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ：1.24-1.48 (8H, m), 1.68-1.86 (4H, m), 2.04-2.16 (2H, m), 2.27-2.41 (2H, m), 2.49-2.66 (2H, m), 2.83-2.99 (3H, m), 3.08-3.20 (1H, m), 3.45-3.54 (1H, m), 3.65-3.76 (1H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 4.32-4.42 (1H, m), 4.47 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.33-7.50 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 7.7 Hz)

HCl 塩を1 N HCl / ジエチルエーテル処理により得た：

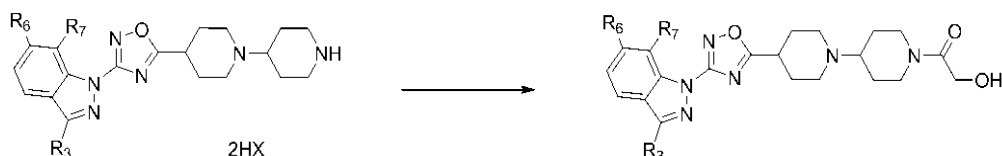
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ：1.41 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.49-1.78 (2H, m), 2.02-2.69 (7H, m), 2.82-3.61 (8H, m), 3.68-3.94 (1H, m), 4.00-4.19 (2H, m), 4.36-4.78 (2H, m), 7.33-7.53 (2H, m), 7.79-7.88 (1H, m), 10.84-11.13 (1H, m).

LC-MS, m/z; 471 [M+H]⁺

【0353】

実施例 243 ~ 244 の製造：

【化125】



（式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する）

実施例 242 の 4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 4' - ビピペリジン 2 塩酸塩の代わりに、対応する原料を用いることで、実施例 242 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 243 ~ 244）を製造した。（下記表中、塩酸塩は得られた化合物を塩化メチレンに溶解し、1 規定 塩酸 / ジエチルエーテル溶液で処理する事により得た。）

【0354】

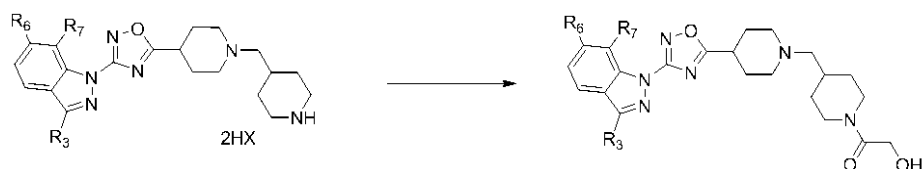
【表 37】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
243	Et	F	H	1 - { 4 - [3 - (3 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 4' - ビピペリジン - 1' - イル } - 2 - ヒドロキシエタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ：1.34 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.50-1.72 (2H, m), 2.13 (2H, d, J = 11.0 Hz), 2.22-2.42 (4H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.99-3.06 (3H, m), 3.12-3.23 (2H, m), 3.44-3.57 (4H, m), 3.86 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.04-4.17 (2H, m), 4.50 (1H, d, J = 13.4 Hz), 7.26-7.33 (1H, m), 7.87-7.93 (1H, m), 7.99-8.04 (1H, m), 10.73 (1H, s). LC-MS, m/z; 457 [M+H] ⁺
244	Et	H	F	1 - { 4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 4' - ビピペリジン - 1' - イル } - 2 - ヒドロキシエタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ：1.42 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.56-1.80 (2H, m), 2.22 (2H, d, J = 11.0 Hz), 2.35-2.45 (4H, m), 2.68 (1H, t, J = 12.2 Hz), 3.01-3.14 (3H, m), 3.18-3.28 (2H, m), 3.50-3.64 (4H, m), 3.93 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.13-4.23 (2H, m), 4.57 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.42-7.49 (1H, m), 7.50-7.58 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.15 (1H, s). LC-MS, m/z; 457 [M+H] ⁺

【0355】

実施例 245～246 の製造：

【化 126】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

実施例 242 の 4- { 3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビペリジン 2 塩酸塩の代わりに、対応する原料を用いることで、実施例 242 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 245～246) を製造した。(下記表中、塩酸塩は得られた化合物を塩化メチレンに溶解し、1 規定 塩酸/ジエチルエーテル溶液で処理する事により得た。)

【0356】

【表 38】

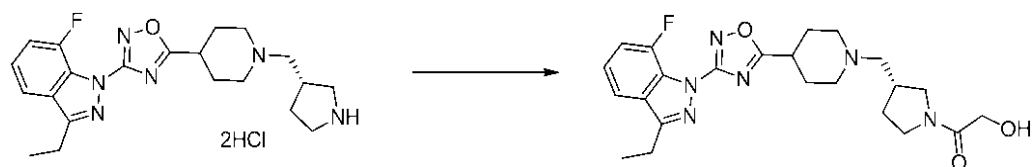
実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
245	¹ Pr	H	F	1- { 4- [(4- { 3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] ピペリジン-1-イル} -2-ヒドロキシエタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.17-1.39(3H, m), 1.48(6H, d, J=7.1Hz), 1.80-3.22(12H, m), 3.48-3.62(9H, m), 7.29-7.40(2H, m), 7.71-7.78(1H, m). LC-MS, m/z; 485[M+H] ⁺
246	Et	H	F	1- [4- ({ 4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル) メチル] ピペリジン-1-イル] -2-ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.89-1.04 (2H, m), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.68-1.83 (5H, m), 2.06-2.15 (6H, m), 2.58-2.66 (1H, m), 2.81-2.95 (3H, m), 3.03 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.10-3.18 (1H, m), 3.62 (1H, d, J = 11.1 Hz), 4.04 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.32 (1H, d, J = 11.1 Hz), 4.41 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 7.75-7.79 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺

【0357】

実施例 247：

1- [(3R) - 3- ({ 4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] -2-ヒドロキシエタノンの製造：

【化 127】



実施例 242 の 4- { 3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビペリジン 2 塩酸塩の代わりに、3-エチル-7-フルオロ-1- (5- { 1- [(3S) -ピロリジン-3-イルメチル] ピペリジン-4-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -1H-インダゾール 2 塩酸塩を用いることで、実施例 242 と同様の方法により、標記化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.56-1.90 (2H, m), 1.96-2.29 (7H, m), 2.29-2.62 (3H, m), 2.84-3.17 (5H, m), 3.18-3.61 (3H, m), 3.73 (1H, m), 4.09 (2H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.20-7.33 (2H, m), 7.54 (1H, m).

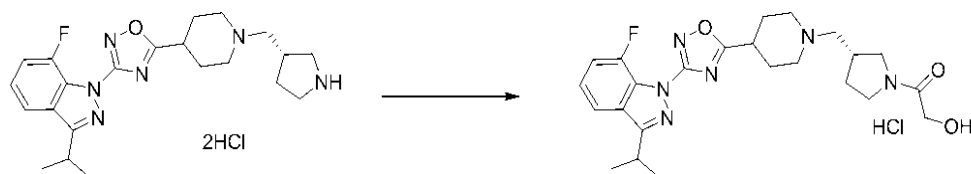
LC-MS, m/z ; 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0358】

実施例 248:

1-[(3R)-3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン 塩酸塩の製造

【化128】



実施例 242 の 4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1,4'-ビピペリジン 2 塩酸塩の代わりに、7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-(5-{1-[(3S)-ピロリジン-3-イルメチル]ピペリジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール 2 塩酸塩を用いることで、実施例 242 と同様の方法で製造し、得られた化合物を塩化メチレンに溶解し、1 規定 塩酸/ジエチルエーテル溶液で処理する事により、塩酸塩として標記化合物を製造した。

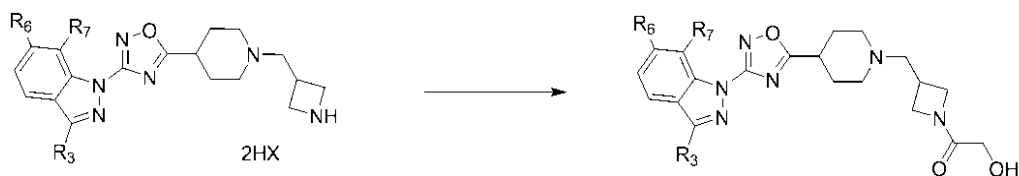
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.48 (6H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.62-2.90 (3H, m), 3.08-4.17 (19H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.72-7.75 (1H, m).

LC-MS, m/z ; 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0359】

実施例 249～250 の製造:

【化129】



(式中、HX は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

実施例 242 の 4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1,4'-ビピペリジン 2 塩酸塩の代わりに、対応する原料を用いることで、実施例 242 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 249～250) を製造した。(下記表中、塩酸塩は得られた化合物を塩化メチレンに溶解し、1 規定 塩酸/ジエチルエーテル溶液で処理する事により得た。)

【0360】

10

20

30

40

【表 3 9】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
249	iPr	H	F	1-〔3-〔(4-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕ピペリジン-1-イル)メチル〕アゼチジン-1-イル〕-2-ヒドロキシエタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.47(6H, d, J=7.0Hz), 1.73-3.13 (4H, m), 3.24-4.59(16H m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.72-7.75(1H, m). LC-MS, m/z: 457[M+H] ⁺
250	Et	H	F	1-〔3-〔(4-〔3-〔3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕ピペリジン-1-イル)メチル〕アゼチジン-1-イル〕-2-ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.34 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.78 (2H, q, J=11.0 Hz), 2.04-2.17 (4H, m), 2.53 (2H, d, J=6.3 Hz), 2.81 (3H, br s), 3.02 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.13-3.13 (1H, m), 3.49 (1H, dd, J=9.5, 5.6 Hz), 3.78 (1H, dd, J=9.0, 5.6 Hz), 3.86 (2H, d, J=6.1 Hz), 3.93 (1H, t, J=9.0 Hz), 4.20 (1H, t, J=8.5 Hz), 4.83 (1H, t, J=6.1 Hz), 7.33-7.39 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=8.0 Hz). LC-MS, m/z: 443 [M+H] ⁺

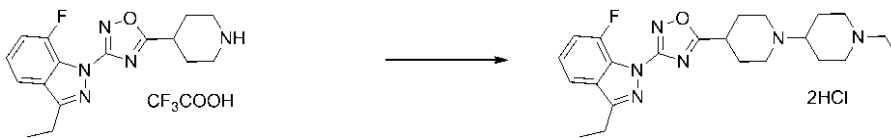
10

【0361】

実施例 251:

1'-エチル-4-〔3-〔(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1, 4'-ビピペリジン 2 塩酸塩の製造:

【化 130】



実施例 134 の 3-エチル-6-フルオロ-1-〔5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と、テトラヒドロピラン-4-カルボアルデヒドの代わりに、3-エチル-7-フルオロ-1-〔5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩および 1-エチル-4-ピペリジノンを用い、実施例 134 と同様の方法により製造した化合物を、塩化メチレンに溶解し、1 規定 塩酸/ジエチルエーテル溶液で処理する事により、標記化合物 (60 mg) を白色固体として得た。

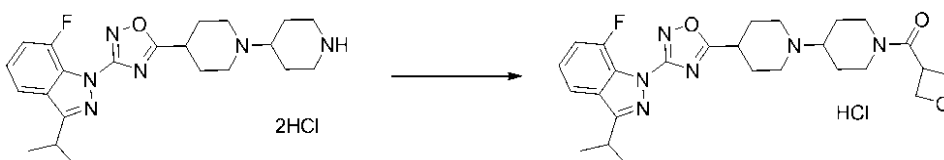
LC-MS, m/z; 427 [M+H]⁺

【0362】

実施例 252:

(4-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル)(オキセタン-3-イル)メタノンの製造:

【化 131】



30

40

50

4- { 3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビピペリジン 2 塩酸塩 (120 mg) をジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (276 μ l)、3-オキセタンカルボン酸 (56 mg)、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 (114 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチル (20 ml) を加え、水 (10 ml $\times$ 2) で洗浄後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM Amino Column、展開溶媒: 酢酸エチル) で精製することで標記化合物 (15 mg) を無色油状物として得た。

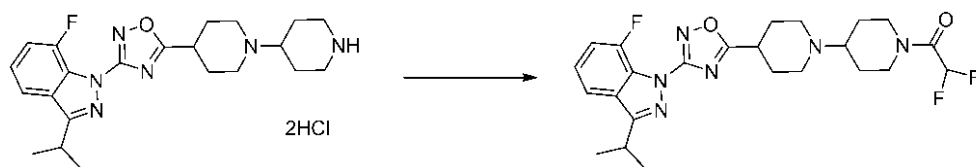
LC-MS, m/z; 497 [M+H]⁺

【0363】

実施例 253:

2, 2-ジフルオロ-1- (4- { 3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) エタノンの製造:

【化132】



4- { 3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビピペリジン 2 塩酸塩 (120 mg) をジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (276 μ l)、2, 2-ジフルオロ酢酸 (52 mg)、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 (114 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチル (20 ml) を加え、水 (10 ml $\times$ 2) で洗浄後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM Amino Column、展開溶媒: 酢酸エチル) で精製することで標記化合物 (72 mg) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44-1.69 (9H, m), 1.85-2.11 (4H, m), 2.13-2.25 (2H, m), 2.32-2.47 (2H, m), 2.55-2.81 (2H, m), 2.91-3.16 (4H, m), 3.39-3.56 (1H, m), 4.07-4.22 (1H, m), 4.48-4.61 (1H, m), 7.17-7.29 (2H, m), 7.54-7.63 (1H, m).

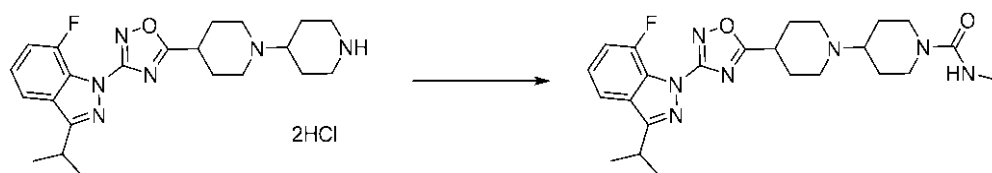
LC-MS, m/z; 491 [M+H]⁺

【0364】

実施例 254:

4- { 3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -N-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキサミドの製造:

【化133】



2. 0 M メチルアミン THF 溶液 (247 μ l) とカルボジイミダゾール (88 mg

をTHF (1.0 ml) に溶解し、室温で1時間攪拌した。反応液に4- {3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビピペリジン 2塩酸塩 (120 mg) およびトリエチルアミン (103 μ l) のTHF (2 ml) 溶液を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml) で抽出後、有機層をさらに飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM Amino Column、展開溶媒: 酢酸エチル) で精製することで標記化合物 (104 mg) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.37-1.59 (8H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 1.92-2.59 (7H, m), 2.67-2.86 (5H, m), 2.93-3.12 (3H, m), 3.40-3.53 (1H, m), 3.91-4.07 (2H, m), 4.44-4.58 (1H, m), 7.17-7.30 (2H, m), 7.54-7.63 (1H, m).

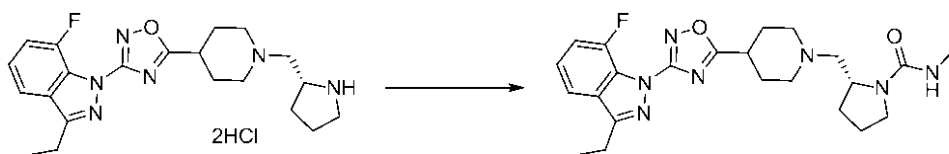
LC-MS, m/z; 470 [M+H]⁺

【0365】

実施例255:

(2R)-2-({4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) -N-メチルピロリジン-1-カルボキサミドの製造:

【化134】



実施例254の4- {3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビピペリジン 2塩酸塩の代わりに、3-エチル-7-フルオロ-1- (5- {1- [(2R)-ピロリジン-2-イルメチル] ピペリジン-4-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -1H-インダゾール 2塩酸塩を用いることで、実施例254と同様の方法により、標記化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.59 (1H, m), 1.77 (2H, m), 1.92-2.11 (3H, m), 2.15-2.31 (3H, m), 2.32-2.45 (2H, m), 2.54 (1H, dd, J = 13.4, 8.6 Hz), 2.78 (3H, d, J = 3.7 Hz), 2.97 (1H, m), 3.02-3.20 (4H, m), 3.28 (1H, m), 3.66-3.86 (2H, m), 7.20-7.33 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.77 (1H, bs).

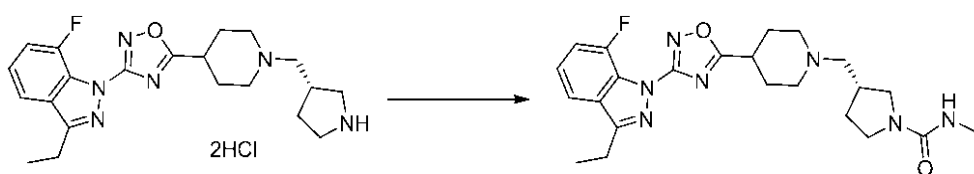
LC-MS, m/z; 456 [M+H]⁺

【0366】

実施例256:

(3R)-3-({4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) -N-メチルピロリジン-1-カルボキサミドの製造:

【化135】



実施例254の4- {3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビピペリジン 2塩酸塩の代わりに、3-エチル-7-フルオロ-1- (5- {1- [(3S)

ーピロリジンー3-イルメチル} ピペリジンー4-イル}ー1, 2, 4-オキサジアゾールー3-イル)ー1H-インダゾール 2 塩酸塩を用いることで、実施例 254 と同様の方法により、標記化合物を製造した。

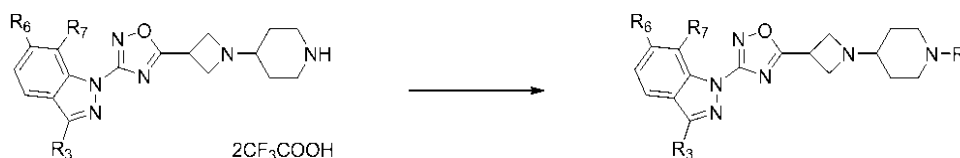
LC-MS, m/z; 456 [M+H]⁺

【0367】

実施例 257:

メチル 4- { 3- [3- (3-エチル-1H-インダゾールー1-イル)ー1, 2, 4-オキサジアゾールー5-イル] アゼチジンー1-イル} ピペリジンー1-カルボキシレート の製造:

【化136】



実施例 168 の 3-エチル-1- (5- { 1- [2- (ピペリジンー4-イル) エチル] ピペリジンー4-イル}ー1, 2, 4-オキサジアゾールー3-イル)ー1H-インダゾール ビス (トリフルオロ酢酸塩) の代わりに、3-エチル-1- { 5- [1- (ピペリジンー4-イル) アゼチジンー3-イル]ー1, 2, 4-オキサジアゾールー3-イル}ー1H-インダゾール ビス (トリフルオロ酢酸塩) を用いることで、実施例 168 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 257) を製造した。 (下記表中、フリー体については、実施例 168 の塩化工程を除くことにより得た。)

【0368】

【表40】

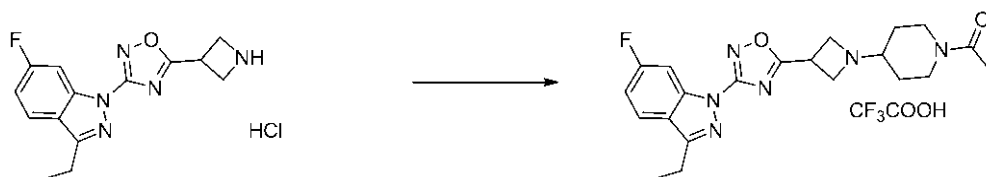
実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	R	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
257	Et	H	H	-CO ₂ Me	メチル 4- { 3- [3- (3-エチル-1H-インダゾールー1-イル)ー1, 2, 4-オキサジアゾールー5-イル] アゼチジンー1-イル} ピペリジンー1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 411 [M+H] ⁺

【0369】

実施例 258:

1- (4- { 3- [3- (3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾールー1-イル)ー1, 2, 4-オキサジアゾールー5-イル] アゼチジンー1-イル} ピペリジンー1-イル) エタノン トリフルオロ酢酸塩 の製造:

【化137】



1- [5- (アゼチジンー3-イル)ー1, 2, 4-オキサジアゾールー3-イル]ー3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール 塩酸塩 (100 mg) をメタノール (10 ml) に溶解し、1-アセチルピペリジンー4-オン (56 mg)、酢酸 (24 mg)、水素化シアノホウ素ナトリウム (41 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した後、水を加えジクロロメタンにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮後、得られた残渣を逆相 HPLC で精製することで標記化合物 (

29 mg) を白色固体として得た。

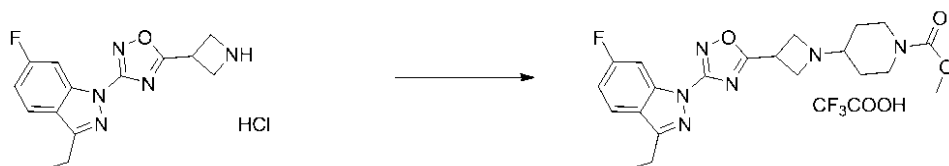
LC-MS, m/z; 413 [M+H]⁺

【0370】

実施例 259:

メチル 4- { 3- [3- (3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] アゼチジン-1-イル } ピペリジン-1-カルボキシレート トリフルオロ酢酸塩の製造:

【化138】



10

実施例 258 の 1-アセチルピペリジン-4-オンの代わりに、メチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレートを用いることで、実施例 258 と同様の方法により、標記化合物を製造した。

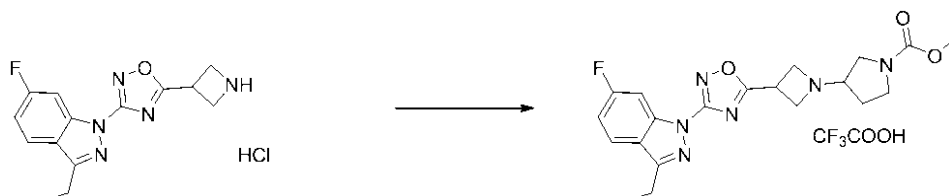
LC-MS, m/z; 429 [M+H]⁺

【0371】

実施例 260:

メチル 3- { 3- [3- (3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] アゼチジン-1-イル } ピロリジン-1-カルボキシレート トリフルオロ酢酸塩の製造:

【化139】



30

実施例 258 の 1-アセチルピペリジン-4-オンの代わりに、メチル 3-オキソピロリジン-1-カルボキシレートを用いることで、実施例 258 と同様の方法により、標記化合物を製造した。

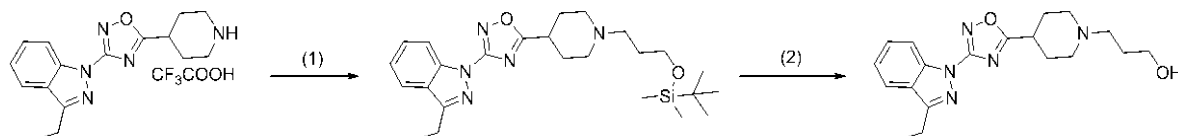
LC-MS, m/z; 415 [M+H]⁺

【0372】

実施例 261:

3- { 4- [3- (3-エチル-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル } プロパン-1-オール の製造:

【化140】



40

(1) 3-エチル-1- [5- (ピペリジン-4-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩 (120 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に懸濁し、(3-ブロモプロポキシ) (tert-ブチル)ジメチルシラン (103 mg)、炭酸カリウム (161 mg) を加え、終夜加熱還流し

50

た。反応液を室温に放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（カラム；Hi-FlashTM Amino カラム、展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2：1）で精製し、1-〔5-〔1-（3-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ〕プロピル〕ピペリジン-4-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-3-エチル-1H-インダゾール（103mg）を白色固体として得た。

LC-MS, m/z; 470 [M+H]⁺

【0373】

（2）1-〔5-〔1-（3-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ〕プロピル〕ピペリジン-4-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-3-エチル-1H-インダゾール（100mg）をジクロロメタン（5ml）に溶解し、1規定テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液（0.3ml）を加え、70度で4時間攪拌した。反応液を室温に放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（カラム；Hi-FlashTM Amino Column、展開溶媒：クロロホルム：メタノール）で精製することで標記化合物（58mg）を無色油状物として得た。

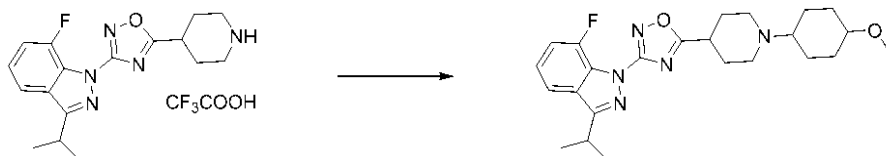
LC-MS, m/z; 356 [M+H]⁺

【0374】

実施例 262：

7-フルオロ-1-〔5-〔1-（4-メトキシシクロヘキシル）ピペリジン-4-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-3-（プロパン-2-イル）-1H-インダゾールの製造：

【化141】



7-フルオロ-1-〔5-（ピペリジン-4-イル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-3-（プロパン-2-イル）-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩（250mg）をジクロロメタン（5ml）に溶解し、4-メトキシシクロヘキサノン（145mg）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（358mg）を加え、室温で2日間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10ml）を加え、酢酸エチル（20ml）で抽出後、再度有機層を水（10ml×2）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（カラム；Hi-FlashTM Amino Column、展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製することで標記化合物（184mg）を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14-1.72 (11H, m), 1.76-2.61 (10H, m), 2.75-3.61 (8H, m), 7.15-7.30 (2H, m), 7.51-7.64 (1H, m).

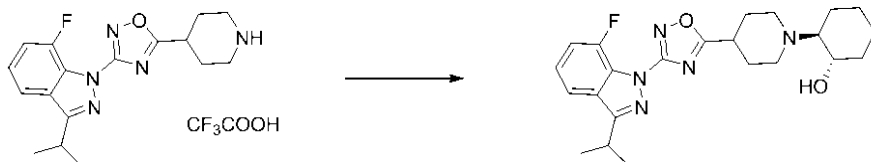
LC-MS, m/z; 442 [M+H]⁺

【0375】

実施例 263：

（1S, 2S）および（1R, 2R）-2-（4-〔3-〔7-フルオロ-3-（プロパン-2-イル）-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕ピペリジン-1-イル）シクロヘキサノールの製造：

【化 1 4 2】



7-フルオロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩 (120 mg) とエタノール (2.0 ml) の混合液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (174 μ l)、7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン (133 mg) を加え、還流下2日間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM Amino Column、展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製することで標記化合物 (106 mg) を無色油状物として得た。

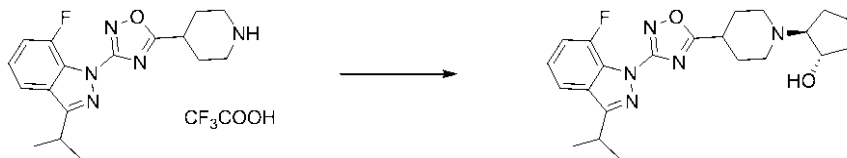
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.09-1.36 (4H, m), 1.42-1.58 (7H, m), 1.65-1.86 (3H, m), 1.90-2.35 (7H, m), 2.70-2.83 (2H, m), 2.96-3.11 (2H, m), 3.37-3.56 (2H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 428 [M+H]⁺

【0376】

実施例 264:

(1S, 2S) および (1R, 2R) - 2-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)シクロペンタノールの製造:

【化 1 4 3】



実施例 263 の 7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタンの代わりに 6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサンを用いることで、実施例 263 と同様の方法により、標記化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.53-1.75 (4H, m), 1.84-2.39 (9H, m), 2.53-2.63 (1H, m), 2.98-3.22 (3H, m), 3.43-3.54 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J = 13.0, 5.7 Hz), 7.18-7.29 (2H, m), 7.54-7.62 (1H, m).

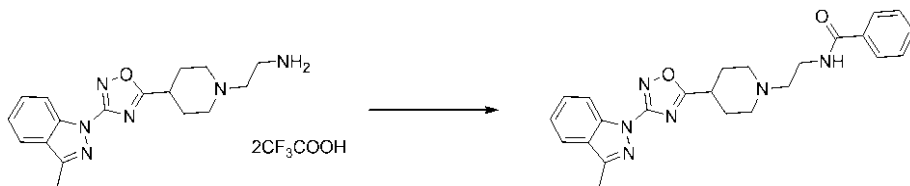
LC-MS, m/z; 414 [M+H]⁺

【0377】

実施例 265:

N-(2-{4-[3-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}エチル)ベンズアミドの製造:

【化 1 4 4】



実施例 168 の 3-エチル-1-(5-{1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール

ールビス(トリフルオロ酢酸塩)とクロロギ酸メチルの代わりに、2-{4-[3-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}エタンアミンビス(トリフルオロ酢酸塩)および塩化ベンゾイルを用いることで、実施例168と同様の方法により、塩化工程を除くことで標記化合物(13mg)を白色固体として得た。

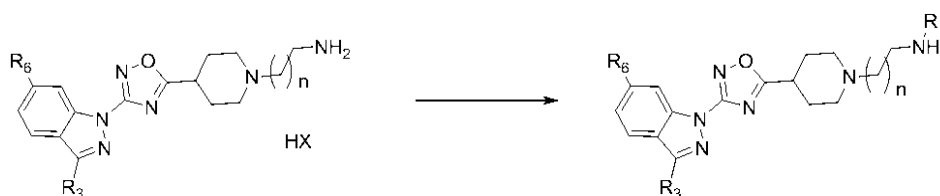
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.81-1.90 (2H, m), 2.11 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), 2.20 (2H, t, $J = 10.7$ Hz), 2.51-2.54 (2H, m), 2.60 (3H, s), 2.95 (2H, d, $J = 11.8$ Hz), 3.10-3.17 (1H, m), 3.40 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 7.37-7.53 (4H, m), 7.65 (1H, m), 7.83 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.41 (1H, t, $J = 5.6$ Hz).

LC-MS, m/z ; 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0378】

実施例266~268の製造:

【化145】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

実施例265の2-{4-[3-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}エタンアミンビス(トリフルオロ酢酸塩)と塩化ベンゾイルの代わりに、対応する原料および酸クロリド(R-C1)を用いることで、実施例265と同様の方法により、下記表の化合物(実施例266~268)を製造した。

【0379】

【表41】

実施例	R ³	R ⁶	n	R	化合物名	$^1\text{H-NMR}$ / LC-MS, m/z
266	Me	H	1	-Ms	N-(2-{4-[3-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}エチル)メタンスルホンアミド	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.80-1.90 (2H, m), 2.08-2.20 (4H, m), 2.44 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.60 (3H, s), 2.87-2.93 (5H, m), 3.05-3.17 (3H, m), 6.88 (1H, s), 7.39 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.91 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). LC-MS, m/z ; 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$
267	Me	H	2	-CO ₂ Me	メチル(3-{4-[3-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}プロピル)カルバメート	LC-MS, m/z ; 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$
268	Et	F	1	-CO ₂ Me	メチル(2-{4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}エチル)カルバメート	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.97-2.27 (6H, m), 2.52 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.89-3.13 (5H, m), 3.24-3.39 (2H, m), 3.69 (3H, s), 5.05-5.29 (1H, m), 7.08 (1H, td, $J = 8.9, 2.2$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 8.7, 5.0$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 9.3, 2.2$ Hz). LC-MS, m/z ; 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$

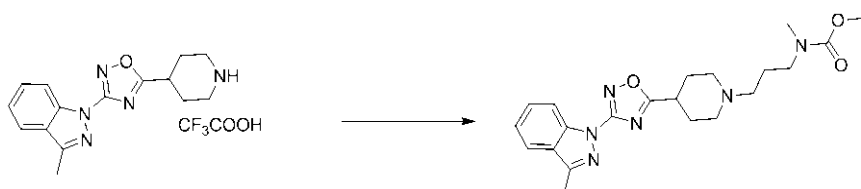
【0380】

実施例269:

メチルメチル(3-{4-[3-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}プロピル)カルバメート

トの製造：

【化 1 4 6】



実施例 097 の 3-エチル-6-フルオロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩とヨウ化エチルの代わりに、3-メチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩およびメチル(3-クロロプロピル)メチルカルバメートを用いることで、実施例 097 と同様の方法で、塩化工程を除くことにより標記化合物 (57 mg) を白色固体として得た。

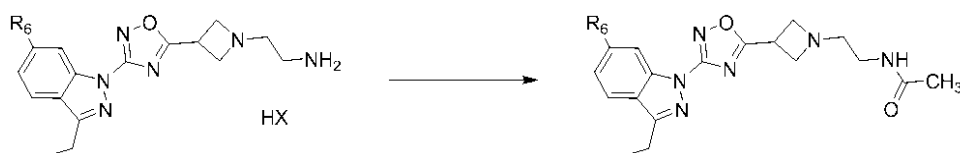
10

LC-MS, m/z; 413 [M+H]⁺

【0381】

実施例 270 ~ 271 の製造：

【化 1 4 7】



20

(式中、HX は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

実施例 265 の 2-{4-[3-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}エタンアミン ビス(トリフルオロ酢酸塩)と塩化ベンゾイルの代わりに、対応する原料および無水酢酸を用いることで、実施例 265 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 270 ~ 271) を製造した。

30

【0382】

【表 4 2】

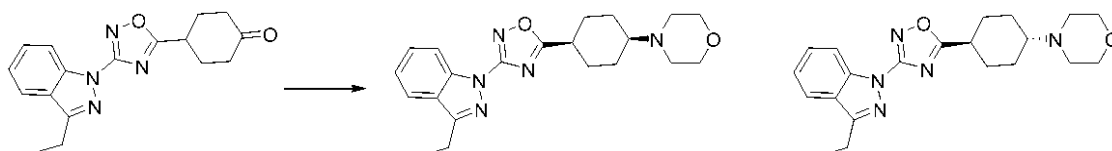
実施例	R ⁶	化合物名	¹ H NMR / LC-MS, m/z
270	H	N-(2-{3-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]アゼチジン-1-イル}エチル)アセトアミド	LC-MS, m/z; 355 [M+H] ⁺
271	F	N-(2-{3-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]アゼチジン-1-イル}エチル)アセトアミド	LC-MS, m/z; 373 [M+H] ⁺

【0383】

実施例 272 ~ 273：

3-エチル-1-{5-[シス-4-(モルホリン-4-イル)シクロヘキシル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾールおよび 3-エチル-1-{5-[トランス-4-(モルホリン-4-イル)シクロヘキシル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾールの製造：

【化 1 4 8】



50

4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]シクロヘキサノン(160mg)をジクロロメタン(10ml)に溶解し、モルホリン(46mg)を加え、10分攪拌した後、酢酸(40mg)を加えさらに30分攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(164mg)を加え室温にて終夜攪拌した。反応終了後1規定水酸化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(カラム;Hi-FlashTM Amino Column、展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル)で精製することで標記化合物(シス体75mg、トランス体30mg)をそれぞれ無色油状物として得た。

シス体:¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.36(3H, t, J = 7.6 Hz), 1.60-1.86(6H, m), 2.10-2.30(3H, m), 2.42(2H, s), 3.03(2H, q, J = 7.6 Hz), 3.33-3.41(3H, m), 3.55(4H, m), 7.36-7.41(1H, m), 7.62(1H, m), 7.94(1H, d, J = 7.7 Hz), 8.20(1H, d, J = 8.3 Hz).

LC-MS, m/z; 382 [M+H]⁺

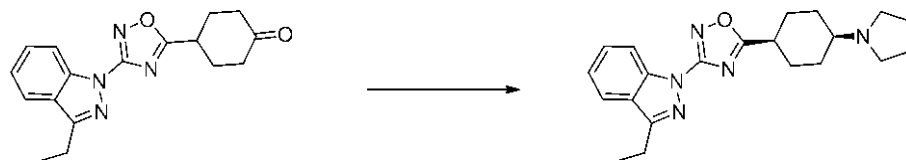
トランス体: LC-MS, m/z; 382 [M+H]⁺

【0384】

実施例274:

3-エチル-6-フルオロ-1-{5-[シス-4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾールの製造:

【化149】



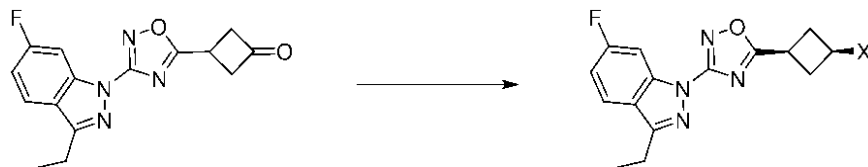
実施例272のモルホリンの代わりに、ピロリジンを用いることで、実施例272と同様の方法により、標記化合物を製造した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.44(3H, t, J = 7.7 Hz), 1.67-1.96(10H, m), 2.13-2.23(1H, m), 2.31-2.44(2H, m), 2.48-2.61(4H, m), 3.07(2H, q, J = 7.6 Hz), 3.16-3.26(1H, m), 7.07(1H, td, J = 8.9, 2.2 Hz), 7.69(1H, dd, J = 8.7, 5.0 Hz), 7.98(1H, dd, J = 9.4, 2.3 Hz). LC-MS, m/z; 384 [M+H]⁺

【0385】

実施例275~278の製造:

【化150】



実施例272の4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]シクロヘキサノンおよびモルホリンの代わりに、対応する原料3-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]シクロブタノンおよびアミンを用いることで、実施例272と同様の方法により、下記表の化合物(実施例275~278)を製造した。

【0386】

【表 4 3】

実施例	X	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
275		シス-3-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)シクロブタンアミン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.21-1.58 (6H, m), 1.60-1.77 (3H, m), 2.28 (2H, m), 2.49 (2H, d, J = 6.2 Hz), 2.84 (2H, m), 3.07 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.32-3.55 (4H, m), 3.99 (2H, dd, J = 11.0, 3.9 Hz), 7.09 (1H, m), 7.71 (1H, m), 7.98 (1H, m). LC-MS, m/z; 400 [M+H] ⁺
276		3-エチル-6-フルオロ-1-{5-[3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.28-2.67 (4H, m), 2.95-3.14 (4H, m), 3.25-3.67 (7H, m), 4.07 (1H, s), 7.08 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.98 (1H, m). LC-MS, m/z; 372 [M+H] ⁺
277		N-{シス-3-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]シクロブチル}シクロペンタンアミン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.38-1.84 (9H, m), 2.13-2.40 (4H, m), 2.79 (2H, m), 3.07 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.23-3.54 (3H, m), 7.09 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.98 (1H, m). LC-MS, m/z; 370 [M+H] ⁺
278		シス-N-エチル-3-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]シクロブタンアミン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.14 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.30 (2H, s), 2.67 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.85 (2H, s), 3.08 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.45 (2H, s), 7.09 (1H, m), 7.71 (1H, m), 7.98 (1H, m). LC-MS, m/z; 330 [M+H] ⁺

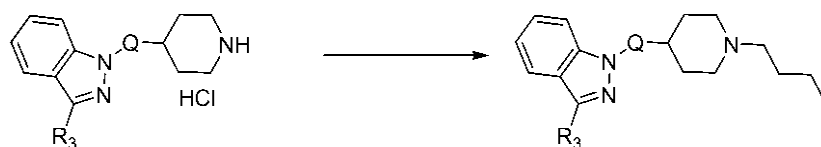
10

【0387】

20

実施例 279 ~ 281 の製造:

【化 151】



実施例 097 における 3-エチル-6-フルオロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩およびヨウ化エチルの代わりに対応する原料および臭化ブチルを用いて、実施例 097 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 279 ~ 281) を製造した。(下記表中、フリー体については、実施例 097 の塩化工程を除くことにより得た。)

30

【0388】

【表 4 4】

実施例	R ³	Q	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
279	Cl		1-[5-(1-ブチルピペリジン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-クロロ-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 360 [M+H] ⁺
280	Cl		1-[3-(1-ブチルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-3-クロロ-1H-インダゾール 塩酸塩	LC-MS, m/z; 360 [M+H] ⁺
281	iPr		1-[3-(1-ブチルピペリジン-4-イル)イソキサゾール-5-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.24-1.33 (2H, m), 1.37-1.45 (8H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 1.89-2.01 (4H, m), 2.27 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.65-2.74 (1H, m), 2.91 (2H, d, J = 11.5 Hz), 3.43-3.50 (1H, m), 6.52 (1H, s), 7.37 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.60-7.64 (1H, m), 7.98-8.01 (2H, m). LC-MS, m/z; 367 [M+H] ⁺

40

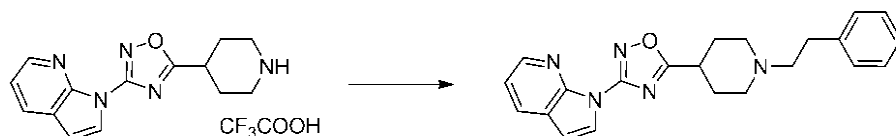
【0389】

50

実施例 282 :

1- {5- [1- (2-フェニルエチル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジンの製造 :

【化 152】



実施例 097における 3-エチル-6-フルオロ-1- [5- (ピペリジン-4-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩およびヨウ化エチルの代わりに、1- [5- (ピペリジン-4-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン トリフルオロ酢酸塩および臭化フェネチルを用いて、実施例 097と同様の方法で、塩化工程を除くことにより標記化合物を製造した。

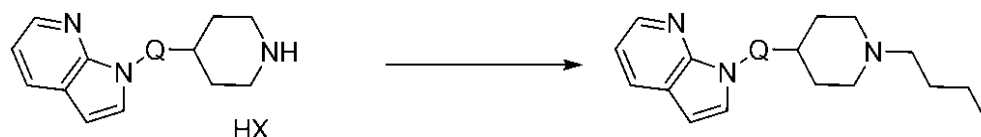
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.99-2.33 (6H, m), 2.59-2.70 (2H, m), 2.79-2.89 (2H, m), 2.99-3.13 (3H, m), 6.69 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.17-7.25 (4H, m), 7.26-7.33 (2H, m), 7.88 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.96 (1H, m), 8.57 (1H, m).

LC-MS, m/z; 374 [M+H]⁺

【0390】

実施例 283 ~ 284 の製造 :

【化 153】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

実施例 097における 3-エチル-6-フルオロ-1- [5- (ピペリジン-4-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩およびヨウ化エチルの代わりに対応する原料および臭化ブチルを用いて、実施例 097と同様の方法で、塩化工程を除くことにより下記表の化合物 (実施例 283 ~ 284) を製造した。

【0391】

【表 45】

実施例	Q	化合物名	¹ H NMR / LC-MS, m/z
283		1- [3- (1-ブチルピペリジン-4-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン	LC-MS, m/z; 326 [M+H] ⁺
284		1- [5- (1-ブチルピペリジン-4-イル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン	LC-MS, m/z; 326 [M+H] ⁺

【0392】

実施例 285 :

1- {5- [1- (3-メトキシプロピル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -6- (プロパン-2-イル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジンの製造 :

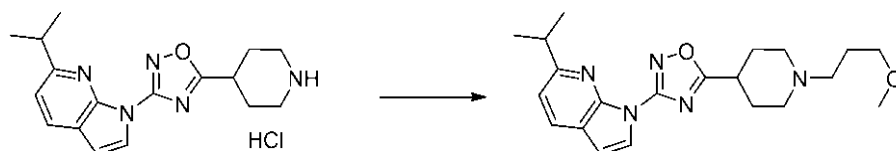
10

20

30

40

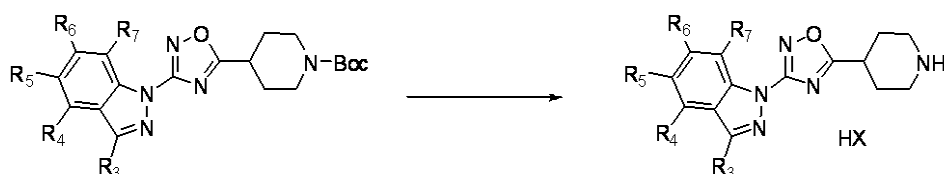
10



LC-MS, m/z ; 384 $[M+H]^+$

対応する原料化合物（参考例 116～127に記載）を用いて、実施例 001 もしくは実施例 012 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 286～297）を製造した。

20



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する。)

30

【表 4 6 - 1】

実施例	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
286	ⁱ Pr	Me	H	H	H	4-メチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール塩酸塩	LC-MS, m/z; 326 [M+H] ⁺
287	ⁱ Pr	Cl	H	H	H	4-クロロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール塩酸塩	LC-MS, m/z; 346 [M+H] ⁺
288	ⁱ Pr	H	Me	H	H	5-メチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール塩酸塩	LC-MS, m/z; 326 [M+H] ⁺
289	ⁱ Pr	H	Cl	H	H	5-クロロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール塩酸塩	LC-MS, m/z; 346 [M+H] ⁺

40

【表 4 6 - 2】

290	ⁱ Pr	H	MeO	H	H	5-メトキシ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール 塩酸塩	LC-MS, m/z; 342 [M+H] ⁺
291	Et	H	H	Me	H	3-エチル-6-メチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール 塩酸塩	LC-MS, m/z; 312 [M+H] ⁺
292	ⁱ Pr	H	H	Me	H	6-メチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール 塩酸塩	LC-MS, m/z; 326 [M+H] ⁺
293	ⁱ Pr	H	H	Cl	H	6-クロロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール 塩酸塩	LC-MS, m/z; 346 [M+H] ⁺
294	ⁱ Pr	H	H	H	Me	7-メチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール 塩酸塩	LC-MS, m/z; 326 [M+H] ⁺
295	ⁱ Pr	H	H	H	MeO	7-メトキシ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール 塩酸塩	LC-MS, m/z; 342 [M+H] ⁺
296	Et	H	H	F	F	3-エチル-6, 7-ジフルオロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール 塩酸塩	LC-MS, m/z; 334 [M+H] ⁺
297	ⁱ Pr	H	H	F	F	6, 7-ジフルオロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール 塩酸塩	LC-MS, m/z; 348 [M+H] ⁺

10

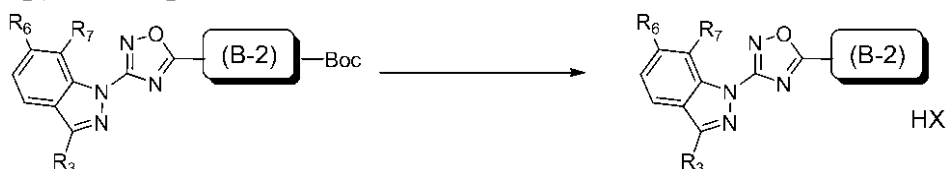
20

【0395】

実施例001におけるtert-ブチル 4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレートもしくは実施例012におけるtert-ブチル 4-{3-[3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-カルボキシレートの代わりに、対応する原料化合物を用いて、実施例001もしくは実施例012と同様の方法により、下記表の化合物（実施例298～307）を製造した。

30

【化156】



40

（式中、（B-2）は下記表に示す環状アミン構造を意味し、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する。Boc基の結合位置は（B-2）の環状アミン上の窒素原子である）

【0396】

【表 47】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	(B-2)	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
298	ⁱ Pr	H	F		7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-[5-(ピロリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール 塩酸塩	LC-MS, m/z; 316 [M+H] ⁺
299	ⁱ Pr	H	F		4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-4-オール 塩酸塩	LC-MS, m/z; 346 [M+H] ⁺
300	ⁱ Pr	H	F		1-[5-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 356 [M+H] ⁺
301	ⁱ Pr	H	F		7-フルオロ-1-[5-(2-メチルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 344 [M+H] ⁺
302	ⁱ Pr	H	F		1-[5-(アゼチン-3-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 316 [M+H] ⁺
303	ⁱ Pr	H	F		7-フルオロ-1-[5-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 344 [M+H] ⁺
304	ⁱ Pr	H	F		7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-[5-[(3R)-ピロリジン-3-イルメチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 330 [M+H] ⁺
305	ⁱ Pr	H	F		7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-[5-[(3S)-ピロリジン-3-イルメチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 330 [M+H] ⁺
306	Et	H	F		3-エチル-7-フルオロ-1-[5-[(3S)-ピロリジン-3-イルメチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	No data
307	ⁱ Pr	F	H		6-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-[5-[(3S)-ピロリジン-3-イルメチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	No data

【0397】

実施例028における3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と(S)-(-)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドの代わりに、対応する原料化合物およびtert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例028と同様の方法により、下記表の化合物(参考例308~311)を製造した。

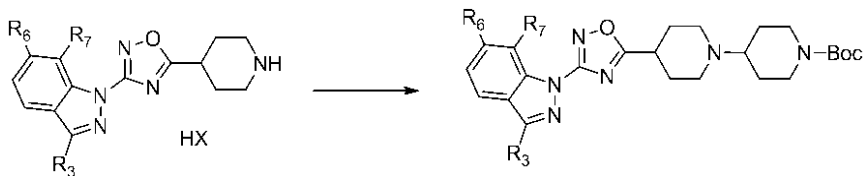
10

20

30

40

【化 1 5 7】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

【0 3 9 8】

【表 4 8】

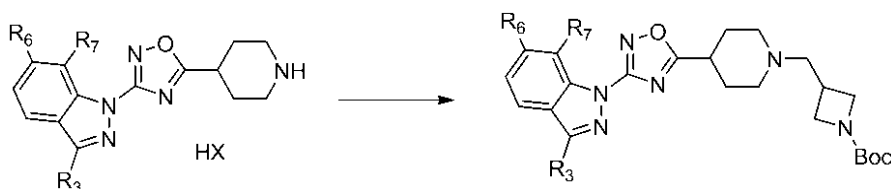
実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	化合物名	LC-MS, m/z
3 0 8	ⁱ P r	H	H	tert-ブチル 4-〔3-〔3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 495 [M+H] ⁺
3 0 9	ⁱ P r	Me	H	tert-ブチル 4-〔3-〔6-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 509 [M+H] ⁺
3 1 0 ¹⁾	E t	F	F	tert-ブチル 4-〔3-〔3-(3-エチル-6, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 517 [M+H] ⁺
3 1 1 ¹⁾	ⁱ P r	F	F	tert-ブチル 4-〔3-〔6, 7-ジフルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 531 [M+H] ⁺

1)反応にチタネートライソプロポキシドを添加

【0 3 9 9】

実施例 0 2 8 における 3-エチル-1-〔5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と (S)-(-)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドの代わりに、対応する原料化合物および tert-ブチル 3-ホルミルアゼチジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例 0 2 8 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 3 1 2 ~ 3 1 5) を製造した。

【化 1 5 8】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

【0 4 0 0】

10

20

30

40

【表 49】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	化合物名	LC-MS, m/z
312	ⁱ Pr	H	H	tert-ブチル 3-[(4-{3-[3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 481 [M+H] ⁺
313	ⁱ Pr	Me	H	tert-ブチル 3-[(4-{3-[6-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 395 [M-tBu+H] ⁺
314	Et	F	F	tert-ブチル 3-[(4-{3-[3-(3-エチル-6, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 525 [M+Na] ⁺
315	ⁱ Pr	F	F	tert-ブチル 3-[(4-{3-[6, 7-ジフルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 539 [M+Na] ⁺

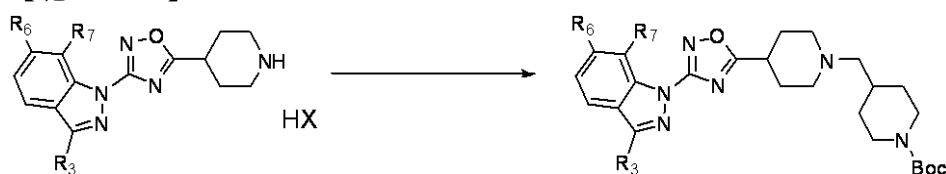
10

【0401】

実施例028における3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と(S)-(-)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドの代わりに、対応する原料化合物およびtert-ブチル 4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例028と同様の方法により、下記表の化合物(実施例316~319)を製造した。

20

【化159】



30

(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

【0402】

【表 50】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	化合物名	LC-MS, m/z
316	ⁱ Pr	H	H	tert-ブチル 4-[(4-{3-[3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 509 [M+H] ⁺
317	ⁱ Pr	Me	H	tert-ブチル 4-[(4-{3-[6-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 523 [M+H] ⁺
318	Et	F	F	tert-ブチル 4-[(4-{3-[3-(3-エチル-6, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 531 [M+H] ⁺
319	ⁱ Pr	F	F	tert-ブチル 4-[(4-{3-[6, 7-ジフルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 545 [M+H] ⁺

40

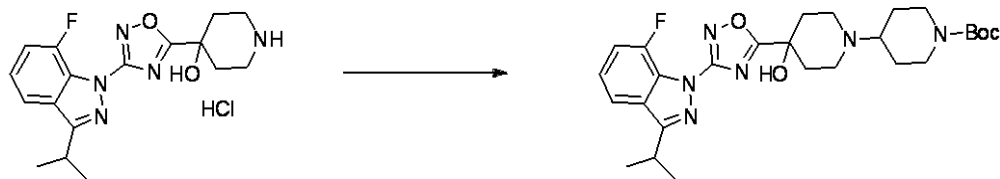
50

【0403】

実施例320:

tert-ブチル 4- { 3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-イン
ダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -4-ヒドロキシ-1
-, 4'-ビペリジン-1'-カルボキシレート の製造:

【化160】



10

実施例028における3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-
-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と(S)-
(-)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドの代わりに
、4- { 3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-イ
ル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-4-オール 塩酸塩 (実
施例299) およびtert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例028と同様の方法により、標記化合物を製造した。

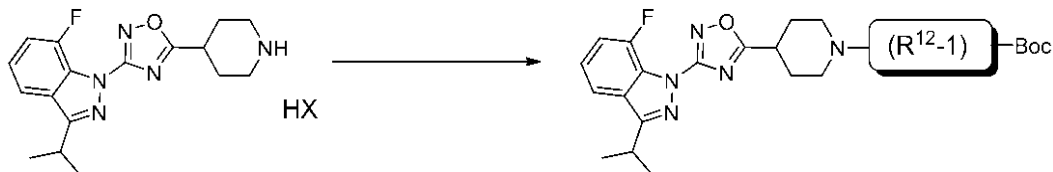
LC-MS, m/z; 529 [M+H]⁺

20

【0404】

実施例028における3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-
-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と(S)-
(-)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドの代わりに
、対応する原料化合物およびアルデヒドまたはケトンを用いて、実施例028と同様の方
法により、下記表の化合物 (実施例321~325) を製造した。

【化161】



30

(式中、(R¹²-1)は下記表に示す環状アミン構造を意味し、HXは塩酸もしくはト
リフルオロ酢酸を意味する。Boc基の結合位置は(R¹²-1)の環状アミン上の窒素
原子である)

【0405】

【表 5 1】

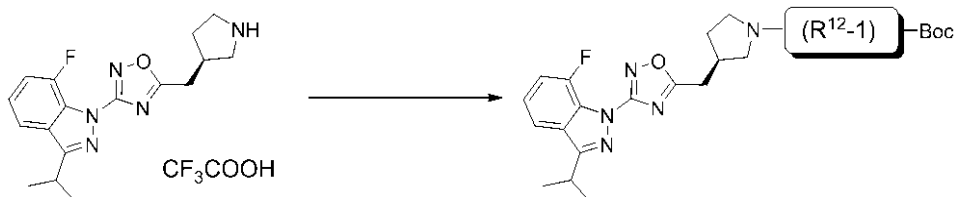
実施例	(R ¹² -1)	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
3 2 1		tert-ブチル 2-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]モルホリン-4-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 529 [M+H] ⁺
3 2 2 ¹⁾		tert-ブチル 4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-3'-メチル-1, 4'-ビペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 527 [M+H] ⁺
3 2 3 ¹⁾		tert-ブチル 3-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 539 [M+H] ⁺
3 2 4 ¹⁾		tert-ブチル 9-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)-3-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 553 [M+H] ⁺
3 2 5 ¹⁾		tert-ブチル 8-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 539 [M+H] ⁺

1) 反応にチタネートライソプロポキシドを添加

【0 4 0 6】

実施例 0 2 8 における 3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と (S)-(-)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジんカルバルデヒドの代わりに、7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-{5-[(3R)-ピロリジン-3-イルメチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩 (実施例 3 0 4) およびアルデヒドまたはケトンを用いて、実施例 0 2 8 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 3 2 6 ~ 3 2 9) を製造した。

【化 1 6 2】



(式中、(R¹²-1) は下記表に示す環状アミン構造を意味し、Boc 基の結合位置は (R¹²-1) の環状アミン上の窒素原子である)

【0 4 0 7】

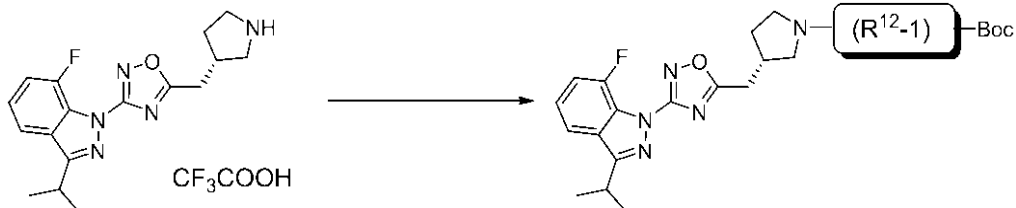
【表 5 2】

実施例	(R ¹² -1)	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
3 2 6		tert-ブチル 4-[(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 513 [M+H] ⁺
3 2 7		tert-ブチル (2S)-2-({[(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 513 [M+H] ⁺
3 2 8		tert-ブチル (2R)-2-({[(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 513 [M+H] ⁺
3 2 9		tert-ブチル 3-({[(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 499 [M+H] ⁺

【0408】

実施例028における3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と(S)-(-)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドの代わりに、7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-{5-[(3S)-ピロリジン-3-イルメチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩(実施例305)およびアルデヒドまたはケトンを用いて、実施例028と同様の方法により、下記表の化合物(実施例330~333)を製造した。

【化163】



10

(式中、(R¹²-1)は下記表に示す環状アミン構造を意味し、Boc基の結合位置は(R¹²-1)の環状アミン上の窒素原子である)

【0409】

【表53】

20

実施例	(R ¹² -1)	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
330		tert-ブチル 4-[(3S)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	¹ H-NMR, m/z; 513 [M+H] ⁺
331		tert-ブチル (2S)-2-{{[(3S)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]メチル}ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 513 [M+H] ⁺
332		tert-ブチル (2R)-2-{{[(3S)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]メチル}ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 513 [M+H] ⁺
333		tert-ブチル 3-{{[(3S)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]メチル}アゼチジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 499 [M+H] ⁺

30

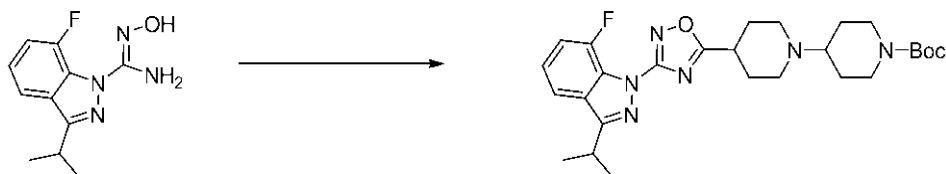
【0410】

実施例334：

tert-ブチル 4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレートの製造：

【化164】

40



1'-(tert-ブトキシカルボニル)-1,4'-ビピペリジン-4-カルボン酸(120g)、トリエチルアミン(124ml)をTHF(1000ml)に懸濁し、氷冷下でクロロ炭酸イソプロピル(47.2g)を滴下し、40度で1時間半攪拌した。次いで7-フルオロ-N'-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール

50

ルー 1-カルボキシイミダミド (70.0 g) を加え、40 度で 8 時間、更に室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (500 ml) を加えて、室温で 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を更に 400 ml 加え、酢酸エチル (1500 ml) で抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (900 ml) と飽和食塩水 (900 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し、得られた残渣 (149 g) をトルエン (1490 ml) に溶かし、25% 水酸化テトラメチルアンモニウム水溶液 (10.1 ml) を加え、60 度で 30 分攪拌した。次いで反応混合物を水 (1500 ml) と飽和食塩水 (1500 ml) で洗浄した後に、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することで、標記化合物を定量的に得た。

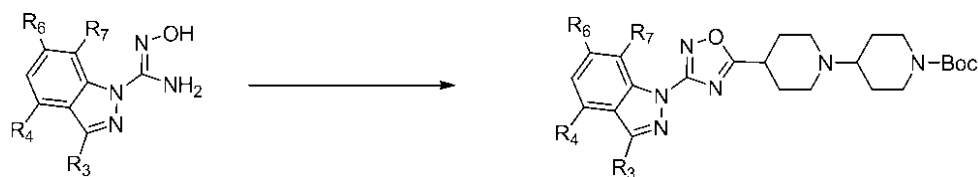
LC-MS, m/z; 513 [M+H]⁺

10

【0411】

実施例 334 における 7-フルオロ-N'-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドの代わりに、対応する原料化合物を用いて、実施例 334 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 335~341) を製造した。

【化 165】



20

【0412】

【表 54】

実施例	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
335 ¹⁾		H	H	F	tert-ブチル 4-{3-[7-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 529 [M+H] ⁺
336 ¹⁾	¹ Pr	H	MeO	F	tert-ブチル 4-{3-[7-フルオロ-6-メトキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 543 [M+H] ⁺
337 ¹⁾	¹ Pr	MeO	H	F	tert-ブチル 4-{3-[7-フルオロ-4-メトキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 543 [M+H] ⁺
338		H	H	F	tert-ブチル 4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	TLC Rf=0.25 (ヘキサン/EtOAc=3/1)

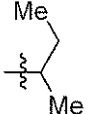
30

40

1) 水酸化テトラメチルアンモニウム水溶液の代わりに 1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド/THF 溶液を用い、参考例 033 と同様にして環化反応を行った。

【0413】

【表 5 5】

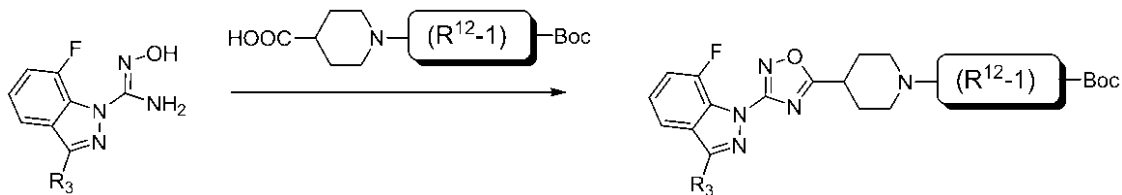
実施例	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
339		H	H	H	tert-ブチル 4-[3-(3-tert-ブチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 509 [M+H] ⁺
340		H	H	F	tert-ブチル 4-{3-[3-(ブタン-2-イル)-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 527 [M+H] ⁺
341	I	H	H	F	tert-ブチル 4-[3-(7-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 597 [M+H] ⁺

10

【0414】

実施例 334 における 1'-(tert-ブトキシカルボニル)-1, 4'-ビピペリジン-4-カルボン酸の代わりに、対応するカルボン酸を用いて、実施例 334 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 342～344）を製造した。

【化 166】

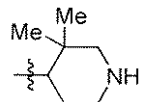
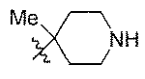


20

(式中、(R¹²⁻¹) は下記表に示す環状アミン構造を意味し、Boc 基の結合位置は (R¹²⁻¹) の環状アミン上の窒素原子である)

【0415】

【表 5 6】

実施例	R ³	(R ¹²⁻¹)	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
342	ⁱ Pr		tert-ブチル 4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-3', 3'-ジメチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	No data
343	ⁱ Pr		tert-ブチル 4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-4'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 527 [M+H] ⁺
344	Et		tert-ブチル 4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 513 [M+H] ⁺

30

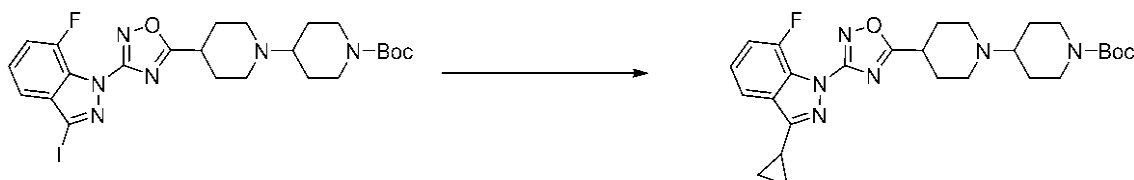
40

【0416】

実施例 345：

tert-ブチル 4-[3-(3-シクロプロピル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレートの製造：

【化 1 6 7】



窒素雰囲気下、tert-ブチル 4- [3- (7-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] -1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート (100 mg)、シクロプロピルボロン酸 (29 mg)、リン酸カリウム (107 mg)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド (12 mg)、水 (0.3 ml) およびトルエン (2 ml) を混合し、110℃にて2時間半攪拌した。反応液をアミノカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル=100/0~0/100) で精製して標記化合物 49 mg を得た。

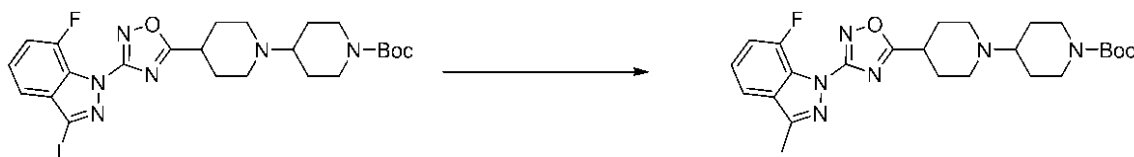
LC-MS, m/z; 511 [M+H]⁺

【0 4 1 7】

実施例 3 4 6 :

tert-ブチル 4- [3- (7-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] -1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレートの製造:

【化 1 6 8】



窒素雰囲気下、tert-ブチル 4- [3- (7-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] -1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート (150 mg)、2 mol/L メチルジンクロリド/テトラヒドロフラン溶液 (0.4 ml)、ビス (トリ-tert-ブチルホスフィン) パラジウム (26 mg) およびテトラヒドロフラン (1 ml) を混合し、室温にて3時間攪拌した。反応液をアミノカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル=100/0~0/100) で精製して標記化合物 64 mg を得た。

LC-MS, m/z; 485 [M+H]⁺

【0 4 1 8】

実施例 3 4 6 におけるメチルジンクロリドの代わりに、対応する亜鉛試薬を用いて、実施例 3 4 6 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 3 4 7 ~ 3 4 9) を製造した。

【0 4 1 9】

10

20

30

40

【表 5 7】

実施例	R ³	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
347	ⁿ Pr	tert-ブチル 4-[3-(7-フルオロ-3-プロピル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 513 [M+H] ⁺
348	ⁱ Bu	tert-ブチル 4-{3-[7-フルオロ-3-(2-メチルプロピル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 527 [M+H] ⁺
349		tert-ブチル 4-[3-(3-シクロブチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 525 [M+H] ⁺

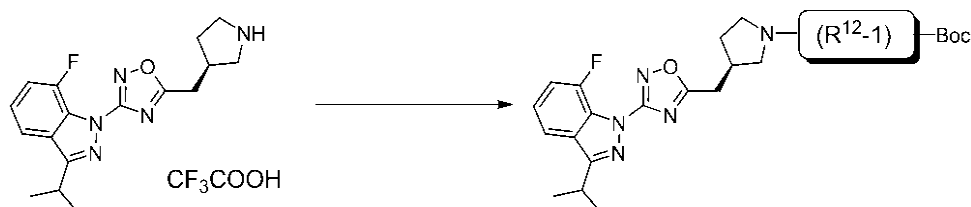
10

【0420】

実施例035における3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩とtert-ブチル (3R)-3-(ヨードメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに、7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-{5-[(3R)-ピロリジン-3-イルメチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩(実施例304)およびtert-ブチル (3R)-3-(ヨードメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートまたはtert-ブチル (3S)-3-(ヨードメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例035と同様の方法により、下記表の化合物(実施例350~351)を製造した。

20

【化169】

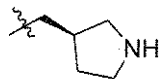


(式中、(R¹²-1)は下記表に示す環状アミン構造を意味し、Boc基の結合位置は(R¹²-1)の環状アミン上の窒素原子である)

30

【0421】

【表 5 8】

実施例	(R ¹² -1)	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
350		tert-ブチル (3S)-3-{[(3R)-3-(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-1-イル}メチル}ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 513 [M+H] ⁺
351		tert-ブチル (3R)-3-{[(3R)-3-(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-1-イル}メチル}ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 513 [M+H] ⁺

40

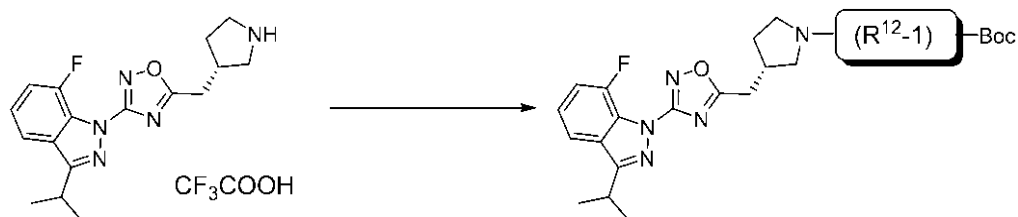
【0422】

実施例035における3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩とtert-ブチル (3R)-3-(ヨードメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに、7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-{5-[(3S)-ピロリジン-3-イルメチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩およびtert-ブチル (3R)-3-(ヨードメチル)ピロリジン

50

—1—カルボキシレートまたはtert-ブチル (3S)—3—(ヨードメチル)ピロリジン—1—カルボキシレートを用いて、実施例035と同様の方法により、下記表の化合物（実施例352～353）を製造した。

【化170】



10

（式中、 $(R^{12}-1)$ は下記表に示す環状アミン構造を意味し、Boc基の結合位置は $(R^{12}-1)$ の環状アミン上の窒素原子である）

【0423】

【表59】

実施例	$(R^{12}-1)$	化合物名	$^1\text{H-NMR}$ / LC-MS, m/z
352		tert-ブチル (3S)—3—{ [(3S)—3—({3—[7-フルオロ-3—(プロパン-2-イル)—1H-インダゾール-1-イル]—1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 513 [M+H] ⁺
353		tert-ブチル (3R)—3—{ [(3S)—3—({3—[7-フルオロ-3—(プロパン-2-イル)—1H-インダゾール-1-イル]—1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 513 [M+H] ⁺

20

【0424】

実施例053におけるtert-ブチル 4—[(4—{3—[7-フルオロ-3—(プロパン-2-イル)—1H-インダゾール-1-イル]—1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] ピペリジン-1-カルボキシレートもしくは実施例054におけるtert-ブチル 3—[(4—{3—[7-フルオロ-3—(プロパン-2-イル)—1H-インダゾール-1-イル]—1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、対応する原料化合物を用いて、実施例053もしくは実施例054と同様の方法により、下記表の化合物（実施例354～367）を製造した。

30

【化171】

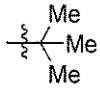
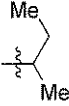


40

（式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する。）

【0425】

【表 60-1】

実施例	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
354	ⁱ Pr	H	H	H	4-〔3-〔3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1, 4'-ビピペリジン 2 塩酸塩	LC-MS, m/z; 395 [M+H] ⁺
355		H	H	H	4-〔3-(3-tert-ブチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1, 4'-ビピペリジン ビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 409 [M+H] ⁺
356	ⁱ Pr	H	Me	H	4-〔3-〔6-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1, 4'-ビピペリジン 2 塩酸塩	LC-MS, m/z; 409 [M+H] ⁺
357	Et	H	F	F	4-〔3-(3-エチル-6, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1, 4'-ビピペリジン 2 塩酸塩	LC-MS, m/z; 417 [M+H] ⁺
358	ⁱ Pr	H	F	F	4-〔3-〔6, 7-ジフルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1, 4'-ビピペリジン 2 塩酸塩	LC-MS, m/z; 431 [M+H] ⁺
359	ⁱ Pr	H	MeO	F	4-〔3-〔7-フルオロ-6-メトキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1, 4'-ビピペリジン ビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 443 [M+H] ⁺
360	ⁱ Pr	MeO	H	F	4-〔3-〔7-フルオロ-4-メトキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1, 4'-ビピペリジン ビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 443 [M+H] ⁺
361		H	H	F	4-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-1-エン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1, 4'-ビピペリジン ビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 411 [M+H] ⁺
362		H	H	F	4-〔3-〔3-(ブタン-2-イル)-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1, 4'-ビピペリジン 2 塩酸塩	LC-MS, m/z; 427 [M+H] ⁺
363		H	H	F	4-〔3-(3-シクロプロピル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1, 4'-ビピペリジン 2 塩酸塩	LC-MS, m/z; 411 [M+H] ⁺
364	ⁿ Pr	H	H	F	4-〔3-(7-フルオロ-3-プロピル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1, 4'-ビピペリジン 2 塩酸塩	LC-MS, m/z; 413 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 60-2】

365	Me	H	H	F	4-[3-(7-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン 2塩酸塩	LC-MS, m/z; 385 [M+H] ⁺
366	^t Bu	H	H	F	4-{3-[7-フルオロ-3-(2-メチルプロピル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-1, 4'-ビピペリジン 2塩酸塩	LC-MS, m/z; 427 [M+H] ⁺
367		H	H	F	4-[3-(3-シクロブチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン 2塩酸塩	LC-MS, m/z; 425 [M+H] ⁺

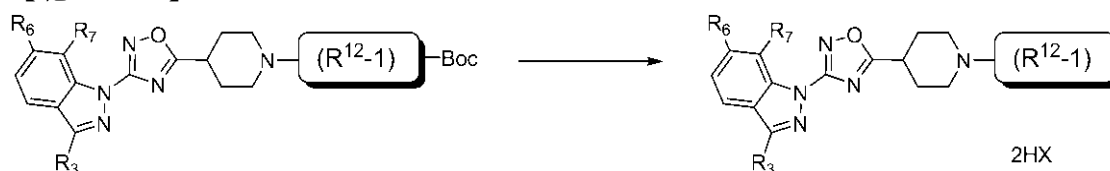
10

【0426】

実施例053におけるtert-ブチル 4-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレートもしくは実施例054におけるtert-ブチル 3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、対応する原料化合物を用いて、実施例053もしくは実施例054と同様の方法により、下記表の化合物(実施例368~383)を製造した。

20

【化172】

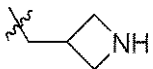


(式中、(R¹²⁻¹)は下記表に示す環状アミン構造を意味し、Boc基の結合位置は(R¹²⁻¹)の環状アミン上の窒素原子である。式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する。)

30

【0427】

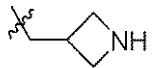
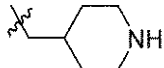
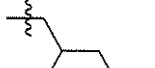
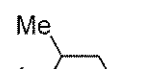
【表 61-1】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	(R ¹²⁻¹)	化合物名	LC-MS, m/z
368	ⁱ Pr	H	H		1-(5-[1-(アゼチジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール ビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 381 [M+H] ⁺
369	ⁱ Pr	Me	H		1-{5-[1-(アゼチジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-6-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール ビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 395 [M+H] ⁺
370	Et	F	F		1-(5-[1-(アゼチジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-エチル-6, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール ビス(トリフルオロ酢酸塩)	No data

40

50

【表 6 1 - 2】

371	¹ Pr	F	F		1- {5- [1- (アゼチジン-3-イルメチル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -6, 7-ジフルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾールビス (トリフルオロ酢酸塩)	No data
372	¹ Pr	H	H		1- {5- [1- (ビペリジン-4-イルメチル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾールビス (トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 409 [M+H] ⁺
373	¹ Pr	Me	H		6-メチル-1- {5- [1- (ビペリジン-4-イルメチル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾールビス (トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 423 [M+H] ⁺
374	Et	F	F		3-エチル-6, 7-ジフルオロ-1- {5- [1- (ビペリジン-4-イルメチル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -1H-インダゾール 2 塩酸塩	LC-MS, m/z; 431 [M+H] ⁺
375	¹ Pr	F	F		6, 7-ジフルオロ-1- {5- [1- (ビペリジン-4-イルメチル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール 2 塩酸塩	LC-MS, m/z; 445 [M+H] ⁺
376	¹ Pr	H	F		7-フルオロ-1- {5- [1- (モルホリン-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール 2 塩酸塩	No data
377	¹ Pr	H	F		4- {3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -3'-メチル-1, 4'-ビペリジンビス (トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 427 [M+H] ⁺
378	¹ Pr	H	F		1- {5-[1-(8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾールビス (トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 439 [M+H] ⁺
379	¹ Pr	H	F		1- {5-[1-(3-アザビシクロ [3.3.1] ノン-9-イル) ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾールビス (トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 453 [M+H] ⁺
380	¹ Pr	H	F		1- {5-[1-(3-アザビシクロ [3.2.1] オクト-8-イル) ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾールビス (トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 439 [M+H] ⁺

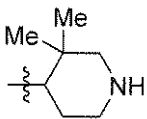
10

20

30

40

【表 6 1 - 3】

381	ⁱ Pr	H	F		4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 3', 3' - ジメチル - 1, 4' - ビピペリジン ビス (トリフルオロ酢酸塩)	No data
382	ⁱ Pr	H	F		4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4' - メチル - 1, 4' - ビピペリジン ビス (トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 427 [M+H] ⁺
383	Et	H	F		4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 4' - メチル - 1, 4' - ビピペリジン ビス (トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 413 [M+H] ⁺

10

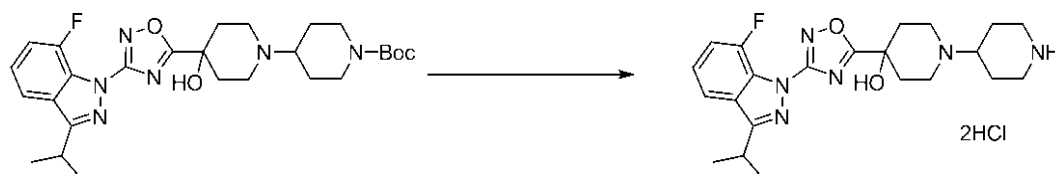
【0428】

実施例 384 :

4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1, 4' - ビピペリジン - 4 - オール 2 塩酸塩の製造 :

【化 173】

20



実施例 053 における tert-ブチル 4 - [(4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート の代わりに、tert-ブチル 4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 - ヒドロキシ - 1, 4' - ビピペリジン - 1' - カルボキシレート (実施例 320) を用いて、実施例 053 と同様の方法により、標記化合物を製造した。

30

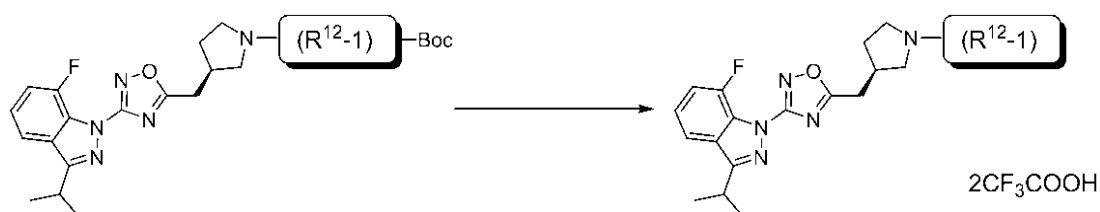
LC-MS, m/z; 429 [M+H]⁺

【0429】

実施例 054 における tert-ブチル 3 - [(4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] アゼチジン - 1 - カルボキシレート の代わりに、対応する原料化合物を用いて、実施例 054 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 385 ~ 388) を製造した。

40

【化 174】



(式中、(R¹²⁻¹) は下記表に示す環状アミン構造を意味し、Boc 基の結合位置は (R¹²⁻¹) の環状アミン上の窒素原子である。)

50

【0430】

【表62】

実施例	(R ¹² -1)	化合物名	LC-MS, m/z
385		7-フルオロ-1-(5-{[(3R)-1-(ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 413 [M+H] ⁺
386		7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-[5-{[(3R)-1-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]ピロリジン-3-イル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 413 [M+H] ⁺
387		7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-[5-{[(3R)-1-[(2R)-ピロリジン-2-イルメチル]ピロリジン-3-イル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 413 [M+H] ⁺
388		1-(5-{[(3R)-1-(アゼチジン-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 399 [M+H] ⁺

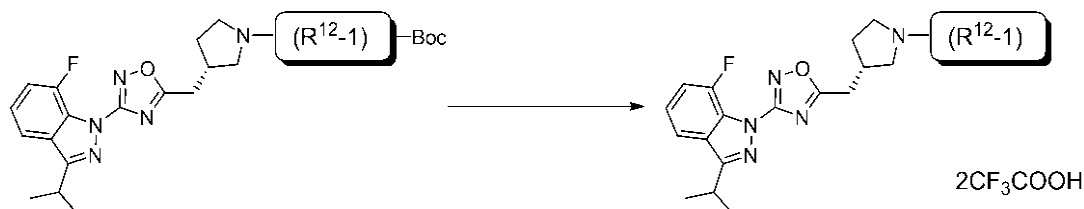
10

【0431】

実施例054におけるtert-ブチル3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、対応する原料化合物を用いて、実施例054と同様の方法により、下記表の化合物(実施例389~392)を製造した。

20

【化175】



(式中、(R¹²-1)は下記表に示す環状アミン構造を意味し、Boc基の結合位置は(R¹²-1)の環状アミン上の窒素原子である。)

30

【0432】

【表63】

実施例	(R ¹² -1)	化合物名	LC-MS, m/z
389		7-フルオロ-1-(5-{[(3S)-1-(ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 413 [M+H] ⁺
390		7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-[5-{[(3S)-1-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]ピロリジン-3-イル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 413 [M+H] ⁺
391		7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-[5-{[(3S)-1-[(2R)-ピロリジン-2-イルメチル]ピロリジン-3-イル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 413 [M+H] ⁺
392		1-(5-{[(3S)-1-(アゼチジン-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 399 [M+H] ⁺

40

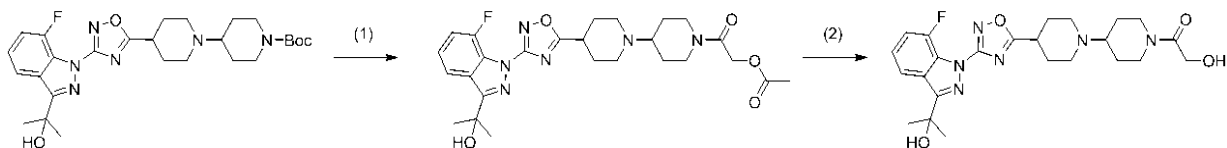
【0433】

実施例393:

50

1 - (4 - {3 - [7 - フルオロ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル} - 1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシエタノールの製造:

【化 1 7 6】



(1) tert-ブチル 4 - {3 - [7 - フルオロ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル} - 1, 4' - ビピペリジン - 1' - カルボキシレート (2.57 g) をアセトニトリル (125 ml) に溶解し、窒素雰囲気下においてヨウ化ナトリウム (2.33 g)、トリメチルシリルクロリド (1.86 ml) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液を -10℃ に冷却し、炭酸水素ナトリウム (4.09 g)、水 (75 ml)、ジクロロメタン (115 ml)、アセトキシアセチルクロリド (784 μl) を加え、15 分撹拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム; Hi-FlashTM、展開溶媒: クロロホルム: メタノール = 10:1) により精製し、酢酸 2 - (4 - {3 - [7 - フルオロ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサ

10

20

ジアゾール - 5 - イル} - 1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル) - 2 - オキシエチル (2.24 g) を得た。

(2) 酢酸 2 - (4 - {3 - [7 - フルオロ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル} - 1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル) - 2 - オキシエチル (2.24 g) をメタノール (50 ml) に溶解し、メチルアミン (40% メタノール溶液、1.72 ml) を加え、室温で 3 時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を 2 - プロパノール (22 ml) から再結晶して標記化合物 (1.64 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.20-1.48 (2H, m), 1.59-1.87 (11H, m), 2.10 (2H, d, J = 10.5 Hz), 2.34 (2H, t, J = 10.2 Hz), 2.49-2.67 (2H, m), 2.84-3.00 (3H, m), 3.09-3.22 (1H, m), 3.70 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.07 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.33-4.52 (2H, m), 7.32-7.51 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.0 Hz).

30

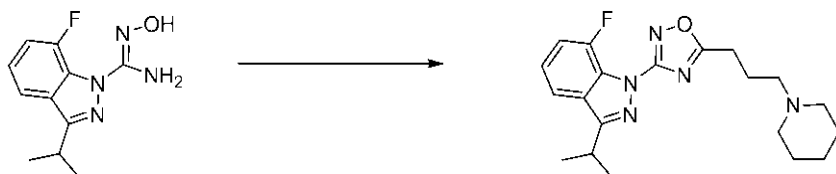
LC-MS, m/z; 487 [M+H]⁺

【0 4 3 4】

実施例 3 9 4:

7 - フルオロ - 1 - {5 - [3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾールの製造:

【化 1 7 7】



40

参考例 0 4 4 における N' - ヒドロキシ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - カルボキシイミダミドおよび 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸の代わりに、7 - フルオロ - N' - ヒドロキシ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - カルボキシイミダミドおよび 4 - (ピペリジン - 1 - イル) ブタン酸を用いて、参考例 0 4 4 と同様の方法により、標記化合物を製造した

50

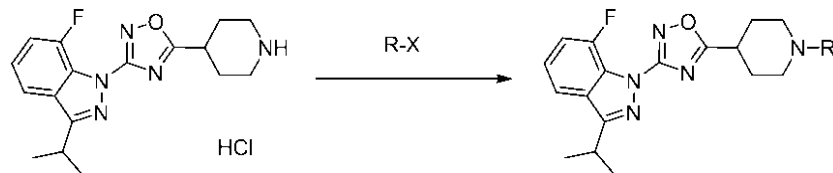
。

LC-MS, m/z; 372 [M+H]⁺

【0435】

実施例097における3-エチル-6-フルオロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩およびヨウ化エチルの代わりに、7-フルオロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール 塩酸塩およびR-Xを用いて、実施例097と同様の方法により、下記表の化合物(実施例395~400)を製造した。

【化178】



(式中、R-Xはアルキル化剤を意味する。下記表中、フリー体については、実施例097の塩化工程を除くことにより得た。)

【0436】

【表64】

実施例	R	化合物名	LC-MS, m/z
395		7-フルオロ-1-{5-[1-(3-フェノキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 464 [M+H] ⁺
396		3-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)-1-フェニルプロパン-1-オン	LC-MS, m/z; 462 [M+H] ⁺
397		メチル 4-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)ブタノアート	LC-MS, m/z; 430 [M+H] ⁺
398		3-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)-N-フェニルプロパンアミド	LC-MS, m/z; 477 [M+H] ⁺
399		7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-[5-{1-[2-(ピリジン-3-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 435 [M+H] ⁺
400		tert-ブチル 2-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパノアート	LC-MS, m/z; 472 [M+H] ⁺

【0437】

実施例401:

2-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン酸 塩酸塩の製造:

10

20

30

40

【化 1 7 9】



tert-ブチル 2- (4- {3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) -2-メチルプロパノアート (280 mg、0.59 mmol) の 4 N HCl-ジオキサン溶液 (30 mL) を 60 °C で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、粗生成物を得て分取 HPLC で精製し、純粋な生成物 (220 mg、89.1%) を HCl 塩として白色の固形物で得た。

LC-MS, m/z; 416 [M+H]⁺

【0 4 3 8】

実施例 402:

2- (4- {3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) -2-メチルプロパン-1-オールの製造:

【化 1 8 0】



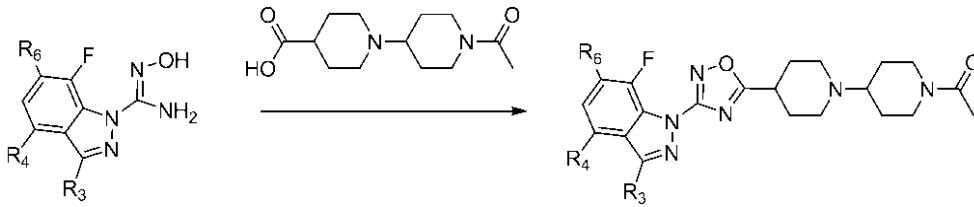
2- (4- {3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) -2-メチルプロパン酸 塩酸塩 (110 mg、0.24 mmol) およびトリエチルアミン (0.07 mL、0.48 mmol) の THF 溶液 (5 mL) に、クロロギ酸イソブチル (0.03 mL、0.26 mmol) を加えた。混合物を室温で 90 分間攪拌した。白色の沈殿物を濾過し、濾液に水素化ホウ素ナトリウム (46 mg、1.2 mmol) の水溶液 (5 mL) を滴下して加えた。混合物を飽和 NaHCO₃ 水 (300 mL) で洗浄し、有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で蒸発させ、分取 HPLC で精製し、純粋な生成物 (40.3 mg、40.3%) を遊離塩基として淡黄色の固形物で得た。

LC-MS, m/z; 402 [M+H]⁺

【0 4 3 9】

実施例 334 における 7-フルオロ-N'-ヒドロキシ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドおよび 1'-(tert-ブトキシカルボニル)-1, 4'-ビピペリジン-4-カルボン酸の代わりに、対応する原料化合物および 1'-アセチル-1, 4'-ビピペリジン-4-カルボン酸を用いて、実施例 334 と同様の方法、もしくは、実施例 334 における水酸化テトラメチルアンモニウム水溶液の代わりに 1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド/THF 溶液を用いる事により、下記表の化合物 (実施例 403 ~ 406) を製造した。

【化 1 8 1】



【 0 4 4 0】

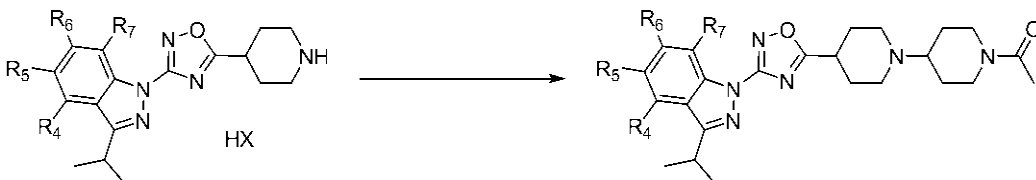
【表 6 5】

実施例	R ³	R ⁴	R ⁶	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
4 0 3		H	H	1-(4-{3-[7-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)エタノン	LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
4 0 4	ⁱ Pr	H	MeO	1-(4-{3-[7-フルオロ-6-メトキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)エタノン	LC-MS, m/z; 485 [M+H] ⁺
4 0 5	ⁱ Pr	MeO	H	1-(4-{3-[7-フルオロ-4-メトキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)エタノン	LC-MS, m/z; 485 [M+H] ⁺
4 0 6		H	H	1-(4-{3-[7-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)エタノン	LC-MS, m/z; 481 [M+H] ⁺

【 0 4 4 1】

実施例 0 2 8 における 3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と (S)-(-)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドの代わりに、対応する原料化合物および 1-アセチルピペリジン-4-オンを用いて、実施例 0 2 8 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 4 0 7 ~ 4 1 4) を製造した。

【化 1 8 2】



(式中、HX は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

【 0 4 4 2】

10

20

30

40

【表 6 6】

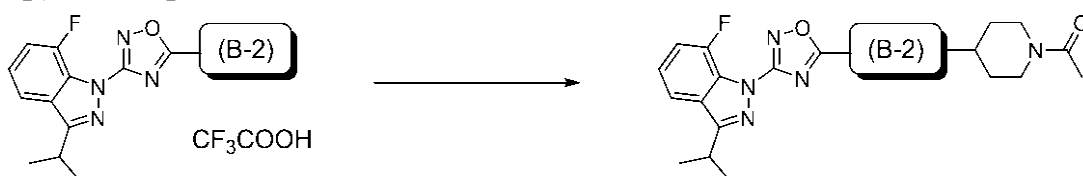
実施例	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
4 0 7 ¹⁾	C l	H	H	H	1- (4- {3- [4-クロロ-3- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビペリジン-1'-イル) エタノン	LC-MS, m/z; 493 [M+Na] ⁺
4 0 8 ¹⁾	Me	H	H	H	1- (4- {3- [4-メチル-3- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビペリジン-1'-イル) エタノン	LC-MS, m/z; 473 [M+Na] ⁺
4 0 9 ¹⁾	H	C l	H	H	1- (4- {3- [5-クロロ-3- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビペリジン-1'-イル) エタノン	LC-MS, m/z; 493 [M+Na] ⁺
4 1 0 ¹⁾	H	Me	H	H	1- (4- {3- [5-メチル-3- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビペリジン-1'-イル) エタノン	LC-MS, m/z; 473 [M+Na] ⁺
4 1 1 ¹⁾	H	Me O	H	H	1- (4- {3- [5-メトキシ-3- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビペリジン-1'-イル) エタノン	LC-MS, m/z; 489 [M+Na] ⁺
4 1 2 ¹⁾	H	H	C l	H	1- (4- {3- [6-クロロ-3- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビペリジン-1'-イル) エタノン	LC-MS, m/z; 493 [M+Na] ⁺
4 1 3 ¹⁾	H	H	H	Me	1- (4- {3- [7-メチル-3- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビペリジン-1'-イル) エタノン	LC-MS, m/z; 473 [M+Na] ⁺
4 1 4 ¹⁾	H	H	H	Me O	1- (4- {3- [7-メトキシ-3- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビペリジン-1'-イル) エタノン	LC-MS, m/z; 467 [M+H] ⁺

1) 反応にチタンテトライソプロポキシドを添加

【0 4 4 3】

実施例 0 2 8 における 3-エチル-1- [5- (ピペリジン-4-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -1 H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と (S) - (-) -1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジんカルバルデヒドの代わりに、対応する原料化合物および 1-アセチルピペリジン-4-オンを用いて、実施例 0 2 8 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 4 1 5 ~ 4 1 9) を製造した。

【化 1 8 3】



(式中、(B-2) は下記表に示す環状アミン構造を意味する。N-アセチルピペリジンの結合位置は (B-2) の環状アミン上の窒素原子である)

【0 4 4 4】

10

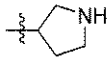
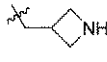
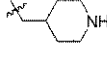
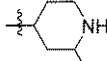
20

30

40

50

【表 6 7】

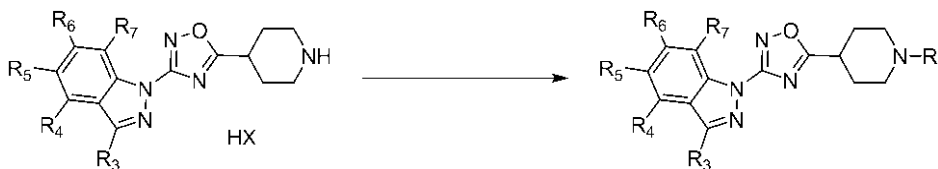
実施例	(B-2)	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
4 1 5 ¹⁾		1-[4-(3-(3-(7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	LC-MS, m/z; 441 [M+H] ⁺
4 1 6		1-{4-[3-(3-(7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]アゼチジン-1-イル}ピペリジン-1-イル}エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.15-1.33 (2H, m), 1.50 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.57-1.73 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.20-2.31 (1H, m), 2.92-3.17 (5H, m), 3.27 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.42-3.53 (3H, m), 3.62-3.74 (1H, m), 4.08-4.19 (1H, m), 7.18-7.29 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z; 441 [M+H] ⁺
4 1 7		1-[4-(3-(3-(7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33-1.56 (10H, m), 1.77-2.04 (5H, m), 2.09 (3H, s), 2.15-2.30 (2H, m), 2.42-2.59 (2H, m), 2.85-3.10 (5H, m), 3.42-3.54 (1H, m), 3.85 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.66 (1H, d, J = 12.1 Hz), 7.18-7.29 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z; 469 [M+H] ⁺
4 1 8 ¹⁾		1-(4-(3-(3-(7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-メチル-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.09-1.15 (3H, m), 1.32-1.56 (7H, m), 1.74-2.00 (3H, m), 2.01-2.29 (7H, m), 2.49-2.84 (4H, m), 2.96-3.28 (2H, m), 3.31-3.55 (2H, m), 3.76-3.89 (1H, m), 4.48-4.65 (1H, m), 7.19-7.26 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z; 469 [M+H] ⁺
4 1 9 ¹⁾		1-{4-[3-(3-(7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル]ピペリジン-1-イル}エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34-1.54 (8H, m), 1.56-1.97 (7H, m), 2.10 (3H, s), 2.27-2.45 (3H, m), 2.57-2.66 (1H, m), 2.77-2.87 (1H, m), 3.09-3.18 (1H, m), 3.33-3.40 (1H, m), 3.44-3.56 (3H, m), 3.77-3.86 (1H, m), 4.39-4.48 (1H, m), 7.18-7.26 (2H, m), 7.56-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 481 [M+H] ⁺

1)反応にチタンテトライソプロポキシドを添加

【0 4 4 5】

実施例 1 3 4 における 3-エチル-6-フルオロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩とテトラヒドロピラン-4-カルボアルデヒドの代わりに、対応する原料とアルデヒド又はケトンを用いて、実施例 1 3 4 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 4 2 0 ~ 4 5 4）を製造した。

【化 1 8 4】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味し、Rは下記表中の構造を意味する。下記表中、トリフルオロ酢酸塩については、得られた残渣を逆相 H P L C にて分取精製することにより得た。)

【0 4 4 6】

【表 68-1】

実施例	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
420	ⁱ Pr	H	H	H	H		1-[5-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾールトリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 366 [M+H] ⁺
421	ⁱ Pr	Cl	H	H	H		4-クロロ-1-[5-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 400 [M+H] ⁺
422	ⁱ Pr	Cl	H	H	H		4-クロロ-3-(プロパン-2-イル)-1-[5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 430 [M+H] ⁺

10

20

【表 68-2】

423	ⁱ Pr	Me	H	H	H		1-[5-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-4-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 380 [M+H] ⁺
424	ⁱ Pr	Me	H	H	H		4-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1-[5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 410 [M+H] ⁺
425	ⁱ Pr	H	Cl	H	H		5-クロロ-1-[5-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 400 [M+H] ⁺
426 ¹⁾	ⁱ Pr	H	Cl	H	H		5-クロロ-3-(プロパン-2-イル)-1-[5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 430 [M+H] ⁺
427	ⁱ Pr	H	Me	H	H		1-[5-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-5-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 380 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 68-3】

428	¹ Pr	H	Me	H	H		5-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1-[5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 410 [M+H] ⁺	10
429	¹ Pr	H	MeO	H	H		1-[5-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-5-メトキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 396 [M+H] ⁺	
430	¹ Pr	H	MeO	H	H		5-メトキシ-3-(プロパン-2-イル)-1-[5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 448 [M+Na] ⁺	20
431	¹ Pr	H	H	Cl	H		6-クロロ-1-[5-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 400 [M+H] ⁺	30
432 ¹⁾	¹ Pr	H	H	Cl	H		6-クロロ-3-(プロパン-2-イル)-1-[5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 430 [M+H] ⁺	40

【表 6 8 - 4】

433	ⁱ Pr	H	H	Me	H		1-[5-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 380 [M+H] ⁺
434	Et	H	H	Me	H		1-[5-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-エチル-6-メチル-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 366 [M+H] ⁺
435	Et	H	H	Me	H		3-エチル-6-メチル-1-{5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 432 [M+Na] ⁺
436	ⁱ Pr	H	H	Me	H		6-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1-{5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 446 [M+Na] ⁺
437	Et	H	H	Me	H		3-エチル-6-メチル-1-{5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 396 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 68-5】

438	¹ Pr	H	H	H	Me		1-[5-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-7-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 380 [M+H] ⁺
439	¹ Pr	H	H	H	Me		7-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1-[5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 432 [M+Na] ⁺
440	¹ Pr	H	H	H	Me O		1-[5-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-7-メトキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 396 [M+H] ⁺
441 ¹⁾	¹ Pr	H	H	H	Me O		7-メトキシ-3-(プロパン-2-イル)-1-[5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 426 [M+H] ⁺
442 ¹⁾	¹ Pr	H	H	H	F		1-[5-[1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 448 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 68-6】

443 ¹⁾	¹ P r	H	H	H	F		7-フルオロ-1- - {5- [1- (1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 446 [M+H] ⁺
444 ¹⁾	¹ P r	H	H	H	F		1- {5- [1- (1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 462 [M+H] ⁺
445	E t	H	H	F	F	¹ P r	3-エチル-6, 7-ジフルオロ-1- {5- [1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30-1.50 (9H, m), 2.34-2.47 (1H, m), 2.48-2.60 (1H, m), 2.61-2.79 (1H, m), 2.95-3.12 (2H, m), 3.12-3.34 (2H, m), 3.42-3.80 (5H, m), 7.12-7.30 (1H, m), 7.40-7.57 (1H, m). LC-MS, m/z; 376 [M+H] ⁺
446	E t	H	H	F	F		1- [5- (1-シクロブチルピペリジン-4-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -3-エチル-6, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.43 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.65-1.93 (2H, m), 2.07-2.70 (10H, m), 2.92-3.12 (5H, m), 3.20-3.38 (1H, m), 7.12-7.24 (1H, m), 7.40-7.52 (1H, m). LC-MS, m/z; 388 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 68-7】

447	Et	H	H	F	F		1-[5-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-エチル-6,7-ジフルオロ-1H-インダゾールトリフルオロ酢酸塩	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.15-2.44 (17H, m), 2.50-2.70 (1H, m), 2.90-3.28 (5H, m), 7.07-7.23 (1H, m), 7.36-7.53 (1H, m). LC-MS, m/z; 402 [M+H] ⁺
448	Et	H	H	F	F		3-エチル-6,7-ジフルオロ-1-[5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾールトリフルオロ酢酸塩	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.44 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.80-2.08 (4H, m), 2.31-2.98 (5H, m), 3.05 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.12-3.83 (7H, m), 4.04-4.20 (2H, m), 7.12-7.30 (1H, m), 7.40-7.55 (1H, m). LC-MS, m/z; 418 [M+H] ⁺
449	Et	H	H	F	F		3-エチル-6,7-ジフルオロ-1-[5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾールトリフルオロ酢酸塩	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30-1.54 (5H, m), 1.69-1.85 (2H, m), 2.07-2.23 (1H, m), 2.30-2.78 (4H, m), 2.78-3.11 (5H, m), 3.11-3.49 (4H, m), 3.59-3.79 (2H, m), 3.88-4.10 (2H, m), 7.12-7.30 (1H, m), 7.40-7.56 (1H, m). LC-MS, m/z; 432 [M+H] ⁺
450	iPr	H	H	F	F		6,7-ジフルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-[5-[1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾールトリフルオロ酢酸塩	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.38-1.51 (12H, m), 1.38-2.52 (2H, m), 2.52-2.70 (2H, m), 2.92-3.80 (7H, m), 7.12-7.25 (1H, m), 7.45-7.60 (1H, m). LC-MS, m/z; 390 [M+H] ⁺

10

20

30

【表 68-8】

451	¹ Pr	H	H	F	F		1-[5-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-6,7-ジフルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾールトリフルオロ酢酸塩	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.35-1.52 (6H, m), 1.72-2.05 (2H, m), 2.24-2.63 (8H, m), 2.76-3.15 (2H, m), 3.30-3.75 (5H, m), 7.09-7.25 (1H, m), 7.43-7.59 (1H, m). LC-MS, m/z; 402 [M+H] ⁺
452	¹ Pr	H	H	F	F		1-[5-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-6,7-ジフルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾールトリフルオロ酢酸塩	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.45 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.49-1.65 (2H, m), 1.65-1.85 (4H, m), 1.85-2.02 (2H, m), 2.18-2.30 (2H, m), 2.40-2.95 (5H, m), 3.10-3.32 (3H, m), 3.42 (1H, m, J = 6.8 Hz), 7.10-7.20 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m). LC-MS, m/z; 416 [M+H] ⁺
453	¹ Pr	H	H	F	F		6,7-ジフルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-[5-{1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾールトリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 446 [M+H] ⁺
454	¹ Pr	H	H	F	F		6,7-ジフルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-[5-{1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾールトリフルオロ酢酸塩	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.47 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.65-1.80 (2H, m), 1.86-1.98 (2H, m), 2.12-2.28 (2H, m), 2.37-2.53 (2H, m), 2.63-2.91 (3H, m), 3.09-3.30 (3H, m), 3.34-3.50 (3H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 7.09-7.20 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m). LC-MS, m/z; 432 [M+H] ⁺

1)反応にチタンテトライソプロポキシドを添加

【0447】

実施例 134 における 3-エチル-6-フルオロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢

10

20

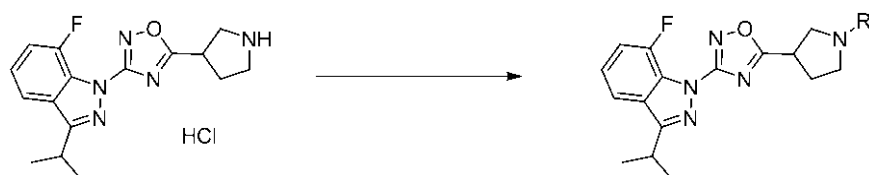
30

40

50

酸塩とテトラヒドロピラン-4-カルボアルデヒドの代わりに、7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-[5-(ピロリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール 塩酸塩とアルデヒド又はケトンを用いて、実施例134と同様の方法により、下記表の化合物(実施例455~456)を製造した。

【化185】



10

(式中、Rは下記表中の構造を意味する。)

【0448】

【表69】

実施例	R	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
455		1-[5-(1-シクロブチルピロリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 370 [M+H] ⁺
456		7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1-{5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 400 [M+H] ⁺

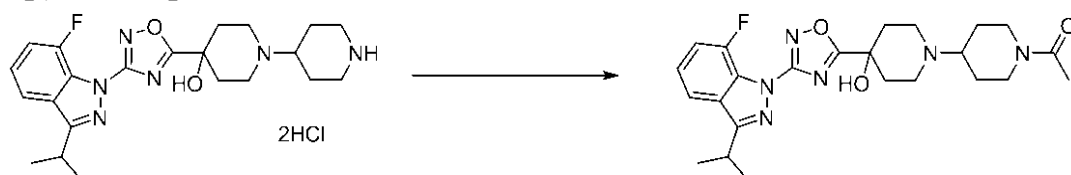
20

【0449】

実施例457:

1-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4-ヒドロキシ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)エタノールの製造:

【化186】



30

実施例168の3-エチル-1-(5-{1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)とクロロギ酸メチルの代わりに、4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1,4'-ビピペリジン-4-オール 2塩酸塩およびアセチルクロライドを用いることで、実施例168と同様の方法により、標記化合物を製造した。

40

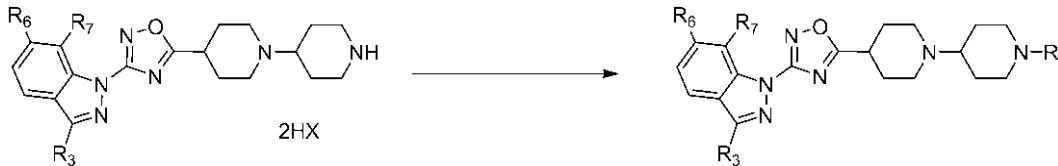
LC-MS, m/z; 471 [M+H]⁺

【0450】

実施例458~466の製造:

実施例168の3-エチル-1-(5-{1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および酸クロリド(R-C1)もしくは無水酢酸を用いることで、実施例168と同様の方法により、下記表の化合物(実施例458~466)を製造した。

【化 1 8 7】



(式中、H Xは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味し、Rは下記表中の構造を意味する。下記表中、フリー体については、実施例 1 6 8 の塩化工程を除くことにより得た。トリフルオロ酢酸塩については、得られた残渣を逆相 H P L C にて分取精製することにより得た。)

【0 4 5 1】

【表 7 0 - 1】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	R	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
4 5 8	ⁱ P r	H	H	-Ac	1 - (4 - { 3 - [3 - (プロパン-2-イル) - 1 H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} - 1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) エタノン トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 437 [M+H] ⁺
4 5 9	E t	F	F	-CO ₂ Me	メチル 4 - [3 - (3-エチル-6, 7-ジフルオロ-1 H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート トリフルオロ酢酸塩	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.45 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.62-1.80 (2H, m), 2.03-2.19 (2H, m), 2.32-3.00 (7H, m), 3.00-3.11 (2H, m), 3.11-3.60 (4H, m), 3.63-3.81 (4H, m), 4.18-4.53 (2H, m), 7.13-7.31 (1H, m), 7.40-7.59 (1H, m). LC-MS, m/z; 475 [M+H] ⁺
4 6 0	E t	F	F	-Ac	1 - { 4 - [3 - (3-エチル-6, 7-ジフルオロ-1 H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 1, 4'-ビピペリジン-1'-イル} エタノン トリフルオロ酢酸塩	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.44 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.52-1.88 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.20-2.76 (7H, m), 2.85-3.90 (9H, m), 3.90-4.10 (1H, m), 4.75-4.96 (1H, m), 7.10-7.30 (1H, m), 7.40-7.60 (1H, m). LC-MS, m/z; 481 [M+Na] ⁺
4 6 1	E t	F	F		1 - { 4 - [3 - (3-エチル-6, 7-ジフルオロ-1 H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 1, 4'-ビピペリジン-1'-イル} - 2-メトキシエタノン トリフルオロ酢酸塩	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.46 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.60-1.83 (2H, m), 2.09-2.30 (2H, m), 2.35-2.80 (5H, m), 3.00-3.15 (3H, m), 3.20-3.82 (9H, m), 4.00-4.23 (3H, m), 4.73-4.92 (1H, m), 7.15-7.33 (1H, m), 7.42-7.58 (1H, m). LC-MS, m/z; 489 [M+H] ⁺
4 6 2	ⁱ P r	M e	H	-Ac	1 - (4 - { 3 - [6-メチル-3 - (プロパン-2-イル) - 1 H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} - 1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) エタノン トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 451 [M+H] ⁺
4 6 3	ⁱ P r	F	F	-CO ₂ Me	メチル 4 - { 3 - [6, 7-ジフルオロ-3 - (プロパン-2-イル) - 1 H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} - 1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 489 [M+H] ⁺

10

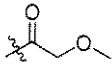
20

30

40

50

【表 70-2】

464	iPr	F	F	-Ac	1-(4-{3-[6,7-ジフルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)エタノン トリフルオロ酢酸塩	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.48 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.60-1.89 (2H, m), 2.10-2.35 (7H, m), 2.35-2.78 (3H, m), 3.12-3.30 (2H, m), 3.40-3.69 (4H, m), 3.69-3.85 (2H, m), 4.04-4.20 (1H, m), 4.65-4.80 (1H, m), 7.25-7.40 (1H, m), 7.69-7.80 (1H, m).
465	iPr	F	F		1-(4-{3-[6,7-ジフルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-メトキシエタノン トリフルオロ酢酸塩	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.48 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.54-1.82 (2H, m), 2.04-2.27 (2H, m), 2.27-2.79 (5H, m), 2.98-3.15 (1H, m), 3.15-3.80 (10H, m), 3.98-4.20 (3H, m), 4.70-4.88 (1H, m), 7.10-7.25 (1H, m), 7.47-7.60 (1H, m). LC-MS, m/z: 525 [M+Na] ⁺
466	iPr	F	F	-Ms	4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1'-メチルスルホニル)-1,4'-ビピペリジン トリフルオロ酢酸塩	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.63-1.77 (2H, m), 1.84-1.96 (2H, m), 1.99-2.11 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.33-2.51 (3H, m), 2.66-2.77 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.93-3.12 (3H, m), 3.43-3.53 (1H, m), 3.85 (2H, d, J = 12.3 Hz), 7.18-7.29 (2H, m), 7.56-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z: 491 [M+H] ⁺

10

20

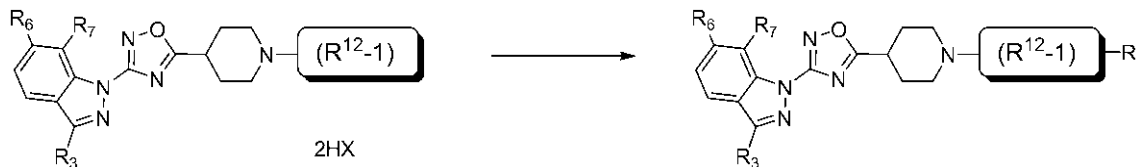
【0452】

実施例 467～494 の製造：

実施例 168 の 3-エチル-1-(5-{1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および酸クロリド(R-C1)もしくは無水酢酸を用いることで、実施例 168 と同様の方法により、下記表の化合物(実施例 467～494)を製造した。

30

【化 188】

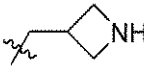
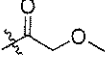
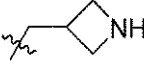


(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味し、(R¹²⁻¹)は下記表に示す環状アミン構造を意味し、Rは下記表中の構造を意味する。Rの結合位置は(R¹²⁻¹)の環状アミン上の窒素原子である。下記表中、フリー体については、実施例 168 の塩化工程を除くことにより得た。トリフルオロ酢酸塩については、得られた残渣を逆相 HPLC にて分取精製することにより得た。)

40

【0453】

【表 7 1 - 1】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	(R ¹² -1)	R	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
467	¹ P r	H	H		-Ac	1 - { 3 - [(4 - { 3 - [3 - (プロパン-2-イル) - 1 H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピペリジン-1-イル) メチル] アゼチジン-1-イル } エタノン トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 445 [M+Na] ⁺
468	E t	F	F		-Ac	1 - [3 - ({ 4 - [3 - (3-エチル-6, 7-ジフルオロ-1 H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル) メチル] アゼチジン-1-イル } エタノン トリフルオロ酢酸塩	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.43 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.86 (3H, s), 2.30-2.68 (4H, m), 3.04 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.10-3.90 (9H, m), 3.93-4.03 (1H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 4.30-4.43 (1H, m), 7.12-7.26 (1H, m), 7.40-7.55 (1H, m). LC-MS, m/z; 445 [M+H] ⁺
469	E t	F	F			1 - [3 - ({ 4 - [3 - (3-エチル-6, 7-ジフルオロ-1 H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル) メチル] アゼチジン-1-イル } - 2-メトキシエタノン トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 475 [M+H] ⁺
470	E t	F	F		-CO ₂ Me	メチル 3 - ({ 4 - [3 - (3-エチル-6, 7-ジフルオロ-1 H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル) メチル) アゼチジン-1-カルボキシレート トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 461 [M+H] ⁺
471	¹ P r	Me	H		-Ac	1 - { 3 - [(4 - { 3 - [6-メチル-3 - (プロパン-2-イル) - 1 H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル) メチル] アゼチジン-1-イル } エタノン トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 437 [M+H] ⁺

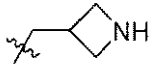
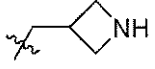
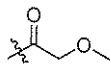
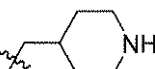
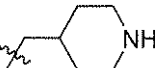
10

20

30

40

【表 7 1 - 2】

472	¹ P r	F	F		-Ac	1 - { 3 - [(4 - { 3 - [6 , 7 - ジフルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] アゼチジン - 1 - イル } エタノン トリフルオロ酢酸塩	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.46 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.87 (3H, s), 2.18-2.59 (4H, m), 3.15-3.37 (3H, m), 3.41-3.84 (7H, m), 4.02-4.1 (1H, m), , 4.16-4.28 (1H, m), 4.40-4.45 (1H, m), 7.25-7.40 (1H, m), 7.69-7.80 (1H, m).
473	¹ P r	F	F			1 - { 3 - [(4 - { 3 - [6 , 7 - ジフルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] アゼチジン - 1 - イル } - 2 - メトキシエタノン トリフルオロ酢酸塩	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.46 (6H, d, J = 7.2 Hz), 2.18-2.59 (4H, m), 3.19-3.37 (3H, m), 3.38 (3H, s), 3.41-3.84 (7H, m), 4.02-4.1 (1H, m), , 4.16-4.28 (1H, m), 4.40-4.5 (1H, m), 7.25-7.40 (1H, m), 7.69-7.80 (1H, m).
474	¹ P r	F	F		-CO ₂ Me	メチル 3 - [(4 - { 3 - [6 , 7 - ジフルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] アゼチジン - 1 - カルボキシレート トリフルオロ酢酸塩	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.46 (6H, d, J = 7.2 Hz), 2.18-2.59 (4H, m), 3.15-3.37 (3H, m), 3.4-3.6 (4H, m), 3.61-3.9 (7H, m), 4.15-4.38 (2H, m), 7.25-7.40 (1H, m), 7.69-7.80 (1H, m).
475	¹ P r	H	H		-Ac	1 - { 4 - [(4 - { 3 - [3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピペリジン - 1 - イル } エタノン トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 451 [M+H] ⁺
476	E t	F	F		-CO ₂ Me	メチル 4 - ({ 4 - [3 - (3 - エチル - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メチル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート トリフルオロ酢酸塩	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00-1.18 (2H, m), 1.42 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.55-1.85 (4H, m), 1.94-2.30 (8H, m), 2.68-2.81 (2H, m), 2.82-3.00 (2H, m), 3.04 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.68 (3H, s), 3.95-4.30 (2H, br), 7.10-7.21 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m). LC-MS, m/z; 489 [M+H] ⁺

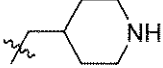
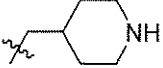
10

20

30

40

【表 7 1 - 3】

477	Et	F	F			1 - [4 - ({4 - [3 - (3 - エチル - 6, 7 - ジフルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - イル} メチル) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシエタノン トリフルオロ酢酸塩	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.17-1.38 (2H, m), 1.43 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.76-2.25 (3H, m), 2.30-2.80 (5H, m), 2.80-3.38 (7H, m), 3.40 (3H, s), 3.50-3.92 (4H, m), 4.00-4.17 (2H, m), 4.50-4.69 (1H, m), 7.10-7.25 (1H, m), 7.40-7.56 (1H, m). LC-MS, m/z; 503 [M+H] ⁺
478	Et	F	F		-Ac	1 - [4 - ({4 - [3 - (3 - エチル - 6, 7 - ジフルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - イル} メチル) ピペリジン - 1 - イル] エタノン トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 473 [M+H] ⁺
479	¹ Pr	Me	H		-Ac	1 - {4 - [(4 - {3 - [6 - メチル - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル} ピペリジン - 1 - イル} メチル] ピペリジン - 1 - イル} エタノン トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 487 [M+Na] ⁺
480	¹ Pr	F	F		-Ac	1 - {4 - [(4 - {3 - [6, 7 - ジフルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル} ピペリジン - 1 - イル} メチル] ピペリジン - 1 - イル} エタノン トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 487 [M+H] ⁺
481	¹ Pr	F	F			1 - {4 - [(4 - {3 - [6, 7 - ジフルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル} ピペリジン - 1 - イル} メチル] ピペリジン - 1 - イル} - 2 - メトキシエタノン トリフルオロ酢酸塩	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.12-1.35 (2H, m), 1.35-1.54 (6H, m), 1.77-2.03 (2H, m), 2.07-2.25 (1H, m), 2.31-2.71 (5H, m), 2.90-3.14 (4H, m), 3.17-3.50 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.60-3.90 (4H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 4.45-4.64 (1H, m), 7.09-7.21 (1H, m), 7.41-7.58 (1H, m). LC-MS, m/z; 539 [M+Na] ⁺

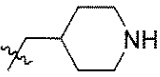
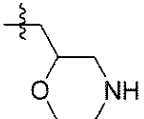
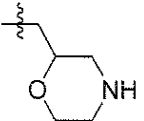
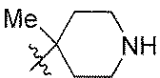
10

20

30

40

【表 7 1 - 4】

482	¹ P r	F	F		-CO ₂ Me	メチル 4-〔〔4-〔3-〔6, 7-ジフルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-1-イル〕 -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕 ピペリジン-1-イル〕 メチル〕 ボキシレート トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 525 [M+Na] ⁺
483	¹ P r	H	F		-Ac	1-〔2-〔〔4-〔3-〔7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-1-イル〕 -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕 ピペリジン-1-イル〕 メチル〕 モルホリン-4-イル〕 エタノン	LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
484	¹ P r	H	F		-CO ₂ Me	メチル 2-〔〔4-〔3-〔7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-1-イル〕 -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕 ピペリジン-1-イル〕 メチル〕 モルホリン-4-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 487 [M+H] ⁺
485	¹ P r	H	F			2-〔〔4-〔3-〔7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-1-イル〕 -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕 ピペリジン-1-イル〕 メチル〕 -N, N-ジメチルモルホリン-4-カルボキサミド	LC-MS, m/z; 500 [M+H] ⁺
486	¹ P r	H	F		-M s	7-フルオロ-1-〔5-〔1-〔〔4- (メチルスルホニル) モルホリン-2-イル〕 メチル〕 ピペリジン-4-イル〕 -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕 -3- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール	LC-MS, m/z; 507 [M+H] ⁺
487	¹ P r	H	F		-A c	1-〔4-〔3-〔7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-1-イル〕 -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕 -4'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル〕 エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.95 (3H, s), 1.24-1.47 (2H, m), 1.50 (6H, dd, J = 7.0, 0.6 Hz), 1.82-2.38 (11H, m), 2.92-3.11 (3H, m), 3.19-3.59 (4H, m), 3.86-3.99 (1H, m), 7.16-7.29 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 469 [M+H] ⁺

10

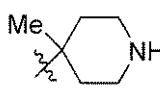
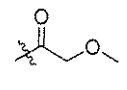
20

30

40

50

【表 7 1 - 5】

488	¹ P r	H	F		-M s	4 - { 3 - [7 - フルオ ロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダ ゾール - 1 - イル] - 1 , 2, 4 - オキサジアゾ ール - 5 - イル } - 4 ' - メチル - 1 ' - (メチ ルスルホニル) - 1, 4 ' - ビピペリジン	¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (3H, s), 1.47-1.61 (8H, m), 1.90-2.08 (4H, m), 2.15- 2.35 (4H, m), 2.80 (3H, s), 2.94-3.16 (5H, m), 3.36-3.55 (3H, m), 7.18- 7.29 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z; 505 [M+H]⁺
489	¹ P r	H	F			4 - { 3 - [7 - フルオ ロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダ ゾール - 1 - イル] - 1 , 2, 4 - オキサジアゾ ール - 5 - イル } - N, N, 4 ' - トリメチル - 1, 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - カルボキサミド	¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (3H, s), 1.39-1.57 (8H, m), 1.77-1.87 (2H, m), 1.92- 2.08 (2H, m), 2.11-2.35 (4H, m), 2.81 (6H, s), 2.97-3.10 (3H, m), 3.15-3.37 (4H, m), 3.44- 3.53 (1H, m), 7.17-7.29 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 498 [M+H]⁺
490	¹ P r	H	F			1 - (4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパ ン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサ ジアゾール - 5 - イル } - 4 ' - メチル - 1, 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル) - 2 - メトキシ エタノン	¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.93 (3H, s), 1.28-1.43 (2H, m), 1.47 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.83- 2.07 (4H, m), 2.10-2.36 (4H, m), 2.90-3.09 (3H, m), 3.17- 3.32 (1H, m), 3.36-3.53 (6H, m), 3.88-3.99 (1H, m), 4.08 (2H, dd, J = 17.5, 13.3 Hz), 7.15- 7.25 (2H, m), 7.53-7.60 (1H, m). LC-MS, m/z; 499 [M+H]⁺

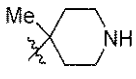
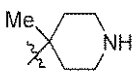
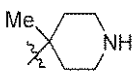
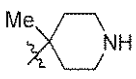
10

20

30

40

【表 7 1 - 6】

491	Et	H	F		-Ac	1 - { 4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 ' - メチル - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル } エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.93 (3H, s), 1.25-1.46 (5H, m), 1.81-2.08 (7H, m), 2.11-2.34 (4H, m), 2.91-3.10 (5H, m), 3.14-3.55 (3H, m), 3.84-3.99 (1H, m), 7.17-7.27 (2H, m), 7.48-7.53 (1H, m). LC-MS, m/z; 455 [M+H] ⁺
492	Et	H	F		-Ms	4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 ' - メチル - 1 ' - (メチルスルホニル) - 1 , 4 ' - ビピペリジン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.93 (3H, s), 1.38-1.53 (5H, m), 1.89-2.05 (4H, m), 2.13-2.31 (4H, m), 2.78 (3H, s), 2.89-3.13 (7H, m), 3.33-3.45 (2H, m), 7.18-7.29 (2H, m), 7.49-7.54 (1H, m). LC-MS, m/z; 491 [M+H] ⁺
493	Et	H	F				¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.91 (3H, s), 1.31-1.51 (5H, m), 1.73-1.85 (2H, m), 1.89-2.05 (2H, m), 2.08-2.32 (4H, m), 2.79 (6H, s), 2.92-3.10 (5H, m), 3.12-3.34 (4H, m), 7.18-7.26 (2H, m), 7.48-7.53 (1H, m). LC-MS, m/z; 483 [M+H] ⁺
494	Et	H	F				¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.93 (3H, s), 1.28-1.47 (5H, m), 1.81-2.07 (4H, m), 2.12-2.35 (4H, m), 2.91-3.11 (5H, m), 3.17-3.31 (1H, m), 3.34-3.52 (5H, m), 3.88-4.00 (1H, m), 4.00-4.17 (2H, m), 7.16-7.27 (2H, m), 7.48-7.54 (1H, m). LC-MS, m/z; 485 [M+H] ⁺

【0454】

実施例 495～506 の製造：

実施例 168 の 3-エチル-1-(5-{1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および酸クロリド(R-Cl)もしくは無水酢酸を用いることで、実施例 168 と同様の方法により、下記表の化合物(実施例 495～506)を製造した。

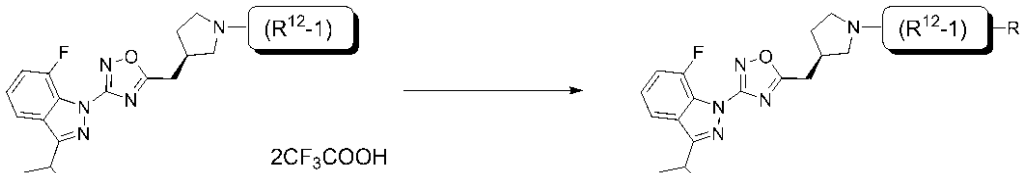
10

20

30

40

【化 1 8 9】



(式中、(R¹²-1)は下記表に示す環状アミン構造を意味し、Rは下記表中の構造を意味する。Rの結合位置は(R¹²-1)の環状アミン上の窒素原子である。下記表中、フリー体については、実施例168の塩化工程を除くことにより得た。)

【0455】

【表 7 2 - 1】

実施例	(R ¹² -1)	R	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
495		-Ac	1-[4-[(3R)-3-(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-1-イル]エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.39-1.99 (12H, m), 2.08 (3H, s), 2.12-3.17 (10H, m), 3.41-3.55 (1H, m), 3.78 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.43 (1H, d, J = 10.5 Hz), 7.18-7.30 (2H, m), 7.56-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 455 [M+H] ⁺
496		-Ms	7-フルオロ-1-[5-[(3R)-1-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]ピロリジン-3-イル]メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.59-1.74 (3H, m), 1.87-1.99 (2H, m), 2.09-2.27 (2H, m), 2.42-2.51 (1H, m), 2.57-2.96 (9H, m), 3.08 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.42-3.54 (1H, m), 3.56-3.68 (2H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.56-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 491 [M+H] ⁺
497		-Ac	1-[2S]-2-[(3R)-3-(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-1-イル]エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.55-1.71 (1H, m), 1.80-2.20 (8H, m), 2.32-2.88 (7H, m), 3.01-3.11 (2H, m), 3.31-3.57 (3H, m), 3.82-3.93 (0.4H, m, rotamer), 4.14-4.27 (0.6H, m, rotamer), 7.18-7.27 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 455 [M+H] ⁺
498		-Ms	7-フルオロ-1-(5-[(3R)-1-[2S]-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-2-イル]メチル]ピロリジン-3-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.57-1.67 (1H, m), 1.84-2.00 (4H, m), 2.06-2.17 (1H, m), 2.46-2.68 (4H, m), 2.72-2.83 (3H, m), 2.88 (3H, s), 3.02-3.08 (2H, m), 3.29-3.41 (2H, m), 3.44-3.53 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 7.19-7.27 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z; 491 [M+H] ⁺
499		-Ac	1-[2R]-2-[(3R)-3-(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-1-イル]エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.55-1.70 (1H, m), 1.77-2.20 (8H, m), 2.32-2.89 (7H, m), 2.98-3.14 (2H, m), 3.31-3.56 (3H, m), 3.80-3.95 (0.4H, m, rotamer), 4.13-4.26 (0.6H, m, rotamer), 7.18-7.29 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 455 [M+H] ⁺
500		-Ms	7-フルオロ-1-(5-[(3R)-1-[2R]-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-2-イル]メチル]ピロリジン-3-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.54-1.69 (1H, m), 1.82-2.00 (4H, m), 2.05-2.21 (1H, m), 2.43-2.86 (7H, m), 2.88 (3H, s), 3.02-3.10 (2H, m), 3.29-3.41 (2H, m), 3.43-3.54 (1H, m), 3.75-3.87 (1H, m), 7.18-7.27 (2H, m), 7.56-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 491 [M+H] ⁺
501		-Ac	1-(3-[(3R)-3-(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-1-イル)メチル]アゼチジン-1-イル]エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.56-1.72 (1H, m), 1.83 (3H, d, J = 1.7 Hz), 2.06-2.24 (1H, m), 2.37-2.85 (8H, m), 3.06 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.41-3.55 (1H, m), 3.59-3.68 (1H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.02-4.23 (2H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 441 [M+H] ⁺

10

20

30

40

50

【表 7 2 - 2】

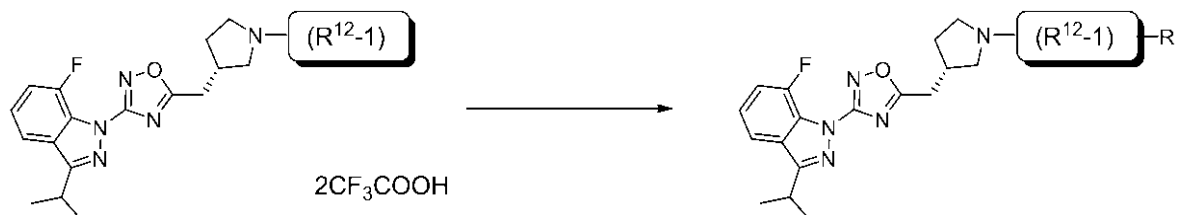
502		-Ms	7-フルオロ-1- (5- { [(3 R) - 1- { [1- (メチルスルホニル) アゼチジン-3-イル] メチル} ピロリジン-3-イル] メチル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3- (プロパン-2-イル) - 1 H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.57-1.71 (1H, m), 2.07-2.22 (1H, m), 2.36-2.82 (8H, m), 2.84 (3H, s), 3.05 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.41-3.54 (1H, m), 3.66 (2H, dd, J = 7.8, 5.8 Hz), 3.93-4.03 (2H, m), 7.19-7.29 (2H, m), 7.56-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 477 [M+H] ⁺
503		-Ac	1- [(3 S) - 3- { [(3 R) - 3- ({ 3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) - 1 H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル] エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.44-1.80 (8H, m), 1.95-2.23 (5H, m), 2.29-2.86 (8H, m), 3.02-3.21 (3H, m), 3.31-3.74 (4H, m), 7.18-7.28 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z; 455 [M+H] ⁺
504		-Ms	7-フルオロ-1- (5- { [(3 R) - 1- { [(3 S) - 1- (メチルスルホニル) ピロリジン-3-イル] メチル} ピロリジン-3-イル] メチル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3- (プロパン-2-イル) - 1 H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.55-1.77 (2H, m), 1.99-2.24 (2H, m), 2.36-2.80 (8H, m), 2.82 (3H, s), 3.01-3.13 (3H, m), 3.24-3.56 (4H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.56-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 491 [M+H] ⁺
505		-Ac	1- [(3 R) - 3- { [(3 R) - 3- ({ 3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) - 1 H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル] エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.49 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.52-1.78 (2H, m), 1.92-2.21 (5H, m), 2.29-2.83 (8H, m), 3.01-3.19 (3H, m), 3.30-3.73 (4H, m), 7.17-7.27 (2H, m), 7.55-7.61 (1H, m). LC-MS, m/z; 455 [M+H] ⁺
506		-Ms	7-フルオロ-1- (5- { [(3 R) - 1- { [(3 R) - 1- (メチルスルホニル) ピロリジン-3-イル] メチル} ピロリジン-3-イル] メチル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3- (プロパン-2-イル) - 1 H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.57-1.75 (3H, m), 2.03-2.20 (2H, m), 2.38-2.85 (10H, m), 3.03-3.11 (3H, m), 3.27-3.54 (4H, m), 7.19-7.29 (2H, m), 7.56-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 491 [M+H] ⁺

【0456】

実施例 507 - 518 の製造：

実施例 168 の 3-エチル-1- (5- { 1- [2- (ピペリジン-4-イル) エチル] ピペリジン-4-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 1 H-インダゾールビス (トリフルオロ酢酸塩) とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および酸クロリド (R-C1) もしくは無水酢酸を用いることで、実施例 168 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 507 ~ 518) を製造した。

【化 190】



(式中、(R¹²-1) は下記表に示す環状アミン構造を意味し、R は下記表中の構造を意味する。R の結合位置は (R¹²-1) の環状アミン上の窒素原子である。下記表中、フリー体については、実施例 168 の塩化工程を除くことにより得た。)

10

20

30

40

50

【 0 4 5 7 】

【 表 7 3 - 1 】

実施例	(R ¹² -1)	R	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
507		-Ac	1-〔4-〔(3S)-3-〔(3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕メチル〕ピロリジン-1-イル〕ピペリジン-1-イル〕エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.39-1.99 (12H, m), 2.08 (3H, s), 2.12-3.17 (10H, m), 3.41-3.55 (1H, m), 3.78 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.43 (1H, d, J = 10.5 Hz), 7.18-7.30 (2H, m), 7.56-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 455 [M+H] ⁺
508		-Ms	7-フルオロ-1-〔5-〔(3S)-1-〔1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル〕ピロリジン-3-イル〕メチル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.59-1.74 (3H, m), 1.87-1.99 (2H, m), 2.09-2.27 (2H, m), 2.42-2.51 (1H, m), 2.57-2.96 (9H, m), 3.08 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.42-3.54 (1H, m), 3.56-3.68 (2H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.56-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 491 [M+H] ⁺
509		-Ac	1-〔(2S)-2-〔(3S)-3-〔(3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕メチル〕ピロリジン-1-イル〕メチル〕ピロリジン-1-イル〕エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.55-1.70 (1H, m), 1.77-2.20 (8H, m), 2.32-2.89 (7H, m), 2.98-3.14 (2H, m), 3.31-3.56 (3H, m), 3.80-3.95 (0.4H, m, rotamer), 4.13-4.26 (0.6H, m, rotamer), 7.18-7.29 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 455 [M+H] ⁺
510		-Ms	7-フルオロ-1-〔5-〔(3S)-1-〔(2S)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-2-イル〕メチル〕ピロリジン-3-イル〕メチル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.54-1.69 (1H, m), 1.82-2.00 (4H, m), 2.05-2.21 (1H, m), 2.43-2.86 (7H, m), 2.88 (3H, s), 3.02-3.10 (2H, m), 3.29-3.41 (2H, m), 3.43-3.54 (1H, m), 3.75-3.87 (1H, m), 7.18-7.27 (2H, m), 7.56-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 491 [M+H] ⁺
511		-Ac	1-〔(2R)-2-〔(3S)-3-〔(3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕メチル〕ピロリジン-1-イル〕メチル〕ピロリジン-1-イル〕エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.55-1.71 (1H, m), 1.80-2.20 (8H, m), 2.32-2.88 (7H, m), 3.01-3.11 (2H, m), 3.31-3.57 (3H, m), 3.82-3.93 (0.4H, m, rotamer), 4.14-4.27 (0.6H, m, rotamer), 7.18-7.27 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 455 [M+H] ⁺
512		-Ms	7-フルオロ-1-〔5-〔(3S)-1-〔(2R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-2-イル〕メチル〕ピロリジン-3-イル〕メチル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.57-1.67 (1H, m), 1.84-2.00 (4H, m), 2.06-2.17 (1H, m), 2.46-2.68 (4H, m), 2.72-2.83 (3H, m), 2.88 (3H, s), 3.02-3.08 (2H, m), 3.29-3.41 (2H, m), 3.44-3.53 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 7.19-7.27 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z; 491 [M+H] ⁺

10

20

30

40

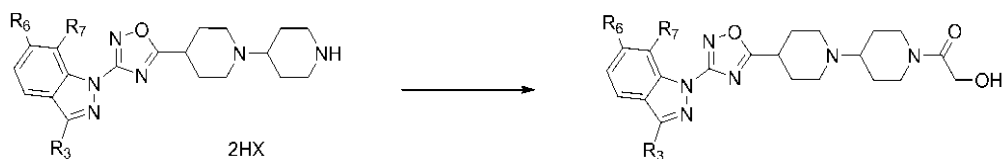
【表 7 3 - 2】

5 1 3		-Ac	1 - (3 - { [(3 S) - 3 - ({ 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } メチル } ピロリジン - 1 - イル } メチル } アゼチジン - 1 - イル) エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.56-1.72 (1H, m), 1.83 (3H, d, J = 1.7 Hz), 2.06-2.24 (1H, m), 2.37-2.85 (8H, m), 3.06 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.41-3.55 (1H, m), 3.59-3.68 (1H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.02-4.23 (2H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 441 [M+H] ⁺
5 1 4		-Ms	7 - フルオロ - 1 - (5 - { [(3 S) - 1 - { [1 - (メチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル] メチル } ピロリジン - 3 - イル] メチル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.57-1.71 (1H, m), 2.07-2.22 (1H, m), 2.36-2.82 (8H, m), 2.84 (3H, s), 3.05 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.41-3.54 (1H, m), 3.66 (2H, dd, J = 7.8, 5.8 Hz), 3.93-4.03 (2H, m), 7.19-7.29 (2H, m), 7.56-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 477 [M+H] ⁺
5 1 5		-Ac	1 - [(3 S) - 3 - { [(3 S) - 3 - ({ 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } メチル } ピロリジン - 1 - イル] メチル } ピロリジン - 1 - イル] エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.49 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.52-1.78 (2H, m), 1.92-2.21 (5H, m), 2.29-2.83 (8H, m), 3.01-3.19 (3H, m), 3.30-3.73 (4H, m), 7.17-7.27 (2H, m), 7.55-7.61 (1H, m). LC-MS, m/z; 455 [M+H] ⁺
5 1 6		-Ms	7 - フルオロ - 1 - (5 - { [(3 S) - 1 - { [(3 S) - 1 - (メチルスルホニル) ピロリジン - 3 - イル] メチル } ピロリジン - 3 - イル] メチル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.57-1.75 (3H, m), 2.03-2.20 (2H, m), 2.38-2.85 (10H, m), 3.03-3.11 (3H, m), 3.27-3.54 (4H, m), 7.19-7.29 (2H, m), 7.56-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 491 [M+H] ⁺
5 1 7		-Ac	1 - [(3 R) - 3 - { [(3 S) - 3 - ({ 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } メチル } ピロリジン - 1 - イル] メチル } ピロリジン - 1 - イル] エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.44-1.80 (8H, m), 1.95-2.23 (5H, m), 2.29-2.86 (8H, m), 3.02-3.21 (3H, m), 3.31-3.74 (4H, m), 7.18-7.28 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z; 455 [M+H] ⁺
5 1 8		-Ms	7 - フルオロ - 1 - (5 - { [(3 S) - 1 - { [(3 R) - 1 - (メチルスルホニル) ピロリジン - 3 - イル] メチル } ピロリジン - 3 - イル] メチル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.55-1.77 (2H, m), 1.99-2.24 (2H, m), 2.36-2.80 (8H, m), 2.82 (3H, s), 3.01-3.13 (3H, m), 3.24-3.56 (4H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.56-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 491 [M+H] ⁺

【 0 4 5 8 】

実施例 5 1 9 ~ 5 2 8 の製造 :

【 化 1 9 1 】



(式中、H Xは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

実施例 2 4 2 の 4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 4 ' - ビピペリジン 2 塩酸塩の代わりに、対応する原料を用いることで、実施例 2 4 2 と同様の方法または実施例 2 4 2 における 2 N 水酸化ナトリウム水溶液の代わりにメチルアミン／メ

タノール溶液を用いる事により、下記表の化合物（実施例 5 1 9 ～ 5 2 8）を製造した。
（下記表中、塩酸塩は得られた化合物を塩化メチレンに溶解し、1 規定 塩酸／ジエチル
エーテル溶液で処理する事により得た。トリフルオロ酢酸塩については、得られた残渣を
逆相 H P L C にて分取精製することにより得た。）

【 0 4 5 9 】

【表 7 4 - 1】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
5 1 9	ⁱ Pr	H	H	2-ヒドロキシ-1-(4-{3-[3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル)エタノン	LC-MS, m/z; 453 [M+H] ⁺
5 2 0	ⁱ Pr	F	F	1-(4-{3-[6, 7-ジフルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.35-1.55 (6H, m), 1.55-1.87 (2H, m), 2.00-2.80 (7H, m), 2.90-3.15 (2H, m), 3.15-3.90 (7H, m), 4.00-4.37 (2H, m), 4.60-4.85 (1H, m), 6.90-7.30 (1H, m), 7.42-7.60 (1H, m). A signal due to OH was not observed. LC-MS, m/z; 489 [M+H] ⁺
5 2 1		H	F	1-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-1-エン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-ヒドロキシエタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.46-1.80 (2H, m), 2.08-2.70 (9H, m), 2.89-3.67 (8H, m), 3.81-3.95 (1H, m), 4.02-4.21 (2H, m), 4.41-4.77 (2H, m), 5.67 (1H, s), 6.00 (1H, s), 7.39-7.59 (2H, m), 7.95-8.04 (1H, m), 11.09-11.28 (1H, bs). LC-MS, m/z; 469 [M+H] ⁺
5 2 2		H	H	1-{4-[3-(3-tert-ブチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル}-2-ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.42-1.67 (11H, m), 1.82-2.26 (7H, m), 2.33-2.46 (2H, m), 2.53-2.82 (2H, m), 2.91-3.14 (4H, m), 3.57 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.17 (2H, s), 4.63 (1H, d, J = 13.8 Hz), 7.24-7.35 (1H, m), 7.53 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.4 Hz). LC-MS, m/z; 467 [M+H] ⁺
5 2 3		H	F	1-{4-[3-(3-シクロプロピル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル}-2-ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.07-1.18 (2H, m), 1.19-1.27 (2H, m), 1.40-1.58 (2H, m), 1.83-2.11 (4H, m), 2.13-2.47 (5H, m), 2.52-2.65 (1H, m), 2.67-2.80 (1H, m), 2.91-3.10 (4H, m), 3.50-3.75 (2H, m), 4.16 (2H, s), 4.55-4.69 (1H, m), 7.18-7.29 (2H, m), 7.55-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z; 469 [M+H] ⁺
5 2 4	ⁿ Pr	H	F	1-{4-[3-(7-フルオロ-3-プロピル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル}-2-ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.04 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.41-1.59 (2H, m), 1.81-1.95 (4H, m), 1.96-2.12 (2H, m), 2.14-2.26 (2H, m), 2.32-2.47 (2H, m), 2.53-2.65 (1H, m), 2.67-2.80 (1H, m), 2.92-3.11 (6H, m), 3.50-3.76 (2H, m), 4.16 (2H, s), 4.56-4.68 (1H, m), 7.19-7.30 (2H, m), 7.50-7.57 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
5 2 5	Me	H	F	1-{4-[3-(7-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル}-2-ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.40-1.59 (2H, m), 1.84-2.12 (4H, m), 2.15-2.26 (2H, m), 2.34-2.47 (2H, m), 2.53-2.80 (5H, m), 2.92-3.11 (4H, m), 3.50-3.74 (2H, m), 4.16 (2H, s), 4.56-4.68 (1H, m), 7.21-7.31 (2H, m), 7.48-7.53 (1H, m). LC-MS, m/z; 443 [M+H] ⁺

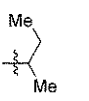
10

20

30

40

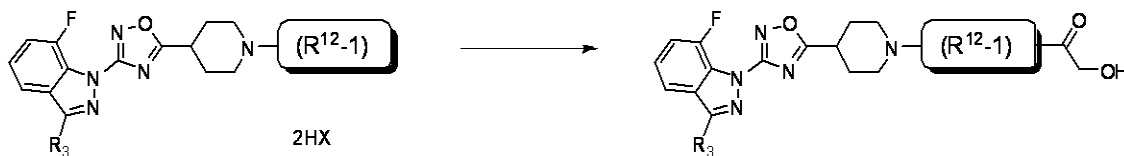
【表 7 4 - 2】

526		H	F	1-(4-{3-[7-fluoro-3-(2-methylpropyl)-1H-indazol-1-yl]-1,2,4-oxasiazol-5-yl}-1,4'-bipiperidin-1'-yl)-2-hydroxyethanone	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.00 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.41-1.59 (2H, m), 1.82-2.11 (4H, m), 2.14-2.32 (3H, m), 2.33-2.47 (2H, m), 2.53-2.81 (2H, m), 2.87-3.12 (6H, m), 3.50-3.76 (2H, m), 4.16 (2H, s), 4.57-4.68 (1H, m), 7.19-7.29 (2H, m), 7.49-7.55 (1H, m). LC-MS, m/z; 485 [M+H] ⁺
527		H	F	1-(4-{3-[3-(cyclopropyl)-7-fluoro-1H-indazol-1-yl]-1,2,4-oxasiazol-5-yl}-1,4'-bipiperidin-1'-yl)-2-hydroxyethanone	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.41-1.60 (2H, m), 1.85-2.29 (8H, m), 2.34-2.81 (8H, m), 2.91-3.14 (4H, m), 3.43-3.82 (2H, m), 3.91-4.05 (1H, m), 4.16 (2H, s), 4.57-4.69 (1H, m), 7.17-7.29 (2H, m), 7.49-7.56 (1H, m). LC-MS, m/z; 483 [M+H] ⁺
528		H	F	1-(4-{3-[3-(2-methylpropyl)-7-fluoro-1H-indazol-1-yl]-1,2,4-oxasiazol-5-yl}-1,4'-bipiperidin-1'-yl)-2-hydroxyethanone	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.42-1.57 (4H, m), 1.76-2.10 (6H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.33-2.44 (2H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.69-2.82 (2H, m), 2.93-3.10 (4H, m), 3.19-3.30 (1H, m), 3.51-3.71 (2H, m), 4.16 (2H, s), 4.58-4.67 (1H, m), 7.18-7.28 (2H, m), 7.55-7.60 (1H, m). LC-MS, m/z; 485 [M+H] ⁺

【0460】

実施例 529～538 の製造:

【化 192】

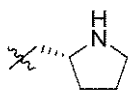
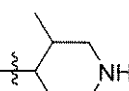


(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味し、(R¹²⁻¹)は下記表に示す環状アミン構造を意味する。ヒドロキシアセチル基の結合位置は(R¹²⁻¹)の環状アミン上の窒素原子である。)

実施例 242 の 4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1,4'-ビペリジン 2 塩酸塩の代わりに、対応する原料を用いることで、実施例 242 と同様の方法または実施例 242 における 2N 水酸化ナトリウム水溶液の代わりにメチルアミン/メタノール溶液を用いる事により、下記表の化合物(実施例 529～538)を製造した。(下記表中、塩酸塩は得られた化合物を塩化メチレンに溶解し、1 規定塩酸/ジエチルエーテル溶液で処理する事により得た。)

【0461】

【表 7 5 - 1】

実施例	R ³	(R ¹²⁻¹)	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
529	ⁱ Pr		1-(4-{(2R)-2-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピロリジン-1-イル}-2-ヒドロキシエタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.41 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.80-2.48 (7H, m), 3.04-4.12 (14H, m), 4.36-4.58 (1H, m), 7.34-7.55 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 7.7 Hz), 10.14-10.51 (1H, br m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
530	ⁱ Pr		1-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-3'-メチル-1,4'-ビペリジン-1'-イル)-2-ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.44-1.66 (2H, m), 1.51 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.79-1.89 (1H, m), 1.97-2.33 (7H, m), 2.55-3.16 (5H, m), 3.27-3.60 (2H, m), 3.61-3.70 (1H, m), 4.06-4.29 (2H, m), 4.48-4.73 (1H, m), 7.18-7.29 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 485 [M+H] ⁺

10

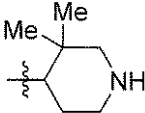
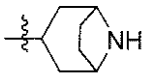
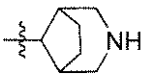
20

30

40

50

【表 7 5 - 2】

531	¹ P r		1 - (4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル} - 3', 3' - ジメチル - 1, 4' - ビペリジン - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.85-0.92 (3H, m), 0.97-1.06 (3H, m), 1.50 (6H, t, J = 3.6 Hz), 1.68-1.80 (2H, m), 1.90-2.43 (6H, m), 2.52-3.71 (9H, m), 4.04-4.80 (3H, m), 7.16-7.30 (2H, m), 7.55-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z; 499 [M+H] ⁺
532 および 533	¹ P r		1 - [(3 - エンド) - 3 - (4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル} - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 8 - イル] - 2 - ヒドロキシエタノン および 1 - [(3 - エキソ) - 3 - (4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル} - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 8 - イル] - 2 - ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.81-2.27 (14H, m), 2.33-2.41 (1H, m), 2.98-3.25 (3H, m), 3.42-3.58 (2H, m), 3.88-3.95 (1H, m), 4.11 (2H, dd, J = 28.7, 14.8 Hz), 4.62-4.70 (1H, m), 7.18-7.29 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z; 497 [M+H] ⁺ and ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.53-1.67 (2H, m), 1.67-2.08 (8H, m), 2.13-2.23 (2H, m), 2.26-2.37 (2H, m), 2.83-3.09 (4H, m), 3.42-3.58 (2H, m), 3.99-4.21 (3H, m), 4.75-4.82 (1H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z; 497 [M+H] ⁺
534	¹ P r		1 - [(8 - anti) - 8 - (4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル} - 1 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.42-1.59 (7H, m), 1.73-1.88 (2H, m), 1.99-2.37 (10H, m), 2.90 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.97-3.16 (3H, m), 3.26 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.41-3.59 (2H, m), 3.78 (1H, t, J = 4.3 Hz), 3.93-4.10 (2H, m), 4.18-4.29 (1H, m), 7.17-7.30 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 497 [M+H] ⁺
535 および 536	¹ P r		1 - [(9 - anti) - 9 - (4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル} - 1 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシエタノン および 1 - [(9 - syn) - 9 - (4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル} - 1 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.38-1.61 (9H, m), 1.89-2.28 (12H, m), 2.94-3.31 (5H, m), 3.42-3.62 (2H, m), 3.69-3.80 (1H, m), 4.08-4.29 (2H, m), 4.60-4.69 (1H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.57-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 511 [M+H] ⁺ And LC-MS, m/z; 511 [M+H] ⁺

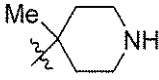
10

20

30

40

【表 7 5 - 3】

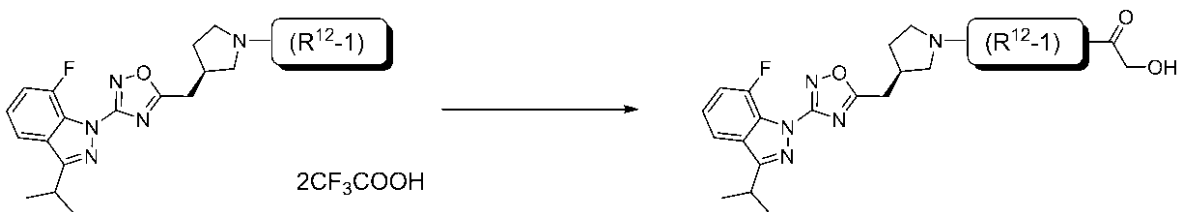
5 3 7	¹ P r		1 - (4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 ' - メチル - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル) - 2 - ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.96 (3H, s), 1.32-1.44 (2H, m), 1.47-1.58 (6H, m), 1.89-2.09 (4H, m), 2.13-2.37 (4H, m), 2.93-3.19 (4H, m), 3.22-3.55 (3H, m), 3.73 (1H, t, J = 4.2 Hz), 4.00-4.23 (3H, m), 7.17-7.30 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 485 [M+H] ⁺
5 3 8	E t		1 - { 4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 ' - メチル - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル } - 2 - ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.96 (3H, s), 1.30-1.51 (5H, m), 1.87-2.08 (4H, m), 2.11-2.37 (4H, m), 2.88-3.15 (6H, m), 3.19-3.41 (2H, m), 3.71 (1H, t, J = 4.2 Hz), 3.98-4.08 (1H, m), 4.10-4.21 (2H, m), 7.18-7.29 (2H, m), 7.48-7.54 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺

10

【 0 4 6 2 】

実施例 5 3 9 ~ 5 4 4 の製造 :

【 化 1 9 3 】



20

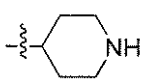
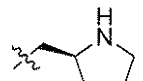
(式中、(R¹²⁻¹) は下記表に示す環状アミン構造を意味する。ヒドロキシアセチル基の結合位置は (R¹²⁻¹) の環状アミン上の窒素原子である。)

実施例 2 4 2 の 4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 4 ' - ビピペリジン 2 塩酸塩の代わりに、対応する原料を用いることで、実施例 2 4 2 と同様の方法または実施例 2 4 2 における 2 N 水酸化ナトリウム水溶液の代わりにメチルアミン/メタノール溶液を用いる方法により、下記表の化合物 (実施例 5 3 9 ~ 5 4 4) を製造した。

30

【 0 4 6 3 】

【表 7 6 - 1】

実施例	(R ¹²⁻¹)	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
5 3 9		1 - (4 - [(3 R) - 3 - ({ 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } メチル) ピロリジン - 1 - イル] - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.40-1.58 (8H, m), 1.59-1.74 (1H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 2.08-3.15 (11H, m), 3.40-3.56 (3H, m), 4.14 (2H, s), 4.20-4.38 (1H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.55-7.64 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
5 4 0		1 - [(2 S) - 2 - [[(3 R) - 3 - ({ 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } メチル) ピロリジン - 1 - イル] - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.59-1.79 (1H, m), 1.84-2.26 (5H, m), 2.46-3.56 (14H, m), 3.99-4.35 (2H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺

40

【表 7 6 - 2】

5 4 1		1 - [(2 R) - 2 - { [(3 R) - 3 - ({ 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル } ピロリジン - 1 - イル] メチル } ピロリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.56-1.73 (1H, m), 1.81-2.24 (5H, m), 2.32-3.38 (12H, m), 3.41-3.56 (2H, m), 3.99-4.35 (2H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
5 4 2		1 - (3 - { [(3 R) - 3 - ({ 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル } ピロリジン - 1 - イル] メチル } アゼチジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.57-1.75 (2H, m), 2.08-2.21 (1H, m), 2.38-2.92 (8H, m), 3.06 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.41-3.55 (1H, m), 3.67-3.79 (2H, m), 3.94 (2H, br s), 4.05-4.22 (2H, m), 7.20-7.29 (2H, m), 7.57-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 457 [M+H] ⁺
5 4 3		1 - [(3 S) - 3 - { [(3 R) - 3 - ({ 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル } ピロリジン - 1 - イル] メチル } ピロリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.53-1.82 (2H, m), 1.99-2.21 (2H, m), 2.32-2.85 (9H, m), 3.07 (2H, d, J = 7.1 Hz), 3.16-3.54 (4H, m), 3.63-3.80 (1H, m), 4.07 (2H, br s), 7.18-7.29 (2H, m), 7.56-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
5 4 4		1 - [(3 R) - 3 - { [(3 R) - 3 - ({ 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル } ピロリジン - 1 - イル] メチル } ピロリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.54-1.82 (2H, m), 1.99-2.22 (2H, m), 2.33-2.85 (9H, m), 3.00-3.11 (2H, m), 3.17-3.53 (4H, m), 3.62-3.81 (1H, m), 4.01-4.13 (2H, m), 7.19-7.29 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺

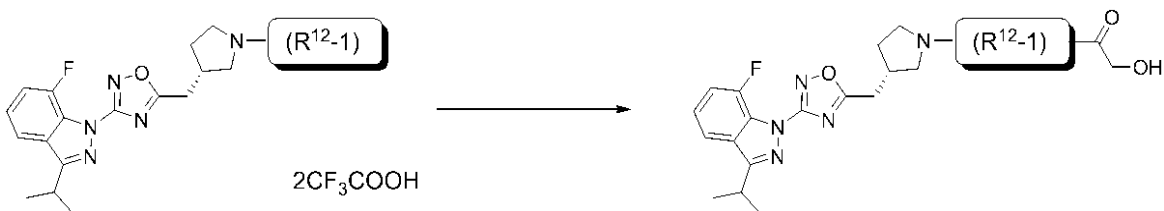
10

20

【 0 4 6 4 】

実施例 5 4 5 ~ 5 5 0 の製造：

【 化 1 9 4 】



30

(式中、(R^{1 2} - 1) は下記表に示す環状アミン構造を意味する。ヒドロキシアセチル基の結合位置は (R^{1 2} - 1) の環状アミン上の窒素原子である。)

実施例 2 4 2 の 4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1, 4' - ビピペリジン 2 塩酸塩の代わりに、対応する原料を用いることで、実施例 2 4 2 と同様の方法または実施例 2 4 2 における 2 N 水酸化ナトリウム水溶液の代わりにメチルアミン/メタノール溶液を用いる方法により、下記表の化合物 (実施例 5 3 9 ~ 5 5 0) を製造した。

40

【 0 4 6 5 】

【表 77】

実施例	(R ¹² -1)	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
545		1-〔4-〔(3S)-3-〔(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル〕ピロリジン-1-イル〕-2-ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.40-1.58 (8H, m), 1.59-1.74 (1H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 2.08-3.15 (11H, m), 3.40-3.56 (3H, m), 4.14 (2H, s), 4.20-4.38 (1H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.55-7.64 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
546		1-〔(2S)-2-〔(3S)-3-〔(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル〕ピロリジン-1-イル〕-2-ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.56-1.73 (1H, m), 1.81-2.24 (5H, m), 2.32-3.38 (12H, m), 3.41-3.56 (2H, m), 3.99-4.35 (2H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
547		1-〔(2R)-2-〔(3S)-3-〔(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル〕ピロリジン-1-イル〕-2-ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.59-1.79 (1H, m), 1.84-2.26 (5H, m), 2.46-3.56 (14H, m), 3.99-4.35 (2H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
548		1-〔(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル〕アゼチジン-1-イル〕-2-ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.57-1.75 (2H, m), 2.08-2.21 (1H, m), 2.38-2.92 (8H, m), 3.06 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.41-3.55 (1H, m), 3.67-3.79 (2H, m), 3.94 (2H, br s), 4.05-4.22 (2H, m), 7.20-7.29 (2H, m), 7.57-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 457 [M+H] ⁺
549		1-〔(3S)-3-〔(3S)-3-〔(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル〕ピロリジン-1-イル〕-2-ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.54-1.82 (2H, m), 1.99-2.22 (2H, m), 2.33-2.85 (9H, m), 3.00-3.11 (2H, m), 3.17-3.53 (4H, m), 3.62-3.81 (1H, m), 4.01-4.13 (2H, m), 7.19-7.29 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
550		1-〔(3R)-3-〔(3S)-3-〔(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル〕ピロリジン-1-イル〕-2-ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.53-1.82 (2H, m), 1.99-2.21 (2H, m), 2.32-2.85 (9H, m), 3.07 (2H, d, J = 7.1 Hz), 3.16-3.54 (4H, m), 3.63-3.80 (1H, m), 4.07 (2H, br s), 7.18-7.29 (2H, m), 7.56-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺

10

20

30

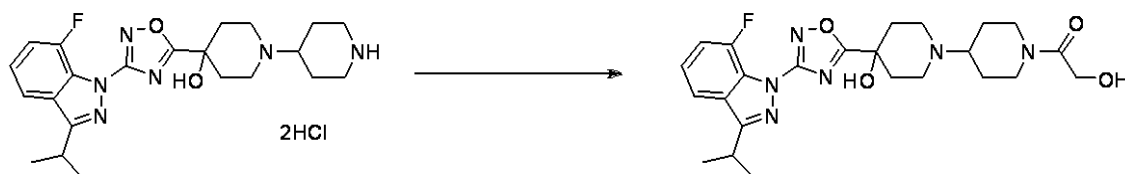
【0466】

実施例 551:

1-〔(4-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル〕-4-ヒドロキシ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル〕-2-ヒドロキシエタノンの製造:

40

【化195】



実施例 242 の 4-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル〕-1,4'-ビピペ

50

リジン 2 塩酸塩の代わりに、4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 4 - オール 2 塩酸塩を用いることで、実施例 2 4 2 における 2 N 水酸化ナトリウム水溶液の代わりにメチルアミン / メタノール溶液を用いて、実施例 2 4 2 と同様の方法により、標記化合物を製造した。

LC-MS, m/z; 487 [M+H]⁺

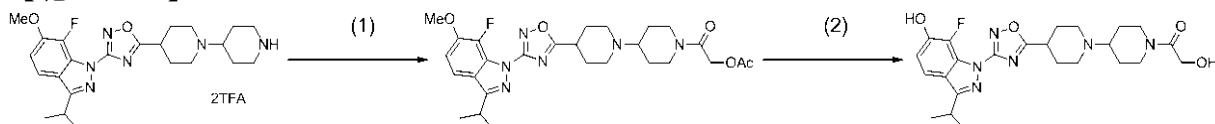
【 0 4 6 7 】

実施例 5 5 2 :

1 - (4 - { 3 - [7 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル) - 2 - ヒドロキシエタノンの製造 :

10

【化 1 9 6】



(1) 4 - { 3 - [7 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 4 ' - ビピペリジン ビス (トリフルオロ酢酸塩) (2 5 0 m g) 、ジクロロメタン (5 . 0 m l) 、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 . 0 m l) の混合物に氷冷下、アセトキシアセチルクロリド (6 0 μ l) を滴下し、30分撹拌した。溶液に飽和炭酸水素ナトリウムを加えた後、酢酸エチルにより抽出した。有機層を水洗、乾燥後、減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム ; H i - F l a s h ^{T M} 、展開溶媒 : クロロホルム : メタノール = 2 0 : 1) により精製し、酢酸 2 - (4 - { 3 - [7 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル) - 2 - オキソエチル (2 0 7 m g) を得た。

20

(2) 酢酸 2 - (4 - { 3 - [7 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル) - 2 - オキソエチル (1 6 2 m g) をジクロロメタン (1 5 m l) に溶解し、1 N B B r ₃ (ジクロロメタン溶液、3 . 5 9 m l) を加え、室温で終夜撹拌した。氷冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにより抽出した。有機層を乾燥後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム ; H i - F l a s h ^{T M} 、展開溶媒 : クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) により精製し、標記化合物 (1 1 2 m g) を得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39-1.59 (9H, m), 1.83-2.25 (6H, m), 2.32-2.48 (2H, m), 2.55-2.78 (2H, m), 2.91-3.08 (4H, m), 3.35-3.44 (1H, m), 3.56 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.16 (2H, s), 4.63 (1H, d, J = 13.0 Hz), 5.30 (1H, s), 6.99 (1H, dd, J = 8.6, 6.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.6, 0.7 Hz).

40

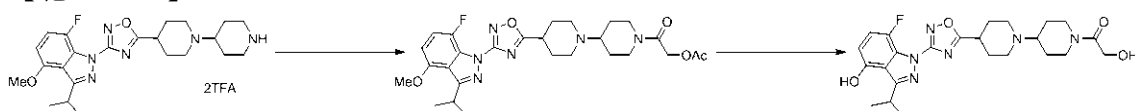
LC-MS, m/z; 487 [M+H]⁺

【 0 4 6 8 】

実施例 5 5 3 :

1 - (4 - { 3 - [7 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル) - 2 - ヒドロキシエタノンの製造 :

【化 1 9 7】



50

実施例 5 5 2 における 4- { 3- [7-フルオロ-6-メトキシ-3- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) エタノンの代わりに、4- { 3- [7-フルオロ-4-メトキシ-3- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) エタノンを用いることで、実施例 5 5 2 と同様の方法により、標記化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12-1.40 (9H, m), 1.59-1.77 (4H, m), 1.93-2.06 (2H, m), 2.16-2.33 (2H, m), 2.37-2.58 (1H, m), 2.72-2.90 (3H, m), 2.97-3.10 (1H, m), 3.46-3.68 (2H, m), 3.91-4.06 (2H, m), 4.21-4.44 (2H, m), 5.65-5.69 (1H, m), 6.49 (1H, d, J = 8.5, 2.8 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 11.4, 8.4 Hz).

LC-MS, m/z; 487 [M+H]⁺

【0469】

実施例 5 5 4 :

1- (4- { 3- [7-フルオロ-6-ヒドロキシ-3- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) エタノンの製造 :

【化198】



実施例 5 5 2 における中間体の代わりに、1- (4- { 3- [7-フルオロ-6-メトキシ-3- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) エタノンを用いることで、実施例 5 5 2 の (2) と同様の方法により、標記化合物を製造した。

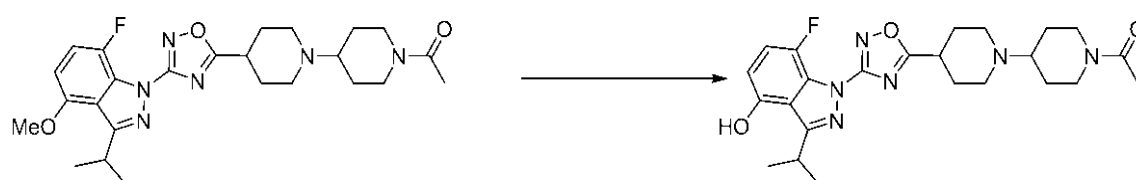
LC-MS, m/z; 471 [M+H]⁺

【0470】

実施例 5 5 5 :

1- (4- { 3- [7-フルオロ-4-ヒドロキシ-3- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) エタノンの製造 :

【化199】



実施例 5 5 2 における中間体の代わりに、1- (4- { 3- [7-フルオロ-4-メトキシ-3- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) エタノンを用いることで、実施例 5 5 2 の (2) と同様の方法により、標記化合物を製造した。

LC-MS, m/z; 471 [M+H]⁺

【0471】

実施例 5 5 6 :

エチル 4- { 3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1 H-インダゾール

10

20

30

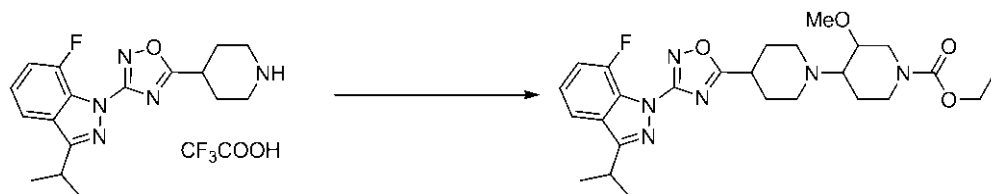
40

50

—1—イル]—1, 2, 4—オキサジアゾール—5—イル}—3'—メトキシ—1, 4'—ビペリジン—1'—カルボキシレート

の製造：

【化200】



10

実施例028における3-エチル—1—[5—(ピペリジン—4—イル)—1, 2, 4—オキサジアゾール—3—イル]—1H—インダゾール—トリフルオロ酢酸塩と(S)—(—)—1—tert—ブトキシカルボニル—2—ピロリジニルカルバルデヒドの代わりに、7-フルオロ—1—[5—(ピペリジン—4—イル)—1, 2, 4—オキサジアゾール—3—イル]—3—(プロパン—2—イル)—1H—インダゾール—トリフルオロ酢酸塩およびエチル 3-メトキシ—4-オキソピペリジン—1-カルボキシレートを用いて、チタネートライソプロポキシドを添加して実施例028と同様の方法により、標記化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.17-1.32 (3H, m), 1.50 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.57-1.71 (1H, m), 1.85-2.23 (4H, m), 2.31-3.21 (8H, m), 3.25-3.67 (6H, m), 3.97-4.61 (4H, m), 7.15-7.28 (2H, m), 7.53-7.61 (1H, m).

20

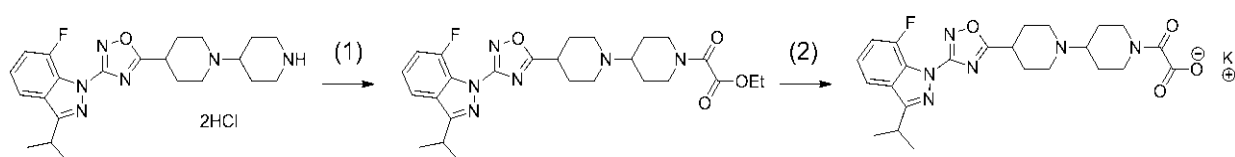
LC-MS, m/z; 515 [M+H]⁺

【0472】

実施例557：

(4—{3—[7-フルオロ—3—(プロパン—2—イル)—1H—インダゾール—1—イル]—1, 2, 4—オキサジアゾール—5—イル}—1, 4'—ビペリジン—1'—イル)(オキソ)酢酸カリウムの製造：

【化201】



30

(1) 4—{3—[7-フルオロ—3—(プロパン—2—イル)—1H—インダゾール—1—イル]—1, 2, 4—オキサジアゾール—5—イル}—1, 4'—ビペリジン—2塩酸塩(500mg)をジクロロメタン(5.0ml)に溶解し、氷冷後、ジイソプロピルエチルアミン(578μl)、エチルオキサリルクロリド(126μl)を加え、そのままの温度で30分間攪拌した。反応溶液をクロロホルムで希釈後、水で洗浄し、有機層を乾燥して溶媒を減圧留去した。

(2) 残渣をメタノール(5.0ml)に溶かし、水酸化カリウム(58mg)、水(1.0ml)を加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(カラム; Hi-FlashTM Octadecyl、展開溶媒: アセトニトリル: 水=1:1)により精製し、標記化合物(415mg)を得た。

40

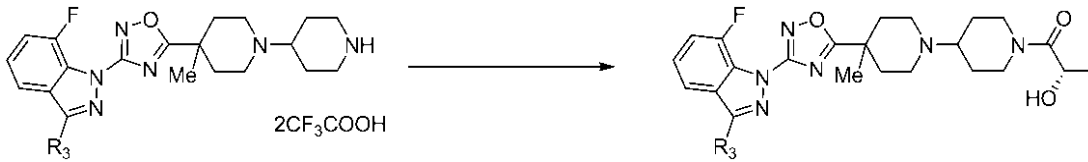
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.11-1.46 (8H, m), 1.61-1.88 (4H, m), 2.02-2.16 (2H, m), 2.29-2.60 (4H, m), 2.73-2.97 (3H, m), 3.07-3.21 (1H, m), 3.42-3.55 (1H, m), 3.68-3.80 (1H, m), 4.19-4.30 (1H, m), 7.30-7.49 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.7 Hz).

LC-MS, m/z; 485 [M+H]⁺

【0473】

実施例558～559の製造：

【化 2 0 2】



実施例 2 4 2 の 4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 4 ' - ビペリジン 2 塩酸塩とアセトキシアセチルクロライドの代わりに、対応する原料と (S) - (-) - 2 - アセトキシプロピオニルクロリドを用い、実施例 2 4 2 における 2 N 水酸化ナトリウム水溶液の代わりにメチルアミン / メタノール溶液を用いて、実施例 2 4 2 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 5 5 8 ~ 5 5 9) を製造した。

【 0 4 7 4 】

【表 7 8】

実施例	R ³	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
5 5 8	i P r	(2 S) - 1 - (4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 ' - メチル - 1 , 4 ' - ビペリジン - 1 ' - イル) - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.94 (3H, d, J = 5.5 Hz), 1.26-1.42 (5H, m), 1.48 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.85-2.07 (4H, m), 2.11-2.36 (4H, m), 2.90-3.09 (3H, m), 3.17-3.52 (4H, m), 3.89-4.13 (2H, m), 4.43 (1H, dd, J = 13.8, 7.1 Hz), 7.15-7.25 (2H, m), 7.54-7.59 (1H, m). LC-MS, m/z: 499 [M+H] ⁺
5 5 9 ¹⁾	E t	(2 S) - 1 - { 4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 ' - メチル - 1 , 4 ' - ビペリジン - 1 ' - イル } - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン 塩酸塩	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.15 (3H, s), 1.28-1.40 (6H, m), 1.80-2.03 (3H, m), 2.23-2.39 (4H, m), 2.60-2.76 (1H, m), 2.95-3.18 (4H, m), 3.23-3.41 (3H, m), 3.46-3.72 (3H, m), 3.96-4.11 (1H, m), 4.30-4.48 (2H, m), 7.29-7.49 (2H, m), 7.70-7.79 (1H, m), 10.08-10.39 (1H, m). LC-MS, m/z: 485 [M+H] ⁺

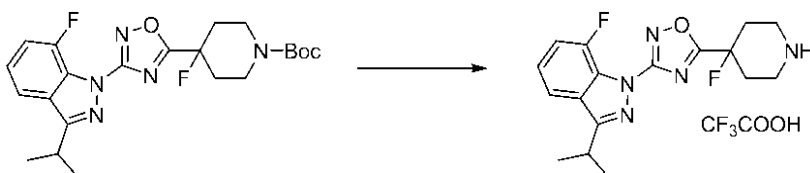
1) 得られた粗生成物を 1 N 塩酸 / ジエチルエーテル溶液で処理する事により得た。

【 0 4 7 5 】

実施例 5 6 0 :

7 - フルオロ - 1 - [5 - (4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール トリフルオロ酢酸塩の製造 :

【化 2 0 3】



実施例 0 0 1 における t e r t - ブチル 4 - [3 - (3 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート の代わりに、t e r t - ブチル 4 - フルオロ - 4 - (3 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いることで、実施例 0 0 1 と同様の方法により、標記化合物を製造した。

LC-MS, m/z; 348 [M+H]⁺

【 0 4 7 6 】

実施例 5 6 1 :

1 - (4 - フルオロ - 4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H -

10

20

30

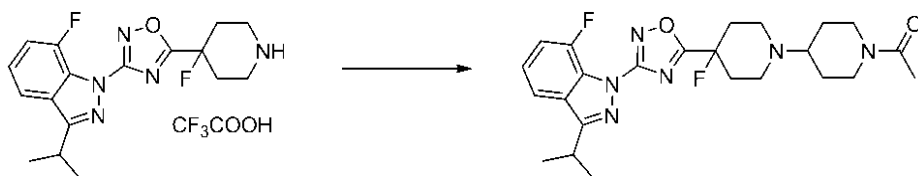
40

50

$$\frac{\text{インダゾール}-1\text{-イル}]-1, 2, 4\text{-オキサジアゾール}-5\text{-イル}\}-1, 4'\text{-ビ}$$

$$\text{ピペリジン}-1'\text{-イル}) \text{ エタノンの製造:}$$

【化 2 0 4】



実施例 028 における 3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と (S)-(-)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドの代わりに、7-フルオロ-1-[5-(4-フルオロピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩および 1-アセチルピペリジン-4-オンを用いて、実施例 028 と同様の方法により、標記化合物を製造した。

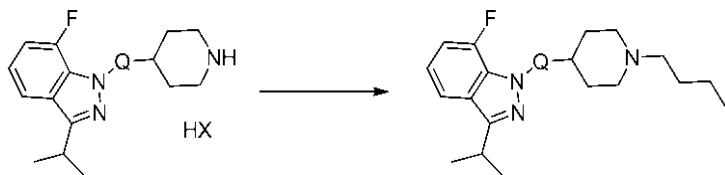
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.39-1.57 (8H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.28-2.45 (4H, m), 2.51-2.89 (6H, m), 3.00-3.13 (1H, m), 3.41-3.55 (1H, m), 3.88 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.67 (1H, d, J = 13.4 Hz), 7.19-7.30 (2H, m), 7.57-7.62 (1H, m).

LC-MS, m/z; 473 [M+H]⁺

【 0 4 7 7 】

実施例 562～565 の製造：

【化 2 0 5】

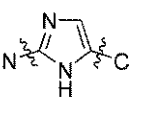
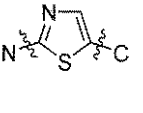
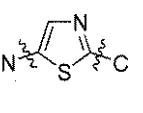
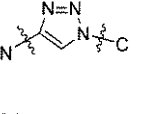


(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する。実施例565において、HXは存在しない。)

実施例 097 における 3-エチル-6-フルオロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩およびヨウ化エチルの代わりに対応する原料および臭化ブチルを用いて、実施例 097 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 562～565）を製造した。（下記表中、フリー体については、実施例 097 の塩化工程を除くことにより得た。）

【 0 4 7 8 】

【表 79】

実施例	Q	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
562		1-[(5-(1-ブチルピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール]	LC-MS, m/z; 384 [M+H] ⁺
563		1-[(5-(1-ブチルピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-イル)-7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール]	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.26-1.41 (2H, m), 1.43-1.58 (8H, m), 1.79-1.92 (2H, m), 1.97-2.13 (4H, m), 2.30-2.42 (2H, m), 2.76-2.90 (1H, m), 3.03 (2H, d, J = 11.6 Hz), 3.35-3.49 (1H, m), 7.15-7.24 (2H, m), 7.32-7.35 (1H, m), 7.49-7.57 (1H, m). LC-MS, m/z; 401 [M+H] ⁺
564		1-[(2-(1-ブチルピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-5-イル)-7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール]	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.28-1.65 (10H, m), 1.92-2.09 (2H, m), 2.17-2.36 (4H, m), 2.41-2.56 (2H, m), 3.00-3.20 (3H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 7.07-7.17 (2H, m), 7.51-7.58 (1H, m), 7.75-7.79 (1H, m). LC-MS, m/z; 401 [M+H] ⁺
565		1-[(1-(1-ブチルピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール]	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.26-1.59 (10H, m), 2.04-2.46 (8H, m), 3.03-3.17 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 4.51-4.63 (1H, m), 7.05-7.16 (2H, m), 7.53-7.59 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 1.5 Hz). LC-MS, m/z; 385 [M+H] ⁺

10

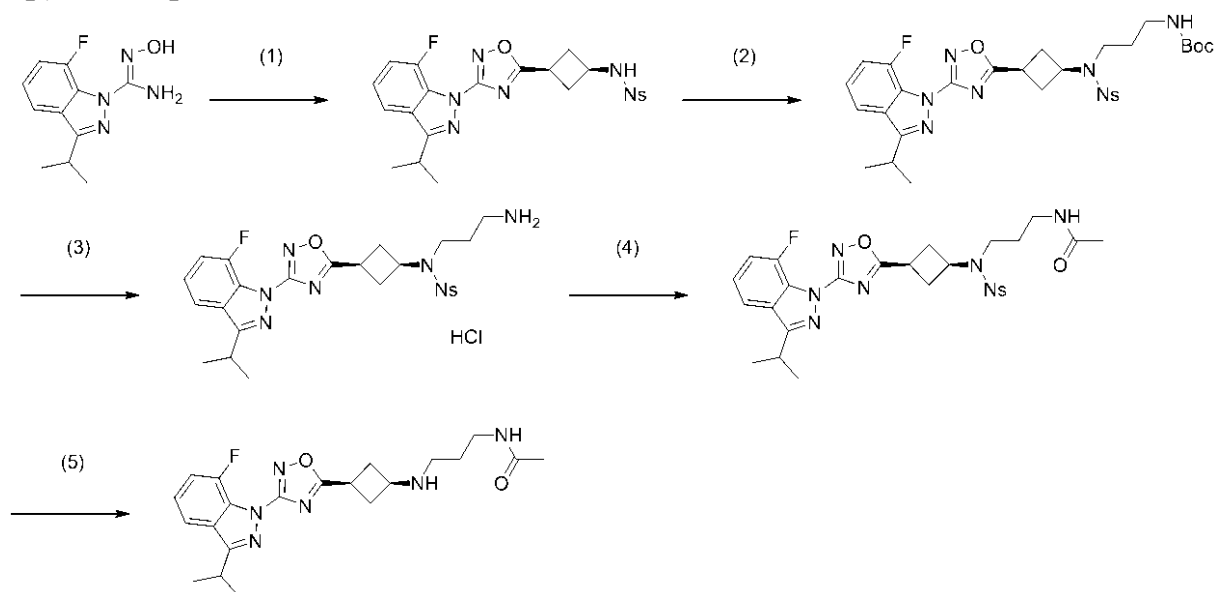
20

【0479】

実施例 566:

N-〔3-〔(シス-3-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル〕シクロブチル)アミノ〕プロピル〕アセトアミドの製造:

【化 206】



30

40

(1) 参考例 060 における 3-エチル-6-フルオロ-N-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドおよび 3-オキソシクロブタンカルボン酸の代わりに、7-フルオロ-N'-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドおよびシス-3-〔(2-ニトロフェニル)スルホニル

50

〕アミノ}シクロブタンカルボン酸を用いて、参考例060と同様の方法により、N-(シス-3-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}シクロブチル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミドを製造した。

(2) N-(シス-3-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}シクロブチル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(200mg)、3-(tertブトキシカルボニルアミノ)-1-プロパノール(210mg)およびトリブチルホスフィン(0.3ml)のTHF(1ml)溶液にアゾジカルボン酸ジエチル(0.2ml)を滴下し60度で5時間攪拌した。反応液に水2mlを加え酢酸エチル(2ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、tertブチル(3-{(シス-3-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}シクロブチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}プロピル)カルバメート(170mg)を得た。

LC-MS, m/z; 658 [M+H]⁺

(3) tertブチル(3-{(シス-3-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}シクロブチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}プロピル)カルバメート(170mg)に4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液(3ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮してN-(3-アミノプロピル)-N-(シス-3-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}シクロブチル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド塩酸塩を定量的に得た。

LC-MS, m/z; 558 [M+H]⁺

(4) N-(3-アミノプロピル)-N-(シス-3-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}シクロブチル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド塩酸塩(60mg)およびトリエチルアミン(30μl)のジクロロメタン(1ml)溶液に塩化アセチル(9μl)を加え室温で1時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製してN-(3-{(シス-3-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}シクロブチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}プロピル)アセトアミド(56mg)を得た。

(5) N-(3-{(シス-3-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}シクロブチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}プロピル)アセトアミド(56mg)および炭酸セシウム(120mg)のアセトニトリル(1ml)溶液にチオグリコール酸(34μl)を加え60度で4時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチル(1ml×3)で抽出した。有機層を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、標記化合物(12mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.63-1.75 (2H, m), 1.97 (3H, s), 2.24-2.39 (2H, m), 2.69 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.78-2.90 (2H, m), 3.27-3.59 (6H, m), 6.33-6.46 (1H, m), 7.18-7.28 (2H, m), 7.56-7.63 (1H, m).

LC-MS, m/z; 415 [M+H]⁺

【0480】

実施例028における3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾールトリフルオロ酢酸塩と(S)-(-)-1-tertブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドの代わりに、対応する原料化合物および1-アセチルピペリジン-4-オンを用いて、実施例028と同

10

20

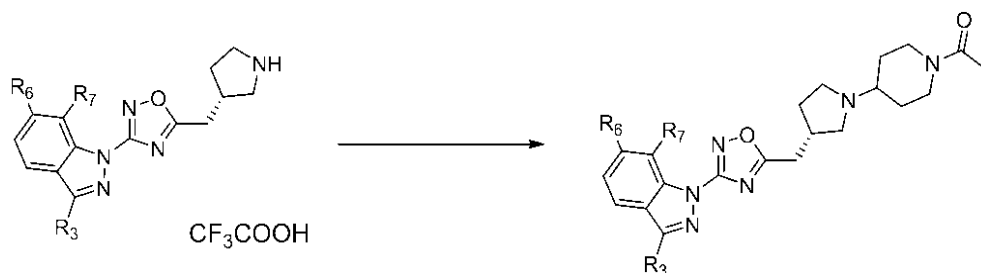
30

40

50

様の方法により、下記表の化合物（実施例 567～568）を製造した。

【化 2 0 7】



10

【表 8 0】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
567 ¹⁾	Et	H	F	1- {4- [(3S) -3- { [3- (3-エチル-7- フルオロ-1H-インダゾ ル-1-イル) -1, 2, 4- オキサジアゾール-5-イ ル] メチル} ピロリジ ン-1-イル] ピペリジ ン-1-イル} エタノ ン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.34-1.54 (5H, m), 1.59-1.72 (1H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.03-2.33 (5H, m), 2.41-2.52 (1H, m), 2.57-2.97 (5H, m), 3.01-3.16 (5H, m), 3.70-3.81 (1H, m), 4.32-4.44 (1H, m), 7.19-7.31 (2H, m), 7.50-7.57 (1H, m). LC-MS, m/z: 441 [M+H] ⁺
568 ¹⁾	iPr	F	H	1- {4- [(3S) -3- ({3- [6-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イ ル] -1, 2, 4-オキサジ アゾール-5-イル} メチ ル) ピロリジン-1-イ ル] ピペリジン-1-イ ル} エタノ ン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.34-1.56 (8H, m), 1.58-1.73 (1H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.05-2.51 (6H, m), 2.60-2.96 (5H, m), 3.04-3.16 (3H, m), 3.41-3.54 (1H, m), 3.77 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.38 (1H, d, J = 13.4 Hz), 7.07 (1H, td, J = 8.8, 2.3 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.8, 5.0 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 9.4, 2.2 Hz). LC-MS, m/z: 455 [M+H] ⁺

20

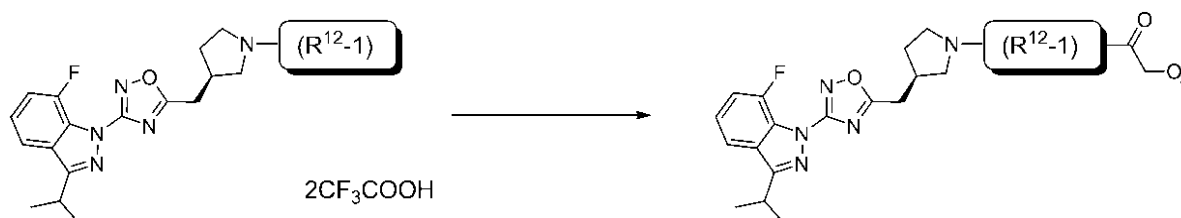
1) 反応にチタンテトライソプロポキシドを添加

【 0 4 8 1 】

実施例 569 ~ 572 の製造：

実施例 168 の 3-エチル-1-(5-{1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および 2-メトキシアセチルクロリドを用いることで、実施例 168 と同様の方法により、下記表の化合物(実施例 569~572)を製造した。

【化 2 0 8】



40

(式中、 $(R^{12}-1)$ は下記表に示す環状アミン構造を意味する。メトキシアセチル基の結合位置は $(R^{12}-1)$ の環状アミン上の窒素原子である。下記表中、フリー体については、実施例168の塩化工程を除くことにより得た。)

【表 8 1】

実施例	(R ¹²⁻¹)	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
569		1-〔4-〔(3R)-3-〔(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ピロリジン-1-イル〕ピペリジン-1-イル〕-2-メトキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.38-1.56 (8H, m), 1.59-1.73 (1H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 2.09-2.34 (2H, m), 2.41-2.52 (1H, m), 2.59-2.95 (5H, m), 3.00-3.14 (3H, m), 3.39-3.55 (4H, m), 3.83 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.01-4.18 (2H, m), 4.36 (1H, d, J = 11.4 Hz), 7.18-7.28 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z; 485 [M+H] ⁺
570		1-(3-〔[(3R)-3-〔(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ピロリジン-1-イル〕メチル〕アゼチジン-1-イル)-2-メトキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.56-1.70 (1H, m), 2.07-2.22 (1H, m), 2.36-2.87 (8H, m), 3.06 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.33-3.56 (4H, m), 3.70 (1H, dd, J = 9.9, 5.1 Hz), 3.85-3.99 (3H, m), 4.08-4.19 (1H, m), 4.25-4.36 (1H, m), 7.19-7.29 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺
571		1-〔(3S)-3-〔[(3R)-3-〔(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ピロリジン-1-イル〕メチル〕ピロリジン-1-イル〕-2-メトキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.44-1.79 (8H, m), 1.93-2.87 (10H, m), 3.02-3.22 (3H, m), 3.35-3.78 (7H, m), 4.03 (2H, s), 7.18-7.29 (2H, m), 7.57-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 485 [M+H] ⁺
572		1-〔(3R)-3-〔[(3R)-3-〔(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ピロリジン-1-イル〕メチル〕ピロリジン-1-イル〕-2-メトキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.46-1.79 (8H, m), 2.05-2.21 (2H, m), 2.28-2.83 (8H, m), 3.03-3.20 (3H, m), 3.35-3.78 (7H, m), 3.99-4.04 (2H, m), 7.19-7.29 (2H, m), 7.57-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z; 485 [M+H] ⁺

10

20

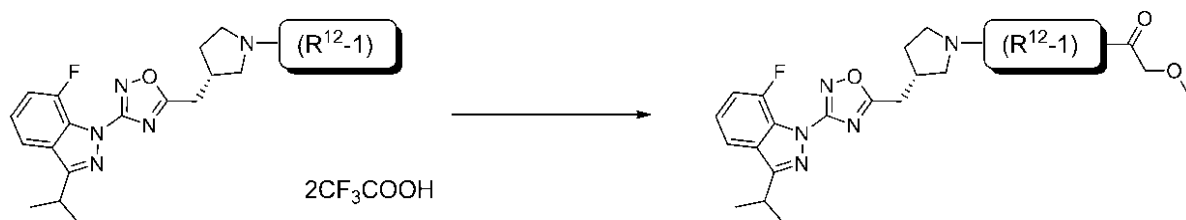
【0482】

実施例 573～576 の製造：

実施例 168 の 3-エチル-1-(5-{1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および 2-メトキシアセチルクロリドを用いることで、実施例 168 と同様の方法により、下記表の化合物(実施例 573～576)を製造した。

30

【化 209】



40

(式中、(R¹²⁻¹)は下記表に示す環状アミン構造を意味する。メトキシアセチル基の結合位置は(R¹²⁻¹)の環状アミン上の窒素原子である。下記表中、フリー体については、実施例 168 の塩化工程を除くことにより得た。)

【表 8 2】

実施例	(R ¹² -1)	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
573		1-〔4-〔(3S)-3-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕メチル〕ピロリジン-1-イル〕ピペリジン-1-イル〕-2-メトキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.38-1.56 (8H, m), 1.59-1.73 (1H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 2.09-2.34 (2H, m), 2.41-2.52 (1H, m), 2.59-2.95 (5H, m), 3.00-3.14 (3H, m), 3.39-3.55 (4H, m), 3.83 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.01-4.18 (2H, m), 4.36 (1H, d, J = 11.4 Hz), 7.18-7.28 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z: 485 [M+H] ⁺
574		1-(3-{[(3S)-3-{3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕メチル〕ピロリジン-1-イル〕メチル〕アゼチジン-1-イル)-2-メトキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.56-1.70 (1H, m), 2.07-2.22 (1H, m), 2.36-2.87 (8H, m), 3.06 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.33-3.56 (4H, m), 3.70 (1H, dd, J = 9.9, 5.1 Hz), 3.85-3.99 (3H, m), 4.08-4.19 (1H, m), 4.25-4.36 (1H, m), 7.19-7.29 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z: 471 [M+H] ⁺
575		1-〔(3S)-3-〔[(3S)-3-{3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕メチル〕ピロリジン-1-イル〕メチル〕ピロリジン-1-イル〕-2-メトキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.46-1.79 (8H, m), 2.05-2.21 (2H, m), 2.28-2.83 (8H, m), 3.03-3.20 (3H, m), 3.35-3.78 (7H, m), 3.99-4.04 (2H, m), 7.19-7.29 (2H, m), 7.57-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z: 485 [M+H] ⁺
576		1-〔(3R)-3-〔[(3S)-3-{3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕メチル〕ピロリジン-1-イル〕メチル〕ピロリジン-1-イル〕-2-メトキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.44-1.79 (8H, m), 1.93-2.87 (10H, m), 3.02-3.22 (3H, m), 3.35-3.78 (7H, m), 4.03 (2H, s), 7.18-7.29 (2H, m), 7.57-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z: 485 [M+H] ⁺

10

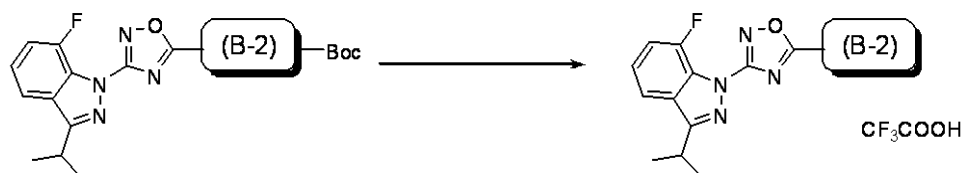
20

【0483】

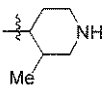
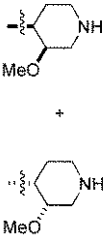
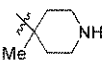
実施例001におけるtert-ブチル 4-〔3-〔3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレートの代わりに、対応する原料化合物（参考例147-149に記載）を用いて、実施例001と同様の方法により、下記表の化合物（実施例577～579）を製造した。

30

【化210】



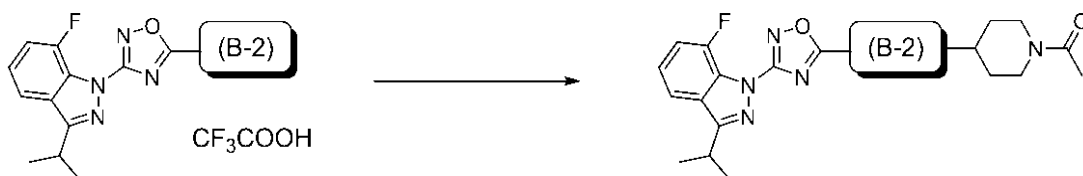
【表 8 3】

実施例	(B-2)	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
5 7 7		7-フルオロ-1-〔5-(3-メチルピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 344 [M+H] ⁺
5 7 8		7-フルオロ-1-〔5-〔(3S, 4S)-3-メトキシピペリジン-4-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩 および 7-フルオロ-1-〔5-〔(3R, 4R)-3-メトキシピペリジン-4-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 360 [M+H] ⁺ ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.48 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.31-2.75 (2H, m), 3.12-3.56 (7H, m), 3.61-3.84 (2H, m), 4.24 (1H, s), 7.18-7.29 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.7 Hz), 9.46-9.95 (1H, m).
5 7 9		7-フルオロ-1-〔5-(4-メチルピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩	LC-MS, m/z; 344 [M+H] ⁺

【0 4 8 4】

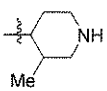
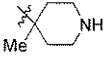
実施例 0 2 8 における 3-エチル-1-〔5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と (S)-(-)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドの代わりに、対応する原料化合物および1-アセチルピペリジン-4-オンを用いて、実施例 0 2 8 と同様の方法により、下記表の化合物 (参考例 5 8 0 ~ 5 8 1) を製造した。

【化 2 1 1】



(式中、(B-2) は下記表に示す環状アミン構造を意味する。N-アセチルピペリジンの結合位置は (B-2) の環状アミン上の窒素原子である)

【表 8 4】

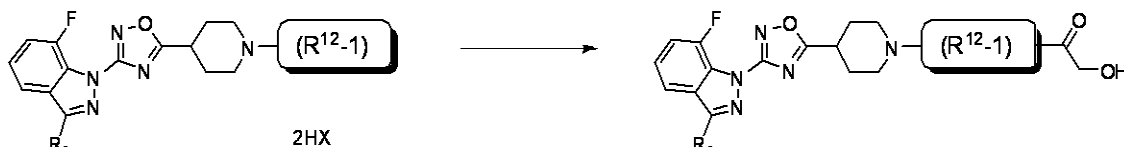
実施例	(B-2)	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
5 8 0 ¹⁾		1-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-3-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) エタノン	LC-MS, m/z; 469 [M+H] ⁺
5 8 1 ¹⁾		1-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34-1.57 (11H, m), 1.75-1.91 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.35-2.59 (6H, m), 2.74-2.87 (2H, m), 2.95-3.09 (1H, m), 3.42-3.55 (1H, m), 3.84 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.63 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.16-7.28 (2H, m), 7.56-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z; 469 [M+H] ⁺

1) 反応にチタンテトライソプロポキシドを添加

【0 4 8 5】

実施例 5 8 2 ~ 5 8 4 の製造：

【化 2 1 2】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味し、(R¹²⁻¹)は下記表に示す環状アミン構造を意味する。ヒドロキシアセチル基の結合位置は(R¹²⁻¹)の環状アミン上の窒素原子である。)

実施例 2 4 2 の 4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 4 ' - ビペリジン 2 塩酸塩の代わりに、対応する原料を用いることで、実施例 2 4 2 と同様の方法または実施例 2 4 2 における 2 N 水酸化ナトリウム水溶液の代わりにメチルアミン／メタノール溶液を用いる事により、下記表の化合物（実施例 5 8 2 ～ 5 8 4）を製造した。（下記表中、塩酸塩は得られた化合物を塩化メチレンに溶解し、1 規定 塩酸／ジエチルエーテル溶液で処理する事により得た。）

【表 8 5】

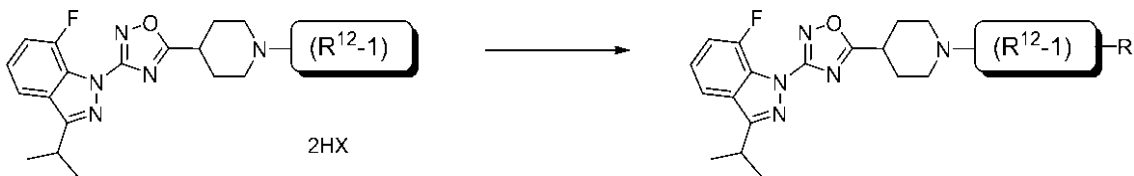
実施例	R ³	(R ¹²⁻¹)	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
5 8 2	Et		1 - [(3 S) - 3 - ({ 4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.50-1.85 (2H, m), 1.96-2.62 (10H, m), 2.83-3.13 (3H, m), 3.08 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.18-3.57 (3H, m), 3.63-3.80 (1H, m), 4.02-4.13 (2H, m), 7.20-7.31 (2H, m), 7.50-7.57 (1H, m). LC-MS, m/z; 457 [M+H] ⁺
5 8 3	Et		1 - [(2 S) - 2 - ({ 4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.44 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.80-2.40 (11.3H, m, rotamer), 2.61-2.69 (0.7H, m, rotamer), 2.80-3.29 (6H, m), 3.29-3.38 (0.7H, m, rotamer), 3.45-3.55 (1H, m), 3.60-3.70 (0.3H, m, rotamer), 3.81-3.90 (0.3H, m, rotamer), 4.00-4.11 (1.4H, m, rotamer), 4.12-4.38 (1.3H, m, rotamer), 7.18-7.30 (2H, m), 7.48-7.56 (1H, m). LC-MS, m/z; 457 [M+H] ⁺
5 8 4	iPr		1 - [(3 S , 4 S) - 4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 3 - メトキシ - 1 , 4 ' - ビペリジン - 1 ' - イル] - 2 - ヒドロキシエタノン 塩酸塩 および 1 - [(3 R , 4 R) - 4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 3 - メトキシ - 1 , 4 ' - ビペリジン - 1 ' - イル] - 2 - ヒドロキシエタノン 塩酸塩	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.08-1.23 (2H, m), 1.47 (6H, d, J = 5.9 Hz), 1.60-1.94 (2H, m), 2.07-2.35 (2H, m), 2.38-2.72 (2H, m), 2.72-2.87 (1H, m), 3.08-3.53 (7H, m), 3.56-3.76 (3H, m), 3.84-4.07 (2H, m), 4.14-4.50 (2H, m), 4.63-4.77 (1H, m), 7.26-7.40 (2H, m), 7.67-7.80 (1H, m). LC-MS, m/z; 501 [M+H] ⁺

【 0 4 8 6 】

実施例 5 8 5 ～ 5 8 9 の製造：

実施例 1 6 8 の 3 - エチル - 1 - (5 - { 1 - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 H - インダゾール ビス (トリフルオロ酢酸塩) とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および酸クロリド (R - C l) もしくは無水酢酸を用いることで、実施例 1 6 8 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 5 8 5 ～ 5 8 9）を製造した。

【化 2 1 3】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味し、(R¹²⁻¹)は下記表に示す環状アミン構造を意味し、Rは下記表中の構造を意味する。Rの結合位置は(R¹²⁻¹)の環状アミン上の窒素原子である。下記表中、フリー体については、実施例168の塩化工程を除くことにより得た。)

【表 8 6】

実施例	(R ¹²⁻¹)	R	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
585		-Ms	7-フルオロ-1-〔5-〔1-〔〔(3S)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル〕メチル〕ピペリジン-4-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.63-1.77 (1H, m), 1.96-2.26 (7H, m), 2.29-2.43 (2H, m), 2.43-2.58 (1H, m), 2.84 (3H, s), 2.86-3.13 (4H, m), 3.28-3.38 (1H, m), 3.39-3.53 (3H, m), 7.18-7.28 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z: 491 [M+H] ⁺
586		-Ms	7-フルオロ-1-〔5-〔1-〔〔(3R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル〕メチル〕ピペリジン-4-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.63-1.77 (1H, m), 1.96-2.26 (7H, m), 2.29-2.43 (2H, m), 2.43-2.58 (1H, m), 2.84 (3H, s), 2.86-3.13 (4H, m), 3.28-3.38 (1H, m), 3.39-3.53 (3H, m), 7.18-7.28 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z: 491 [M+H] ⁺
587		-Ac	1-(4-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-3'-メチル-1, 4'-ビペリジン-1'-イル)エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.88-0.97 (3H, m), 1.50 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.73-1.89 (2H, m), 1.98-2.30 (11H, m), 2.40-2.65 (1H, m), 2.96-3.21 (4H, m), 3.41-3.56 (1H, m), 3.62-3.92 (1H, m), 4.51-4.78 (1H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.56-7.64 (1H, m). LC-MS, m/z: 469 [M+H] ⁺
588			1-(4-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-3'-メチル-1, 4'-ビペリジン-1'-イル)-2-メトキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.84-0.99 (3H, m), 1.50 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.75-1.88 (2H, m), 1.93-2.30 (7H, m), 2.42-2.74 (1H, m), 2.87-3.22 (4H, m), 3.38-3.57 (5H, m), 3.67-4.01 (1H, m), 4.04-4.28 (2H, m), 4.45-4.77 (1H, m), 7.18-7.32 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m). LC-MS, m/z: 499 [M+H] ⁺
589		-Ms	4-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-3'-メチル-1-(メチルスルホニル)-1, 4'-ビペリジン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.04 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.40-1.76 (8H, m), 1.79-1.91 (1H, m), 1.96-2.30 (8H, m), 2.50-2.88 (5H, m), 2.97-3.17 (2H, m), 3.39-3.54 (1H, m), 3.56-3.71 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 7.15-7.26 (2H, m), 7.54-7.61 (1H, m). LC-MS, m/z: 505 [M+H] ⁺

【0487】

実施例590～610の製造：

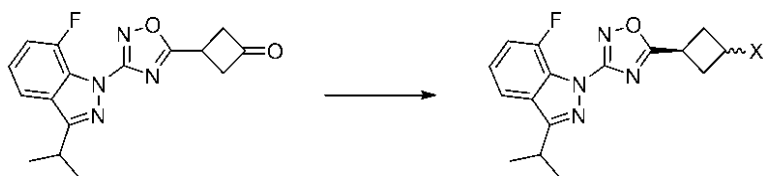
10

20

30

40

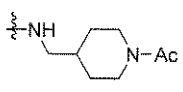
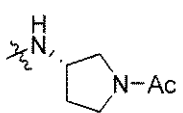
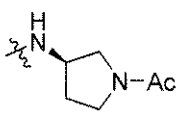
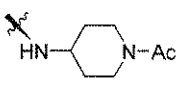
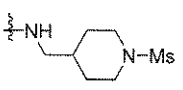
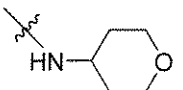
【化 2 1 4】



(式中、Xは下記表中の構造を意味する)

実施例 272 の 4- [3- (3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロヘキサノンおよびモルホリンの代わりに、3- {3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} シクロブタノンおよび対応するアミンを用いることで、実施例 272 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 590 ~ 610) を製造した。

【表 87-1】

実施例	X	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
590		1-(4-((S)-3-(3-(7-fluoro-3-(propan-2-yl)-1H-indazol-1-yl)-2,4-oxasazepan-5-yl)shiklopropyl)amino)ethyl)pyrrolidine-1-yl)エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.99-1.23 (2H, m), 1.47 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.56-1.89 (3H, m), 2.06 (3H, s), 2.20-2.33 (2H, m), 2.40-2.59 (3H, m), 2.69-2.88 (2H, m), 2.94-3.10 (1H, m), 3.28-3.55 (3H, m), 3.79 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.60 (1H, d, J = 13.9 Hz), 7.14-7.26 (2H, m), 7.52-7.60 (1H, m). LC-MS, m/z; 455 [M+H] ⁺
591		1-((3S)-3-(3-(3-(7-fluoro-3-(propan-2-yl)-1H-indazol-1-yl)-2,4-oxasazepan-5-yl)shiklopropyl)amino)pyrrolidine-1-yl)エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.47 (6H, dd, J = 7.1, 0.8 Hz), 1.65-2.21 (6H, m), 2.27-2.50 (2H, m), 2.78-2.93 (2H, m), 3.16-3.71 (7H, m), 7.16-7.26 (2H, m), 7.53-7.59 (1H, m). LC-MS, m/z; 427 [M+H] ⁺
592		1-((3R)-3-(3-(3-(7-fluoro-3-(propan-2-yl)-1H-indazol-1-yl)-2,4-oxasazepan-5-yl)shiklopropyl)amino)pyrrolidine-1-yl)エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.47 (6H, dd, J = 7.1, 0.8 Hz), 1.65-2.21 (6H, m), 2.27-2.50 (2H, m), 2.78-2.93 (2H, m), 3.16-3.71 (7H, m), 7.16-7.26 (2H, m), 7.53-7.59 (1H, m). LC-MS, m/z; 427 [M+H] ⁺
593		1-(4-((S)-3-(3-(7-fluoro-3-(propan-2-yl)-1H-indazol-1-yl)-2,4-oxasazepan-5-yl)shiklopropyl)amino)ethyl)pyrrolidine-1-yl)エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.18-1.36 (2H, m), 1.46 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.77-1.92 (2H, m), 2.04-2.07 (3H, m), 2.22-2.37 (2H, m), 2.63-2.91 (4H, m), 3.00-3.15 (1H, m), 3.37-3.55 (3H, m), 3.77 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.43 (1H, d, J = 13.4 Hz), 7.14-7.26 (2H, m), 7.54-7.59 (1H, m). LC-MS, m/z; 441 [M+H] ⁺
594		シス-3-(3-(3-(7-fluoro-3-(propan-2-yl)-1H-indazol-1-yl)-2,4-oxasazepan-5-yl)shiklopropyl)amino)pyrrolidine-1-yl)acetamide	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.16-1.21 (1H, m), 1.30 (2H, ddd, J = 25.1, 12.6, 4.6 Hz), 1.43-1.59 (7H, m), 1.66-1.93 (3H, m), 2.20-2.35 (1H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.62 (2H, td, J = 11.9, 2.4 Hz), 2.71-2.88 (4H, m), 3.27-3.54 (3H, m), 3.80 (2H, d, J = 11.7 Hz), 7.15-7.26 (2H, m), 7.54-7.60 (1H, m). LC-MS, m/z; 491 [M+H] ⁺
595		N-(3-(3-(3-(7-fluoro-3-(propan-2-yl)-1H-indazol-1-yl)-2,4-oxasazepan-5-yl)shiklopropyl)tetrahydro-2H-pyran-4-amine	LC-MS, m/z; 400 [M+H] ⁺

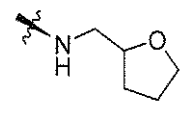
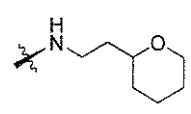
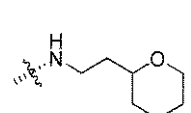
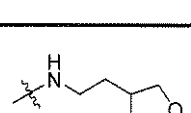
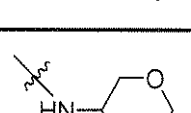
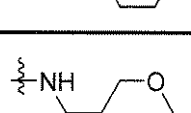
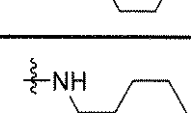
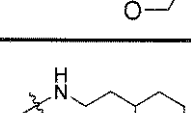
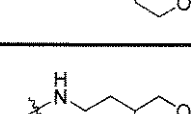
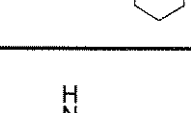
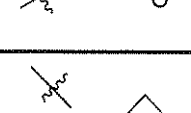
10

20

30

40

【表 87-2】

596		シス-3-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)シクロブタンアミン	LC-MS, m/z; 400 [M+H] ⁺
597		シス-3-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-N-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル]シクロブタンアミン	LC-MS, m/z; 428 [M+H] ⁺
598		トランス-3-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-N-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル]シクロブタンアミン	LC-MS, m/z; 428 [M+H] ⁺
599		3-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-N-[2-(テトラヒドロフラン-3-イル)エチル]シクロブタンアミン	LC-MS, m/z; 414 [M+H] ⁺
600		N-(3-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕シクロブチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン	LC-MS, m/z; 400 [M+H] ⁺
601		3-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルメチル)シクロブタンアミン	LC-MS, m/z; 414 [M+H] ⁺
602		3-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)シクロブタンアミン	LC-MS, m/z; 414 [M+H] ⁺
603		3-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-N-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]シクロブタンアミン	LC-MS, m/z; 450 [M+Na] ⁺
604		3-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-N-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エチル]シクロブタンアミン	LC-MS, m/z; 450 [M+Na] ⁺
605		3-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-N-(2-メトキシエチル)シクロブタンアミン	LC-MS, m/z; 374 [M+H] ⁺
606		N-(3-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕シクロブチル)オキセタン-3-アミン	LC-MS, m/z; 394 [M+Na] ⁺

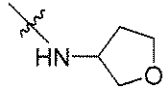
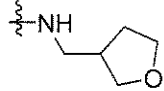
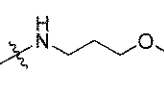
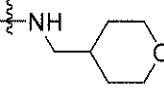
10

20

30

40

【表 87-3】

607		N-(3-((3-(7-fluoro-3-(propan-2-yl)-1H-indazol-1-yl)-1,2,4-oxasiazol-5-yl)cyclopropyl)tetrahydrofuran-3-yl)アミン	LC-MS, m/z; 386 [M+H] ⁺
608		3-((3-(7-fluoro-3-(propan-2-yl)-1H-indazol-1-yl)-1,2,4-oxasiazol-5-yl)cyclopropyl)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)methyl)シクロブタンアミン	LC-MS, m/z; 400 [M+H] ⁺
609		3-((3-(7-fluoro-3-(propan-2-yl)-1H-indazol-1-yl)-1,2,4-oxasiazol-5-yl)cyclopropyl)-N-(3-methoxypropyl)シクロブタンアミン	LC-MS, m/z; 388 [M+H] ⁺
610		3-((3-(7-fluoro-3-(propan-2-yl)-1H-indazol-1-yl)-1,2,4-oxasiazol-5-yl)cyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)シクロブタンアミン	LC-MS, m/z; 414 [M+H] ⁺

10

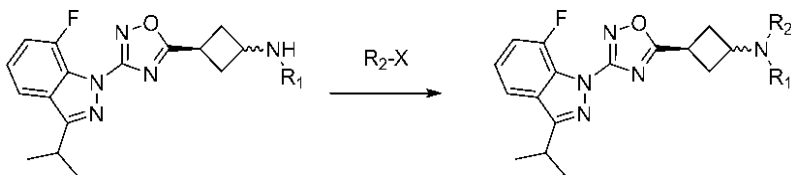
【0488】

実施例 611～615 の製造：

実施例 097 における 3-エチル-6-フルオロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩およびヨウ化エチルの代わりに、対応する原料（実施例 595、596、610 に記載）および R₂-X を用いて、実施例 097 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 611～615）を製造した。

20

【化 215】



30

（式中、R₂-X は N-(2-クロロエチル)アセトアミドまたは 1-ブロモ-2-メトキシエタンを意味する。下記表中、フリー体については、実施例 097 の塩化工程を除くことにより得た。）

【表 88】

実施例	R ₁	R ₂	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
611			N-〔2-〔3-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕シクロブチル〕(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ〕エチル〕アセトアミド	LC-MS, m/z; 507 [M+Na] ⁺
612			3-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-N-(2-メトキシエチル)-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)シクロブタンアミン	LC-MS, m/z; 458 [M+H] ⁺
613			3-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-N-(2-メトキシエチル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)シクロブタンアミン	LC-MS, m/z; 494 [M+Na] ⁺
614			N-(シス-3-(3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)シクロブチル)-N-(2-メトキシエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン	LC-MS, m/z; 458 [M+H] ⁺
615			N-(トランス-3-(3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)シクロブチル)-N-(2-メトキシエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン	LC-MS, m/z; 458 [M+H] ⁺

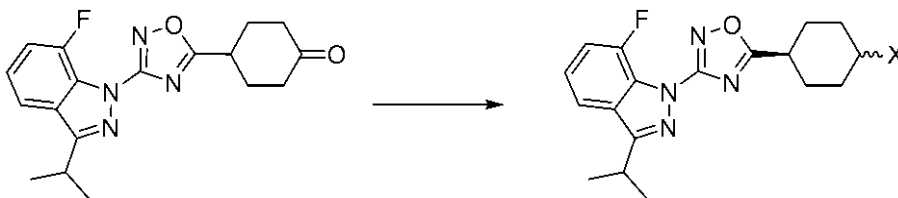
10

20

【0489】

実施例 616 ~ 623 の製造：

【化 216】

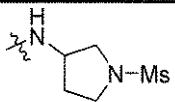
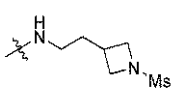
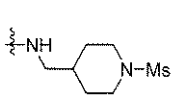
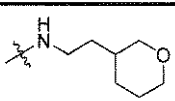
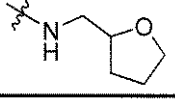
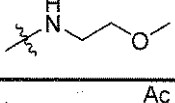
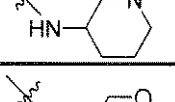
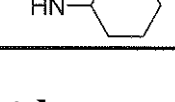


30

(式中、Xは下記表中の構造を意味する)

実施例 272 の 4-〔3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕シクロヘキサノンおよびモルホリンの代わりに、4-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕シクロヘキサノンおよび対応するアミンを用いることで、実施例 272 と同様の方法により、下記表の化合物(実施例 616 ~ 623)を製造した。

【表 89】

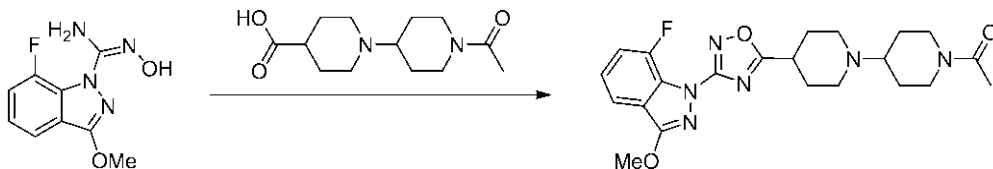
実施例	X	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
616		N-(シス-4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}シクロヘキサ-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-アミン	LC-MS, m/z; 491 [M+H] ⁺
617		シス-4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(2-[1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル]エチル)シクロヘキサミン	LC-MS, m/z; 527 [M+Na] ⁺
618		シス-4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]メチル}シクロヘキサミン	LC-MS, m/z; 519 [M+H] ⁺
619		4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エチル]シクロヘキサミン	LC-MS, m/z; 456 [M+H] ⁺
620		トランス-4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)シクロヘキサミン	LC-MS, m/z; 428 [M+H] ⁺
621		4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(2-メトキシエチル)シクロヘキサミン	LC-MS, m/z; 402 [M+H] ⁺
622		1-{3-[(シス-4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}シクロヘキサ-1-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル}エタノン	LC-MS, m/z; 469 [M+H] ⁺
623		N-(シス-4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}シクロヘキサ-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン	LC-MS, m/z; 428 [M+H] ⁺

【0490】

実施例 624：

1-{4-[3-(7-フルオロ-3-メトキシ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-1,4'-ビピペリジン-1'-イル}エタノンの製造：

【化 217】



実施例 334 における 7-フルオロ-N'-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドおよび 1'-(tert-ブトキシカルボニル)-1,4'-ビピペリジン-4-カルボン酸の代わりに、7-フルオロ-N'-ヒドロキシ-3-メトキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドおよび 1'-アセチル-1,4'-ビピペリジン-4-カルボン酸を用いて、実施例 334 における水酸化テトラメチルアンモニウム水溶液の代わりに 1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド / THF 溶液を用い、実施例 334 と同様の方法により、標記化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.36-1.57 (2H, m), 1.78-2.25 (9H, m), 2.30-2.45 (2H, m), 2.48-2.63 (2H, m), 2.92-3.11 (4H, m), 3.87 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.20 (3H, s), 4.66 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.16-7.29 (2H, m), 7.46-7.54 (1H, m).

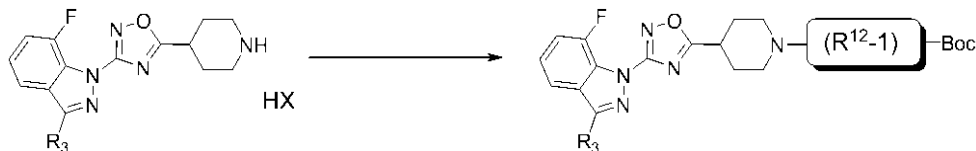
LC-MS, m/z; 443 [M+H]⁺

【0491】

実施例625～626の製造：

実施例028における3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾールトリフルオロ酢酸塩と(S)-(-)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドの代わりに、対応する原料化合物およびケトンを用いて、実施例028と同様の方法により、下記表の化合物(実施例625～626)を製造した。

【化218】



10

(式中、(R¹²⁻¹)は下記表に示す環状アミン構造を意味し、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する。Boc基の結合位置は(R¹²⁻¹)の環状アミン上の窒素原子である)

【表90】

実施例	R ₃	(R ¹²⁻¹)	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
625	ⁱ Pr		tert-ブチル 3-(4-{3-[7-フルオロ-3-(1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 485 [M+H] ⁺
626 ¹⁾	Et		tert-ブチル 4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-3'-メチル-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 513 [M+H] ⁺

20

1)反応にチタンテトライソプロポキシドを添加

【0492】

30

実施例627～628の製造：

実施例054におけるtert-ブチル 3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル}アゼチジン-1-カルボキシレート)の代わりに、対応する原料化合物を用いて、実施例054と同様の方法により、下記表の化合物(実施例627～628)を製造した。

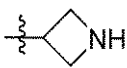
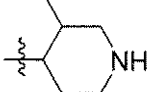
【化219】



40

(式中、HXはトリフルオロ酢酸を意味する。)

【表 9 1】

実施例	R ³	(R ¹² -1)	化合物名	LC-MS, m/z
6 2 7	i P r		1- { 5 - [1 - (アゼチジン-3-イル) ピペリジン-4-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル } - 7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) - 1 H-インダゾール ビス (トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 385 [M+H] ⁺
6 2 8	E t		4 - [3 - (3-エチル-7-フルオロ-1 H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 3'-メチル-1, 4'-ビピペリジン ビス (トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 413 [M+H] ⁺

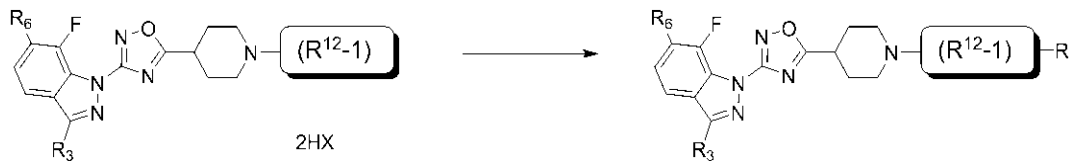
10

【0 4 9 3】

実施例 6 2 9 ~ 6 3 3 の製造：

実施例 1 6 8 の 3-エチル-1- (5- { 1- [2- (ピペリジン-4-イル) エチル] ピペリジン-4-イル } - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 1 H-インダゾール ビス (トリフルオロ酢酸塩) とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および酸クロリド (R-C1) もしくは無水酢酸を用いることで、実施例 1 6 8 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 6 2 9 ~ 6 3 3) を製造した。

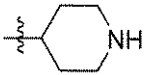
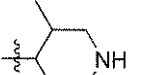
【化 2 2 0】



20

(式中、H X は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味し、(R¹²-1) は下記表に示す環状アミン構造を意味し、R は下記表中の構造を意味する。R の結合位置は (R¹²-1) の環状アミン上の窒素原子である。下記表中、フリー体については、実施例 1 6 8 の塩化工程を除くことにより得た。)

【表 9 2】

実施例	R ³	R ⁶	(R ¹² -1)	R	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
629	ⁱ Pr	F		Ms	4-{3-[6,7-ジフルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1'-(メチルスルホニル)-1,4'-ビピペリジン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.48 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.61-1.77 (2H, m), 1.84-1.95 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.12-2.25 (2H, m), 2.34-2.50 (3H, m), 2.66-2.77 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.91-3.10 (3H, m), 3.37-3.52 (1H, m), 3.78-3.90 (2H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.46-7.53 (1H, m). LC-MS, m/z; 509 [M+H] ⁺
630	Et	F			4-[3-(3-エチル-6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-1'-(メチルスルホニル)-1,4'-ビピペリジン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.43 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.61-1.76 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.35-2.50 (3H, m), 2.66-2.77 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.93-3.10 (5H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 7.13-7.22 (1H, m), 7.42-7.48 (1H, m). LC-MS, m/z; 495 [M+H] ⁺
631	Et	H		Ac	1-{4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-3'-メチル-1,4'-ビピペリジン-1'-イル} エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.83-0.98 (3H, m), 1.23-1.51 (4H, m), 1.71-2.29 (12H, m), 2.38-2.63 (1H, m), 2.88-3.22 (6H, m), 3.60-3.89 (1H, m), 4.49-4.78 (1H, m), 7.16-7.32 (2H, m), 7.45-7.59 (1H, m). LC-MS, m/z; 455 [M+H] ⁺
632					1-{4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-3'-メチル-1,4'-ビピペリジン-1'-イル}-2-メトキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.87-0.98 (3H, m), 1.20-1.62 (4H, m), 1.76-1.87 (2H, m), 1.95-2.29 (8H, m), 2.43-2.71 (1H, m), 2.86-3.16 (6H, m), 3.42 (3H, d, J = 2.9 Hz), 3.66-3.99 (1H, m), 4.03-4.24 (2H, m), 4.47-4.73 (1H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.48-7.58 (1H, m). LC-MS, m/z; 485 [M+H] ⁺
633				Ms	4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-3'-メチル-1'-(メチルスルホニル)-1,4'-ビピペリジン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.04 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.60-1.88 (2H, m), 1.94-2.27 (9H, m), 2.53-2.67 (1H, m), 2.75 (3H, s), 2.97-3.13 (5H, m), 3.56-3.66 (1H, m), 3.78-3.87 (1H, m), 7.16-7.29 (2H, m), 7.47-7.54 (1H, m). LC-MS, m/z; 491 [M+H] ⁺

10

20

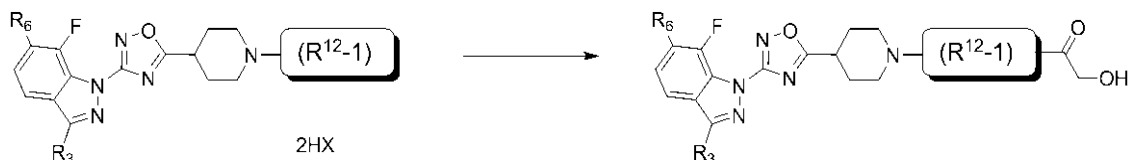
30

40

【0494】

実施例 634 ~ 636 の製造:

【化 2 2 1】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味し、(R¹²⁻¹)は下記表に示す環状アミン構造を意味する。ヒドロキシアセチル基の結合位置は(R¹²⁻¹)の環状アミン上の窒素原子である。)

実施例 2 4 2 の 4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 4 ' - ビピペリジン 2 塩酸塩の代わりに、対応する原料を用いることで、実施例 2 4 2 と同様の方法または実施例 2 4 2 における 2 N 水酸化ナトリウム水溶液の代わりにメチルアミン／メタノール溶液を用いる事により、下記表の化合物 (実施例 6 3 4 ~ 6 3 6) を製造した。

【表 9 3】

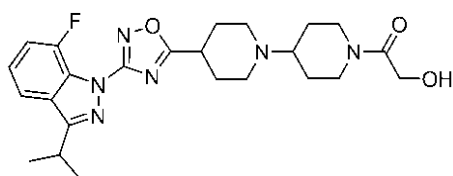
実施例	R ³	R ⁶	(R ¹²⁻¹)	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
6 3 4	i Pr	H		1 - { 3 - (4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 - イル) } - 2 - ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.01-2.29 (6H, m), 2.77-2.93 (2H, m), 3.04-3.17 (2H, m), 3.24-3.34 (1H, m), 3.41-3.55 (1H, m), 3.91-4.02 (4H, m), 4.04-4.19 (2H, m), 7.18-7.28 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z; 443 [M+H] ⁺
6 3 5	Et	F		1 - { 4 - [3 - (3 - エチル - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル } - 2 - ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.40-1.58 (2H, m), 1.43 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.83-1.95 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.14-2.25 (2H, m), 2.34-2.47 (2H, m), 2.53-2.65 (1H, m), 2.68-2.80 (1H, m), 2.90-3.10 (6H, m), 3.50-3.70 (2H, m), 4.16 (2H, s), 4.55-4.68 (1H, m), 7.12-7.22 (1H, m), 7.42-7.49 (1H, m). LC-MS, m/z; 475 [M+H] ⁺
6 3 6	Et	H		1 - { 4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 ' - メチル - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル } - 2 - ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.86-0.94 (3H, m), 1.36-1.57 (4H, m), 1.73-1.89 (2H, m), 1.93-2.30 (7H, m), 2.52-2.82 (1H, m), 2.87-3.16 (6H, m), 3.27-3.59 (1H, m), 3.66 (1H, br s), 4.01-4.26 (2H, m), 4.40-4.72 (1H, m), 7.17-7.29 (2H, m), 7.49-7.56 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺

【 0 4 9 5】

実施例 6 3 7 :

1 - (4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル) - 2 - ヒドロキシエタノン (フォーム A および フォーム B) の製造 :

【化 2 2 2】



フォーム A : 実施例 2 4 2 に記載の 1 - (4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル) - 2 - ヒドロキシエタノン (3 3 g) を

2-プロパノール（45 ml）に懸濁し、85℃で攪拌し溶解させた。溶液を徐々に室温に戻し、さらに2-プロパノール（9 ml）を加え攪拌後、冷蔵庫で4日間保管した。得られた結晶を濾過し、冷2-プロパノールで洗浄後、80℃で減圧乾燥して標記化合物（30.8 g）を以下のX線回折測定結果を有する白色結晶として得た。

XRD ; $2\theta = 5.22, 10.42, 10.71, 11.16, 11.91, 12.71, 13.98, 14.61, 15.36, 15.64, 15.92, 16.83, 17.47, 18.27, 18.75, 19.46, 20.16, 20.56, 21.43, 21.74$

【0496】

フォームB：実施例242に記載の1-（4- {3- [7-フルオロ-3-（プロパン-2-イル）-1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビピペリジン-1'-イル）-2-ヒドロキシエタノン（116 g）を2-プロパノール（350 ml）に懸濁し、85℃で攪拌し溶解させた。溶液を徐々に室温に戻し結晶の析出を確認した後、-10℃で2時間攪拌した。得られた結晶を濾過し、冷2-プロパノール（350 ml）で洗浄後、60℃下で減圧乾燥して標記化合物（106 g）を以下のX線回折測定結果を有する白色結晶として得た。

XRD ; $2\theta = 8.00, 8.63, 9.87, 12.50, 13.58, 14.73, 15.07, 15.99, 16.39, 16.73, 17.73, 18.42, 19.38, 20.78, 21.31, 22.08, 22.48, 23.28, 23.63, 23.98$

なお、X線回折測定（XRD）には、X-ray diffraction system X'pert MPD (PANalytical) を用い、以下の条件で行った。

アノード物質 (Anode material) : 銅

K α 1: 1.54 Å

強度 (Tension) : 45 kV

電流 (Current) : 40 mA

開始角度 (Start angle) (2θ) : 4°

終了角度 (End angle) (2θ) : 40°

ステップ幅 (Step size) (2θ) : 0.017°

ステップあたりの時間 (Time per step) : 100 s

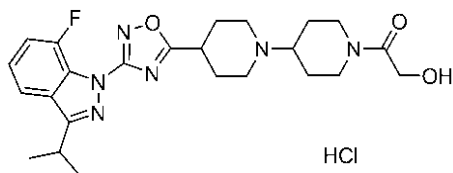
具体的には、測定試料板には無反射Si板を用い、無反射Si板に測定試料約5 mgを塗付し上記測定条件にて測定を実施した。以下のX線回折測定も、同様に行った。

【0497】

実施例638：

1-（4- {3- [7-フルオロ-3-（プロパン-2-イル）-1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビピペリジン-1'-イル）-2-ヒドロキシエタノン 塩酸塩の製造：

【化223】



実施例242に記載の1-（4- {3- [7-フルオロ-3-（プロパン-2-イル）-1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビピペリジン-1'-イル）-2-ヒドロキシエタノン（2.44 g）を2-プロパノール（36 ml）、エタノール（27 ml）に懸濁し、85℃で溶解した後、1N塩酸/ジエチルエーテル溶液（4.93 ml）を加えて室温で終夜攪拌した。濾取後、得られた結晶を2-プロパノール（7 ml）に懸濁し、85℃に加熱し溶解後、徐々に室温に戻し再結晶させた。得られた結晶を濾過し、標記化合物（2.09 g）を以下のX線回折測定結果を有する白色結晶として得た。

XRD ; $2\theta = 5.28, 9.75, 10.55, 11.91, 12.47, 13.39, 14.63, 15.31, 15.69, 16.07, 16.37, 17.19, 17.82, 18.25, 18.63, 19.20, 19.51, 19.88, 20.69, 21.18$

【0498】

実施例639～645：

下記表に製造した化合物のX線回折測定結果を示す。

【表94】

実施例	化合物名	2θ
639 ¹⁾	1-〔5-〔1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール 塩酸塩(実施例85に記載)	7.97, 9.13, 10.55, 10.91, 11.94, 12.32, 12.91, 13.59, 14.90, 15.51, 15.98, 16.93, 17.62, 17.86, 18.17, 18.70, 19.67, 20.15, 21.23, 21.86
640	3-(4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オール(実施例261に記載)	6.60, 10.99, 11.25, 12.38, 14.42, 15.12, 15.60, 16.34, 16.84, 17.81, 19.78, 20.45, 21.29, 21.88, 22.79, 23.19, 23.76, 24.64, 26.14
641	1-〔4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル〕エタノン 塩酸塩(実施例228に記載)	5.13, 9.93, 13.34, 13.68, 15.50, 17.08, 17.62, 18.45, 19.80, 19.96, 20.66, 21.14, 21.92, 22.29, 22.50, 23.15, 24.28, 24.66, 26.25, 26.41
642	1-〔4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル〕エタノン 塩酸塩(実施例229に記載)	5.34, 8.57, 9.71, 10.58, 11.36, 13.22, 13.66, 14.40, 15.00, 15.58, 15.86, 16.30, 16.52, 16.96, 17.22, 17.84, 18.20, 19.46, 20.28, 21.18, 21.62
643	メチル 4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート(実施例230に記載)	5.90, 6.62, 9.93, 10.99, 11.80, 12.06, 13.24, 15.18, 16.76, 17.42, 18.11, 19.33, 20.16, 20.83, 21.14, 21.45, 22.06, 22.36, 22.61, 23.68
644	1-(4-[3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル)エタノン 塩酸塩(実施例232に記載)	5.15, 9.54, 10.24, 13.02, 13.81, 15.11, 15.60, 16.10, 16.74, 17.35, 18.32, 18.68, 19.10, 19.65, 19.90, 20.49, 21.08, 22.04, 22.52, 23.35
645 ²⁾	1-(4-[3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル)エタノン	5.11, 10.20, 11.24, 11.78, 13.66, 14.10, 14.94, 15.30, 15.62, 15.94, 16.32, 17.07, 17.38, 18.07, 18.74, 19.56, 20.34, 20.65, 21.27, 21.59, 22.65

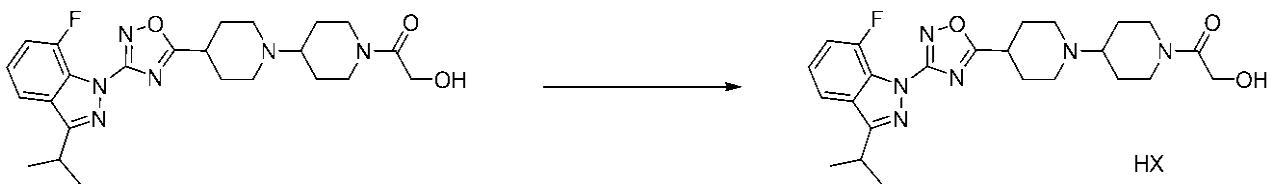
1) 実施例85で得られた化合物を1N塩酸/ジエチルエーテルにて処理する事により製造した。

2) 実施例232における塩化工程を除いて得た遊離塩基を用い、実施例637と同様の方法によって得た。

【0499】

実施例646～650：

【化224】



(式中、HXは下記表中の酸を意味する。)

実施例638における塩酸の代わりに、対応する酸(HX)および溶媒を用いて、下記表中に記載の方法により、下記表の塩化合物(実施例646～650)を製造した。(下記表中、HXの当量は塩の製造に用いた遊離塩基に対する酸の当量を意味する。)

XRPD分析を、リガクのデスクトップ型X線回折装置 MiniFlex II (Cu照射)を用いて行った。管電圧およびアンペア数を、それぞれ30kVおよび15mAに設定した。散乱スリットを1.25に固定し、受光スリットを0.3mmに固定した。回折される電磁波を、NaIシンチレーション検出器により検出した。1.0°/分でθ-2θ連続走査し、0.02~0.05°から3~45°2θのステップ幅を用いた。Jade 8.5.4を用いて、データを回収し、分析した。各サンプルを分析のために低バックグラウンド(丸い0.1mm幅のサンプルホルダー)で製造した。

【0500】

【表 95】

実施例	塩 (HX)	溶媒	手順	2θ
646	ベシル酸塩 (1.05eq)	酢酸エチル	遊離塩基 (22.3mg)、 酸および溶媒を70°Cに加熱し、 1時間維持し、室温に冷却した。	4.30, 8.62, 8.90, 9.92, 11.52, 12.70, 13.74, 16.00, 17.15, 17.92, 22.28, 23.86, 25.26, 26.88
647	ベシル酸塩 (1.35eq)	酢酸エチル/イソプロパノール	酸のIPA溶液を遊離塩基 (387.8mg) のIPA溶液に70°Cで加え、3時間かけて0°Cに冷却し、終夜維持した (油状生成物を得た)。反応系を60°Cに再び加熱し、酢酸エチルを加え、次いで2時間かけて0°Cに冷却した。425.8mgの塩を得た (0.8mol 対応の酸: 1mol 遊離塩基)。	4.32, 8.96, 9.96, 11.56, 12.76, 13.76, 14.14, 14.98, 15.76, 16.42, 17.20, 17.96, 18.46, 19.86, 21.30, 21.74, 22.30, 22.80, 23.12, 23.86
648	ベシル酸塩 (0.97eq)	28wt%メタノール (酢酸エチル中)	酸の酢酸エチル溶液を遊離塩基 (350.9mg) の酢酸エチル溶液に60°Cで加え、次いで80分かけて0°Cに冷却した。このベシル酸塩 (363.6mg) の酢酸エチル溶液を67°Cで加熱し、十分なメタノールを加えて溶解させた。酸の酢酸エチル溶液を加え、1時間かけて室温に冷却した。241.9mgの塩を得た (0.9mol 対応の酸: 1mol 遊離塩基)。	4.44, 8.92, 9.14, 9.96, 11.76, 13.34, 14.16, 16.10, 16.39, 17.88, 18.44, 19.42, 20.56, 21.04, 21.42, 22.38, 22.90, 23.70, 25.34, 26.20, 27.46, 28.50, 29.32, 30.32, 31.30, 32.60, 33.60, 34.51, 35.46
649	L-酒石酸塩 (1.09eq)	10vol%メタノール (酢酸エチル中)	酸のメタノール/酢酸エチル溶液を遊離塩基 (387.5mg) のメタノール/酢酸エチル溶液に70°Cで加え、次いで60分かけて20°Cに冷却した。483.5mgの塩を得た (1mol 対応の酸: 1mol 遊離塩基)。	7.18, 10.84, 11.52, 12.96, 14.36, 15.42, 16.12, 17.26, 17.62, 18.06, 18.96, 19.59, 21.04, 21.88, 24.52, 25.04, 26.16, 27.32, 28.78, 29.71, 30.56
650	フマル酸塩 (1.07eq)	15vol%メタノール (酢酸エチル中)	塩のメタノール/酢酸エチル溶液を遊離塩基 (351.3mg) のメタノール/酢酸エチル溶液に60°Cで加え、次いで60分かけて0°Cに冷却した。4325.0mgの塩を得た (1mol 対応の酸: 1mol 遊離塩基)。	7.14, 7.68, 9.90, 12.74, 13.61, 14.36, 14.65, 15.72, 17.36, 17.86, 19.74, 21.18, 21.62, 23.20, 24.24, 25.08, 26.20, 27.50, 28.90, 29.30, 31.18

10

20

30

【0501】

薬理試験

以下に、本発明の代表的化合物についての薬理試験方法およびその結果を示すが、本発明はこれらの試験例に限定されるものではない。

【0502】

試験例1: セロトニン4 (5-HT₄) 受容体結合試験

5-HT₄ 受容体結合試験および受容体膜標品の調製は、Grossmanらの方法 [British J. Pharmacol., (1993) 109, 618 参照] に準拠して行った。

Slc-Hartley系モルモット (体重300~400g) を断頭後、速やかに脳を取り出し、線条体を分離し、使用時まで-80°Cにて冷凍保存した。得られた組織に15倍量のヘベス (Hepes) 緩衝液 (50mM、pH7.4、4°C) を加え、テフロン (登録商標) ホモジナイザーでホモジナイズし、48,000xg (4°C) で15分間遠心分離した。得られた沈渣に、ヘベス緩衝液を組織の湿重量30mgに対し1mlの割合で加えて懸濁し、受容体膜標品とした。

アッセイチューブには、0.1nMの [³H] -GR113808 {化学名: [1- [

40

50

2-（メチルスルホニルアミノ）エチル]-4-ピペリジニル]-メチル-1-メチルインドール-3-カルボキシレート}、受容体膜標品および試験化合物又は30 μMセロトニンを含むヘプス緩衝液（50 mM、pH 7.4、4℃）1 mlを入れ、37℃で30分間インキュベーションを行った。反応の停止は、0.1%ポリエチレンイミンに1時間浸しておいたワットマンGF/Bフィルター上にブランデルセルハーベスターを用いて急速濾過を行い、氷冷した50 mM Tris-HCl（pH 7.7）4 mlで3回洗浄することにより行った。放射活性は、濾過後のフィルターに液体シンチレーター（エコシンチ）を加えた後、液体シンチレーションカウンターで測定した。

[³H]-GR113808の全結合量から非特異的結合を引いた特異的結合に対する試験化合物の阻害率から50%阻害濃度（IC₅₀）を求めた。

10

セロトニン4（5-HT₄）受容体結合試験の結果を表88に示す。

（対応する前述の実施例番号にて製造した化合物を用いて試験を行った。IC₅₀は各群の平均値を示す。）

【0503】

モルモット5-HT₄受容体結合試験

【表 9 6】

実施例番号	IC ₅₀ (nM)
85	31.1
87	21.0
88	33.5
92	<20
95	<20
98	32.1
101	<20
102	<20
103	<20
112	26.4
114	26.2
115	40.2
117	25.9
131	<20
132	<20
134	24.2
137	<20
138	<20
143	<20
171	31.9
178	<20
182	<20
195	<20
224	<20
228	28.7
229	<20
230	25.1
232	<20
242	<20
257	<20
261	<20
278	<20

10

20

30

【0504】

試験例 2：セロトニン 4 (5-HT₄) 受容体アゴニスト活性測定試験

cAMP 測定試験は、CISBIO HTRF (登録商標) cAMP Hirange kit を使用し、付属のマニュアルに従って行った。

40

ヒト 5-HT₄ 受容体発現 CHO 細胞を培地 1 (DMEM/1% NEAA, 1% penicillin/streptomycin (P/S), 0.2 mg/mL GENETICIN (G418), 10% FBS) にて、37℃・5% CO₂ 条件下で培養した。培地 2 (DMEM/10000 cut FBS, G-418, P/S, NEAA) に置換 1-2 時間後に細胞を EDTA 入りトリプシン処理にて回収した。回収した細胞を Assay Buffer 1 (100 mM Hanks/HEPES buffer (pH 7.4)) で懸濁し、384 well プレート上で被験化合物と混合して、31℃、15 分間インキュベートした。cAMP-cryptate 液および cAMP-d2 液を添加して、室温で 1 時間インキュベートした。En Vision にて時間分解蛍光 (励起波長: 330 nm、蛍光波長: 620/665 nm) を測定した。

50

得られたデータより、化合物の固有活性（I A；%）および固有活性の50%の作用を示す濃度 EC_{50} （nM）を算出した。固有活性（I A）は、5-HT（ $10^{-11} \sim 10^{-7}$ Mまで測定）の最大活性を100%として算出した。

セロトニン4（5-HT₄）受容体アゴニスト活性測定試験の結果を表97に示す。（対応する前述の実施例番号にて製造した化合物を用いて試験を行った。 EC_{50} は各群の平均値を示す。）

【0505】

【表97】

実施例番号	I A (%)	EC_{50} (nM)
85	125	8.3
87	80	9.4
88	37	16.4
92	92	6.5
95	43	3.7
98	110	15.5
101	70	8.9
102	26	8.0
103	59	11.0
112	73	24.9
114	68	53.0
115	58	153
117	83	29.5
131	77	9.3
132	29	14.7
134	81	12.1
137	66	8.6
138	67	22.4
143	81	6.0
171	51	30.8
178	38	10.9
182	38	4.0
195	49	31.4
228	66	8.2
229	55	2.9
230	65	17.9
232	95	2.6
242	88	2.2
257	48	60.7
261	84	6.2

10

20

30

40

【0506】

試験例3：セロトニン4（5-HT₄）受容体結合試験

モルモット5-HT₄受容体結合試験および受容体膜標品の調製は、Grossmanらの方法[British J. Pharmacol., (1993)109, 618参照]に準拠して行った。

Slc-Hartley系モルモット（体重300～400g）を断頭後、速やかに脳を取り出し、線条体を分離し、使用時まで-80℃にて冷凍保存した。得られた組織に15倍量のヘ pes（Hepes）緩衝液（50mM、pH7.4、4℃）を加え、テフロン（登録商標）ホモジナイザーでホモジナイズし、48,000xg（4℃）で15分間遠心

50

分離した。得られた沈渣に、ヘPes緩衝液を組織の湿重量 30 mg に対し 1 ml の割合で加えて懸濁し、受容体膜標品とした。

アッセイチューブには、0.1 nM の $[^3\text{H}]$ -GR113808 {化学名: $[1 - [2 - (\text{メチルスルホニルアミノ}) \text{エチル}] - 4 - \text{ピペリジニル}] \text{メチル } 1 - \text{メチルインドール} - 3 - \text{カルボキシレート}$ }、受容体膜標品および試験化合物又は 30 μM セロトニンを含むヘPes緩衝液 (50 mM、pH 7.4、4 $^{\circ}\text{C}$) 1 ml を入れ、37 $^{\circ}\text{C}$ で 30 分間インキュベーションを行った。反応の停止は、0.1 % ポリエチレンイミンに 1 時間浸しておいたワットマン GF/B フィルター上にブランデルセルハーベスターを用いて急速濾過を行い、氷冷した 50 mM Tris-HCl (pH 7.7) 4 ml で 3 回洗浄することにより行った。放射活性は、濾過後のフィルターに液体シンチレーター (エコシンチ) を加えた後、液体シンチレーションカウンターで測定した。

10

$[^3\text{H}]$ -GR113808 の全結合量から非特異的結合を引いた特異的結合に対する試験化合物の阻害率から 50 % 阻害濃度 (IC_{50}) を求めた。

ヒト 5-HT₄ 受容体膜標品は、5-HT_{4b} 受容体を安定発現させた CHO-K1 細胞より調製し、モルモットと同様の方法で 5-HT₄ 受容体結合試験を実施した。

セロトニン 4 (5-HT₄) 受容体結合試験の結果を下記表に示す。

(対応する前述の実施例番号にて製造した化合物を用いて試験を行った。 IC_{50} は各群の平均値を示す。)

【0507】

モルモット 5-HT₄ 受容体結合試験

20

【表 9 8】

実施例 番号	IC ₅₀ (nM)	実施例 番号	IC ₅₀ (nM)	実施例 番号	IC ₅₀ (nM)	実施例 番号	IC ₅₀ (nM)
201	<20	408	29.5	451	<20	480	27.5
202	<20	409	383	452	<20	481	<20
203	<20	410	323	453	28.1	482	23.6
209	<20	412	140	454	<20	483	35.7
210	<20	413	<20	455	<20	484	28.1
216	<20	414	86.9	456	<20	485	21.2
219	<20	415	<20	457	85.3	486	<20
220	<20	417	36	458	66	495	<20
221	<20	420	73.9	459	<20	507	<20
223	<20	421	129	460	<20	519	27.1
224	<20	422	55	461	<20	520	<20
233	<20	427	339	462	109	521	93.7
237	<20	428	248	463	<20	522	222
241	<20	431	130	464	<20	529	<20
244	<20	433	65	465	<20	530	<20
246	<20	434	20.8	466	<20	532	<20
247	<20	435	44.7	467	81.1	533	<20
250	<20	436	179	468	<20	551	81.9
394	<20	437	113	469	20.4	552	179
395	26.9	440	104	470	30	553	18.7
396	<20	441	78.2	471	173	554	190
397	<20	442	<20	472	29.7	555	24.9
398	<20	443	18.1	473	23.8	557	127
402	<20	445	<20	474	20.2	562	478
403	36.1	446	<20	475	67.9	563	222
404	100	447	<20	476	<20	564	653
405	65.4	448	<20	477	<20		
406	68.7	449	<20	478	<20		
407	101	450	<20	479	94.6		

10

20

30

【0508】

ヒト5-HT₄受容体結合試験

【表 99】

実施例 番号	IC ₅₀ (nM)	実施例 番号	IC ₅₀ (nM)	実施例 番号	IC ₅₀ (nM)	実施例 番号	IC ₅₀ (nM)
232	<20	506	<20	544	<20	603	28.6
242	<20	508	<20	545	<20	604	<20
399	20.2	509	27.4	546	<20	605	<20
400	225	510	<20	547	<20	606	86.7
401	296	511	<20	548	<20	607	<20
416	27.4	512	<20	549	<20	608	<20
418	442	513	<20	550	<20	609	<20
419	63.8	514	<20	556	52.1	610	<20
423	136	515	<20	558	<20	611	95.9
424	55	516	<20	559	<20	612	20.5
444	96.8	517	<20	561	33.3	613	<20
487	<20	518	<20	566	<20	614	<20
488	<20	523	<20	582	<20	615	27.4
489	<20	524	<20	583	<20	616	<20
490	<20	525	<20	585	<20	617	24.3
491	<20	526	25.2	586	<20	618	<20
492	<20	527	<20	590	12.6	619	39.2
493	<20	528	<20	591	<20	620	<20
494	<20	531	<20	592	<20	621	69.4
496	<20	534	42.4	593	<20	622	123
497	76.1	535	29.7	594	<20	623	105
498	<20	536	<20	595	<20	624	<20
499	48.6	537	<20	596	<20		
500	<20	538	<20	597	26.9		
501	<20	539	<20	598	<20		
502	<20	540	78.1	599	<20		
503	<20	541	35.8	600	<20		
504	<20	542	<20	601	<20		
505	<20	543	<20	602	<20		

10

20

30

【0509】

試験例 4：セロトニン₄（5-HT₄）受容体アゴニスト活性測定試験

cAMP測定試験は、CISBIO HTRF（登録商標）cAMP Hiranget kit を使用し、付属のマニュアルに従って行った。

ヒト5-HT_{4b}受容体発現CHO細胞を培地1（DMEM/1% NEAA, 1% penicillin/streptomycin（P/S）、0.2mg/mL GENETICIN（G418）、10% FBS）にて、37℃・5% CO₂条件下で培養した。培地2（DMEM/10000 cut FBS, G-418, P/S, NEAA）に置換1-2時間後に細胞をEDTA入りトリプシン処理にて回収した。回収した細胞をAssay Buffer 1（100mM Hanks/HEPES buffer（pH7.4））で懸濁し、384wellプレート上で被験化合物と混合して、31℃、15分間インキュベートした。cAMP-cryptate液およびcAMP-d2液を添加して、室温で1時間インキュベートした。En Vision にて時間分解蛍光（励起波長：330 nm、蛍光波長：620/665 nm）を測定した。

得られたデータより、化合物の固有活性（IA；%）および固有活性の50%の作用を示す濃度 EC₅₀（nM）を算出した。固有活性（IA）は、5-HT（10⁻¹¹～10⁻⁷Mまで測定）の最大活性を100%として算出した。

50

セロトニン₄（5-HT₄）受容体アゴニスト活性測定試験の結果を下記表に示す。
（対応する前述の実施例番号にて製造した化合物を用いて試験を行った。EC₅₀およびIAは各群の平均値を示す。）

【0510】

【表100】

実施例 番号	IA (%)	EC ₅₀ (nM)	実施例 番号	IA (%)	EC ₅₀ (nM)	実施例 番号	IA (%)	EC ₅₀ (nM)
201	39.7	6.8	474	89.4	34.4	529	95.5	1.2
202	39.0	5.8	475	61.0	13.6	530	97.0	3.1
203	71.8	1.1	477	65.5	11.4	531	95.0	11.4
209	79.1	3.7	478	68.7	32.4	532	99.0	5.0
210	68.6	5.0	481	73.8	7.1	533	102.0	3.8
216	62.3	4.6	482	70.5	8.9	534	104.0	5.7
219	96.9	2.8	487	70.0	3.2	536	100.0	3.7
220	92.4	4.8	488	106.0	2.9	537	111.0	1.3
221	86.1	6.1	489	104.0	2.5	538	76.0	2.4
223	72.7	3.4	490	111.0	1.6	539	75.0	2.6
224	73.9	6.7	491	91.0	4.4	540	106.0	15.3
233	93.5	2.9	492	78.0	2.9	541	79.0	9.0
237	51.9	9.7	493	75.0	1.5	542	90.0	3.3
241	58.8	3.2	494	72.0	2.1	543	92.0	3.7
244	63.5	3.9	496	70.0	2.2	544	58.0	4.7
246	56.6	21.1	497	88.0	5.8	545	60.0	5.5
247	79.0	12.7	498	36.0	3.4	546	63.0	20.1
250	79.7	3.5	499	82.0	7.8	547	54.0	14.1
394	101.0	3.1	500	90.0	14.4	548	73.0	6.4
402	106.0	1.8	501	84.0	3.5	549	91.0	5.6
405	21.6	34.2	502	70.0	3.5	550	85.0	5.1
419	110.0	10.4	503	98.0	5.0	551	70.4	18.5
420	85.6	8.2	504	47.0	3.9	558	109.0	1.0
435	1.6	11.9	505	52.0	5.5	559	81.0	3.0
445	52.1	13.2	506	46.0	2.8	561	109.0	8.9
447	56.8	12.2	507	84.0	3.9	566	90.0	3.1
448	57.5	8.9	508	54.0	3.7	582	91.0	3.7
449	76.4	31.2	509	56.0	16.3	583	84.0	5.9
450	87.7	15.8	510	46.0	2.7	585	109.0	2.4
451	83.1	13.8	511	51.0	9.6	586	105.0	2.2
455	99.0	28.1	512	30.0	4.3	590	101.0	2.8
457	72.2	12.7	513	81.0	10.2	591	97.0	2.6
458	85.4	2.7	514	70.0	12.0	593	99.0	2.7
459	68.2	7.6	515	70.0	8.5	594	106.0	2.3
460	78.6	5.3	516	75.0	7.2	595	93.0	6.9
461	65.5	4.4	517	72.0	6.1	596	82.0	4.1
463	64.4	8.3	518	59.0	5.5	605	113.0	2.3
464	70.0	31.2	519	81.1	33.5	610	103.0	9.1
467	72.5	6.9	520	82.9	17.6	611	94.0	42.2
468	69.8	22.4	523	24.0	2.9	612	82.0	14.6
469	68.8	5.3	524	84.0	4.3	614	93.0	10.9
470	70.4	13.4	525	86.0	18.1	616	105.0	13.0
472	54.3	47.2	527	114.0	5.7	617	104.0	8.4
473	58.5	23.1	528	121.0	17.3	618	32.0	6.2

【0511】

10

20

30

40

50

試験例 5：スコポラミン処理した認知機能障害に対する化合物の作用

ムスカリン性アンタゴニストであるスコポラミンは、アセチルコリン伝達を遮断することによって著しい認知障害を引き起こす。従って、AD様モデルの1つであるスコポラミン誘発の認知機能障害モデルは、認知機能改善が推定される化合物の薬力学的作用を評価するために用いられており、例えばアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるドネペジルが実用化された（以下の引用文献1、2を参照）。本発明者らは、マウスにおいてスコポラミンによりY字型迷路試験能力欠損を誘発させ、その能力欠損からの回復効果を各化合物に関して調べた。また本発明者らは、マウスにおいてスコポラミンおよびMK801により誘発された能力欠損の回復に関して、ドネペジルと併せた本化合物の付加効果を調べた。

10

【0512】

使用動物：ddYマウス（SLC）

【0513】群分け

本実験において、マウスの群分けはStat Preclinica（Version 1.03295；株式会社タクミインフォメーションテクノロジー）と同様の方法で行った。選択したマウスは、試験当日、体重に基づき「単一変数による完全なランダム化設計（completely randomization design by the single variable）」プログラム（Analytical program version 1.0.7）を用いて、各群を7～12匹からなる5～7群に分けた。群分け後、pの値をバートレットの検定および分散分析（ANOVA）で計算したところ、全ての群で0.2より大きく、これは群の間でこのパラメータに有意な差が無いことを示す。

20

【0514】投与液の調製および投与スケジュール

各化合物の重さの必要量を量り、ガラスホモジナイザーに入れた。0.5%MC（メチルセルロース）溶液の必要量を加え、各化合物を懸濁し、10mg/kgの投与懸濁液を得た。

ドネペジルの重さの必要量を量り、ガラスホモジナイザーに入れた。0.5%MC溶液の必要量を加え、ドネペジルを懸濁し、1mg/mLの濃度の懸濁液を得た（10mg/kgの投与懸濁液）。

スコポラミンおよびMK801の重さの必要量を量り、生理食塩水を加えて、それぞれ0.3mg/mLおよび0.015mg/mLの溶液とした。

30

試験開始の90分前、マウスに各化合物、ドネペジル、およびビヒクル（0.5%メチルセルロース、10mL/kg）を経口投与した。60分後、スコポラミン（0.6mg/kg、皮下投与）をMK801（0.03mg/kg、皮下投与）と一緒に投与（併用投与）するか、またはスコポラミン（0.6mg/kg、皮下投与）のみを投与（単独投与）することによって記憶障害を誘発した。正常群には、スコポラミンおよびMK801ではなく、生理食塩水（2mL/kg、皮下投与）を与えた。

【0515】Y字型迷路試験

Y字型迷路は、等角に配置された3つのアームから成る迷路である。迷路装置の床および壁は、黒色のアクリル製樹脂で作られている。マウスを最初は1つのアームに静置し、別のアームへの進入経路（sequence）と回数を8分間にわたり手動で各マウスについて記録した。

40

データを、Microsoft（登録商標）Office Excel 2003により処理し分析した。3つのアーム全てに連続して進入した場合を交替行動と定義した。各動物における交替行動率を以下の式を用いて計算し、小数第2位で四捨五入した。

交替行動率（%）＝〔実際の交替行動回数／（全アーム進入回数－2）〕×100

各化合物における交替行動回復率（%）を以下の式を用いて計算し、小数第2位で四捨五入した。

$y = 100 \times (x - B) / (A - B)$

50

各動物における交替行動回復率 (%) = y

各動物における交替行動率 (%) = x

ビヒクル処理群 (第 1 群) における交替行動率の平均 (%) = A

スコポラミン処理群 (第 2 群) における交替行動率の平均 (%) = B

データは、交替行動率、全アーム進入回数、および交替行動回復率の平均として表された。

【0516】

スコポラミンおよびMK801により誘発された認知機能障害の定義

Y字型迷路試験の能力値を、交替行動率の平均として表した (n = 7 ~ 12)。スコポラミン処理群と非処理群におけるそれぞれの交替行動率について、ウイルコクソンの順位和検定 (Stat preclinical; Version 1.03295; 株式会社タクミインフォメーションテクノロジー) を用いて比較した (両側検定、有意水準 5%)。スコポラミン非処理群 (正常群) に対するスコポラミン処理群 (コントロール群) の統計的有意性 (* P < 0.05) は、認知機能障害を示す。

10

【0517】

スコポラミン誘発の認知機能障害に対する各化合物の効果

交替行動回復率をStat Preclinicaを用いて分析した。スコポラミン処理群 (コントロール群) と試験化合物処理群におけるそれぞれの交替行動率について、ノンパラメトリックDunnett型多重比較検定 (Analytical program version 1.0.2) を用いて比較した (有意水準両側 5%)。スコポラミン処理群 (コントロール群) に対する試験化合物処理群の統計的有意性 (# P < 0.05) は、スコポラミン誘発の認知機能障害の回復を示す。

20

【0518】

スコポラミン誘発の認知機能障害に対する、化合物232または化合物242をドネペジル (アセチルコリンエステラーゼ阻害剤) と一緒に併用投与した効果

交替行動回復率をStat Preclinicaを用いて分析した。ドネペジル (10 mg/kg、経口) 処理群と、試験化合物およびドネペジル (10 mg/kg、経口) の併用投与群との交替行動率について、ノンパラメトリックDunnett型多重比較検定 (Analytical program version 1.0.2) を用いて比較した (有意水準両側 5%)。ドネペジル処理群に対する併用投与群の統計的有意性 (\$ P < 0.05) は、スコポラミンおよびMK801誘発の認知機能障害において、併用投与がドネペジル単独よりも認知機能障害の回復を高めることを示す。

30

【0519】

引用文献

- (1) Knox LT, Jing Y, Fleete MS, Collie ND, Zhang H, Liu P. Scopolamine impairs behavioural function and arginine metabolism in the rat dentate gyrus. Neuropharmacology 2011; 61: 1452-62.
- (2) Ogura H, Kosasa T, Araki S, Yamanishi Y. Pharmacological properties of donepezil hydrochloride (Aricept(登録商標)), a drug for Alzheimer's disease. Folia Pharmacol Jpn 2000; 115: 45-51.
- (3) Kwon SH, Kim HC, Lee SY, Jang CG. Loganin improves learning and memory impairments induced by scopolamine in mice. Eur J Pharmacol 2009; 619: 44-9.

40

【0520】

スコポラミン誘発の認知機能障害に対する各化合物の効果を表101に示す。

化合物232または242とドネペジルとの併用投与の効果を表102に示す。

【0521】

単剤投与

【表 1 0 1】

実施例 2 0 5 (n = 9)	正常	コントロール	化合物 (mg/kg, p. o.)		
			1	3	10
スコポラミン	—	+	+	+	+
ビヒクル	+	+	—	—	—
交替行動率 (%)	77.0	49.1*	66.9 [#]	54.8	66.7 [#]

実施例 2 1 8 (n = 9)	正常	コントロール	化合物 (mg/kg, p. o.)		
			1	3	10
スコポラミン	—	+	+	+	+
ビヒクル	+	+	—	—	—
交替行動率 (%)	77.0	49.1*	59.9	53	61.3

実施例 1 3 7 (n = 1 1 ~ 1 2)	正常	コントロール	化合物 (mg/kg, p. o.)		
			1	3	10
スコポラミン	—	+	+	+	+
ビヒクル	+	+	—	—	—
交替行動率 (%)	69.7	49.2*	no data	49.3	62.6 [#]

実施例 2 3 2 (n = 8 ~ 1 0)	正常	コントロール	化合物 (mg/kg, p. o.)		
			1	3	10
スコポラミン	—	+	+	+	+
ビヒクル	+	+	—	—	—
交替行動率 (%)	74.1	48.4*	66.3 [#]	63.0 [#]	53.6

実施例 2 4 2 (n = 7 ~ 1 0)	正常	コントロール	化合物 (mg/kg, p. o.)		
			1	3	10
スコポラミン	—	+	+	+	+
ビヒクル	+	+	—	—	—
交替行動率 (%)	68.9	44.4*	63.4 [#]	62.9 [#]	57.5

* : ウイルコクソンの順位和検定により、スコポラミン処理群（コントロール群）は非処理群（正常群）に対して統計的有意性あり（両側検定、有意水準 5 %）

: ノンパラメトリック Dunnet 型多重検定 (Analytical program version 1.0.2) により、試験化合物処理群はスコポラミン処理群（コントロール群）に対して統計的有意性あり（両側検定、有意水準 5 %）

【 0 5 2 2 】

ドネペジル併用投与

10

20

30

40

【表 102】

実施例 232 (n = 11 ~ 12)	正常	コントロール	ドネペジル 10mg/kg	化合物 (mg/kg, p.o.)			
				0.03	0.1	0.03	0.1
スコパミン+MK801	—	+	+	+	+	+	+
ビヒクル	+	+	—	—	—	—	—
ドネペジル (10mg/kg, p.o.)	—	—	+	—	—	+	+
交替行動率 (%)	67.4	44.1*	51.5 [#]	46.7	48.0 [#]	48.5	62.4 ^{\$}

10

実施例 242 (n = 8)	正常	コントロール	ドネペジル 10mg/kg	化合物 (mg/kg, p.o.)			
				0.1	0.3	0.1	0.3
スコパミン+MK801	—	+	+	+	+	+	+
ビヒクル	+	+	—	—	—	—	—
ドネペジル (10mg/kg, p.o.)	—	—	+	—	—	+	+
交替行動率 (%)	69.7	38.2*	49.9 [#]	51.2 [#]	57.4 [#]	58.6 ^{\$}	62.5 ^{\$}

20

* : ウイルコクソンの順位和検定により、スコパミン処理群（コントロール群）は非処理群（正常群）に対して統計的有意性あり（両側検定、有意水準 5 %）

[#] : ノンパラメトリック Dunnet 型多重検定により、試験化合物処理群はスコパミン処理群（コントロール群）に対して統計的有意性あり（両側検定、有意水準 5 %）

^{\$} : ノンパラメトリック Dunnet 型多重検定（有意水準両側 5 %）により、併用投与（ドネペジルと試験化合物）群はドネペジル（10 mg / kg）処理群に対して統計的有意性あり（両側検定、有意水準 5 %）

【0523】

適応疾患

具体的には、以下の（i）～（v）の疾患又は症状が挙げられる：

（i）アルツハイマー型認知症、レビー小体認知症、血管性認知症、うつ病、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、記憶障害、不安、統合失調症などの精神神経系疾患；

（ii）過敏性腸症候群、弛緩性便秘、常習性便秘、慢性便秘、モルヒネや抗精神病薬等の薬剤誘発による便秘、パーキンソン氏病に伴う便秘、多発性硬化症に伴う便秘、糖尿病に伴う便秘、又は造影剤による便秘もしくは排便障害（内視鏡検査或いはバリウム腸注 X 線検査時の前処置として）等の消化器系の疾患；

（iii）機能性ディスペプシア、急性・慢性胃炎、逆流性食道炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃神経症、術後の麻痺性イレウス、老人性イレウス、非びらん性胃食道逆流症、NSAID 潰瘍、糖尿病性胃不全麻痺、胃切除後症候群、又は偽性腸閉塞等の消化器系の疾患；

（iv）上記（ii）及び（iii）に記載の消化器系疾患、強皮症、糖尿病、食道・胆道系疾患における食欲不振、悪心、嘔吐、腹部膨満感、上腹部不快感、腹痛、胸やけ、又は暖気等の消化器系の症状；

（v）尿路閉塞、又は前立腺肥大などによる排尿障害を伴う泌尿器系疾患。

このように、本発明の化合物は、上記の各種疾患、特に精神神経系疾患や、上記の各種疾患の治療等に伴う種々の消化器機能異常の治療および予防に用いることができる。すなわち、本発明の化合物は、優れた 5-HT₄ 受容体作動性、脳移行性を示すことから、特に上記（i）に記載されたアルツハイマー型認知症等の精神神経系疾患の治療薬として有用である。

【0524】

また、本発明の化合物と下記に示した治療薬のうちの少なくとも 1 つと併用することにより、（i）に記載された各種精神神経系疾患、特にアルツハイマー型認知症に対するさら

30

40

50

なる治療効果が期待される。；すなわち、

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (donepezil, galantamine, rivastigmine, SNX-001, NP-61等)、コリンエステラーゼ阻害剤 (huperzine A等)、NMDA受容体拮抗薬 (memantine, dimebon, neramexane 等)、5-HT₆受容体拮抗薬 (PF-5212365(SAM-531), SB-742457, LU-AE58054, AVN-322, PF-05212377 (SAM-760), AVN101等)、 α 7 nAChR作動薬 (TC-5619, EVP-6124, GTS-21等)、 α 4 β 2nACh受容体作動薬 (AZD-1446, CHANTIX (varenicline) 等)、nAChR作動薬 (ABT-089等)、AMPA受容体作動薬 (CX-717, LY-451395 等)、ヒスタミンH₃受容体拮抗薬 (ABT-288, SAR-110894, PF-03654746 等)、ムスカリンM₁受容体作動薬 (MCD-386, GSK-1034702 等)、PDE4阻害剤 (etazolate等)、PDE9阻害剤 (PF-04447943等)、histone deacetylase阻害剤 (EVP-0334等)、 σ 1受容体作動薬 (Anavex-2-73 等)、 γ -secretase阻害剤 (GSI) (BMS-708163, NIC5-15, ELND-006, MK-0752等)、 γ -secretase阻害剤 (GSM) (E-2212, CHF-5074 等)、A β ヒトモノクローナル抗体 (bapineuzumab, solanezumab, PF-4360365 (ponezumab), gantenerumab (R-1450), BAN-2401, MABT-5102A, RG-7412, GSK-933776A 等)、A β ワクチン (ACC-001(PF-05236806), AD-02, CAD-106, V-950, UB-311, ACI-24 等)、ヒト免疫グロブリン (GAMMAGARD 等)、A β 凝集阻害剤 (ELND-005(AZD-103), PBT-2, NRM-8499, Exebryl-1)、タウ凝集阻害剤 (TRx-0014, LMTX 等)、BACE阻害剤 (ACI-91, posiphen, CTS-21166, HPP-854, LY-2886721 等)、tyrosine kinase阻害剤 (masitinib 等)、GSK-3 β 阻害・タウkinase阻害剤 (NP-12 等)、RAGE融合タンパク (TTP-4000 等)、ApoA-I, HDL-C上昇 (RVX-208 等)、その他各種神経保護作用を示す剤 (SK-PC-B70M, T-817MA, davunetide, HF-0220, PF-4494700, PYM-50028, CERE-110, ASP-0777, TAK-065, AAD-2004 等)、各種認知症治療に用いられているその他の薬剤との併用。

【産業上の利用可能性】

【0525】

本発明の化合物は、セロトニン4受容体が関与する疾患又は症状の治療剤又は予防剤として有用である。セロトニン4受容体の関与が示唆されている疾患又は症状としては、以下の(i)～(v)が挙げられる：

(i) アルツハイマー型認知症、レビー小体認知症、血管性認知症、うつ病、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、記憶障害、不安、統合失調症などの精神神経系疾患；

(ii) 過敏性腸症候群、弛緩性便秘、常習性便秘、慢性便秘、モルヒネや抗精神病薬等の薬剤誘発による便秘、パーキンソン氏病に伴う便秘、多発性硬化症に伴う便秘、糖尿病に伴う便秘、又は造影剤による便秘もしくは排便障害(内視鏡検査或いはバリウム腸注X線検査時の前処置として)等の消化器系の疾患；

(iii) 機能性ディスペプシア、急性・慢性胃炎、逆流性食道炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃神経症、術後の麻痺性イレウス、老人性イレウス、非びらん性胃食道逆流症、NSAID潰瘍、糖尿病性胃不全麻痺、胃切除後症候群、又は偽性腸閉塞等の消化器系の疾患；

(iv) 上記(ii)及び(iii)に記載の消化器系疾患、強皮症、糖尿病、食道・胆道系疾患における食欲不振、悪心、嘔吐、腹部膨満感、上腹部不快感、腹痛、胸やけ、又は暖気等の消化器系の症状；

(v) 尿路閉塞、又は前立腺肥大などによる排尿障害を伴う泌尿器系疾患。

また、本発明の化合物は、優れた5-HT₄受容体作動性および脳移行性を示すことから、特に上記(i)に記載されたアルツハイマー型認知症等の精神神経系疾患の治療剤又は予防剤として有用である。

【手続補正書】

【提出日】平成25年2月1日(2013.2.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

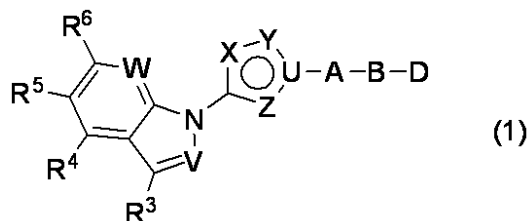
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1) :

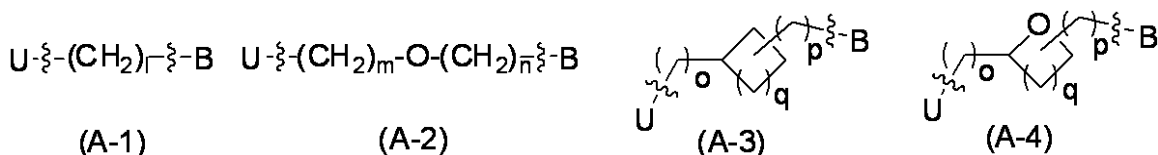
【化 1】



〔式中、

A は下記の式 (A-1)、式 (A-2)、式 (A-3)、又は式 (A-4) :

【化 2】



〔式中、

l は 0 ~ 4 の整数を意味し、

m は 0 ~ 2 の整数を意味し、

n は 0 ~ 2 の整数を意味し、

o および p は、それぞれ独立して、0 又は 1 を意味し、

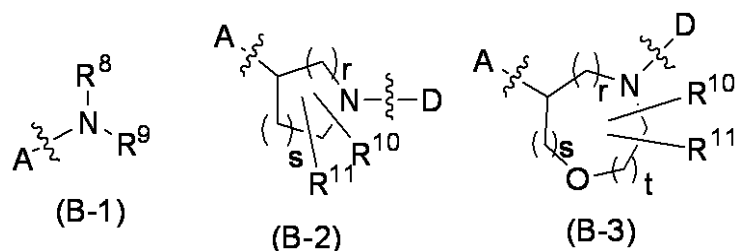
q は 0 ~ 5 の整数を意味し、

(A-1) ~ (A-4) は、置換可能な位置で、C₁₋₆ アルキル基、C₂₋₆ アルケニル基、C₂₋₆ アルキニル基、ヒドロキシ基、C₁₋₆ アルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い)

を意味し、

B は下記の式 (B-1)、式 (B-2)、又は式 (B-3) :

【化 3】



〔式中、

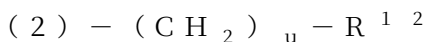
(B-2) および (B-3) は環内の可能な位置に不飽和結合があってもよく、B が式 (B-1) を意味する場合、D は存在しない) を意味し、

R⁸、R⁹ および D はそれぞれ独立して以下の (1) および (2) に含まれる基からなる群から選択される基を意味し、

(1) 水素原子、置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、置換されていてもよい C₃₋₆ アルケニル基、置換されていてもよい C₃₋₆ アルキニル基、置換されていてもよい C₃₋₈ 単環性、C₇₋₁₀ 2 環性もしくは C₇₋₁₂ 3 環性シクロアルキル基、および置換されていてもよい C₅₋₈ 単環性もしくは C₇₋₁₀ 2 環性シクロアルケニル基、

ここにおいて、C₁₋₆ アルキル基、C₃₋₆ アルケニル基、C₃₋₆ アルキニル基、C₃₋₈ 単環性、C₇₋₁₀ 2 環性もしくは C₇₋₁₂ 3 環性シクロアルキル基、および C₅₋₈ 単環性もしくは C₇₋₁₀ 2 環性シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、C₁₋₄ アルキル基、ヒドロキシ基、C₁₋₄ アルコキシ基、C₁₋₄

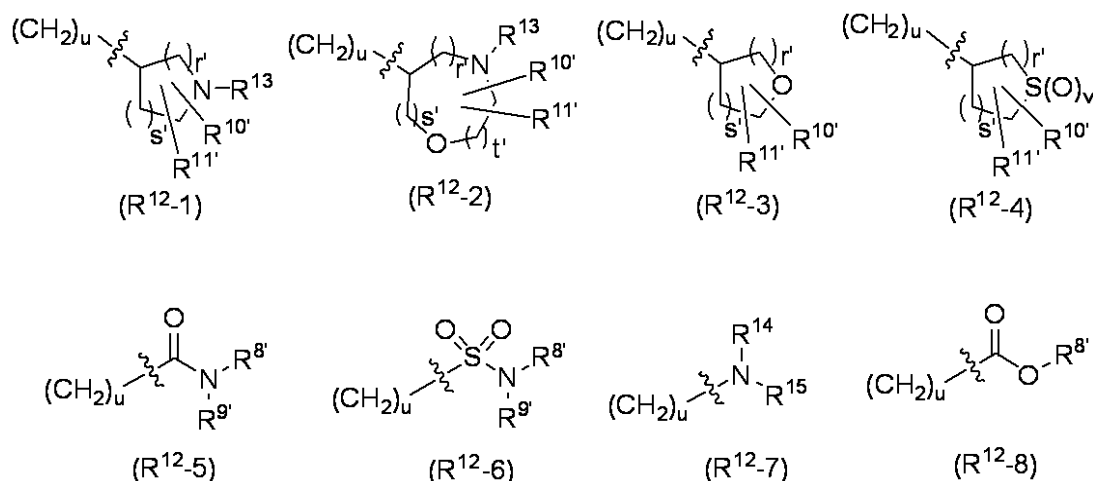
ハロアルキル基、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 $C_2 - 6$ アルカノイル基、フェナシル基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い；



ここにおいて、 u は 0 ～ 4 の整数を意味し、 u が 1 ～ 4 の整数を意味する場合のアルキレン鎖は $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_2 - 6$ アルケニル基、 $C_2 - 6$ アルキニル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 6$ アルコキシ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されてもよく、

R^{12} は下記の式 (R^{12-1})、式 (R^{12-2})、式 (R^{12-3})、式 (R^{12-4})、式 (R^{12-5})、式 (R^{12-6})、式 (R^{12-7})、又は式 (R^{12-8}) を意味し、

【化 4】



(式中、

R^{13} は以下の (1) ～ (5) に含まれる基からなる群から選択される基を意味し、

(1) 水素原子、およびホルミル基；

(2) 置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基、置換されていてもよい $C_3 - 6$ アルケニル基、置換されていてもよい $C_3 - 6$ アルキニル基、置換されていてもよい $C_3 - 8$ シクロアルキル基、および置換されていてもよい $C_5 - 8$ シクロアルケニル基、

ここにおいて、 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_3 - 6$ アルケニル基、 $C_3 - 6$ アルキニル基、 $C_3 - 8$ シクロアルキル基、および $C_5 - 8$ シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 $C_1 - 4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ ハロアルキル基、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い；

(3) $-COR^{16}$ 、 $-CSR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、 $-CO-COR^{16}$ 、 $-COOR^{16}$ 、および $-CO-COOR^{16}$ (R^{16} は置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基、置換されていてもよい $C_3 - 6$ アルケニル基、置換されていてもよい $C_3 - 6$ アルキニル基、置換されていてもよい $C_3 - 8$ シクロアルキル基、置換されていてもよい $C_5 - 8$ シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい 5 ～ 9 員の単環性もしくは 7 ～ 10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基 (結合位置は該ヘテロ環上の炭素原子である)、又は置換されていてもよい 4 ～ 9 員の単環性もしくは 7 ～ 10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基 (結合位置は該ヘテロ環上の炭素原子である)) を意味し、

ここにおいて、 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_3 - 6$ アルケニル基、 $C_3 - 6$ アルキニル基、 $C_3 - 8$ シクロアルキル基、 $C_5 - 8$ シクロアルケニル基、5 ～ 9 員の単環性もしくは 7 ～ 10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および 4 ～ 9 員の単環性もしくは 7 ～ 10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 $C_1 - 4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ ハロアルキル基、 $C_1 - 4$

ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良い)；

(4) $-CONR^{17}-OR^{18}$ (R^{17} および R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基又は C_{3-6} アルキニル基を意味する)；

(5) $-CONR^{19}R^{20}$ 、 $-CSNR^{19}R^{20}$ および $-SO_2NR^{19}R^{20}$ (R^{19} および R^{20} は、それぞれ独立して、水素原子又は前記 R^{16} における任意の基を意味するか、或いは R^{19} および R^{20} は、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および1個の硫黄原子からなる群から選択される0～2個のヘテロ原子を含む飽和もしくは不飽和の4～8員の単環性含窒素ヘテロ環基(該ヘテロ環基は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、ハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい)、

R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} のアルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接する窒素原子と結合している)、置換されていてもよい4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接する窒素原子と結合している)、 C_{2-6} アルカノイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、又は C_{1-6} アルキルスルホニル基を意味し、

ここにおいて、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基、 C_{2-6} アルカノイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および C_{1-6} アルキルスルホニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは R^{14} および R^{15} は、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および1個の硫黄原子から選択される0～2個のヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の含窒素ヘテロ環基(該ヘテロ環基は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい)を形成しても良く、

($R^{12}-1$)～($R^{12}-4$)は環内の可能な位置に不飽和結合があってもよい)、

前記 R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていて

もよい $C_5 - 8$ シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接の窒素原子と結合している）、又は置換されていてもよい4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接の窒素原子と結合している）を意味し、

ここにおいて、 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_3 - 6$ アルケニル基、 $C_3 - 6$ アルキニル基、 $C_3 - 8$ シクロアルキル基、 $C_5 - 8$ シクロアルケニル基、5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 $C_1 - 4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 $C_2 - 6$ アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルキル基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ ハロアルキル基、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 $C_2 - 6$ アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは、 R^8 および R^9 、並びに $R^{8'}$ および $R^{9'}$ は、それぞれ独立して、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および1個の硫黄原子からなる群から選択される0～2個のヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の含窒素ヘテロ環基を形成しても良く、

ここにおいて、該含窒素ヘテロ環基は置換可能な位置で、 $C_1 - 4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ ハロアルキル基、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されてもよく、

前記 R^{10} 、 $R^{10'}$ 、 R^{11} および $R^{11'}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基、置換されていてもよい $C_2 - 6$ アルケニル基、置換されていてもよい $C_2 - 6$ アルキニル基、置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基、シアノ基、又はオキソ基を意味し、

ここにおいて、 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_2 - 6$ アルケニル基、 $C_2 - 6$ アルキニル基、および $C_1 - 6$ アルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 $C_1 - 4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 $C_2 - 6$ アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは R^{10} および R^{11} 、並びに $R^{10'}$ および $R^{11'}$ は、それぞれ独立して、互いに結合して、置換されていてもよい、1個の酸素原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の3～8員の環を形成し、 R^{10} および R^{11} 、または $R^{10'}$ および $R^{11'}$ が結合している環と共に2環あるいはスピロ化合物を形成してもよく、

ここにおいて、該飽和もしくは不飽和の3～8員の環は、置換可能な位置で、 $C_1 - 4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ ハロアルキル基、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 $C_2 - 6$ アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

前記 r および r' は、それぞれ独立して、0～3の整数を意味し、

前記 s および s' は、それぞれ独立して、0～3の整数を意味し、

前記 t および t' は、それぞれ独立して、1又は2を意味し、

前記 v は0～2の整数を意味し（但し r および s は同時に0ではない）、

Vは窒素原子又は $C-R^1$ (R^1 は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良い)を意味し、

Wは窒素原子又は $C-R^2$ (R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良い)を意味し、

Vが $C-R^1$ を意味する場合、Wは窒素原子を意味し、Vが窒素原子を意味する場合、Wは $C-R^2$ を意味し、

Uは炭素原子、又は窒素原子を意味し、

X、YおよびZは、それぞれ独立して、酸素原子、窒素原子、硫黄原子および炭素原子からなる群から選択され、X、Y、Zのうち少なくともひとつは酸素原子、硫黄原子、又は窒素原子のいずれかを意味するが、但しX、YおよびZを含む5員ヘテロアリール環からチアゾールおよびオキサゾール環を除き、

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、又は置換されていてもよい4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘ

テロ環基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、ハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは R^3 と R^4 は互いに結合して飽和あるいは不飽和の1個の酸素原子を含んでもよい6～9員の環（該環は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい）を形成してもよく、

R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアル

キル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い]

で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

V が窒素原子を意味し、W が $C-R^2$ を意味する請求項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R^3 が、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、または置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基である請求項 1～2 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R^4 および R^5 が水素原子であり、 R^2 および R^6 が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、またはシアノ基である請求項 1～3 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

U が炭素原子である請求項 1～4 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

X が窒素原子、Y が酸素原子、Z が窒素原子である請求項 1～5 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

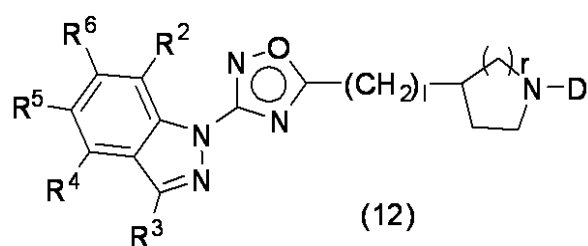
A が (A-1) であり、l が 0 又は 1 である請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

B が (B-2) であり、s が 1 であり、r が 1 又は 2 である請求項 1～7 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

【化 5】



式 (12) で表される請求項 1～8 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

D が水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} 単環性、 C_{7-10} 2 環性もしくは C_{7-12} 3 環性シクロアルキル基である請求項

1～9のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1】

Dが $-(CH_2)_u-R^{12}$ であり、 R^{12} が式 $(R^{12}-3)$ である請求項 1～9のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

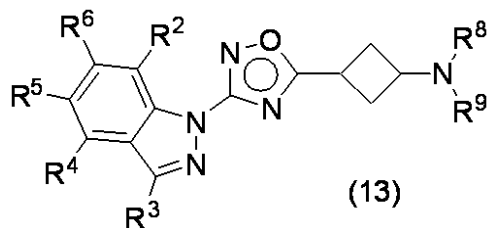
Dが $-(CH_2)_u-R^{12}$ であり、 R^{12} が式 $(R^{12}-1)$ である請求項 1～9のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

Aが $(A-3)$ であり、oが0であり、pが0であり、qが1又は3であり、Bが $(B-1)$ である請求項 1～6のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

【化 6】



式(13)で表される請求項 1～6 および請求項 1 3のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

以下の化合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

- (01) 1- {5- [1- (3-メトキシプロピル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール、
- (02) 3-エチル-1- {5- [1- (3-メトキシプロピル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -1H-インダゾール、
- (03) 3-シクロプロピル-1- {5- [1- (3-メトキシプロピル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -1H-インダゾール、
- (04) 3-エチル-6-フルオロ-1- {5- [1- (3-メトキシプロピル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -1H-インダゾール、
- (05) 3-エチル-7-フルオロ-1- {5- [1- (3-メトキシプロピル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -1H-インダゾール、
- (06) 1- {5- [1- (2-メチルプロピル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール、
- (07) 1- {5- [1- (ブタン-2-イル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -3-エチル-1H-インダゾール、
- (08) 1- {5- [1- (ブタン-2-イル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -3-シクロプロピル-1H-インダゾール、
- (09) 3-エチル-1- {5- [1- (2-メチルプロピル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -1H-インダゾール、
- (10) 1- {5- [1- (シクロプロピルメチル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -3-エチル-1H-インダゾール、
- (11) 1- {5- [1- (ブタン-2-イル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -3-シクロブチル-1H-インダゾール、
- (12) 3-シクロブチル-1- {5- [1- (2-メチルプロピル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -1H-インダゾール、
- (13) 3- (プロパン-2-イル) -1- [5- (1-プロピルピペリジン-4-イル]

-) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 1H-インダゾール、
 (14) 3-エチル-6-フルオロ-1- (5- {1- [2- (テトラヒドロフラン-2-イル) エチル] ピペリジン-4-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 1H-インダゾール、
 (15) 3-エチル-1- {5- [1- (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 1H-インダゾール、
 (16) 3-エチル-6-フルオロ-1- {5- [1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) ピペリジン-4-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 1H-インダゾール、
 (17) 3-エチル-6-フルオロ-1- (5- {1- [2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エチル] ピペリジン-4-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 1H-インダゾール、
 (18) 3-エチル-6-フルオロ-1- {5- [1- (テトラヒドロフラン-3-イル) ピペリジン-4-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 1H-インダゾール、
 (19) 3-エチル-6-フルオロ-1- {5- [1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 1H-インダゾール、
 (20) メチル 4- ({4- [3- (3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート、
 (21) メチル (2S) - 2- ({4- [3- (3-エチル-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-カルボキシレート、
 (22) 2-フルオロエチル (2S) - 2- ({4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-カルボキシレート、
 (23) 2-フルオロエチル (3S) - 3- ({4- [3- (3-エチル-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-カルボキシレート、
 (24) 1- [3- ({4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) アゼチジン-1-イル] - 2-メトキシエタノン、
 (25) 1- {4- [3- (3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 1, 4'-ビピペリジン-1'-イル} エタノン、
 (26) 1- {4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 1, 4'-ビピペリジン-1'-イル} エタノン、
 (27) メチル 4- [3- (3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート、
 (28) 1- (4- {3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} - 1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) エタノン、
 (29) 1- (4- {3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} - 1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) - 2-ヒドロキシエタノン、
 (30) メチル 4- {3- [3- (3-エチル-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] アゼチジン-1-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート、

- (31) 3- {4- [3- (3-エチル-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} プロパン-1-オール、
- (32) シス-N-エチル-3- [3- (3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロブタンアミン、
- (33) 1- [(3R)-3- ({4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] エタノン、
- (34) 1- [(3R)-3- ({4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] -2-メトキシエタノン、
- (35) 1- [(3R)-3- ({4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] -2-ヒドロキシエタノン、
- (36) 1- {4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] -1, 4'-ビピペリジン-1'-イル} -2-ヒドロキシエタノン、
- (37) 1- {4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] -1, 4'-ビピペリジン-1'-イル} -2-メトキシエタノン、
- (38) 4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] -1' - (メチルスルホニル) -1, 4'-ビピペリジン、
- (39) 1- (4- {3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) -2-メトキシエタノン、
- (40) 1- [(3S)-3- ({4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] エタノン、
- (41) 1- [(3S)-3- ({4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] -2-メトキシエタノン、
- (42) 3-エチル-7-フルオロ-1- [5- (1- { [(3S)-1- (メチルスルホニル) ピロリジン-3-イル] メチル} ピペリジン-4-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -1H-インダゾール、
- (43) 3-エチル-7-フルオロ-1- [5- (1- { [(3R)-1- (メチルスルホニル) ピロリジン-3-イル] メチル} ピペリジン-4-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -1H-インダゾール、
- (44) 1- [4- ({4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピペリジン-1-イル] -2-ヒドロキシエタノン、
- (45) 1- [3- ({4- [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) アゼチジン-1-イル] -2-ヒドロキシエタノン、
- (46) 1- {3- [(4- {3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] アゼチジン-1-イル} -2-メトキシエタノン、
- (47) 1- {3- [(4- {3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール-1-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] アゼチジン-1-イル} エタノン、
- (48) メチル 3- [(4- {3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) -1

H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] アゼチジン-1-カルボキシレート、

(49) 1-[3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) アゼチジン-1-イル] エタノン、

(50) 1-{(2R)-2-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] ピロリジン-1-イル} -2-ヒドロキシエタノン、

(51) 1-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -3'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-ヒドロキシエタノン、

(52) 1-(3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} アゼチジン-1-イル) エタノン、

(53) 1-(3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタノン、

(54) 1-[(3S)-3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル] エタノン、

(55) 1-[(3S)-3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(56) 1-[(3R)-3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(57) 1-[(2S)-2-{ [(3S)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(58) 1-[(2R)-2-{ [(3S)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(59) 1-[(3S)-3-{ [(3S)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(60) 1-[(3R)-3-{ [(3S)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(61) 1-{4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル}-2-ヒドロキシエタノン、

(62) 1-{4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4'-メチル-1, 4'-ビピペリジ

ン-1'-イル} - 2-メトキシエタノン、

(63) (2S) - 1 - {4 - [3 - (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 4'-メチル-1, 4'-ビペリジン-1'-イル} - 2-ヒドロキシプロパン-1-オン、

(64) 1 - [(3S) - 3 - ({4 - [3 - (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] - 2-ヒドロキシエタノン、

(65) 1 - [(2S) - 2 - ({4 - [3 - (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] - 2-ヒドロキシエタノン、

(66) 1 - {4 - [(3S) - 3 - {[3 - (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] メチル} ピロリジン-1-イル] ピペリジン-1-イル} エタノン、

(67) 1 - {4 - [(3R) - 3 - ({3 - [7-フルオロ-3 - (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] ピペリジン-1-イル} - 2-メトキシエタノン、

(68) 1 - (3 - {[(3R) - 3 - ({3 - [7-フルオロ-3 - (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} アゼチジン-1-イル) - 2-メトキシエタノン、

(69) 1 - [(3S) - 3 - {[(3R) - 3 - ({3 - [7-フルオロ-3 - (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル] - 2-メトキシエタノン、

(70) 1 - [(3R) - 3 - {[(3R) - 3 - ({3 - [7-フルオロ-3 - (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル] - 2-メトキシエタノン、

(71) 1 - {4 - [(3S) - 3 - ({3 - [7-フルオロ-3 - (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] ピペリジン-1-イル} - 2-メトキシエタノン、

(72) 1 - (3 - {[(3S) - 3 - ({3 - [7-フルオロ-3 - (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} アゼチジン-1-イル) - 2-メトキシエタノン、

(73) 1 - [(3S) - 3 - {[(3S) - 3 - ({3 - [7-フルオロ-3 - (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル] - 2-メトキシエタノン、および

(74) 1 - (4 - {3 - [7-フルオロ-3 - (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} - 3'-メチル-1, 4'-ビペリジン-1'-イル) エタノン。

【請求項16】

請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

【請求項17】

請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするセロトニン4受容体作動薬。

【請求項18】

請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効

成分とするアルツハイマー型認知症治療薬。

【請求項 19】

請求項 1～15 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩の治療上有効な量を、それが必要な患者に投与することの特徴とする、セロトニン 4 受容体が関与する疾患の治療方法。

【請求項 20】

請求項 1～15 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩の治療上有効な量を、それが必要な患者に投与することの特徴とするアルツハイマー型認知症の治療方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0151

【補正方法】変更

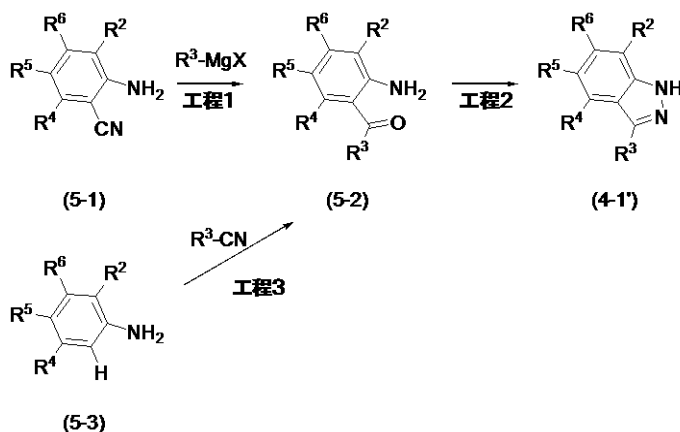
【補正の内容】

【0151】

(製造方法 5)

製造方法 4 に記載の式 (4-1) の化合物は、市販および公知の方法で製造できる。例えば、V が窒素原子、W が炭素原子を表す化合物 (4-1') の場合は、下記の製造方法：

【化 22】



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は前掲と同じものを意味し、X はハロゲン原子を意味し、例えば、 R^3 がメチル基を意味する場合、 $R^3\text{-MgX}$ はメチルグリニャール試薬を意味する)

で製造する事ができる。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0158

【補正方法】変更

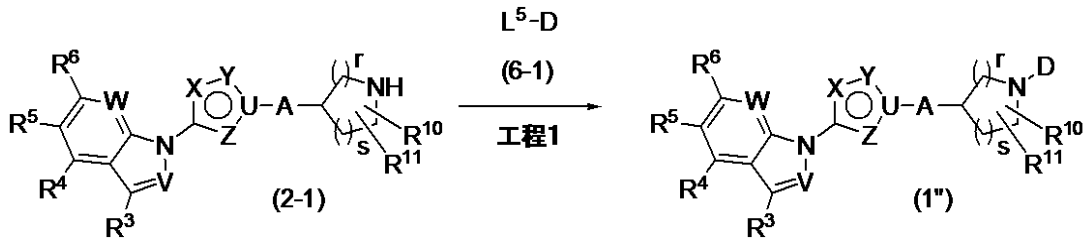
【補正の内容】

【0158】

(製造方法 6)

また、式 (1) で表される化合物は、例えば、B が式 (B-2)、D が置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} 単環性、 C_{7-10} 2 環性もしくは C_{7-12} 3 環性シクロアルキル基、および置換されていてもよい C_{5-8} 単環性もしくは C_{7-10} 2 環性シクロアルケニル基である化合物 (1'') の場合、以下の方法によっても製造することができる。

【化 2 3】



〔式中、 r 、 s 、 A 、 U 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 Z 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{10} および R^{11} は、前掲と同じものを意味し、 L^5 はオキシ基（ D の 1 級炭素原子上に L^5 がある場合は、その炭素原子とともにホルミル基を形成する）又は脱離基を意味する〕

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0161

【補正方法】変更

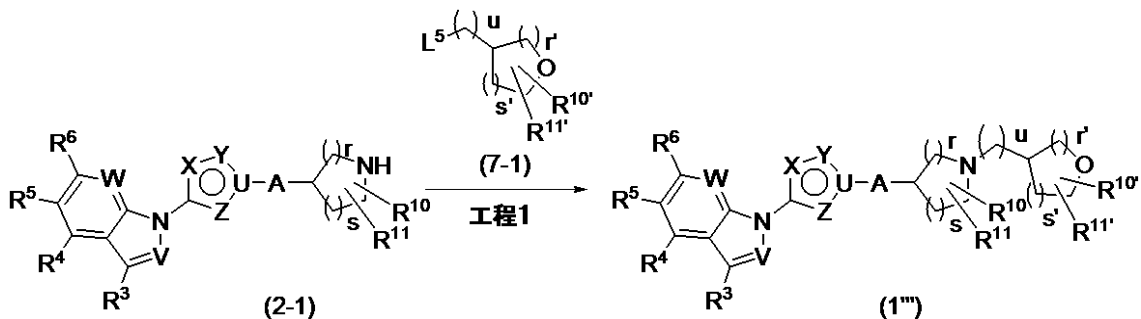
【補正の内容】

【0161】

（製造方法 7）

また、式（1）で表される化合物は、例えば、 B が式（ $B-2$ ）、 D が式（ $R^{12}-3$ ）である化合物（1'）の場合、以下の方法によっても製造することができる。

【化 2 4】



〔式中、 r 、 s 、 r' 、 s' 、 u 、 A 、 U 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 Z 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{10} 、 R^{11} 、 $R^{10'}$ および $R^{11'}$ は、前掲と同じものを意味し、 L^5 はオキシ基（式（7-1）の 1 級炭素原子上に L^5 がある場合は、その炭素原子とともにホルミル基を形成する）又は脱離基を意味する〕

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0166

【補正方法】変更

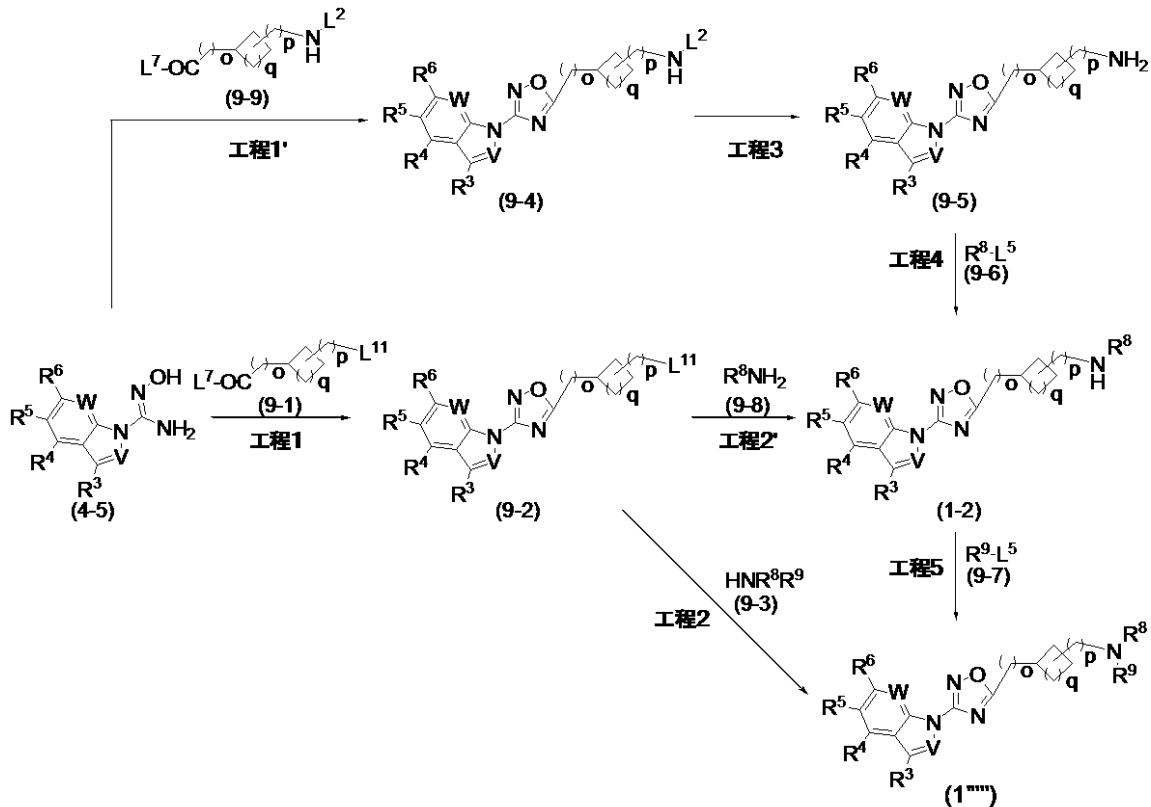
【補正の内容】

【0166】

（製造方法 9）

また、式（1）で表される化合物は、例えば、 X が窒素原子、 Z が窒素原子、 Y が酸素原子、 U が炭素原子、 A が式（ $A-3$ ）、 B が式（ $B-1$ ）を表す化合物式（1'）の場合、以下の方法によっても製造することができる。

【化 2 6】



(式中、o、p、q、V、W、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁸、R⁹、L²及びL⁷は前掲と同じものを意味し、L⁵及びL¹¹はそれぞれ独立してオキシ基（1級炭素原子上にL⁵もしくはL¹¹がある場合は、その炭素原子とともにホルミル基を形成する）又は脱離基を意味する）

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0191

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0191】

特に、本発明の化合物又はその製薬学的に許容される塩、あるいは本発明の化合物を含む医薬組成物または製剤は、下記に示した治療薬のうちの少なくとも1つと併用することにより、前記(i)に記載された各種精神神経系疾患、特にアルツハイマー型認知症に対するさらなる治療効果が期待される。；すなわち、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (donepezil, galantamine, rivastigmine, SNX-001, NP-61等)、コリンエステラーゼ阻害剤 (huperzine A等)、NMDA受容体拮抗薬 (memantine, dimebon, neramexane 等)、5-HT₆受容体拮抗薬 (PF-5212365(SAM-531), SB-742457, LU-AE58054, AVN-322, PF-05212377 (SAM-760), AVN101等)、α₇nAChR作動薬 (TC-5619, EVP-6124, GTS-21等)、α₄β₂nACh受容体作動薬 (AZD-1446, CHANTIX (varenicline) 等)、nAChR作動薬 (ABT-089等)、AMPA受容体作動薬 (CX-717, LY-451395 等)、ヒスタミンH₃受容体拮抗薬 (ABT-288, SAR-110894, PF-03654746 等)、ムスカリンM₁受容体作動薬 (MCD-386, GSK-1034702 等)、PDE4阻害剤 (etazolate等)、PDE9阻害剤 (PF-04447943等)、histone deacetylase阻害剤 (EVP-0334等)、σ₁受容体作動薬 (Anavex-2-73等)、γ-secretase阻害剤 (GSI) (BMS-708163, NIC5-15, ELND-006, MK-0752等)、γ-secretase修飾剤 (GSM) (E-2212, CHF-5074 等)、Aβヒトモノクローナル抗体 (bapineuzumab, solanezumab, PF-4360365 (ponezumab), gantenerumab (R-1450), BAN-2401, MABT-5102A, RG-7412, GSK-933776A 等)、Aβワクチン (ACC-001(PF-05236806), AD-02, C

AD-106, V-950, UB-311, ACI-24 等)、ヒト免疫グロブリン (GAMMAGARD 等)、A β 凝集阻害剤 (ELND-005(AZD-103), PBT-2, NRM-8499, Exebryl-1)、タウ凝集阻害剤 (TRx-0014, LMTX 等)、BACE阻害剤 (ACI-91, posiphen, CTS-21166, HPP-854, LY-2886721 等)、tyrosine kinase阻害剤 (masitinib 等)、GSK-3 β 阻害・タウkinase阻害剤 (NP-12 等)、RAGE融合タンパク (TTP-4000 等)、ApoA-I, HDL-C上昇 (RVX-208 等)、その他各種神経保護作用を示す剤 (SK-PC-B70M, T-817MA, davunetide, HF-0220, PF-4494700, PYM-50028, CERE-110, ASP-0777, TAK-065, AAD-2004 等)、各種認知症治療に用いられているその他の薬剤との併用により、さらなる治療効果が期待される。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0198

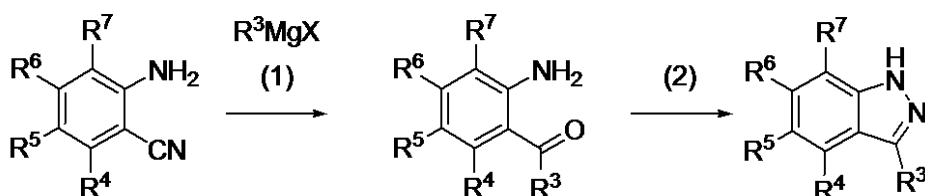
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0198】

参考例 001 における 2-アミノベンゾニトリルとイソプロピルマグネシウムクロリドの代わりに、対応する原料化合物およびグリニャール試薬 (R^3MgX 、 X はハロゲン原子を意味する) を用いて、参考例 001 と同様の方法により、下記表の化合物 (参考例 002 ~ 012) を製造した。

【化 29】



【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0207

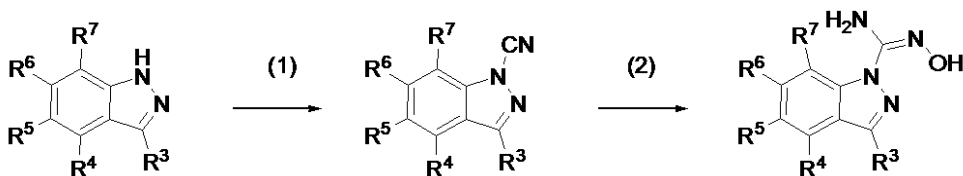
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0207】

参考例 016 における 3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾールの代わりに、対応する原料化合物 (市販もしくは参考例 001 ~ 015 に記載) を用いて、参考例 016 と同様の方法により、下記表の化合物 (参考例 017 ~ 032) を製造した。

【化 34】



【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0210

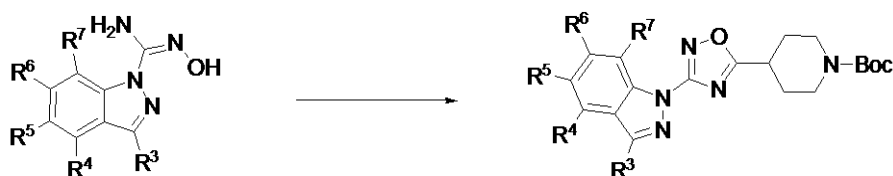
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0210】

参考例 033 における 3-エチル-6-フルオロ-N'-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドの代わりに、対応する原料化合物 (参考例 016 ~ 032 に記載) を用いて、参考例 033 と同様の方法により、下記表の化合物 (参考例 034 ~ 043) を製造した。

【化 3 6】



【手続補正 1 0】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 1 3

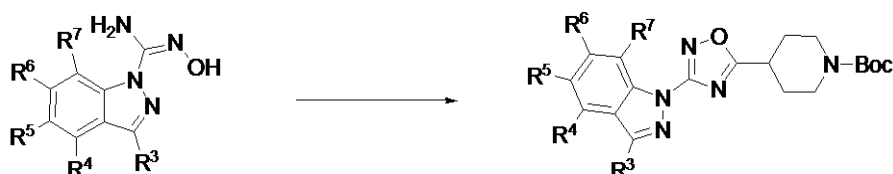
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 1 3】

参考例 0 4 4 における N' - ヒドロキシ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - カルボキシイミダミドの代わりに、対応する原料化合物 (参考例 0 1 6 - 0 3 2 に記載) を用いて、参考例 0 4 4 と同様の方法により、下記表の化合物 (参考例 0 4 5 ~ 0 4 9) を製造した。

【化 3 8】



【手続補正 1 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 1 5

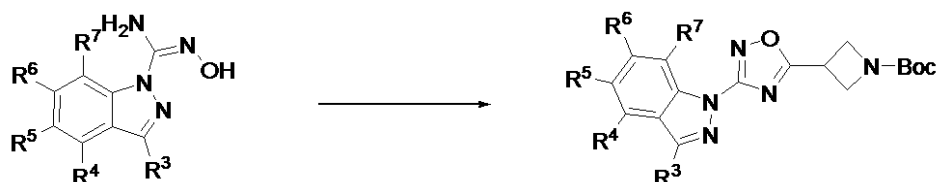
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 1 5】

参考例 0 4 4 における N' - ヒドロキシ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - カルボキシイミダミドと 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸の代わりに、対応する原料化合物と 1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - カルボン酸を用いて、参考例 0 4 4 と同様の方法により、下記表の化合物 (参考例 0 5 0 ~ 0 5 2) を製造した。

【化 3 9】



【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 5 1

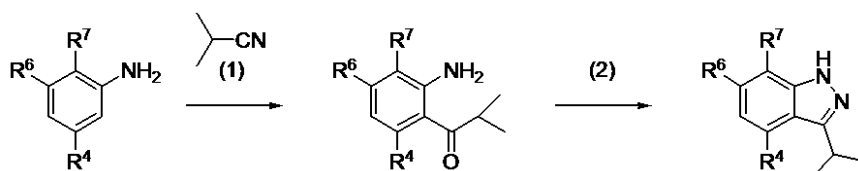
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 5 1】

参考例 0 1 3 の (1) におけるアニリンとシクロプロピルシアニドの代わりに、対応する原料化合物およびイソプロピルシアニドを用いて、参考例 0 1 3 と同様の方法により、下記表の化合物 (参考例 0 7 3 ~ 0 7 5) を製造した。

【化 6 0】



【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 5 3

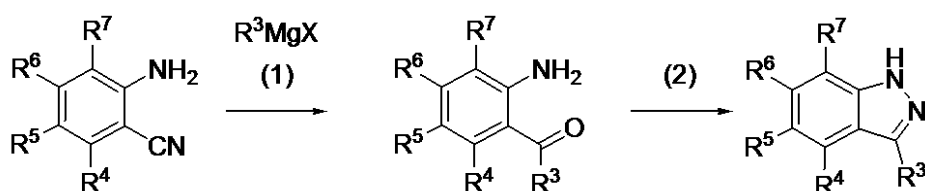
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 5 3】

参考例 0 0 1 における 2-アミノベンゾニトリルとイソプロピルマグネシウムクロリドの代わりに、対応する原料化合物およびグリニャール試薬 (R^3MgX 、 X はハロゲン原子を意味する) を用いて、参考例 0 0 1 と同様の方法により、下記表の化合物 (参考例 0 7 6 ~ 0 8 4) を製造した。

【化 6 1】



【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 5 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 5 6】

参考例 0 0 1 の (1) における 2-アミノベンゾニトリルとイソプロピルマグネシウムクロリドの代わりに、2, 3, 4-トリフルオロベンゾニトリルおよびグリニャール試薬 (R^3MgX 、 X はハロゲン原子を意味する) を用いて、参考例 0 0 1 の (1) と同様の方法により中間体を得た後、参考例 0 8 5 の (3) と同様の方法により、下記表の化合物 (参考例 0 8 6 ~ 0 8 7) を製造した。

【手続補正 1 5】

【補正対象書類名】明細書

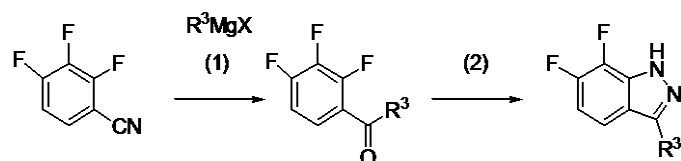
【補正対象項目名】0 2 5 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 5 7】

【化 6 3】



【表 8】

参考例	R ³	化合物名	LC-MS, m/z
086	Et	3-エチル-6, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 183 [M+H] ⁺
087	iPr	6, 7-ジフルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール	LC-MS, m/z; 197 [M+H] ⁺

【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0261

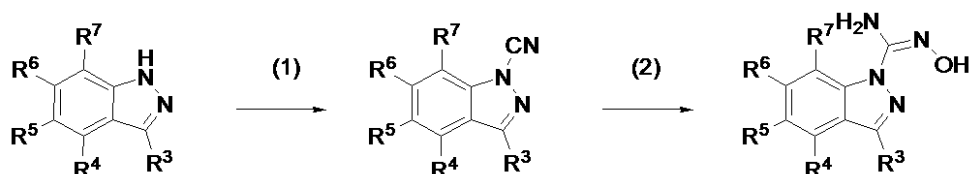
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0261】

参考例016における3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾールの代わりに、対応する原料化合物（参考例070および参考例073-090に記載）を用いて、参考例016と同様の方法により、下記表の化合物（参考例091～109）を製造した。

【化67】



【手続補正17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0269

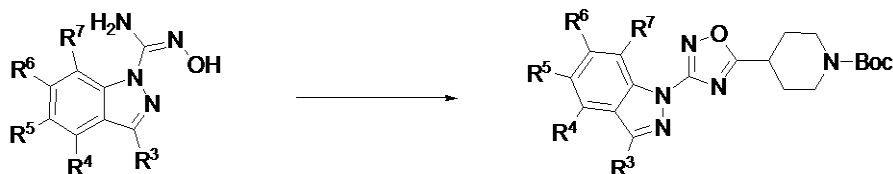
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0269】

参考例033における3-エチル-6-フルオロ-N'-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドまたは参考例044におけるN'-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドの代わりに、対応する原料化合物（参考例091～109に記載）を用いて、参考例033または参考例044と同様の方法により、下記表の化合物（参考例116～127）を製造した。

【化74】



【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0271

【補正方法】変更

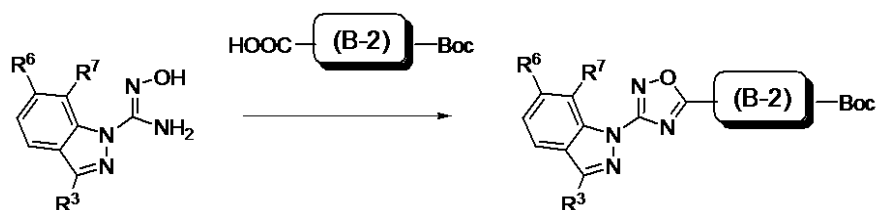
【補正の内容】

【0271】

参考例033における3-エチル-6-フルオロ-N'-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドまたは参考例044におけるN'-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドの代わりに、対応する原料化合物を用いて、参考例033または参考例044と同様の方法により、下記

表の化合物（参考例 1 2 8 ～ 1 3 7）を製造した。

【化 7 5】



（式中、（B－2）は下記表に示す環状アミン構造を意味する。

B o c 基の結合位置は（B－2）の環状アミン上の窒素原子である）

【手続補正 1 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 8 4

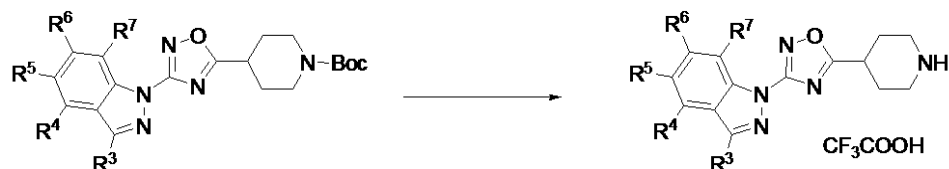
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 8 4】

実施例 0 0 1 における t e r t -ブチル 4 - [3 - (3 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - インドゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートに代わって、対応する原料化合物（参考例 0 3 3 ～ 0 4 9 に記載）を用いて、実施例 0 0 1 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 0 0 2 ～ 0 1 1）を製造した。

【化 8 6】



【手続補正 2 0】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 8 7

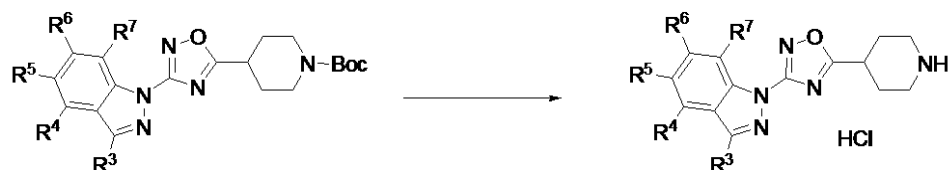
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 8 7】

実施例 0 1 2 における t e r t -ブチル 4 - { 3 - [3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インドゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシレートに代わって、対応する原料化合物（参考例 0 3 3 - 0 4 9 に記載）を用いて、実施例 0 1 2 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 0 1 3 ～ 0 1 9）を製造した。

【化 8 8】



【手続補正 2 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 8 9

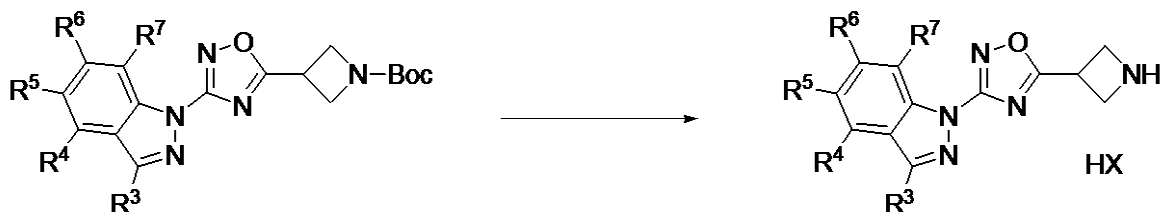
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 8 9】

対応する原料化合物（参考例 050-052 に記載）を用いて、実施例 001 もしくは実施例 012 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 020～022）を製造した。

【化 89】



（式中、HX は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する）

【手続補正 22】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0293

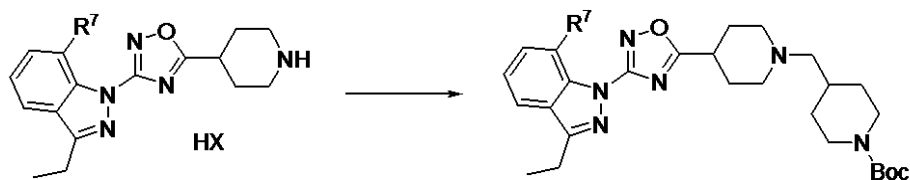
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0293】

実施例 024 における 3-エチル-6-フルオロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩の代わりに、対応する原料化合物を用いて、実施例 024 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 025～026）を製造した。

【化 92】



（式中、HX は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する）

【手続補正 23】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0297

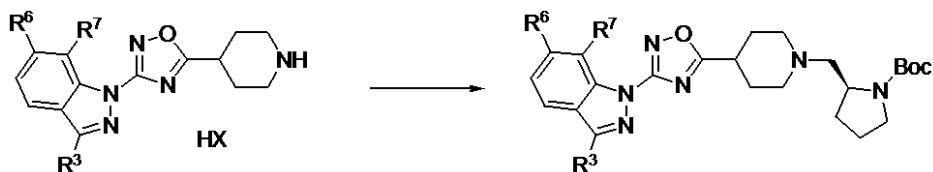
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0297】

実施例 028 における 3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩の代わりに、対応する原料化合物を用いて、実施例 028 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 029～032）を製造した。

【化 95】



（式中、HX は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する）

【手続補正 24】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0299

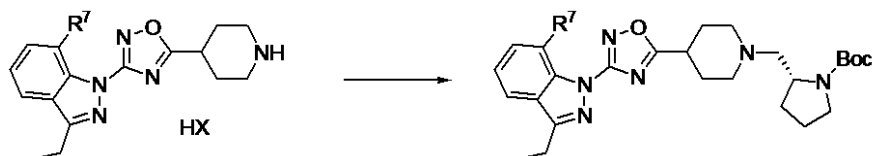
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0299】

実施例028における3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と(S)-(-)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドの代わりに、対応する原料化合物および(R)-(+)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドを用いて、実施例028と同様の方法により、下記表の化合物(実施例033~034)を製造した。

【化96】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

【手続補正25】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0302

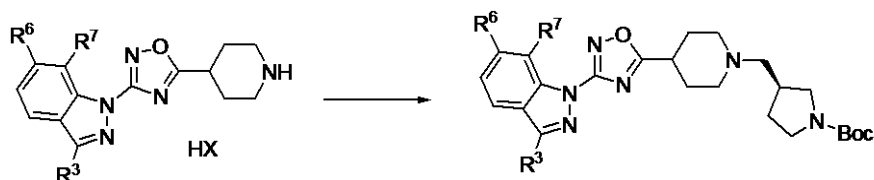
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0302】

実施例035における3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩の代わりに、対応する原料化合物を用いて、実施例035と同様の方法により、下記表の化合物(実施例036~038)を製造した。

【化98】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

【手続補正26】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0304

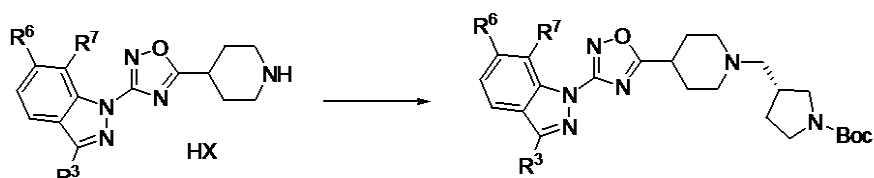
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0304】

実施例035における3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩とtert-ブチル (3R)-3-(ヨードメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートに、対応する原料化合物およびtert-ブチル (3S)-3-(ヨードメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例035と同様の方法により、下記表の化合物(実施例039~042)を製造した。

【化99】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

【手続補正 27】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0306

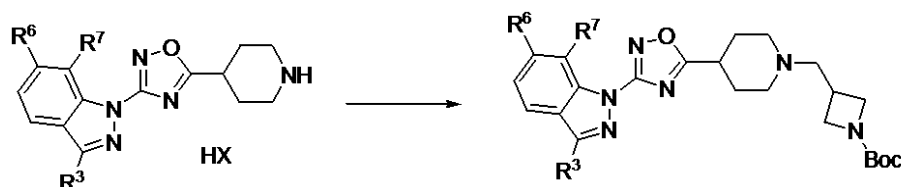
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0306】

実施例 028 における 3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と (S)-(-)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドの代わりに、対応する原料化合物および tert-ブチル 3-ホルミルアゼチジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例 028 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 043 ~ 046）を製造した。

【化 100】



（式中、HX は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する）

【手続補正 28】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0308

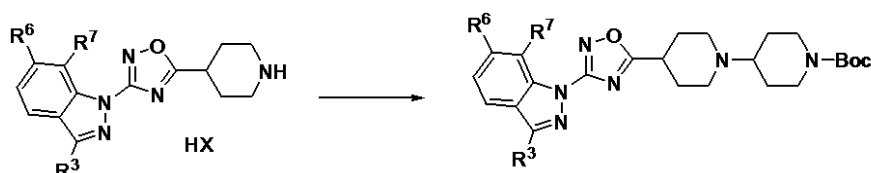
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0308】

実施例 028 における 3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と (S)-(-)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドの代わりに、対応する原料化合物および tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例 028 と同様の方法により、下記表の化合物（参考例 047 ~ 051）を製造した。

【化 101】



（式中、HX は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する）

【手続補正 29】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0313

【補正方法】変更

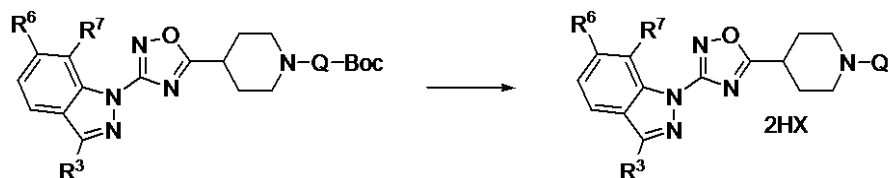
【補正の内容】

【0313】

実施例 053 における tert-ブチル 4-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレートもしくは実施例 054 における tert-ブチル 3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]アゼチジン-1-カルボキシレートの

代わりに、対応する原料化合物を用いて、実施例 053 もしくは実施例 054 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 055 ～ 080）を製造した。

【化 105】



（式中、Q は下記表に示す環状アミン構造を意味し、HX は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する。Boc 基の結合位置は Q の環状アミン上の窒素原子である）

【手続補正 30】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0318

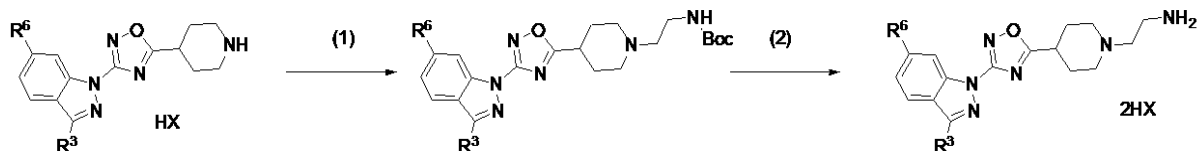
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0318】

実施例 082 における 3-メチル-1-〔5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾール 塩酸塩と tert-ブチル (3-ブロモプロピル) カーバメートの代わりに、対応する原料化合物および tert-ブチル 2-ブロモエチルカーバメートを用いて、実施例 082 と同様の方法もしくはトリフルオロ酢酸のかわりに 4 規定 塩酸/ジオキサン溶液を用いることにより、下記表の化合物（実施例 083 ～ 084）を製造した。

【化 108】



（式中、HX は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する）

【手続補正 31】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0333

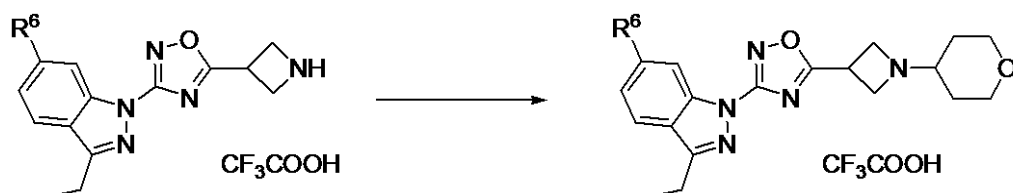
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0333】

実施例 166 ～ 167 の製造：

【化 114】



実施例 134 における 3-エチル-6-フルオロ-1-〔5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩の代わりに対応する原料を用いて、またトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの代わりに水素化シアノホウ素ナトリウムを用いて、実施例 134 と同様の方法により反応し、得られた粗生成物を逆相HPLCにて分取精製することで下記表の化合物（実施例 166 ～ 167）を製造した。

【手続補正 32】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0338

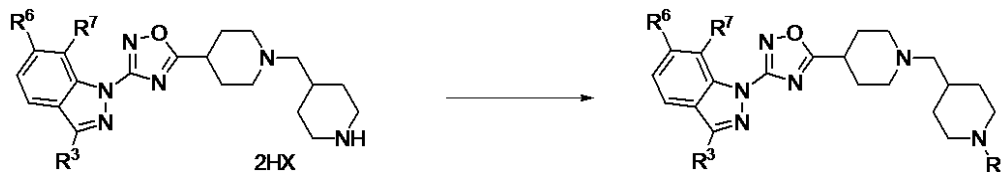
【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0338】

実施例 170～177 の製造：

【化 117】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

実施例 168 の 3-エチル-1-(5-{1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および酸クロリド(R-C1)を用いることで、実施例 168 と同様の方法により、下記表の化合物(実施例 170～177)を製造した。(下記表中、トリフルオロ酢酸塩については、得られた残渣を逆相 HPLC にて分取精製することにより得た。また、下記表中、フリー体については、実施例 168 の塩化工程を除くことにより得た。)

【手続補正 33】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0340

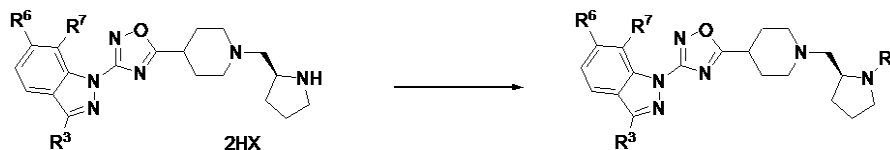
【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0340】

実施例 178～185 の製造：

【化 118】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

実施例 168 の 3-エチル-1-(5-{1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および酸クロリド(R-C1)もしくは無水酢酸を用いることで、実施例 168 と同様の方法により、下記表の化合物(実施例 178～185)を製造した。(下記表中、フリー体については、実施例 168 の塩化工程を除くことにより得た。)

【手続補正 34】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0342

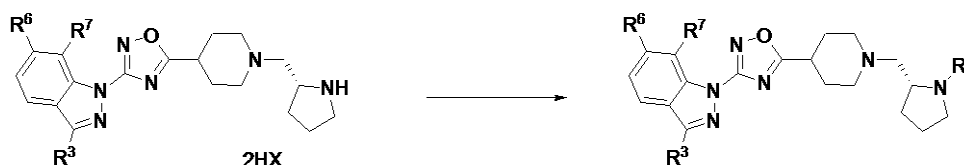
【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0342】

実施例 186～190 の製造：

【化 1 1 9】



(式中、H Xは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

実施例 1 6 8 の 3-エチル-1-(5-{1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および酸クロリド(R-C1)もしくは無水酢酸を用いることで、実施例 1 6 8 と同様の方法により、下記表の化合物(実施例 1 8 6 ~ 1 9 0)を製造した。(下記表中、フリー体については、実施例 1 6 8 の塩化工程を除くことにより得た。)

【手続補正 3 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 4 4

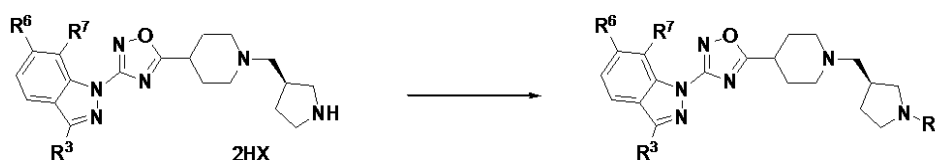
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 4 4】

実施例 1 9 1 ~ 2 0 3 の製造：

【化 1 2 0】



(式中、H Xは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

実施例 1 6 8 の 3-エチル-1-(5-{1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および酸クロリド(R-C1)もしくは無水酢酸を用いることで、実施例 1 6 8 と同様の方法により、下記表の化合物(実施例 1 9 1 ~ 2 0 3)を製造した。(下記表中、フリー体については、実施例 1 6 8 の塩化工程を除くことにより得た。)

【手続補正 3 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 4 6

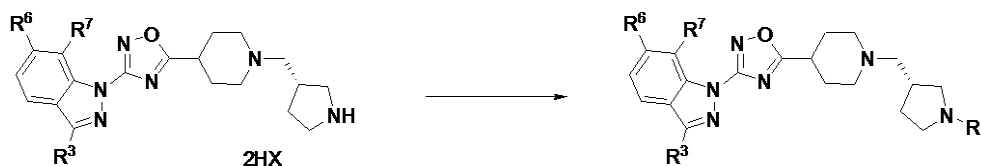
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 4 6】

実施例 2 0 4 ~ 2 1 6 の製造：

【化 1 2 1】



(式中、H Xは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

実施例 1 6 8 の 3-エチル-1-(5-{1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および

酸クロリド（ $R-C1$ ）もしくは無水酢酸を用いることで、実施例 168 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 204～216）を製造した。（下記表中、フリー体については、実施例 168 の塩化工程を除くことにより得た。）

【手続補正 37】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0348

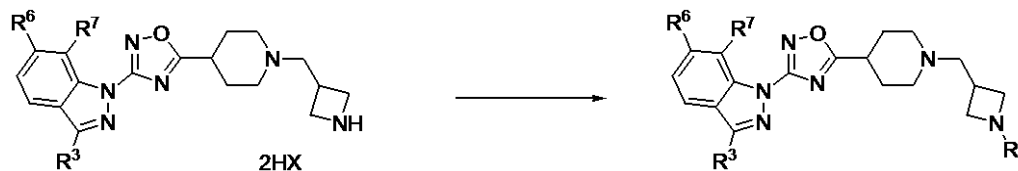
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0348】

実施例 217～226 の製造：

【化 122】



（式中、 HX は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する）

実施例 168 の 3-エチル-1-（5- {1- [2-（ピペリジン-4-イル）エチル]ピペリジン-4-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-1H-インダゾールビス（トリフルオロ酢酸塩）とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および酸クロリド（ $R-C1$ ）もしくは無水酢酸を用いることで、実施例 168 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 217～226）を製造した。（下記表中、フリー体については、実施例 168 の塩化工程を除くことにより得た。）

【手続補正 38】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0350

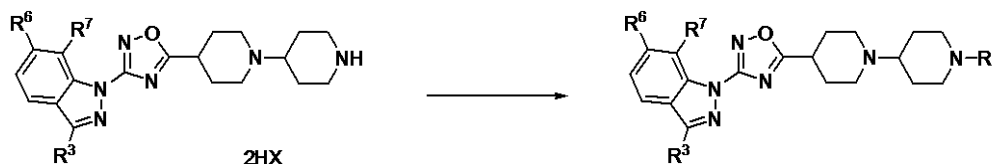
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0350】

実施例 227～241 の製造：

【化 123】



（式中、 HX は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する）

実施例 168 の 3-エチル-1-（5- {1- [2-（ピペリジン-4-イル）エチル]ピペリジン-4-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-1H-インダゾールビス（トリフルオロ酢酸塩）とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および酸クロリド（ $R-C1$ ）もしくは無水酢酸を用いることで、実施例 168 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 227～241）を製造した。（下記表中、フリー体については、実施例 168 の塩化工程を除くことにより得た。）

【手続補正 39】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0353

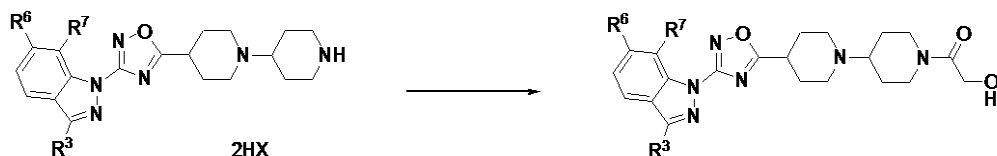
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0353】

実施例 243～244 の製造：

【化 1 2 5】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

実施例 2 4 2 の 4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 4 ' - ビピペリジン 2 塩酸塩の代わりに、対応する原料を用いることで、実施例 2 4 2 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 2 4 3 ~ 2 4 4) を製造した。(下記表中、塩酸塩は得られた化合物を塩化メチレンに溶解し、1 規定 塩酸 / ジエチルエーテル溶液で処理する事により得た。)

【手続補正 4 0】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 5 5

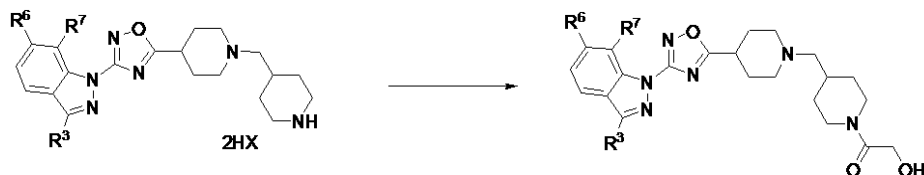
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 5 5】

実施例 2 4 5 ~ 2 4 6 の製造：

【化 1 2 6】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

実施例 2 4 2 の 4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 4 ' - ビピペリジン 2 塩酸塩の代わりに、対応する原料を用いることで、実施例 2 4 2 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 2 4 5 ~ 2 4 6) を製造した。(下記表中、塩酸塩は得られた化合物を塩化メチレンに溶解し、1 規定 塩酸 / ジエチルエーテル溶液で処理する事により得た。)

【手続補正 4 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 5 9

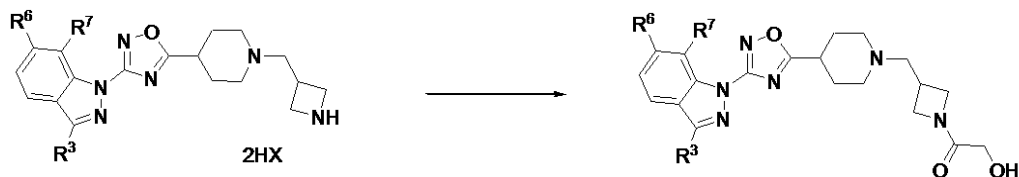
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 5 9】

実施例 2 4 9 ~ 2 5 0 の製造：

【化 1 2 9】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

実施例 2 4 2 の 4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 4 ' - ビピペリジン 2 塩酸塩の代わりに、対応する原料を用いることで、実施例 2 4 2 と同様の方法

により、下記表の化合物（実施例 249～250）を製造した。（下記表中、塩酸塩は得られた化合物を塩化メチレンに溶解し、1 規定 塩酸／ジエチルエーテル溶液で処理する事により得た。）

【手続補正 42】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0367

【補正方法】変更

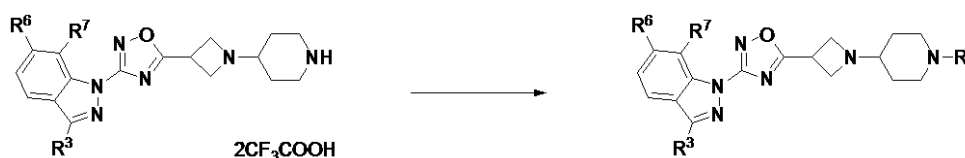
【補正の内容】

【0367】

実施例 257：

メチル 4- { 3- [3- (3-エチル-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] アゼチジン-1-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート の製造：

【化 136】



実施例 168 の 3-エチル-1- (5- { 1- [2- (ピペリジン-4-イル) エチル] ピペリジン-4-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -1H-インダゾール ビス (トリフルオロ酢酸塩) の代わりに、3-エチル-1- { 5- [1- (ピペリジン-4-イル) アゼチジン-3-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -1H-インダゾール ビス (トリフルオロ酢酸塩) を用いることで、実施例 168 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 257）を製造した。（下記表中、フリー体については、実施例 168 の塩化工程を除くことにより得た。）

【手続補正 43】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0378

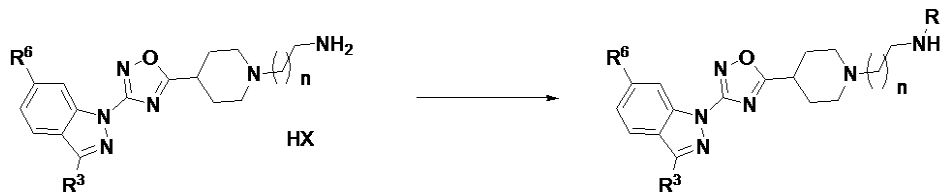
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0378】

実施例 266～268 の製造：

【化 145】



（式中、HX は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する）

実施例 265 の 2- { 4- [3- (3-メチル-1H-インダゾール-1-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} エタンアミン ビス (トリフルオロ酢酸塩) と塩化ベンゾイルの代わりに、対応する原料および酸クロリド (R-C1) を用いることで、実施例 265 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 266～268）を製造した。

【手続補正 44】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0381

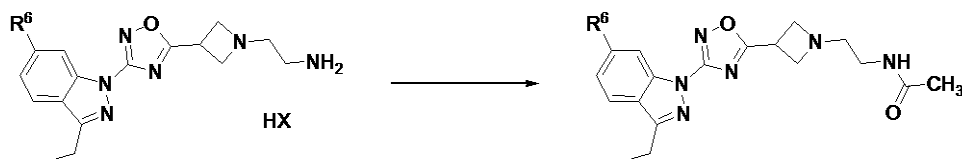
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0381】

実施例270～271の製造：

【化147】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

実施例265の2-〔4-〔3-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル〕ピペリジン-1-イル〕エタンアミンビス(トリフルオロ酢酸塩)と塩化ベンゾイルの代わりに、対応する原料および無水酢酸を用いることで、実施例265と同様の方法により、下記表の化合物(実施例270～271)を製造した。

【手続補正45】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0387

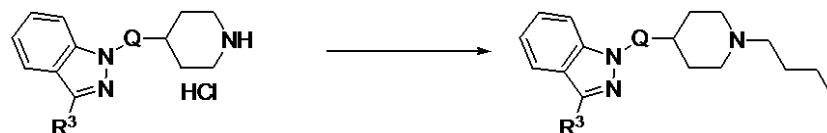
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0387】

実施例279～281の製造：

【化151】



実施例097における3-エチル-6-フルオロ-1-〔5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾールトリフルオロ酢酸塩およびヨウ化エチルの代わりに対応する原料および臭化ブチルを用いて、実施例097と同様の方法により、下記表の化合物(実施例279～281)を製造した。(下記表中、フリー体については、実施例097の塩化工程を除くことにより得た。)

【手続補正46】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0393

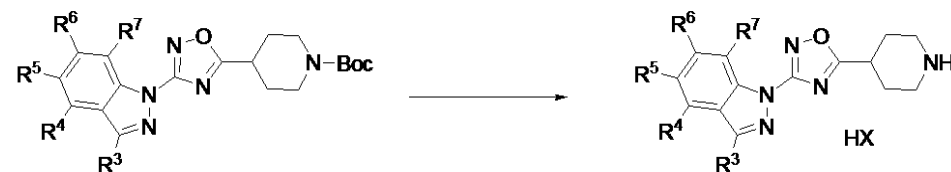
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0393】

対応する原料化合物(参考例116～127に記載)を用いて、実施例001もしくは実施例012と同様の方法により、下記表の化合物(実施例286～297)を製造した。

【化155】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する。)

【手続補正47】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0395

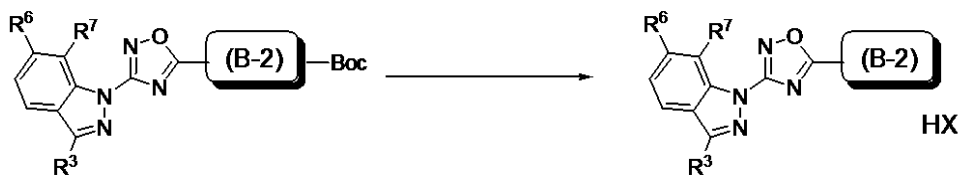
【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0395】

実施例001におけるtert-ブチル 4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレートもしくは実施例012におけるtert-ブチル 4-{3-[3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-カルボキシレートの代わりに、対応する原料化合物を用いて、実施例001もしくは実施例012と同様の方法により、下記表の化合物（実施例298～307）を製造した。

【化156】



（式中、（B-2）は下記表に示す環状アミン構造を意味し、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する。Boc基の結合位置は（B-2）の環状アミン上の窒素原子である）

【手続補正48】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0397

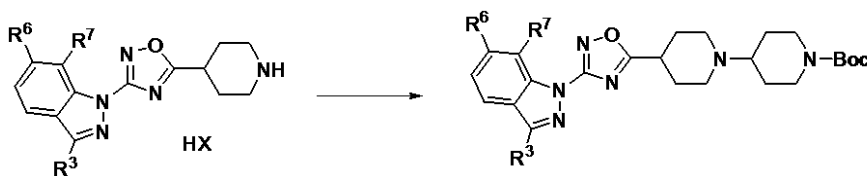
【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0397】

実施例028における3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と（S）-（-）-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドの代わりに、対応する原料化合物およびtert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例028と同様の方法により、下記表の化合物（参考例308～311）を製造した。

【化157】



（式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する）

【手続補正49】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0399

【補正方法】 変更

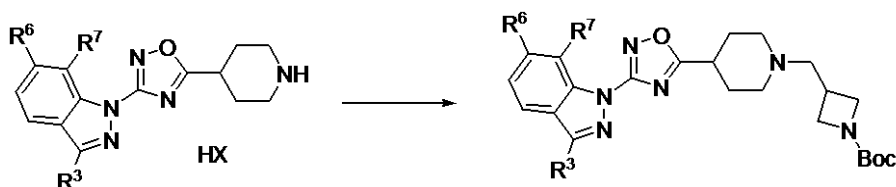
【補正の内容】

【0399】

実施例028における3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と（S）-（-）-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドの代わりに、対応する原料化合物およびtert-ブチル 3-ホルミルアゼチジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例028と同様の方法により、下記表の化合物（実施例312～

315)を製造した。

【化158】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

【手続補正50】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0401

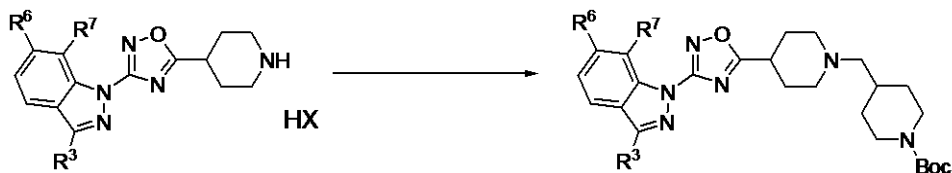
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0401】

実施例028における3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と(S)-(-)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドの代わりに、対応する原料化合物およびtert-ブチル 4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例028と同様の方法により、下記表の化合物(実施例316~319)を製造した。

【化159】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

【手続補正51】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0411

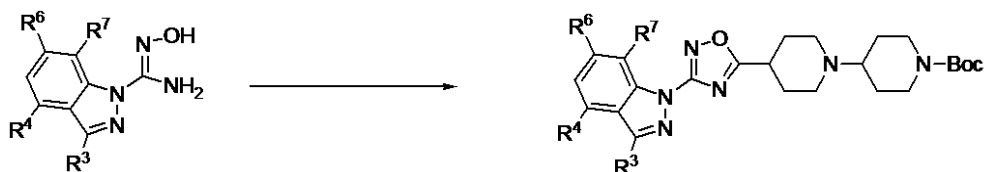
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0411】

実施例334における7-フルオロ-N'-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドの代わりに、対応する原料化合物を用いて、実施例334と同様の方法により、下記表の化合物(実施例335~341)を製造した。

【化165】



【手続補正52】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0414

【補正方法】変更

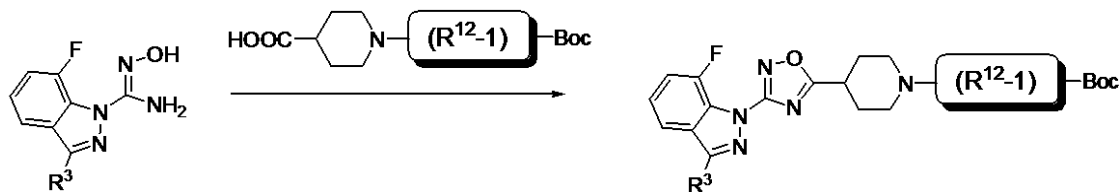
【補正の内容】

【0414】

実施例334における1'-(tert-ブトキシカルボニル)-1,4'-ビピペリ

ジン-4-カルボン酸の代わりに、対応するカルボン酸を用いて、実施例334と同様の方法により、下記表の化合物（実施例342～344）を製造した。

【化166】



（式中、 $(R^{12}-1)$ は下記表に示す環状アミン構造を意味し、Boc基の結合位置は $(R^{12}-1)$ の環状アミン上の窒素原子である）

【手続補正53】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0424

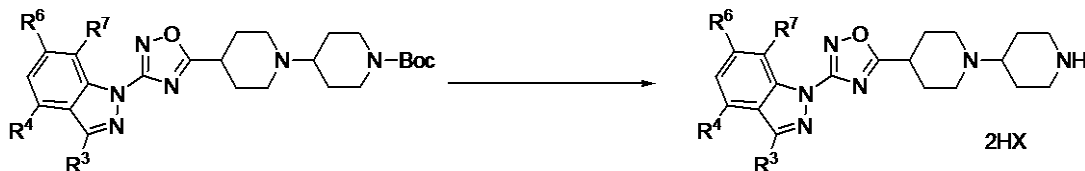
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0424】

実施例053におけるtert-ブチル 4-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレートもしくは実施例054におけるtert-ブチル 3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、対応する原料化合物を用いて、実施例053もしくは実施例054と同様の方法により、下記表の化合物（実施例354～367）を製造した。

【化171】



（式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する。）

【手続補正54】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0426

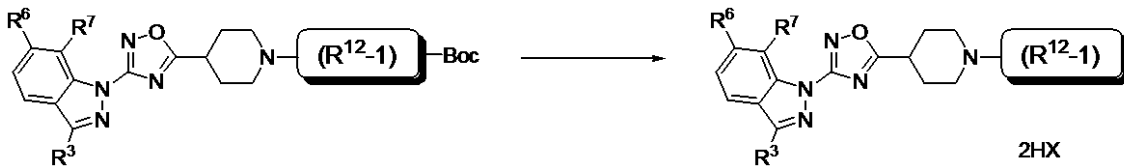
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0426】

実施例053におけるtert-ブチル 4-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレートもしくは実施例054におけるtert-ブチル 3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、対応する原料化合物を用いて、実施例053もしくは実施例054と同様の方法により、下記表の化合物（実施例368～383）を製造した。

【化 1 7 2】



(式中、 (R^{12-1}) は下記表に示す環状アミン構造を意味し、Boc 基の結合位置は (R^{12-1}) の環状アミン上の窒素原子である。式中、HX は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する。)

【手続補正 5 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0439

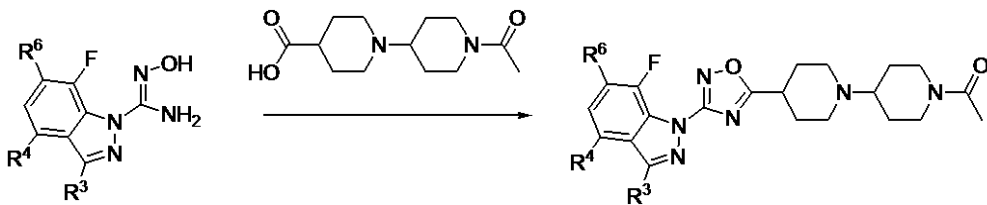
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0439】

実施例 334 における 7-フルオロ-N'-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシイミダミドおよび 1'-(tert-ブトキシカルボニル)-1,4'-ビピペリジン-4-カルボン酸の代わりに、対応する原料化合物および 1'-アセチル-1,4'-ビピペリジン-4-カルボン酸を用いて、実施例 334 と同様の方法、もしくは、実施例 334 における水酸化テトラメチルアンモニウム水溶液の代わりに 1M テトラブチルアンモニウムフルオリド/THF 溶液を用いる事により、下記表の化合物(実施例 403~406)を製造した。

【化 1 8 1】



【手続補正 5 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0441

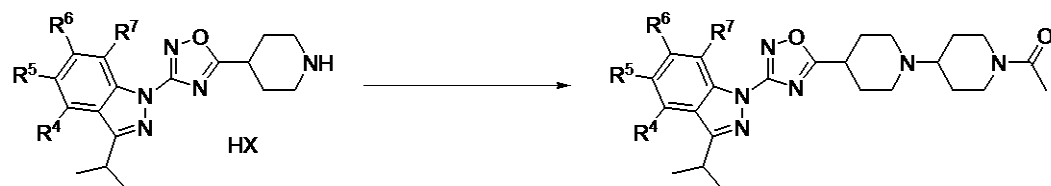
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0441】

実施例 028 における 3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と (S)-(-)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドの代わりに、対応する原料化合物および 1'-アセチルピペリジン-4-オンを用いて、実施例 028 と同様の方法により、下記表の化合物(実施例 407~414)を製造した。

【化 1 8 2】



(式中、HX は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する)

【手続補正 5 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0445

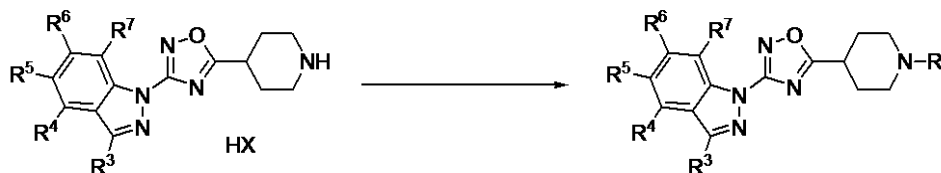
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0445】

実施例134における3-エチル-6-フルオロ-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾールトリフルオロ酢酸塩とテトラヒドロピラン-4-カルボアルデヒドの代わりに、対応する原料とアルデヒド又はケトンを用いて、実施例134と同様の方法により、下記表の化合物（実施例420～454）を製造した。

【化184】



（式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味し、Rは下記表中の構造を意味する。下記表中、トリフルオロ酢酸塩については、得られた残渣を逆相HPLCにて分取精製することにより得た。）

【手続補正58】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0450

【補正方法】変更

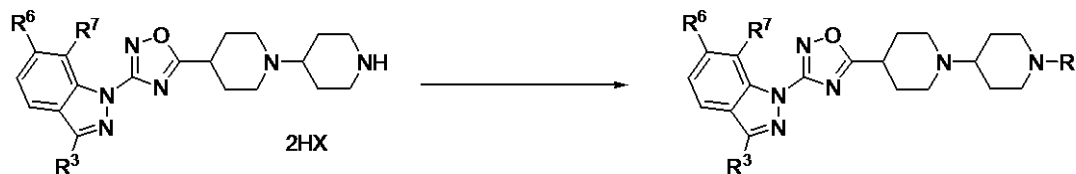
【補正の内容】

【0450】

実施例458～466の製造：

実施例168の3-エチル-1-(5-{1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および酸クロリド(R-Cl)もしくは無水酢酸を用いることで、実施例168と同様の方法により、下記表の化合物（実施例458～466）を製造した。

【化187】



（式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味し、Rは下記表中の構造を意味する。下記表中、フリー体については、実施例168の塩化工程を除くことにより得た。トリフルオロ酢酸塩については、得られた残渣を逆相HPLCにて分取精製することにより得た。）

【手続補正59】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0452

【補正方法】変更

【補正の内容】

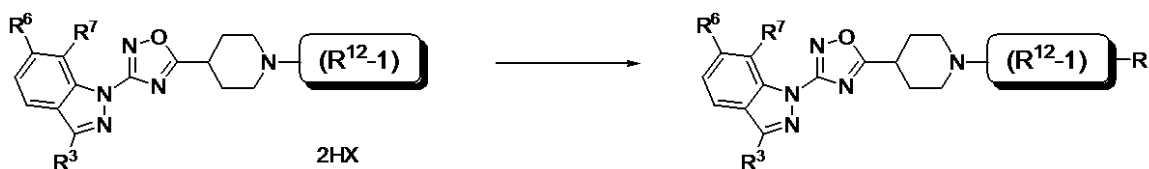
【0452】

実施例467～494の製造：

実施例168の3-エチル-1-(5-{1-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾールビス(トリフルオロ酢酸塩)とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および酸クロリド(R-Cl)もしくは無水酢酸を用いることで、実施例168と同様の方法

により、下記表の化合物（実施例 467～494）を製造した。

【化 188】



（式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味し、 (R^{12-1}) は下記表に示す環状アミン構造を意味し、Rは下記表中の構造を意味する。Rの結合位置は (R^{12-1}) の環状アミン上の窒素原子である。下記表中、フリー体については、実施例 168の塩化工程を除くことにより得た。トリフルオロ酢酸塩については、得られた残渣を逆相 HPLC にて分取精製することにより得た。）

【手続補正 60】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0458

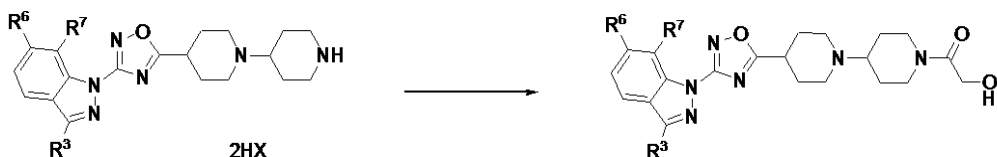
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0458】

実施例 519～528の製造：

【化 191】



（式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する）

実施例 242の4-〔3-〔7-フルオロ-3-（プロパン-2-イル）-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-1, 4'-ビピペリジン 2塩酸塩の代わりに、対応する原料を用いることで、実施例 242と同様の方法または実施例 242における2N 水酸化ナトリウム水溶液の代わりにメチルアミン／メタノール溶液を用いる事により、下記表の化合物（実施例 519～528）を製造した。（下記表中、塩酸塩は得られた化合物を塩化メチレンに溶解し、1規定 塩酸／ジエチルエーテル溶液で処理する事により得た。トリフルオロ酢酸塩については、得られた残渣を逆相 HPLC にて分取精製することにより得た。）

【手続補正 61】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0460

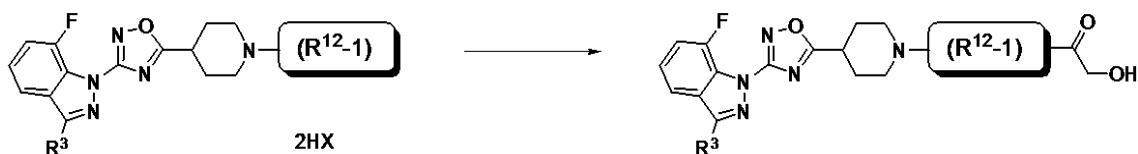
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0460】

実施例 529～538の製造：

【化 192】



（式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味し、 (R^{12-1}) は下記表に示す環状アミン構造を意味する。ヒドロキシアセチル基の結合位置は (R^{12-1}) の環状アミン上の窒素原子である。）

実施例 242の4-〔3-〔7-フルオロ-3-（プロパン-2-イル）-1H-イン

ダゾール-1-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-1, 4'-ビピペリジン 2 塩酸塩の代わりに、対応する原料を用いることで、実施例 242 と同様の方法または実施例 242 における 2 N 水酸化ナトリウム水溶液の代わりにメチルアミン/メタノール溶液を用いる事により、下記表の化合物（実施例 529～538）を製造した。（下記表中、塩酸塩は得られた化合物を塩化メチレンに溶解し、1 規定 塩酸/ジエチルエーテル溶液で処理する事により得た。）

【手続補正 6 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 4 7 3

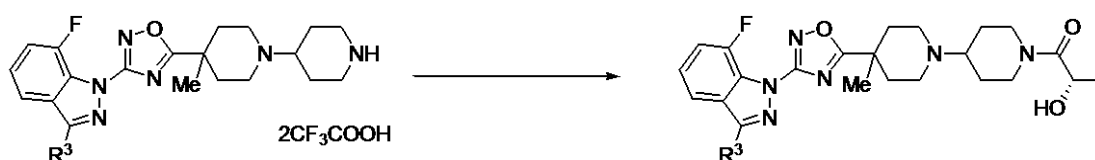
【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 4 7 3 】

実施例 5 5 8 ~ 5 5 9 の製造：

【化 2 0 2】



実施例 2 4 2 の 4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 4 ' - ビピペリジン 2 塩酸塩とアセトキシアセチルクロライドの代わりに、対応する原料と (S) - (-) - 2 - アセトキシプロピオニルクロリドを用い、実施例 2 4 2 における 2 N 水酸化ナトリウム水溶液の代わりにメチルアミン／メタノール溶液を用いて、実施例 2 4 2 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 5 5 8 ～ 5 5 9 ）を製造した。

【手續補正 6 3】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 4 8 0

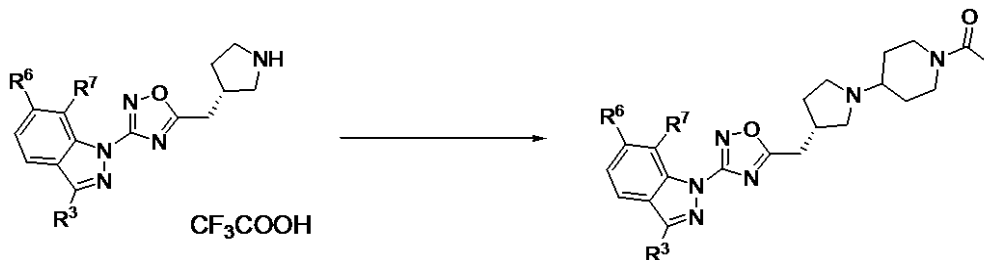
【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 4 8 0 】

実施例 028 における 3-エチル-1-[5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と (S)-(-)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドの代わりに、対応する原料化合物および 1-アセチルピペリジン-4-オンを用いて、実施例 028 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 567～568）を製造した。

【化 2 0 7】



【表 80】

実施例	R ³	R ⁶	R ⁷	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
567 ¹⁾	Et	H	F	1- { 4- [(3S) - 3- { [3- (3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] メチル } ピロリジン-1-イル] ピペリジン-1-イル } エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.34-1.54 (5H, m), 1.59-1.72 (1H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.03-2.33 (5H, m), 2.41-2.52 (1H, m), 2.57-2.97 (5H, m), 3.01-3.16 (5H, m), 3.70-3.81 (1H, m), 4.32-4.44 (1H, m), 7.19-7.31 (2H, m), 7.50-7.57 (1H, m). LC-MS, m/z: 441 [M+H] ⁺
568 ¹⁾	iPr	F	H	1- { 4- [(3S) - 3- { ([3- [6-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル } メチル) ピロリジン-1-イル] ピペリジン-1-イル } エタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.34-1.56 (8H, m), 1.58-1.73 (1H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.05-2.51 (6H, m), 2.60-2.96 (5H, m), 3.04-3.16 (3H, m), 3.41-3.54 (1H, m), 3.77 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.38 (1H, d, J = 13.4 Hz), 7.07 (1H, td, J = 8.8, 2.3 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.8, 5.0 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 9.4, 2.2 Hz). LC-MS, m/z: 455 [M+H] ⁺

1) 反応にチタンテトライソプロポキシドを添加

【手続補正 64】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0485

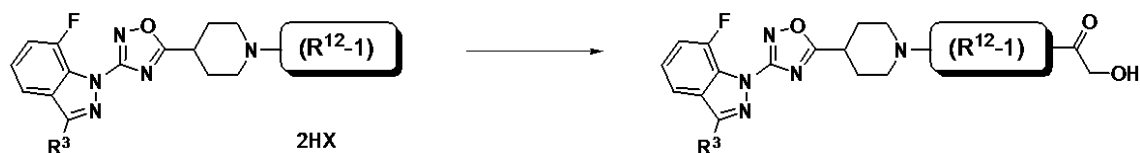
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0485】

実施例 582 ~ 584 の製造：

【化 212】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味し、(R¹²⁻¹)は下記表に示す環状アミン構造を意味する。ヒドロキシアセチル基の結合位置は(R¹²⁻¹)の環状アミン上の窒素原子である。)

実施例 242 の 4- { 3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル } - 1, 4'-ビピペリジン 2 塩酸塩の代わりに、対応する原料を用いることで、実施例 242 と同様の方法または実施例 242 における 2N 水酸化ナトリウム水溶液の代わりにメチルアミン／メタノール溶液を用いる事により、下記表の化合物 (実施例 582 ~ 584) を製造した。(下記表中、塩酸塩は得られた化合物を塩化メチレンに溶解し、1 規定 塩酸／ジエチルエーテル溶液で処理する事により得た。)

【表 85】

実施例	R ³	(R ^{1,2} -1)	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
582	Et		1-[(3S)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.50-1.85 (2H, m), 1.96-2.62 (10H, m), 2.83-3.13 (3H, m), 3.08 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.18-3.57 (3H, m), 3.63-3.80 (1H, m), 4.02-4.13 (2H, m), 7.20-7.31 (2H, m), 7.50-7.57 (1H, m). LC-MS, m/z: 457 [M+H] ⁺
583	Et		1-[(2S)-2-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.44 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.80-2.40 (11.3H, m, rotamer), 2.61-2.69 (0.7H, m, rotamer), 2.80-3.29 (6H, m), 3.29-3.38 (0.7H, m, rotamer), 3.45-3.55 (1H, m), 3.60-3.70 (0.3H, m, rotamer), 3.81-3.90 (0.3H, m, rotamer), 4.00-4.11 (1.4H, m, rotamer), 4.12-4.38 (1.3H, m, rotamer), 7.18-7.30 (2H, m), 7.48-7.56 (1H, m). LC-MS, m/z: 457 [M+H] ⁺
584	iPr		1-[(3S, 4S)-4-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-3-メトキシ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-ヒドロキシエタノン塩酸塩 および 1-[(3R, 4R)-4-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-3-メトキシ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-ヒドロキシエタノン塩酸塩	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.08-1.23 (2H, m), 1.47 (6H, d, J = 5.9 Hz), 1.60-1.94 (2H, m), 2.07-2.35 (2H, m), 2.38-2.72 (2H, m), 2.72-2.87 (1H, m), 3.08-3.53 (7H, m), 3.56-3.76 (3H, m), 3.84-4.07 (2H, m), 4.14-4.50 (2H, m), 4.63-4.77 (1H, m), 7.26-7.40 (2H, m), 7.67-7.80 (1H, m). LC-MS, m/z: 501 [M+H] ⁺

【手続補正65】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0488

【補正方法】変更

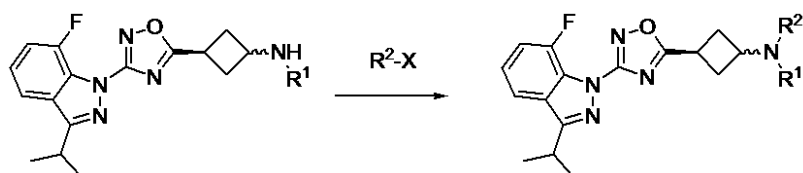
【補正の内容】

【0488】

実施例611～615の製造：

実施例097における3-エチル-6-フルオロ-1-〔5-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾールトリフルオロ酢酸塩およびヨウ化エチルの代わりに、対応する原料（実施例595、596、610に記載）およびR²-Xを用いて、実施例097と同様の方法により、下記表の化合物（実施例611～615）を製造した。

【化215】



（式中、R²-XはN-(2-クロロエチル)アセトアミドまたは1-ブロモ-2-メトキシエタンを意味する。下記表中、フリー体については、実施例097の塩化工程を除く

ことにより得た。)

【表 8 8】

実施例	R ¹	R ²	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
6 1 1			N-〔2-〔(3-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕シクロブチル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ〕エチル〕アセトアミド	LC-MS, m/z; 507 [M+Na] ⁺
6 1 2			3-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-N-(2-メトキシエチル)-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)シクロブタンアミン	LC-MS, m/z; 458 [M+H] ⁺
6 1 3			3-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-N-(2-メトキシエチル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)シクロブタンアミン	LC-MS, m/z; 494 [M+Na] ⁺
6 1 4			N-(シス-3-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕シクロブチル)-N-(2-メトキシエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン	LC-MS, m/z; 458 [M+H] ⁺
6 1 5			N-(トランス-3-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕シクロブチル)-N-(2-メトキシエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン	LC-MS, m/z; 458 [M+H] ⁺

【手続補正 6 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 9 1

【補正方法】変更

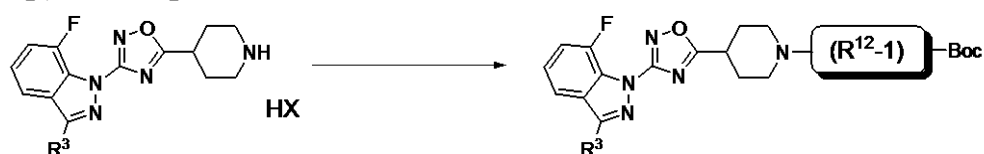
【補正の内容】

【0 4 9 1】

実施例 6 2 5～6 2 6 の製造：

実施例 0 2 8 における 3-エチル-1-〔5-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-1H-インダゾール トリフルオロ酢酸塩と (S)-(-)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンカルバルデヒドの代わりに、対応する原料化合物およびケトンを用いて、実施例 0 2 8 と同様の方法により、下記表の化合物 (実施例 6 2 5～6 2 6) を製造した。

【化 2 1 8】



(式中、(R^{1 2}-1) は下記表に示す環状アミン構造を意味し、HX は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味する。Boc 基の結合位置は (R^{1 2}-1) の環状アミン上の窒素原子である)

【表 90】

実施例	R ³	(R ¹² -1)	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
625	¹ Pr		tert-ブチル 3-〔4-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕ピペリジン-1-イル〕アゼチジン-1-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 485 [M+H] ⁺
626 ¹⁾	Et		tert-ブチル 4-〔3-〔3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-3'-メチル-1, 4'-ビペリジン-1'-カルボキシレート	LC-MS, m/z; 513 [M+H] ⁺

1)反応にチタンテトライソプロポキシドを添加

【手続補正 67】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0492

【補正方法】変更

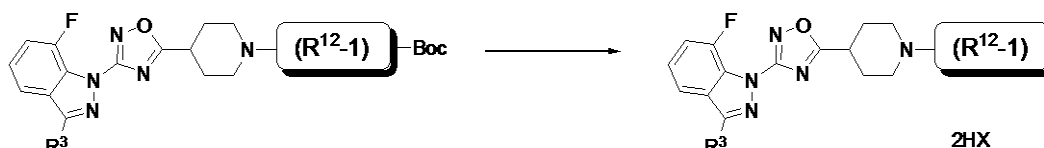
【補正の内容】

【0492】

実施例 627～628 の製造：

実施例 054 における tert-ブチル 3-〔(4-〔3-〔7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕ピペリジン-1-イル)メチル〕アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、対応する原料化合物を用いて、実施例 054 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 627～628）を製造した。

【化 219】



(式中、HX はトリフルオロ酢酸を意味する。)

【表 91】

実施例	R ³	(R ¹² -1)	化合物名	LC-MS, m/z
627	¹ Pr		1-〔5-〔1-(アゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール ビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 385 [M+H] ⁺
628	Et		4-〔3-〔3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-3'-メチル-1, 4'-ビペリジン ビス(トリフルオロ酢酸塩)	LC-MS, m/z; 413 [M+H] ⁺

【手続補正 68】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0493

【補正方法】変更

【補正の内容】

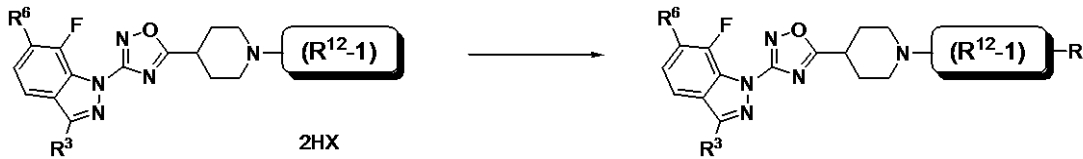
【0493】

実施例 629～633 の製造：

実施例 168 の 3-エチル-1-(5-〔1-〔2-(ピペリジン-4-イル)エチル〕ピペリジン-4-イル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダ

ゾール ビス（トリフルオロ酢酸塩）とクロロギ酸メチルの代わりに、対応する原料および酸クロリド（ $R-C1$ ）もしくは無水酢酸を用いることで、実施例 168 と同様の方法により、下記表の化合物（実施例 629～633）を製造した。

【化 220】



（式中、 HX は塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味し、 (R^{12-1}) は下記表に示す環状アミン構造を意味し、 R は下記表中の構造を意味する。 R の結合位置は (R^{12-1}) の環状アミン上の窒素原子である。下記表中、フリー体については、実施例 168 の塩化工程を除くことにより得た。）

【表 92-1】

実施例	R^3	R^6	(R^{12-1})	R	化合物名	^1H -NMR / LC-MS, m/z
629	Pr	F		Ms	4-[3-{6,7-ジフルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル}-2,4-オキサジアゾール-5-イル]-1,4'-ビペリジン	^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.48 (6H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.61-1.77 (2H, m), 1.84-1.95 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.12-2.25 (2H, m), 2.34-2.50 (3H, m), 2.66-2.77 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.91-3.10 (3H, m), 3.37-3.52 (1H, m), 3.78-3.90 (2H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.46-7.53 (1H, m). LC-MS, m/z : 509 [$M+H$] $^+$
630	Et	F		Ms	4-[3-{3-(エチル-6,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1,4'-ビペリジン]	^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.43 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.61-1.76 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.35-2.50 (3H, m), 2.66-2.77 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.93-3.10 (5H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 7.13-7.22 (1H, m), 7.42-7.48 (1H, m). LC-MS, m/z : 495 [$M+H$] $^+$
631	Et	H		Ac	1-[4-{3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-2,4-オキサジアゾール-5-イル}-3'-メチル-1,4'-ビペリジン-1'-イル]エタノン	^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.83-0.98 (3H, m), 1.23-1.51 (4H, m), 1.71-2.29 (12H, m), 2.38-2.63 (1H, m), 2.88-3.22 (6H, m), 3.60-3.89 (1H, m), 4.49-4.78 (1H, m), 7.16-7.32 (2H, m), 7.45-7.59 (1H, m). LC-MS, m/z : 455 [$M+H$] $^+$

【表 9 2 - 2】

6 3 2	E t	H			1 - { 4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 ' - メチル - 1 , 4 ' - ビペリジン - 1 ' - イル } - 2 - メトキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.87-0.98 (3H, m), 1.20-1.62 (4H, m), 1.76-1.87 (2H, m), 1.95-2.29 (8H, m), 2.43-2.71 (1H, m), 2.86-3.16 (6H, m), 3.42 (3H, d, J = 2.9 Hz), 3.66-3.99 (1H, m), 4.03-4.24 (2H, m), 4.47-4.73 (1H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.48-7.58 (1H, m) LC-MS, m/z: 485 [M+H] ⁺
6 3 3	E t	H		M s	4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 ' - メチル - 1 ' - (メチルスルホニル) - 1 , 4 ' - ビペリジン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.04 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.60-1.88 (2H, m), 1.94-2.27 (9H, m), 2.53-2.67 (1H, m), 2.75 (3H, s), 2.97-3.13 (5H, m), 3.56-3.66 (1H, m), 3.78-3.87 (1H, m), 7.16-7.29 (2H, m), 7.47-7.54 (1H, m). LC-MS, m/z: 491 [M+H] ⁺

【手続補正 6 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 9 4

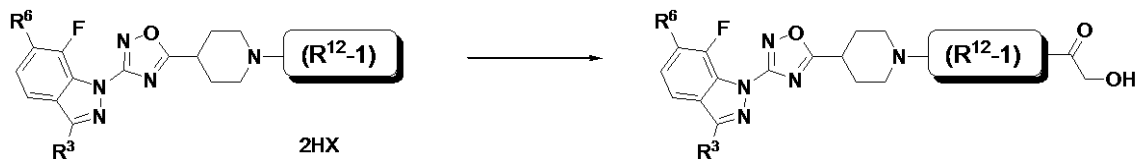
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 9 4】

実施例 6 3 4 ~ 6 3 6 の製造：

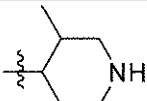
【化 2 2 1】



(式中、HXは塩酸もしくはトリフルオロ酢酸を意味し、(R¹²⁻¹)は下記表に示す環状アミン構造を意味する。ヒドロキシアセチル基の結合位置は(R¹²⁻¹)の環状アミン上の窒素原子である。)

実施例 2 4 2 の 4 - { 3 - [7 - フルオロ - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 4 ' - ビペリジン 2 塩酸塩の代わりに、対応する原料を用いることで、実施例 2 4 2 と同様の方法または実施例 2 4 2 における 2 N 水酸化ナトリウム水溶液の代わりにメチルアミン／メタノール溶液を用いる事により、下記表の化合物(実施例 6 3 4 ~ 6 3 6)を製造した。

【表 9 3】

実施例	R ³	R ⁶	(R ¹² -1)	化合物名	¹ H-NMR / LC-MS, m/z
6 3 4	i P r	H		1-[3-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.01-2.29 (6H, m), 2.77-2.93 (2H, m), 3.04-3.17 (2H, m), 3.24-3.34 (1H, m), 3.41-3.55 (1H, m), 3.91-4.02 (4H, m), 4.04-4.19 (2H, m), 7.18-7.28 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m). LC-MS, m/z; 443 [M+H] ⁺
6 3 5	E t	F		1-{4-[3-(3-エチル-6, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル}-2-ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.40-1.58 (2H, m), 1.43 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.83-1.95 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.14-2.25 (2H, m), 2.34-2.47 (2H, m), 2.53-2.65 (1H, m), 2.68-2.80 (1H, m), 2.90-3.10 (6H, m), 3.50-3.70 (2H, m), 4.16 (2H, s), 4.55-4.68 (1H, m), 7.12-7.22 (1H, m), 7.42-7.49 (1H, m). LC-MS, m/z; 475 [M+H] ⁺
6 3 6	E t	H		1-{4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-3'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル}-2-ヒドロキシエタノン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.86-0.94 (3H, m), 1.36-1.57 (4H, m), 1.73-1.89 (2H, m), 1.93-2.30 (7H, m), 2.52-2.82 (1H, m), 2.87-3.16 (6H, m), 3.27-3.59 (1H, m), 3.66 (1H, br s), 4.01-4.26 (2H, m), 4.40-4.72 (1H, m), 7.17-7.29 (2H, m), 7.49-7.56 (1H, m). LC-MS, m/z; 471 [M+H] ⁺

【手続補正 7 0】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 5 2 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 5 2 4】

また、本発明の化合物と下記に示した治療薬のうちの少なくとも1つと併用することにより、(i)に記載された各種精神神経系疾患、特にアルツハイマー型認知症に対するさらなる治療効果が期待される。；すなわち、

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (donepezil, galantamine, rivastigmine, SNX-001, NP-61等)、コリンエステラーゼ阻害剤 (huperzine A等)、NMDA受容体拮抗薬 (memantine, dimebon, neramexane 等)、5-HT₆受容体拮抗薬 (PF-5212365(SAM-531), SB-742457, LU-AE58054, AVN-322, PF-05212377 (SAM-760), AVN101等)、α₇nAChR作動薬 (TC-5619, EVP-6124, GTS-21等)、α₄β₂nACh受容体作動薬 (AZD-1446, CHANTIX (varenicline) 等)、nAChR作動薬 (ABT-089等)、AMPA受容体作動薬 (CX-717, LY-451395 等)、ヒスタミンH₃受容体拮抗薬 (ABT-288, SAR-110894, PF-03654746等)、ムスカリンM₁受容体作動薬 (MCD-386, GSK-1034702等)、PDE4阻害剤 (etazolate等)、PDE9阻害剤 (PF-04447943等)、histone deacetylase阻害剤 (EVP-0334等)、σ₁受容体作動薬 (Anavex-2-73 等)、γ-secretase阻害剤 (GSI) (BMS-708163, NIC5-15, ELND-006, MK-0752等)、γ-secretase修飾剤 (GSM) (E-2212, CHF-5074 等)、Aβヒトモノクローナル抗体 (bapineuzumab, solanezumab, PF-4360365 (ponezumab), gantenerumab (R-1450), BAN-2401, MA

BT-5102A, RG-7412, GSK-933776A 等)、A β ワクチン (ACC-001(PF-05236806), AD-02, C AD-106, V-950, UB-311, ACI-24 等)、ヒト免疫グロブリン (GAMMAGARD 等)、A β 凝集阻害剤 (ELND-005(AZD-103), PBT-2, NRM-8499, Exebryl-1)、タウ凝集阻害剤 (TRx-001 4, LMTX 等)、BACE阻害剤 (ACI-91, posiphen, CTS-21166, HPP-854, LY-2886721 等)、tyrosine kinase阻害剤 (masitinib 等)、GSK-3 β 阻害・タウkinase阻害剤 (NP-12 等)、RAGE融合タンパク (TTP-4000 等)、ApoA-I, HDL-C上昇 (RVX-208 等)、その他各種神経保護作用を示す剤 (SK-PC-B70M, T-817MA, davunetide, HF-0220, PF-4494700, PYM-50028, CERE-110, ASP-0777, TAK-065, AAD-2004 等)、各種認知症治療に用いられているその他の薬剤との併用。

【手続補正書】

【提出日】平成25年10月10日(2013.10.10)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

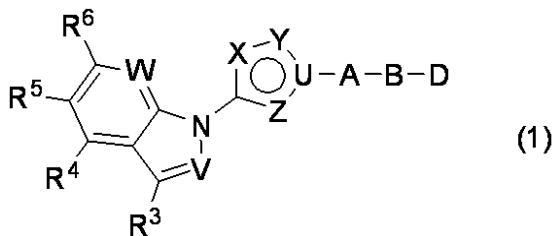
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1) :

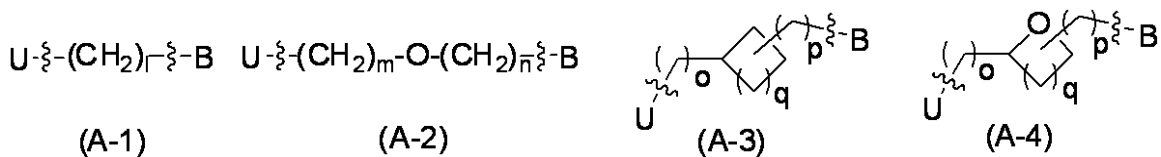
【化 1】



[式中、

A は下記の式 (A-1)、式 (A-2)、式 (A-3)、又は式 (A-4) :

【化 2】



(式中、

l は 0 ~ 4 の整数を意味し、

m は 0 ~ 2 の整数を意味し、

n は 0 ~ 2 の整数を意味し、

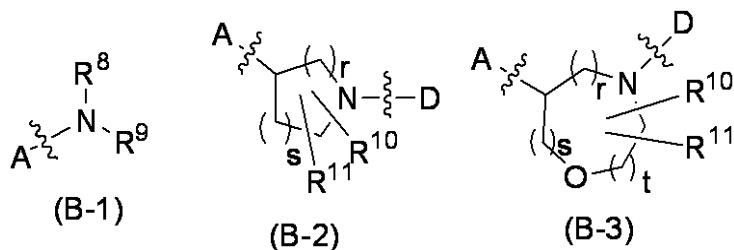
o および p は、それぞれ独立して、0 又は 1 を意味し、

q は 0 ~ 5 の整数を意味し、

(A-1) ~ (A-4) は、置換可能な位置で、C₁ - 6 アルキル基、C₂ - 6 アルケニル基、C₂ - 6 アルキニル基、ヒドロキシ基、C₁ - 6 アルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い) を意味し、

B は下記の式 (B-1)、式 (B-2)、又は式 (B-3) :

【化 3】



(式中、

(B-2) および (B-3) は環内の可能な位置に不飽和結合があってもよく、Bが式 (B-1) を意味する場合、Dは存在しない) を意味し、

R^8 、 R^9 および D はそれぞれ独立して以下の (1) および (2) に含まれる基からなる群から選択される基を意味し、

(1) 水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} 単環性、 C_{7-10} 2 環性もしくは C_{7-12} 3 環性シクロアルキル基、および置換されていてもよい C_{5-8} 単環性もしくは C_{7-10} 2 環性シクロアルケニル基、

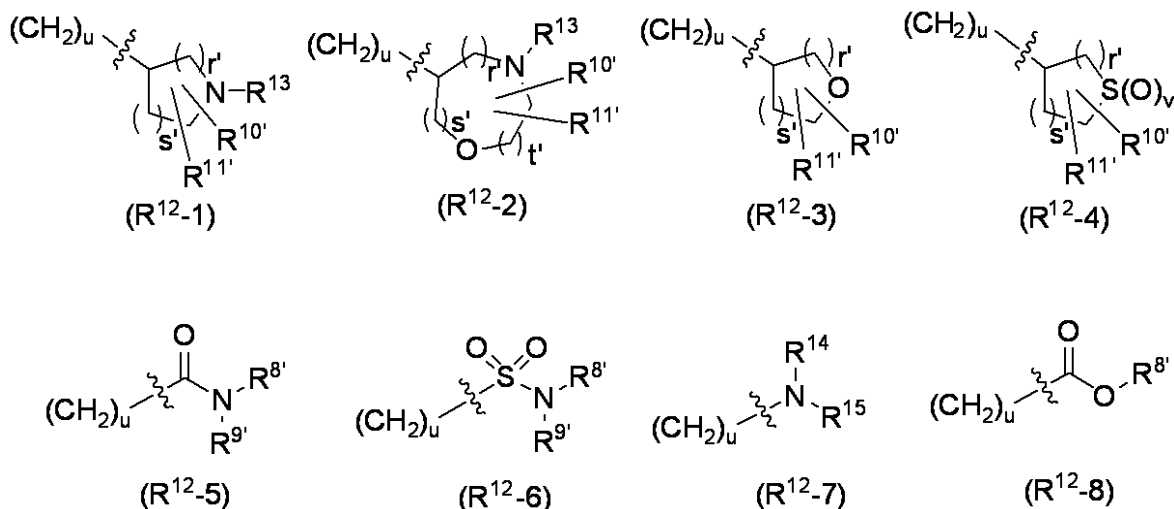
ここにおいて、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} 単環性、 C_{7-10} 2 環性もしくは C_{7-12} 3 環性シクロアルキル基、および C_{5-8} 単環性もしくは C_{7-10} 2 環性シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い；

(2) $-(CH_2)_u-R^{12}$

ここにおいて、 u は 0 ~ 4 の整数を意味し、 u が 1 ~ 4 の整数を意味する場合のアルキレン鎖は 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、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されてもよく、

R^{12} は下記の式 (R^{12-1})、式 (R^{12-2})、式 (R^{12-3})、式 (R^{12-4})、式 (R^{12-5})、式 (R^{12-6})、式 (R^{12-7})、又は式 (R^{12-8}) を意味し、

【化 4】



(式中、

R^{13} は以下の (1) ~ (5) に含まれる基からなる群から選択される基を意味し、

(1) 水素原子、およびホルミル基；

(2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、および置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、

ここにおいて、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、および C_{5-8} シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い；

(3) $-COR^{16}$ 、 $-CSR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、 $-CO-COR^{16}$ 、 $-COOR^{16}$ 、および $-CO-COOR^{16}$ (R^{16} は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい 5～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基 (結合位置は該ヘテロ環上の炭素原子である)、又は置換されていてもよい 4～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基 (結合位置は該ヘテロ環上の炭素原子である)) を意味し、

ここにおいて、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、5～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および 4～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い)；

(4) $-CONR^{17}-OR^{18}$ (R^{17} および R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基又は C_{3-6} アルキニル基を意味する)；

(5) $-CONR^{19}R^{20}$ 、 $-CSNR^{19}R^{20}$ および $-SO_2NR^{19}R^{20}$ (R^{19} および R^{20} は、それぞれ独立して、水素原子又は前記 R^{16} における任意の基を意味するか、或いは R^{19} および R^{20} は、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および 1 個の硫黄原子からなる群から選択される 0～2 個のヘテロ原子を含む飽和もしくは不飽和の 4～8 員の単環性含窒素ヘテロ環基 (該ヘテロ環基は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、

R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} のアルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい 5～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基 (当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接する窒素原子と結合している)、置換されていてもよい 4～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基 (当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接する窒素原子と結合している)、 C_{2-6} アルカノイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、又は C_{1-6} アルキルスルホニル基を意味し、

ここにおいて、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、

C₃ - 8 シクロアルキル基、C₅ - 8 シクロアルケニル基、5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基、C₂ - 6 アルカノイル基、C₁ - 6 アルコキシカルボニル基、およびC₁ - 6 アルキルスルホニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、C₁ - 4 アルキル基、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルキル基、C₁ - 4 アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₂ - 6 アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

或いはR^{1 4}およびR^{1 5}は、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および1個の硫黄原子から選択される0～2個のヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の含窒素ヘテロ環基（該ヘテロ環基は、置換可能な位置で、C₁ - 4 アルキル基、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルコキシ基、C₁ - 4 ハロアルキル基、C₁ - 4 ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい）を形成しても良く、

(R^{1 2} - 1) ～ (R^{1 2} - 4) は環内の可能な位置に不飽和結合があってもよい)、前記R⁸ およびR⁹ は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよいC₁ - 6 アルキル基、置換されていてもよいC₃ - 6 アルケニル基、置換されていてもよいC₃ - 6 アルキニル基、置換されていてもよいC₃ - 8 シクロアルキル基、置換されていてもよいC₅ - 8 シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接の窒素原子と結合している）、又は置換されていてもよい4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接の窒素原子と結合している）を意味し、

ここにおいて、C₁ - 6 アルキル基、C₃ - 6 アルケニル基、C₃ - 6 アルキニル基、C₃ - 8 シクロアルキル基、C₅ - 8 シクロアルケニル基、5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、C₁ - 4 アルキル基、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルコキシ基、C₁ - 4 ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、C₂ - 6 アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルキル基、C₁ - 4 アルコキシ基、C₁ - 4 ハロアルキル基、C₁ - 4 ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₂ - 6 アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは、R⁸ およびR⁹、並びにR⁸ およびR⁹ は、それぞれ独立して、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および1個の硫黄原子からなる群から選択される0～2個のヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の含窒素ヘテロ環基を形成しても良く、

ここにおいて、該含窒素ヘテロ環基は置換可能な位置で、C₁ - 4 アルキル基、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルコキシ基、C₁ - 4 ハロアルキル基、C₁ - 4 ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されてもよく、

前記R^{1 0}、R^{1 0}、R^{1 1}およびR^{1 1} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロ

ゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、又はオキソ基を意味し、

ここにおいて、 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、および C_{1-6} アルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは R^{10} および R^{11} 、並びに $R^{10'}$ および $R^{11'}$ は、それぞれ独立して、互いに結合して、置換されていてもよい、1 個の酸素原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の 3～8 員の環を形成し、 R^{10} および R^{11} 、または $R^{10'}$ および $R^{11'}$ が結合している環と共に 2 環あるいはスピロ化合物を形成してもよく、

ここにおいて、該飽和もしくは不飽和の 3～8 員の環は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

前記 r および r' は、それぞれ独立して、0～3 の整数を意味し、

前記 s および s' は、それぞれ独立して、0～3 の整数を意味し、

前記 t および t' は、それぞれ独立して、1 又は 2 を意味し、

前記 v は 0～2 の整数を意味し（但し r および s は同時に 0 ではない）、

V は窒素原子又は $C-R^1$ (R^1 は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い) を意味し、

W は窒素原子又は $C-R^2$ (R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール

基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い)を意味し、

Vが $C-R^1$ を意味する場合、Wは窒素原子を意味し、Vが窒素原子を意味する場合、Wは $C-R^2$ を意味し、

Uは炭素原子、又は窒素原子を意味し、

X、YおよびZは、それぞれ独立して、酸素原子、窒素原子、硫黄原子および炭素原子からなる群から選択され、X、Y、Zのうち少なくともひとつは酸素原子、硫黄原子、又は窒素原子のいずれかを意味するが、但しX、YおよびZを含む5員ヘテロアリール環からチアゾールおよびオキサゾール環を除き、

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、又は置換されていてもよい4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子か

らなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは R^3 と R^4 は互いに結合して飽和あるいは不飽和の 1 個の酸素原子を含んでもよい 6～9 員の環（該環は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい）を形成してもよく、

R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い]

で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

V が窒素原子を意味し、W が $C-R^2$ を意味する請求項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R^3 が、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、または置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基である請求項 1～2 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R^4 および R^5 が水素原子であり、 R^2 および R^6 が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、またはシアノ基である請求項 1～3 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

U が炭素原子である請求項 1～4 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

Xが窒素原子、Yが酸素原子、Zが窒素原子である請求項1～5のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項7】

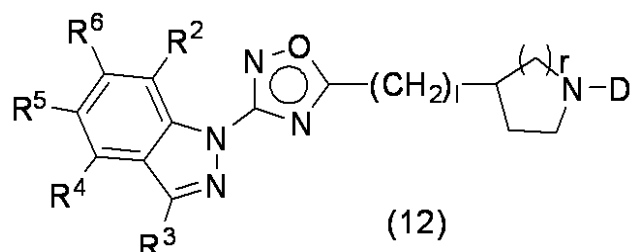
Aが(A-1)であり、lが0又は1である請求項1～6のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項8】

Bが(B-2)であり、sが1であり、rが1又は2である請求項1～7のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項9】

【化5】



式(12)で表される請求項1～8のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項10】

Dが水素原子、置換されていてもよいC₁～₆アルキル基、置換されていてもよいC₃～₈単環性、C₇～₁₀2環性もしくはC₇～₁₂3環性シクロアルキル基である請求項1～9のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項11】

Dが-(CH₂)_u-R¹²であり、R¹²が式(R¹²-3)である請求項1～9のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項12】

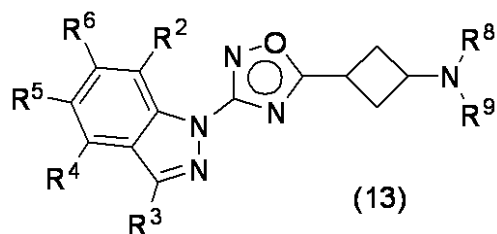
Dが-(CH₂)_u-R¹²であり、R¹²が式(R¹²-1)である請求項1～9のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項13】

Aが(A-3)であり、oが0であり、pが0であり、qが1又は3であり、Bが(B-1)である請求項1～6のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項14】

【化6】



式(13)で表される請求項1～6および請求項13のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項15】

以下の化合物からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

- (01) 1- { 5- [1- (3-メトキシプロピル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル } -3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール、
- (02) 3-エチル-1- { 5- [1- (3-メトキシプロピル) ピペリジン-4-イル

-] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 1 H - インダゾール、
 (03) 3 - シクロプロピル - 1 - {5 - [1 - (3 - メトキシプロピル) ピペリジン - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 1 H - インダゾール、
 (04) 3 - エチル - 6 - フルオロ - 1 - {5 - [1 - (3 - メトキシプロピル) ピペリジン - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 1 H - インダゾール、
 (05) 3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 - {5 - [1 - (3 - メトキシプロピル) ピペリジン - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 1 H - インダゾール、
 (06) 1 - {5 - [1 - (2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール、
 (07) 1 - {5 - [1 - (ブタン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 3 - エチル - 1 H - インダゾール、
 (08) 1 - {5 - [1 - (ブタン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 3 - シクロプロピル - 1 H - インダゾール、
 (09) 3 - エチル - 1 - {5 - [1 - (2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 1 H - インダゾール、
 (10) 1 - {5 - [1 - (シクロプロピルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 3 - エチル - 1 H - インダゾール、
 (11) 1 - {5 - [1 - (ブタン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 3 - シクロブチル - 1 H - インダゾール、
 (12) 3 - シクロブチル - 1 - {5 - [1 - (2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 1 H - インダゾール、
 (13) 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 - [5 - (1 - プロピルピペリジン - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 H - インダゾール、
 (14) 3 - エチル - 6 - フルオロ - 1 - (5 - {1 - [2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) エチル] ピペリジン - 4 - イル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 H - インダゾール、
 (15) 3 - エチル - 1 - {5 - [1 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 1 H - インダゾール、
 (16) 3 - エチル - 6 - フルオロ - 1 - {5 - [1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 1 H - インダゾール、
 (17) 3 - エチル - 6 - フルオロ - 1 - (5 - {1 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル] ピペリジン - 4 - イル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 H - インダゾール、
 (18) 3 - エチル - 6 - フルオロ - 1 - {5 - [1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 1 H - インダゾール、
 (19) 3 - エチル - 6 - フルオロ - 1 - {5 - [1 - (プロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 1 H - インダゾール、
 (20) メチル 4 - ({4 - [3 - (3 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - イル} メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、
 (21) メチル (2S) - 2 - ({4 - [3 - (3 - エチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - イル} メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、
 (22) 2 - フルオロエチル (2S) - 2 - ({4 - [3 - (3 - エチル - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - イル} メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、
 (23) 2 - フルオロエチル (3S) - 3 - ({4 - [3 - (3 - エチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - イル)

ル} メチル) ピロリジン-1-カルボキシレート、

(24) 1-[3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) アゼチジン-1-イル]-2-メトキシエタノン、

(25) 1-{4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル} エタノン、

(26) 1-{4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル} エタノン、

(27) メチル 4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート、

(28) 1-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) エタノン、

(29) 1-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-ヒドロキシエタノン、

(30) メチル 4-{3-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] アゼチジン-1-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート、

(31) 3-{4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} プロパン-1-オール、

(32) シス-N-エチル-3-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロブタンアミン、

(33) 1-[(3R)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] エタノン、

(34) 1-[(3R)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル]-2-メトキシエタノン、

(35) 1-[(3R)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(36) 1-{4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル} -2-ヒドロキシエタノン、

(37) 1-{4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル} -2-メトキシエタノン、

(38) 4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1'-(メチルスルホニル)-1, 4'-ビピペリジン、

(39) 1-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-メトキシエタノン、

(40) 1-[(3S)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] エタノン、

(41) 1-[(3S)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル]-2-メトキシエタノン、

(42) 3-エチル-7-フルオロ-1-[5-(1-{[(3S)-1-(メチルスルホニル) ピロリジン-3-イル] メチル} ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール、

(43) 3-エチル-7-フルオロ-1-[5-(1-{[(3R)-1-(メチルスルホニル) ピロリジン-3-イル] メチル} ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール、

(44) 1-[4-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピペリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(45) 1-[3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) アゼチジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(46) 1-{3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] アゼチジン-1-イル}-2-メトキシエタノン、

(47) 1-{3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] アゼチジン-1-イル} エタノン、

(48) メチル 3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] アゼチジン-1-カルボキシレート、

(49) 1-[3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) アゼチジン-1-イル] エタノン、

(50) 1-{ (2R)-2-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] ピロリジン-1-イル}-2-ヒドロキシエタノン、

(51) 1-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-3'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-ヒドロキシエタノン、

(52) 1-(3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} アゼチジン-1-イル) エタノン、

(53) 1-(3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタノン、

(54) 1-[(3S)-3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル] エタノン、

(55) 1-[(3S)-3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(56) 1-[(3R)-3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル]-2-ヒド

ロキシエタノン、

(57) 1-[(2S)-2-{[(3S)-3-(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-1-イル}メチル]ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(58) 1-[(2R)-2-{[(3S)-3-(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-1-イル}メチル]ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(59) 1-[(3S)-3-{[(3S)-3-(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-1-イル}メチル]ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(60) 1-[(3R)-3-{[(3S)-3-(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-1-イル}メチル]ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(61) 1-{4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4'-メチル-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(62) 1-{4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4'-メチル-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]-2-メトキシエタノン、

(63) (2S)-1-{4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4'-メチル-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]-2-ヒドロキシプロパン-1-オン、

(64) 1-[(3S)-3-(4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル]ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(65) 1-[(2S)-2-(4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル]ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(66) 1-{4-[(3S)-3-{[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル}ピロリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}エタノン、

(67) 1-{4-[(3R)-3-(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-2-メトキシエタノン、

(68) 1-(3-{[(3R)-3-(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-1-イル}メチル)アゼチジン-1-イル)-2-メトキシエタノン、

(69) 1-[(3S)-3-{[(3R)-3-(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-1-イル}メチル]ピロリジン-1-イル]-2-メトキシエタノン、

(70) 1-[(3R)-3-{[(3R)-3-(3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-1-イル}メチル]ピロリジン-1-イル]-2-メトキシエタノン、

(71) 1- {4- [(3S) - 3- ({3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] ピペリジン-1-イル} - 2-メトキシエタノン、

(72) 1- (3- { [(3S) - 3- ({3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} アゼチジン-1-イル) - 2-メトキシエタノン、

(73) 1- [(3S) - 3- { [(3S) - 3- ({3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル] - 2-メトキシエタノン、および

(74) 1- (4- {3- [7-フルオロ-3- (プロパン-2-イル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} - 3'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) エタノン。

【手続補正書】

【提出日】平成26年1月7日(2014.1.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

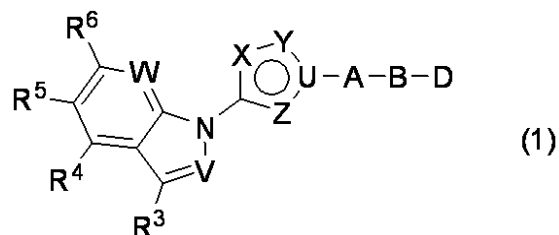
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)：

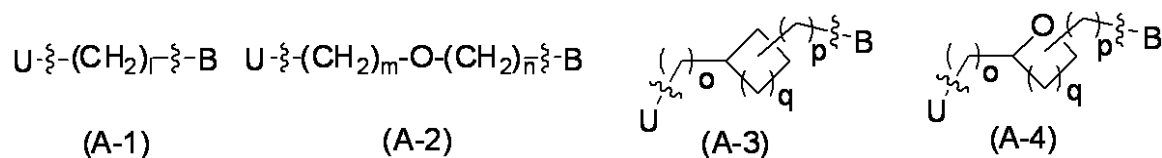
【化1】



[式中、

Aは下記の式(A-1)、式(A-2)、式(A-3)、又は式(A-4)：

【化2】



(式中、

lは0～4の整数を意味し、

mは0～2の整数を意味し、

nは0～2の整数を意味し、

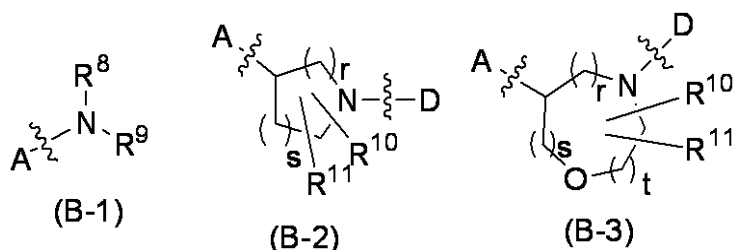
oおよびpは、それぞれ独立して、0又は1を意味し、

qは0～5の整数を意味し、

(A-1)～(A-4)は、置換可能な位置で、C₁～C₆アルキル基、C₂～C₆アルケニル基、C₂～C₆アルキニル基、ヒドロキシ基、C₁～C₆アルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良い)

を意味し、

Bは下記の式（B-1）、式（B-2）、又は式（B-3）：
【化3】



（式中、

（B-2）および（B-3）は環内の可能な位置に不飽和結合があってもよく、Bが式（B-1）を意味する場合、Dは存在しない）を意味し、

R^8 、 R^9 およびDはそれぞれ独立して以下の（1）および（2）に含まれる基からなる群から選択される基を意味し、

（1）水素原子、置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基、置換されていてもよい $C_3 - 6$ アルケニル基、置換されていてもよい $C_3 - 6$ アルキニル基、置換されていてもよい $C_3 - 8$ 単環性、 $C_7 - 10$ 2環性もしくは $C_7 - 12$ 3環性シクロアルキル基、および置換されていてもよい $C_5 - 8$ 単環性もしくは $C_7 - 10$ 2環性シクロアルケニル基、

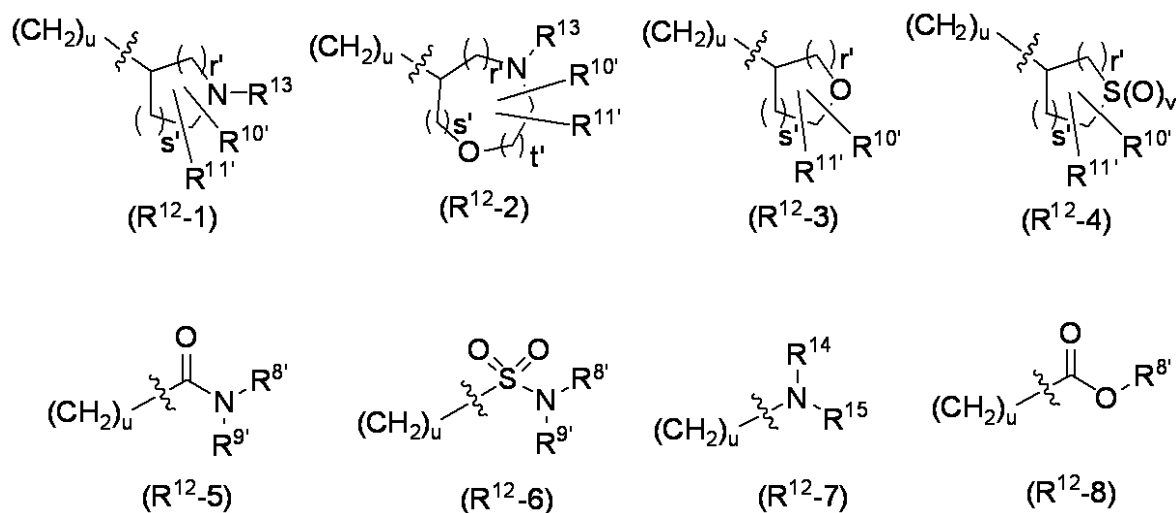
ここにおいて、 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_3 - 6$ アルケニル基、 $C_3 - 6$ アルキニル基、 $C_3 - 8$ 単環性、 $C_7 - 10$ 2環性もしくは $C_7 - 12$ 3環性シクロアルキル基、および $C_5 - 8$ 単環性もしくは $C_7 - 10$ 2環性シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 $C_1 - 4$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基、 $C_1 - 4$ ハロアルキル基、 $C_1 - 4$ ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 $C_2 - 6$ アルカノイル基、フェナシル基、ハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良い；

（2） $-(CH_2)_u-R^{12}$

ここにおいて、uは0～4の整数を意味し、uが1～4の整数を意味する場合のアルキレン鎖は $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_2 - 6$ アルケニル基、 $C_2 - 6$ アルキニル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - 6$ アルコキシ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されてもよく、

R^{12} は下記の式（ $R^{12}-1$ ）、式（ $R^{12}-2$ ）、式（ $R^{12}-3$ ）、式（ $R^{12}-4$ ）、式（ $R^{12}-5$ ）、式（ $R^{12}-6$ ）、式（ $R^{12}-7$ ）、又は式（ $R^{12}-8$ ）を意味し、

【化4】



（式中、

R^{13} は以下の（1）～（5）に含まれる基からなる群から選択される基を意味し、

(1) 水素原子、およびホルミル基；

(2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、および置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、

ここにおいて、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、および C_{5-8} シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い；

(3) $-COR^{16}$ 、 $-CSR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、 $-CO-COR^{16}$ 、 $-COOR^{16}$ 、および $-CO-COOR^{16}$ (R^{16} は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい 5～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基 (結合位置は該ヘテロ環上の炭素原子である)、又は置換されていてもよい 4～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基 (結合位置は該ヘテロ環上の炭素原子である)) を意味し、

ここにおいて、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、5～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および 4～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い)；

(4) $-CONR^{17}-OR^{18}$ (R^{17} および R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基又は C_{3-6} アルキニル基を意味する)；

(5) $-CONR^{19}R^{20}$ 、 $-CSNR^{19}R^{20}$ および $-SO_2NR^{19}R^{20}$ (R^{19} および R^{20} は、それぞれ独立して、水素原子又は前記 R^{16} における任意の基を意味するか、或いは R^{19} および R^{20} は、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および 1 個の硫黄原子からなる群から選択される 0～2 個のヘテロ原子を含む飽和もしくは不飽和の 4～8 員の単環性含窒素ヘテロ環基 (該ヘテロ環基は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、

R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} のアルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい 5～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基 (当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接する窒素原子と結合している)、置換されていてもよい 4～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基 (当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接する窒素原子と結合している)、 C_{2-6} アルカノイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、又は C_{1-6} アルキルスルホニル基を意味し、

ここにおいて、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基、 C_{2-6} アルカノイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および C_{1-6} アルキルスルホニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは R^{1-4} および R^{1-5} は、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および1個の硫黄原子から選択される0～2個のヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の含窒素ヘテロ環基（該ヘテロ環基は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい）を形成しても良く、

（ $R^{1-2} - 1$ ）～（ $R^{1-2} - 4$ ）は環内の可能な位置に不飽和結合があってもよい）、前記 R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接の窒素原子または酸素原子と結合している）、又は置換されていてもよい4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接の窒素原子または酸素原子と結合している）を意味し、

ここにおいて、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは、 R^8 および R^9 、並びに R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および1個の硫黄原子からなる群から選択される0～2個のヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の含窒素ヘテロ環基を形成しても良く、

ここにおいて、該含窒素ヘテロ環基は置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されてもよく、

前記 R^{10} 、 $R^{10'}$ 、 R^{11} および $R^{11'}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、又はオキソ基を意味し、

ここにおいて、 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、および C_{1-6} アルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは R^{10} および R^{11} 、並びに $R^{10'}$ および $R^{11'}$ は、それぞれ独立して、互いに結合して、置換されていてもよい、1 個の酸素原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の 3～8 員の環を形成し、 R^{10} および R^{11} 、または $R^{10'}$ および $R^{11'}$ が結合している環と共に 2 環あるいはスピロ化合物を形成してもよく、

ここにおいて、該飽和もしくは不飽和の 3～8 員の環は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

前記 r および r' は、それぞれ独立して、0～3 の整数を意味し、

前記 s および s' は、それぞれ独立して、0～3 の整数を意味し、

前記 t および t' は、それぞれ独立して、1 又は 2 を意味し、

前記 v は 0～2 の整数を意味し（但し r および s は同時に 0 ではない）、

V は窒素原子又は $C-R^1$ (R^1 は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い) を意味し、

W は窒素原子又は $C-R^2$ (R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアル

キル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い) を意味し、

V が $C-R^1$ を意味する場合、W は窒素原子を意味し、V が窒素原子を意味する場合、W は $C-R^2$ を意味し、

U は炭素原子、又は窒素原子を意味し、

X、Y および Z は、それぞれ独立して、酸素原子、窒素原子、硫黄原子および炭素原子からなる群から選択され、X、Y、Z のうち少なくともひとつは酸素原子、硫黄原子、又は窒素原子のいずれかを意味するが、但し X、Y および Z を含む 5 員ヘテロアリール環からチアゾールおよびオキサゾール環を除き、

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい 5~9 員の単環性もしくは 7~10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、又は置換されていてもよい 4~9 員の単環性もしくは 7~10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、5~9 員の単環性もしくは 7~10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および 4~9 員の単環性もしくは 7~10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール

基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは R^3 と R^4 は互いに結合して飽和あるいは不飽和の 1 個の酸素原子を含んでもよい 6～9 員の環（該環は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい）を形成してもよく、

R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い]

で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

V が窒素原子を意味し、W が $C-R^2$ を意味する請求項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R^3 が、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、または置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基である請求項 1～2 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R^4 および R^5 が水素原子であり、 R^2 および R^6 が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、またはシアノ基である請求項 1～3 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

U が炭素原子である請求項 1～4 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

Xが窒素原子、Yが酸素原子、Zが窒素原子である請求項 1～5 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

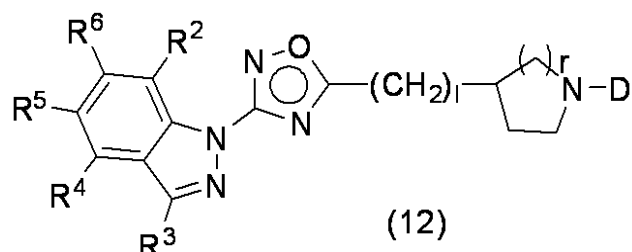
Aが(A-1)であり、lが0又は1である請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

Bが(B-2)であり、sが1であり、rが1又は2である請求項 1～7 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

【化 5】



式(12)で表される請求項 1～8 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

Dが水素原子、置換されていてもよいC₁～₆アルキル基、置換されていてもよいC₃～₈単環性、C₇～₁₀2環性もしくはC₇～₁₂3環性シクロアルキル基である請求項 1～9 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

Dが-(CH₂)_u-R¹²であり、R¹²が式(R¹²-3)である請求項 1～9 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

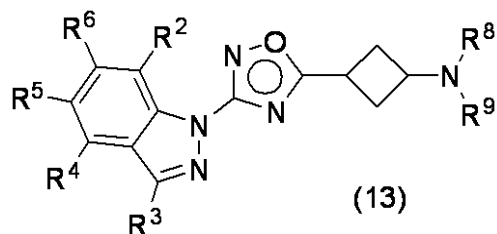
Dが-(CH₂)_u-R¹²であり、R¹²が式(R¹²-1)である請求項 1～9 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

Aが(A-3)であり、oが0であり、pが0であり、qが1又は3であり、Bが(B-1)である請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

【化 6】



式(13)で表される請求項 1～6 および請求項 13 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

以下の化合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

(01) 1- { 5- [1- (3-メトキシプロピル) ピペリジン-4-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル } -3- (プロパン-2-イル) -1H-インダゾール、

- (02) 3-エチル-1-{5-[1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール、
- (03) 3-シクロプロピル-1-{5-[1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール、
- (04) 3-エチル-6-フルオロ-1-{5-[1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール、
- (05) 3-エチル-7-フルオロ-1-{5-[1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール、
- (06) 1-{5-[1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール、
- (07) 1-{5-[1-(ブタン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-3-エチル-1H-インダゾール、
- (08) 1-{5-[1-(ブタン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-3-シクロプロピル-1H-インダゾール、
- (09) 3-エチル-1-{5-[1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール、
- (10) 1-{5-[1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-3-エチル-1H-インダゾール、
- (11) 1-{5-[1-(ブタン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-3-シクロブチル-1H-インダゾール、
- (12) 3-シクロブチル-1-{5-[1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール、
- (13) 3-(プロパン-2-イル)-1-[5-(1-プロピルピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール、
- (14) 3-エチル-6-フルオロ-1-(5-{1-[2-(テトラヒドロフラン-2-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール、
- (15) 3-エチル-1-{5-[1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール、
- (16) 3-エチル-6-フルオロ-1-{5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール、
- (17) 3-エチル-6-フルオロ-1-(5-{1-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インダゾール、
- (18) 3-エチル-6-フルオロ-1-{5-[1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール、
- (19) 3-エチル-6-フルオロ-1-{5-[1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インダゾール、
- (20) メチル 4-({4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート、
- (21) メチル (2S)-2-({4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート、
- (22) 2-フルオロエチル (2S)-2-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート、
- (23) 2-フルオロエチル (3S)-3-({4-[3-(3-エチル-1H-イン

ダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-カルボキシレート、

(24) 1-[3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) アゼチジン-1-イル]-2-メトキシエタノン、

(25) 1-{4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル} エタノン、

(26) 1-{4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル} エタノン、

(27) メチル 4-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート、

(28) 1-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) エタノン、

(29) 1-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-ヒドロキシエタノン、

(30) メチル 4-{3-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] アゼチジン-1-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート、

(31) 3-{4-[3-(3-エチル-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} プロパン-1-オール、

(32) シス-N-エチル-3-[3-(3-エチル-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロブタンアミン、

(33) 1-[(3R)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] エタノン、

(34) 1-[(3R)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル]-2-メトキシエタノン、

(35) 1-[(3R)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(36) 1-{4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル}-2-ヒドロキシエタノン、

(37) 1-{4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル}-2-メトキシエタノン、

(38) 4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-1'-(メチルスルホニル)-1, 4'-ビピペリジン、

(39) 1-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-メトキシエタノン、

(40) 1-[(3S)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イ

ル} メチル) ピロリジン-1-イル] エタノン、

(41) 1-[(3S)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] -2-メトキシエタノン、

(42) 3-エチル-7-フルオロ-1-[5-(1-{ [(3S)-1-(メチルスルホニル) ピロリジン-3-イル] メチル} ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール、

(43) 3-エチル-7-フルオロ-1-[5-(1-{ [(3R)-1-(メチルスルホニル) ピロリジン-3-イル] メチル} ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インダゾール、

(44) 1-[4-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ピペリジン-1-イル] -2-ヒドロキシエタノン、

(45) 1-[3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) アゼチジン-1-イル] -2-ヒドロキシエタノン、

(46) 1-{3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] アゼチジン-1-イル} -2-メトキシエタノン、

(47) 1-{3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] アゼチジン-1-イル} エタノン、

(48) メチル 3-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] アゼチジン-1-カルボキシレート、

(49) 1-[3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) アゼチジン-1-イル] エタノン、

(50) 1-{ (2R)-2-[(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} ピペリジン-1-イル) メチル] ピロリジン-1-イル} -2-ヒドロキシエタノン、

(51) 1-(4-{3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}-3'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-ヒドロキシエタノン、

(52) 1-(3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} アゼチジン-1-イル) エタノン、

(53) 1-(3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタノン、

(54) 1-[(3S)-3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル] エタノン、

(55) 1-[(3S)-3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル) ピロリジン-1-イル] メチル} ピロリジン-1-イル] -2-ヒドロキシエタノン、

(56) 1-[(3R)-3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-

5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]メチル}ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(57) 1-[(2S)-2-{ [(3S)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]メチル}ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(58) 1-[(2R)-2-{ [(3S)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]メチル}ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(59) 1-[(3S)-3-{ [(3S)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]メチル}ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(60) 1-[(3R)-3-{ [(3S)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]メチル}ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(61) 1-{ 4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル}-2-ヒドロキシエタノン、

(62) 1-{ 4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル}-2-メトキシエタノン、

(63) (2S)-1-{ 4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-4'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル}-2-ヒドロキシプロパン-1-オン、

(64) 1-[(3S)-3-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(65) 1-[(2S)-2-({4-[3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン、

(66) 1-{ 4-[(3S)-3-{ [3-(3-エチル-7-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]メチル}ピロリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}エタノン、

(67) 1-{ 4-[(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-2-メトキシエタノン、

(68) 1-(3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]メチル}アゼチジン-1-イル)-2-メトキシエタノン、

(69) 1-[(3S)-3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]メチル}ピロリジン-1-イル]-2-メトキシエタノン、

(70) 1-[(3R)-3-{ [(3R)-3-({3-[7-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピロリジン-1-イル]メチル}ピロリジン-1-イル]-2-メト

キシエタノン、

(71) 1- { 4- [(3S) - 3- ({ 3- [7-フルオロ- 3- (プロパン- 2-イル) - 1H-インダゾール- 1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール- 5-イル} メチル) ピロリジン- 1-イル] ピペリジン- 1-イル} - 2-メトキシエタノン、

(72) 1- (3- { [(3S) - 3- ({ 3- [7-フルオロ- 3- (プロパン- 2-イル) - 1H-インダゾール- 1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール- 5-イル} メチル) ピロリジン- 1-イル] メチル} アゼチジン- 1-イル) - 2-メトキシエタノン、

(73) 1- [(3S) - 3- { [(3S) - 3- ({ 3- [7-フルオロ- 3- (プロパン- 2-イル) - 1H-インダゾール- 1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール- 5-イル} メチル) ピロリジン- 1-イル] メチル} ピロリジン- 1-イル] - 2-メトキシエタノン、および

(74) 1- (4- { 3- [7-フルオロ- 3- (プロパン- 2-イル) - 1H-インダゾール- 1-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール- 5-イル} - 3'-メチル- 1, 4'-ビピペリジン- 1'-イル) エタノン。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

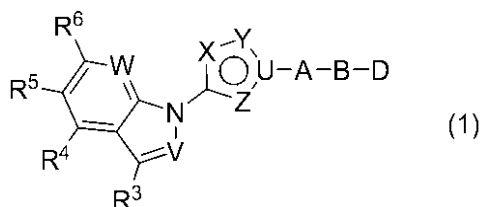
【補正の内容】

【0008】

[項1]

式(1)：

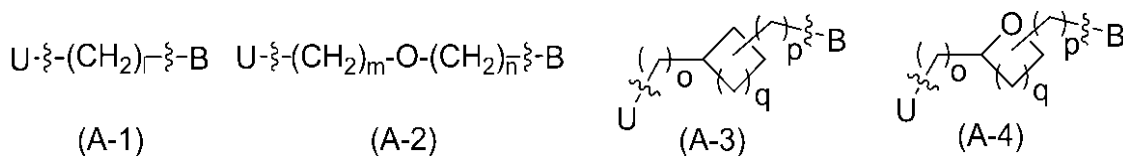
【化1】



[式中、

Aは下記の式(A-1)、式(A-2)、式(A-3)、又は式(A-4)：

【化2】



(式中、

lは0～4の整数を意味し、

mは0～2の整数を意味し、

nは0～2の整数を意味し、

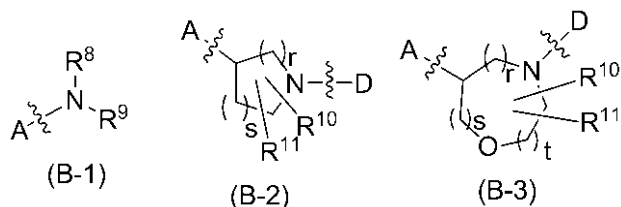
oおよびpは、それぞれ独立して、0又は1を意味し、

qは0～5の整数を意味し、

(A-1)～(A-4)は、置換可能な位置で、C₁～C₆アルキル基、C₂～C₆アルケニル基、C₂～C₆アルキニル基、ヒドロキシ基、C₁～C₆アルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良い)を意味し、

Bは下記の式(B-1)、式(B-2)、又は式(B-3)：

【化 3】



(式中、

(B-2) および (B-3) は環内の可能な位置に不飽和結合があってもよい) を意味し、

R^8 、 R^9 および D はそれぞれ独立して以下の (1) および (2) に含まれる基からなる群から選択される基を意味し、

(1) 水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} 単環性、 C_{7-10} 2 環性もしくは C_{7-12} 3 環性シクロアルキル基、および置換されていてもよい C_{5-8} 単環性もしくは C_{7-10} 2 環性シクロアルケニル基、

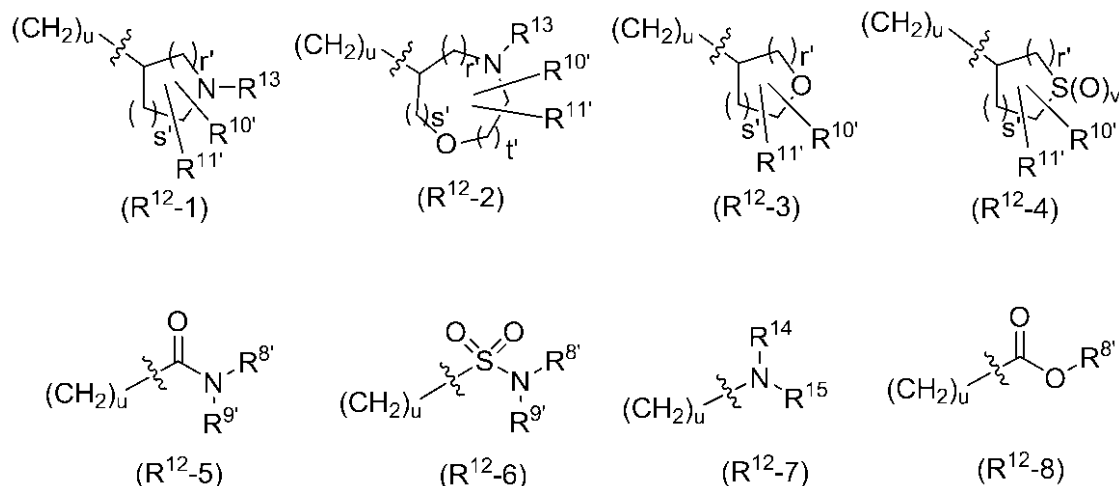
ここにおいて、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} 単環性、 C_{7-10} 2 環性もしくは C_{7-12} 3 環性シクロアルキル基、および C_{5-8} 単環性もしくは C_{7-10} 2 環性シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い；

(2) $-(CH_2)_u-R^{12}$

ここにおいて、 u は 0~4 の整数を意味し、 u が 1~4 の整数を意味する場合のアルキレン鎖は 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、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、オキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されてもよく、

R^{12} は下記の式 (R^{12-1})、式 (R^{12-2})、式 (R^{12-3})、式 (R^{12-4})、式 (R^{12-5})、式 (R^{12-6})、式 (R^{12-7})、又は式 (R^{12-8}) を意味し、

【化 4】



(式中、

R^{13} は以下の (1) ~ (5) に含まれる基からなる群から選択される基を意味し、

(1) 水素原子、およびホルミル基；

(2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、および置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、

ここにおいて、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、および C_{5-8} シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い；

(3) $-COR^{16}$ 、 $-CSR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、 $-CO-COR^{16}$ 、 $-COOR^{16}$ 、および $-CO-COOR^{16}$ (R^{16} は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい 5～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基 (結合位置は該ヘテロ環上の炭素原子である)、又は置換されていてもよい 4～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基 (結合位置は該ヘテロ環上の炭素原子である)) を意味し、

ここにおいて、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、5～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および 4～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い)；

(4) $-CONR^{17}-OR^{18}$ (R^{17} および R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基又は C_{3-6} アルキニル基を意味する)；

(5) $-CONR^{19}R^{20}$ 、 $-CSNR^{19}R^{20}$ および $-SO_2NR^{19}R^{20}$ (R^{19} および R^{20} は、それぞれ独立して、水素原子又は前記 R^{16} における任意の基を意味するか、或いは R^{19} および R^{20} は、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および 1 個の硫黄原子からなる群から選択される 0～2 個のヘテロ原子を含む飽和もしくは不飽和の 4～8 員の単環性含窒素ヘテロ環基 (該ヘテロ環基は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、

R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} のアルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい 5～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基 (当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接する窒素原子と結合している)、置換されていてもよい 4～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基 (当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接する窒素原子と結合している)、 C_{2-6} アルカノイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、又は C_{1-6} アルキルスルホニル基を意味し、

ここにおいて、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、

C₃ - 8 シクロアルキル基、C₅ - 8 シクロアルケニル基、5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基、C₂ - 6 アルカノイル基、C₁ - 6 アルコキシカルボニル基、およびC₁ - 6 アルキルスルホニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、C₁ - 4 アルキル基、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルキル基、C₁ - 4 アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₂ - 6 アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

或いはR^{1 4}およびR^{1 5}は、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および1個の硫黄原子から選択される0～2個のヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の含窒素ヘテロ環基（該ヘテロ環基は、置換可能な位置で、C₁ - 4 アルキル基、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルコキシ基、C₁ - 4 ハロアルキル基、C₁ - 4 ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい）を形成しても良く、

(R^{1 2} - 1) ～ (R^{1 2} - 4) は環内の可能な位置に不飽和結合があってもよい)、前記R⁸ およびR⁹ は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよいC₁ - 6 アルキル基、置換されていてもよいC₃ - 6 アルケニル基、置換されていてもよいC₃ - 6 アルキニル基、置換されていてもよいC₃ - 8 シクロアルキル基、置換されていてもよいC₅ - 8 シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接の窒素原子または酸素原子と結合している）、又は置換されていてもよい4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接の窒素原子または酸素原子と結合している）を意味し、

ここにおいて、C₁ - 6 アルキル基、C₃ - 6 アルケニル基、C₃ - 6 アルキニル基、C₃ - 8 シクロアルキル基、C₅ - 8 シクロアルケニル基、5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、C₁ - 4 アルキル基、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルコキシ基、C₁ - 4 ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、C₂ - 6 アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルキル基、C₁ - 4 アルコキシ基、C₁ - 4 ハロアルキル基、C₁ - 4 ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₂ - 6 アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは、R⁸ およびR⁹、並びにR⁸ およびR⁹ は、それぞれ独立して、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および1個の硫黄原子からなる群から選択される0～2個のヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の含窒素ヘテロ環基を形成しても良く、ここにおいて、該含窒素ヘテロ環基は置換可能な位置で、C₁ - 4 アルキル基、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルコキシ基、C₁ - 4 ハロアルキル基、C₁ - 4 ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されてもよく、

前記R^{1 0}、R^{1 0}、R^{1 1}およびR^{1 1} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロ

ゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、又はオキソ基を意味し、

ここにおいて、 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、および C_{1-6} アルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは R^{10} および R^{11} 、並びに $R^{10'}$ および $R^{11'}$ は、それぞれ独立して、互いに結合して、置換されていてもよい、1 個の酸素原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の 3～8 員の環を形成し、 R^{10} および R^{11} 、または $R^{10'}$ および $R^{11'}$ が結合している環と共に 2 環あるいはスピロ化合物を形成してもよく、

ここにおいて、該飽和もしくは不飽和の 3～8 員の環は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

前記 r および r' は、それぞれ独立して、0～3 の整数を意味し、

前記 s および s' は、それぞれ独立して、0～3 の整数を意味し、

前記 t および t' は、それぞれ独立して、1 又は 2 を意味し、

前記 v は 0～2 の整数を意味し（但し r および s は同時に 0 ではない）、

V は窒素原子又は $C-R^1$ (R^1 は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い) を意味し、

W は窒素原子又は $C-R^2$ (R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール

基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い) を意味し、

V が $C-R^1$ を意味する場合、W は窒素原子を意味し、V が窒素原子を意味する場合、W は $C-R^2$ を意味し、

U は炭素原子、又は窒素原子を意味し、

X、Y および Z は、それぞれ独立して、酸素原子、窒素原子、硫黄原子および炭素原子からなる群から選択され、X、Y、Z のうち少なくともひとつは酸素原子、硫黄原子、又は窒素原子のいずれかを意味し、

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい 5～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、又は置換されていてもよい 4～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、5～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および 4～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは R^3 と R^4 は互いに結合して飽和あるいは不飽和の1個の酸素原子を含んでもよい6～9員の環（該環は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい）を形成してもよく、

R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良い]

で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

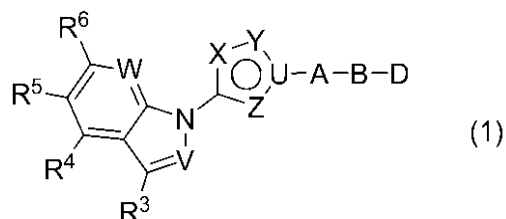
【補正の内容】

【0009】

[項2]

式(1)：

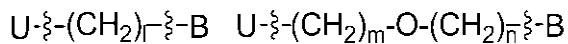
【化5】



[式中、

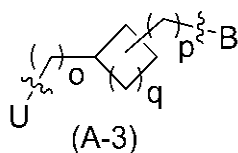
Aは下記の式(A-1)、式(A-2)、式(A-3)、又は式(A-4)：

【化 6】

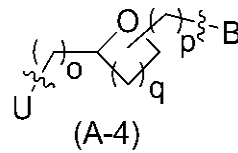


(A-1)

(A-2)



(A-3)



(A-4)

(式中、

l は 0 ～ 4 の整数を意味し、

m は 0 ～ 2 の整数を意味し、

n は 0 ～ 2 の整数を意味し、

o および p は、それぞれ独立して、0 又は 1 を意味し、

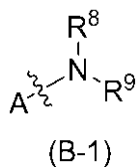
q は 0 ～ 5 の整数を意味し、

(A-1) ～ (A-4) は、置換可能な位置で、C₁ - 6 アルキル基、C₂ - 6 アルケニル基、C₂ - 6 アルキニル基、ヒドロキシ基、C₁ - 6 アルコキシ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い)

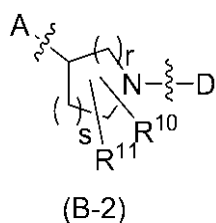
を意味し、

B は下記の式 (B-1)、式 (B-2)、又は式 (B-3) :

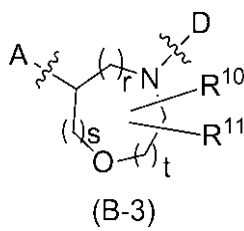
【化 7】



(B-1)



(B-2)



(B-3)

(式中、

(B-2) および (B-3) は環内の可能な位置に不飽和結合があってもよく、B が式 (B-1) を意味する場合、D は存在しない) を意味し、

D は以下の (1) および (2) に含まれる基からなる群から選択される基を意味し、

(1) 水素原子、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、置換されていてもよい C₃ - 6 アルケニル基、置換されていてもよい C₃ - 6 アルキニル基、置換されていてもよい C₃ - 8 単環性、C₇ - 10 2 環性もしくは C₇ - 12 3 環性シクロアルキル基、および置換されていてもよい C₅ - 8 単環性もしくは C₇ - 10 2 環性シクロアルケニル基、

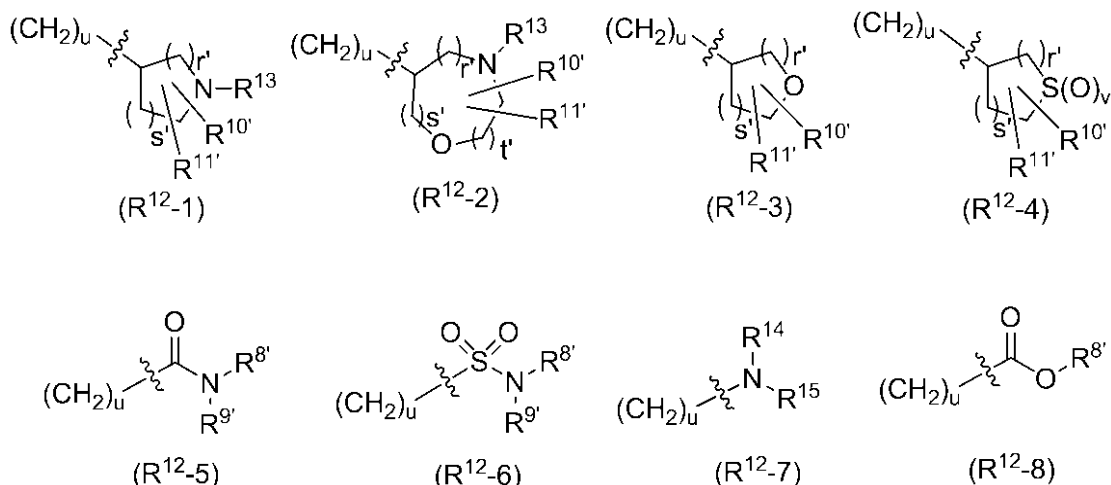
ここにおいて、C₁ - 6 アルキル基、C₃ - 6 アルケニル基、C₃ - 6 アルキニル基、C₃ - 8 単環性、C₇ - 10 2 環性もしくは C₇ - 12 3 環性シクロアルキル基、および C₅ - 8 単環性もしくは C₇ - 10 2 環性シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、C₁ - 4 アルキル基、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルコキシ基、C₁ - 4 ハロアルキル基、C₁ - 4 ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、C₂ - 6 アルカノイル基、フェナシル基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い；

(2) - (CH₂)_u - R^{1 2}

ここにおいて、u は 0 ～ 4 の整数を意味し、u が 1 ～ 4 の整数を意味する場合のアルキレン鎖は C₁ - 6 アルキル基、C₂ - 6 アルケニル基、C₂ - 6 アルキニル基、ヒドロキシ基、C₁ - 6 アルコキシ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されてもよく、

R^{1 2} は下記の式 (R^{1 2} - 1)、式 (R^{1 2} - 2)、式 (R^{1 2} - 3)、式 (R^{1 2} - 4)、式 (R^{1 2} - 5)、式 (R^{1 2} - 6)、式 (R^{1 2} - 7)、又は式 (R^{1 2} - 8) を意味し、

【化 8】



(式中、

R¹³ は以下の (1) ~ (5) に含まれる基からなる群から選択される基を意味し、

(1) 水素原子、およびホルミル基；

(2) 置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、置換されていてもよい C₃ - 6 アルケニル基、置換されていてもよい C₃ - 6 アルキニル基、置換されていてもよい C₃ - 8 シクロアルキル基、および置換されていてもよい C₅ - 8 シクロアルケニル基、

ここにおいて、C₁ - 6 アルキル基、C₃ - 6 アルケニル基、C₃ - 6 アルキニル基、C₃ - 8 シクロアルキル基、および C₅ - 8 シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、C₁ - 4 アルキル基、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルコキシ基、C₁ - 4 ハロアルキル基、C₁ - 4 ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い；

(3) -COR¹⁶、-CSR¹⁶、-SO₂R¹⁶、-CO-COR¹⁶、-COOR¹⁶、および -CO-COOR¹⁶ (R¹⁶ は置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、置換されていてもよい C₃ - 6 アルケニル基、置換されていてもよい C₃ - 6 アルキニル基、置換されていてもよい C₃ - 8 シクロアルキル基、置換されていてもよい C₅ - 8 シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい 5 ~ 9 員の単環性もしくは 7 ~ 10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基 (結合位置は該ヘテロ環上の炭素原子である)、又は置換されていてもよい 4 ~ 9 員の単環性もしくは 7 ~ 10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基 (結合位置は該ヘテロ環上の炭素原子である)) を意味し、

ここにおいて、C₁ - 6 アルキル基、C₃ - 6 アルケニル基、C₃ - 6 アルキニル基、C₃ - 8 シクロアルキル基、C₅ - 8 シクロアルケニル基、5 ~ 9 員の単環性もしくは 7 ~ 10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および 4 ~ 9 員の単環性もしくは 7 ~ 10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、C₁ - 4 アルキル基、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルコキシ基、C₁ - 4 ハロアルキル基、C₁ - 4 ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルキル基、C₁ - 4 アルコキシ基、C₁ - 4 ハロアルキル基、C₁ - 4 ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₂ - 6 アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い)；

(4) -CONR¹⁷-OR¹⁸ (R¹⁷ および R¹⁸ はそれぞれ独立して、水素原子、C₁ - 6 アルキル基、C₃ - 6 アルケニル基又は C₃ - 6 アルキニル基を意味する)；

(5) -CONR¹⁹R²⁰、-CSNR¹⁹R²⁰ および -SO₂NR¹⁹R²⁰ (R

R^{19} および R^{20} は、それぞれ独立して、水素原子又は前記 R^{16} における任意の基を意味するか、或いは R^{19} および R^{20} は、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および1個の硫黄原子からなる群から選択される0～2個のヘテロ原子を含む飽和もしくは不飽和の4～8員の単環性含窒素ヘテロ環基（該ヘテロ環基は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、ハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい）、

R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} のアルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接する窒素原子と結合している）、置換されていてもよい4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接する窒素原子と結合している）、 C_{2-6} アルカノイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、又は C_{1-6} アルキルスルホニル基を意味し、

ここにおいて、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基、 C_{2-6} アルカノイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および C_{1-6} アルキルスルホニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは R^{14} および R^{15} は、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および1個の硫黄原子から選択される0～2個のヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の含窒素ヘテロ環基（該ヘテロ環基は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい）を形成しても良く、

（ $R^{12} - 1$ ）～（ $R^{12} - 4$ ）は環内の可能な位置に不飽和結合があってもよい）、

前記 R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 および $R^{9'}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{3-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接の窒素原子または酸素原子と結合している）、又は置換されていてもよい4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は環上の炭素原子が隣接の窒素原子または酸素原子と結合している）を意味し、

ここにおいて、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、5～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および4～9員の単環性もしくは7～10員の2環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4}

アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは、 R^8 および R^9 、並びに $R^{8'}$ および $R^{9'}$ は、それぞれ独立して、互いに結合して、隣接する窒素原子に加え、1～2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および 1 個の硫黄原子からなる群から選択される 0～2 個のヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の 4～9 員の単環性もしくは 7～10 員の 2 環性の含窒素ヘテロ環基を形成しても良く、
 ここにおいて、該含窒素ヘテロ環基は置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されてもよく、

前記 R^{10} 、 $R^{10'}$ 、 R^{11} および $R^{11'}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、又はオキソ基を意味し、

ここにおいて、 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、および C_{1-6} アルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは R^{10} および R^{11} 、並びに $R^{10'}$ および $R^{11'}$ は、それぞれ独立して、互いに結合して、置換されていてもよい、1 個の酸素原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の 3～8 員の環を形成し、 R^{10} および R^{11} が結合している環と共に 2 環あるいはスピロ化合物を形成してもよく、

ここにおいて、該飽和もしくは不飽和の 3～8 員の環は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

前記 r および r' は、それぞれ独立して、0～3 の整数を意味し、

前記 s および s' は、それぞれ独立して、0～3 の整数を意味し、

前記 t および t' は、それぞれ独立して、1 又は 2 を意味し、

前記 v は 0～2 の整数を意味し（但し r および s は同時に 0 ではない）、

V は窒素原子又は $C-R^1$ (R^1 は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い) を意味し、

W は窒素原子又は $C-R^2$ (R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良い) を意味し、

V が $C-R^1$ を意味する場合、W は窒素原子を意味し、V が窒素原子を意味する場合、W は $C-R^2$ を意味し、

U は炭素原子、又は窒素原子を意味し、

X、Y および Z は、それぞれ独立して、酸素原子、窒素原子、硫黄原子および炭素原子からなる群から選択され、X、Y、Z のうち少なくともひとつは酸素原子、硫黄原子、又は窒素原子のいずれかを意味し、

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい 5~9 員の単環性もしくは 7~10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、又は置換されていてもよい 4~9 員の単環性もしくは 7~10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、5~9 員の単環性もしくは 7~10 員の 2 環性の非芳香族性の不飽和ヘテロ環基、および 4~9 員の単環性もしくは 7~10 員の 2 環性の飽和ヘテロ環基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、ハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロ

ゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

或いは R^3 と R^4 は互いに結合して飽和あるいは不飽和の1個の酸素原子を含んでもよい6～9員の環（該環は、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい）を形成してもよく、

R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいアミノ基を意味し、

ここにおいて、 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_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、および C_{1-4} ハロアルコキシ基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、 C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、オキソ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、 C_{2-6} アルカノイル基、フェナシル基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良く、

アリール基、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、置換可能な位置で、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{2-6} アルカノイル基、および置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されても良い]

で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/065052

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int.Cl. See extra sheet		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int.Cl. See extra sheet		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2012 Registered utility model specifications of Japan 1996-2012 Published registered utility model applications of Japan 1994-2012		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Caplus (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2009-543836 A (Glaxo Group Limited) 2009.12.10, examples(ex.1, etc), claims & US 2009/0298866 A1 & EP 2044062 A1 & WO 2008/006793 A1	1-5,7,10,16-18
X	STN ON THE WEB, FILE REGSTRY, RN=1002158-87-3	1,3,5,7,10
PX	WO 2012/069917 A1 (Lupin Limited) 2012.05.31, ex.210,211, etc. (No Family)	1,3,5,8,10,16
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30.07.2012		Date of mailing of the international search report 14.08.2012
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Tamotsu TOMINAGA Telephone No. +81-3-3581-1101 Ext. 3492

4P 9159

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2012/065052

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-518906 A (Angelini Ricerche S.p.A. Societa' Consortile) 2001.10.16, & US 6197769 B1 & EP 975623 A2 & WO 98/046589 A2 & BG 103863 A & SK 142399 A & HU 2057 A & CA 2286870 A & ZA 9802926 A & PL 336348 A & TR 9902546 T & AT 219490 T & PT 975623 E & CN 1252798 A	1-18
A	JP 2001-518504 A (Eli Lilly and Company) 2001.10.16, & US 6069152 A & EP 908459 A1 & WO 99/017772 A1 & CA 2304826 A	1-18
A	JP 2009-502770 A (Pfizer Japan Inc.) 2009.01.29, & US 2008/0269211 A1 & EP 1910340 A1 & WO 2007/010390 A1 & CA 2615611 A & ES 2333545 T	1-18
A	WO 2010/086387 A1 (Movetis NV) 2010.08.05, & EP 2384194 A1 & CA 2750796 A & CN 102300572 A & AU 2010209678 A & US 2011/0313153 A1 & JP 2012-516306 A	1-18
A	JP 2008-525466 A (Theravance, Inc.) 2008.07.17, & US 2006/0135764 A1 & EP 1831211 A1 & WO 2006/069125 A1 & CA 2588037 A & KR 10-2007-0091665 A & NO 20073182 A & CN 101080406 A & BRA PI0519708 & ZA 200705115 A & AT 469897 T & ES 2347265 T & NZ 555180 A & AU 2005319190 A & RU 2007128061 A	1-18
A	JP 2007-523175 A (Theravance, Inc.) 2007.08.16, & US 2005/0197335 A1 & EP 1718643 A1 & WO 2005/080389 A1 & CA 2553696 A & NO 20064156 A & KR 10-2006-0132727 A & CN 1922175 A & AR 47681 A & BRA PI0507791 & ZA 200606479 A & AU 2005214368 A	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/065052

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.: 19, 20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claim 19,20 relates to a method for treatment of the human body by surgery or therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/065052

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/14(2006.01) i, A61K31/4245(2006.01) i, A61K31/454(2006.01) i,
A61K31/4545(2006.01) i, A61K31/5377(2006.01) i, A61P1/00(2006.01) i,
A61P1/04(2006.01) i, A61P1/08(2006.01) i, A61P1/10(2006.01) i,
A61P1/14(2006.01) i, A61P13/02(2006.01) i, A61P13/08(2006.01) i,
A61P17/00(2006.01) i, A61P25/18(2006.01) i, A61P25/22(2006.01) i,
A61P25/24(2006.01) i, A61P25/28(2006.01) i, A61P43/00(2006.01) i,
C07D413/04(2006.01) i, C07D413/14(2006.01) i, C07D417/14(2006.01) i,
C07D471/04(2006.01) i

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/065052

Minimum documentation searched

C07D401/14, A61K31/4245, A61K31/454, A61K31/4545, A61K31/5377, A61P1/00,
A61P1/04, A61P1/08, A61P1/10, A61P1/14, A61P13/02, A61P13/08, A61P17/00,
A61P25/18, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P43/00, C07D413/04, C07D413/14,
C07D417/14, C07D471/04

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D 451/04	(2006.01)	C 0 7 D 451/04	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA

(72)発明者 水野 和弘
大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 池田 淳哉
大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 中村 高典
大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 岩田 昌門
大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 大▲高▼ 広道
大阪府吹田市江の木町33番94号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 後藤 奈々
大阪府吹田市江の木町33番94号 大日本住友製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB02 BB03 BB04 CC51 CC54 CC58
CC72 CC73 CC78 CC95 DD02 DD10 DD22 EE01
4C064 AA01 AA25 CC01 DD01 EE08 FF09 GG13 GG16 GG18
4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH02 JJ01 KK09 LL01 PP13
PP16
4C086 AA01 AA02 AA03 BC67 BC71 BC73 CB05 GA02 GA04 GA07
GA09 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA16 ZC42