(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5718320号
(P5718320)
(45)発行日　平成27年5月13日(2015.5.13)　(24)登録日　平成27年3月27日(2015.3.27)

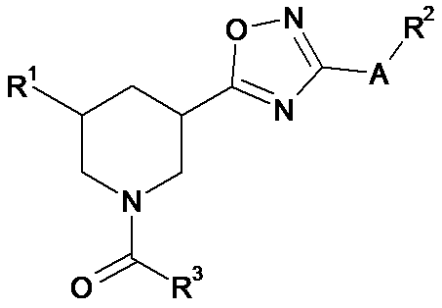
(51)Int.Cl.　F I
C07D 413/04 (2006.01)　C07D 413/04　CSP
A61K 31/5377 (2006.01)　A61K 31/5377
C07D 413/14 (2006.01)　C07D 413/14
A61K 31/4545 (2006.01)　A61K 31/4545
A61K 31/541 (2006.01)　A61K 31/541
請求項の数 16　(全 181 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2012-512238 (P2012-512238)
(86)(22)出願日　平成22年5月19日 (2010.5.19)
(65)公表番号　特表2012-528090 (P2012-528090A)
(43)公表日　平成24年11月12日 (2012.11.12)
(86)国際出願番号　PCT/EP2010/003059
(87)国際公開番号　WO2010/136144
(87)国際公開日　平成22年12月2日 (2010.12.2)
審査請求日　平成25年4月10日 (2013.4.10)
(31)優先権主張番号　102009022896.9
(32)優先日　平成21年5月27日 (2009.5.27)
(33)優先権主張国　ドイツ(DE)

(73)特許権者　512137348
バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
Ｂａｙｅｒ　Ｉｎｔｅｌｌｅｃｔｕａｌ　Ｐｒｏｐｅｒｔｙ　ＧｍｂＨ
ドイツ４０７８９モンハイム・アム・ライン、アルフレート－ノーベル－シュトラーセ１０番
(74)代理人　100114188
弁理士　小野　誠
(74)代理人　100119253
弁理士　金山　賢教
(74)代理人　100124855
弁理士　坪倉　道明
最終頁に続く

(54)【発明の名称】置換ピペリジン

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式：
【化１】



（Ｉ）
［式中、
Ａは酸素原子または－ＮＲ^{4}－であり、
ここで
Ｒ^{4}は水素またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$－アルキルであるか、または
Ｒ^{2}およびＲ^{4}はそれらの結合する窒素原子と一緒になって４～６－員のヘテロサイクルを形成し、
ここで、該ヘテロサイクルは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、Ｃ$_{1}$－

C_4－アルキル、C_1－C_4－アルコキシおよびC_1－C_4－アルキルアミノからなる群より独立して選択される１～３個の置換基により置換されていてもよく、

R^1はフェニルであり、

ここでフェニルは、ハロゲン、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、１,１－ジフルオロエチル、２,２,２－トリフルオロエチル、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、モノフルオロメチルスルファニル、ジフルオロメチルスルファニル、トリフルオロメチルスルファニル、メチルスルホニル、C_1－C_4－アルキル、C_1－C_4－アルコキシおよびC_1－C_4－アルコキシカルボニルからなる群より独立して選択される１～３個の置換基により置換されていてもよく、

R^2はC_1－C_6－アルキル、C_3－C_6－シクロアルキル、４～６－員のヘテロシクリル、フェニルあるいは５－または６－員のヘテロアリールであり、

ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、モノフルオロメチルスルファニル、ジフルオロメチルスルファニル、トリフルオロメチルスルファニル、C_1－C_4－アルキル、C_1－C_4－アルコキシ、C_1－C_6－アルキルアミノおよびフェニルからなる群より独立して選択される１～３個の置換基により置換されていてもよく、

ここで、フェニルはハロゲンおよびトリフルオロメチルからなる群より独立して選択される１～３個の置換基により置換されていてもよく、および

ここで、C_1－C_6－アルキルは、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、C_1－C_4－アルコキシ、C_1－C_4－アルキルスルホニル、C_3－C_6－シクロアルキルおよびフェニルからなる群より選択される１個の置換基により置換されていてもよく、

ここで、シクロアルキルおよびフェニルは、ハロゲン、シアノ、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、C_1－C_4－アルキルおよびC_1－C_4－アルコキシからなる群より独立して選択される１～３個の置換基により置換されていてもよく、

R^3はC_1－C_6－アルキル、C_1－C_6－アルコキシ、C_1－C_6－アルキルアミノ、C_3－C_7－シクロアルキル、４～７－員のヘテロシクリル、フェニル、５－または６－員のヘテロアリール、C_3－C_7－シクロアルキルオキシ、C_3－C_7－シクロアルキルアミノ、４～７－員のヘテロシクリルアミノ、フェニルアミノあるいは５－または６－員のヘテロアリールアミノであり、

ここで、アルキル、C_2－C_6－アルコキシおよびアルキルアミノはハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、C_1－C_4－アルコキシ、C_1－C_4－アルコキシカルボニル、C_3－C_7－シクロアルキル、４～６－員のヘテロシクリル、フェニルおよび５－または６－員のヘテロアリールからなる群より選択される１個の置換基により置換されていてもよく、および

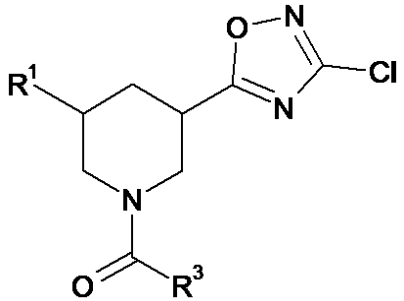
ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、フェニルアミノおよびヘテロアリールアミノは、ハロゲン、シアノ、オキソ、ヒドロキシル、アミノ、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、モノフルオロメチルスルファニル、ジフルオロメチルスルファニル、トリフルオロメチルスルファニル、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、C_1－C_4－アルキル、C_1－C_4－アルコキシ、C_1－C_6－アルキルアミノ、C_1－C_4－アルコキシカルボニル、C_1－C_4－アルキルアミノカルボニルおよびシクロプロピルからなる群より独立して選択される１～３個の置換基により置換されていてもよく、

ここで、アルキルは１個のヒドロキシル置換基により置換されていてもよい］

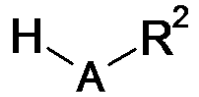
で示される化合物、またはその塩、その溶媒和物あるいはその塩の溶媒和物。

【請求項２】

Ａが酸素原子であり、
Ｒ[1]がフェニルであり、
ここで、フェニルは、フッ素、トリフルオロメチル、１,１－ジフルオロエチル、２,２,２－トリフルオロエチル、トリフルオロメトキシおよびエチルからなる群より独立して選択される１～２個の置換基により置換されており、
Ｒ[2]がメチル、エチルまたはイソプロピルであり、
ここで、エチルはヒドロキシル、メトキシおよびエトキシからなる群より選択される１個の置換基により置換されていてもよく、
Ｒ[3]が１－オキシドチオモルホリン－４－イル、１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル、３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル、３－ヒドロキシピロリジン－１－イルまたは４－ヒドロキシピペリジン－１－イルである、
請求項１記載の化合物またはその塩、その溶媒和物あるいはその塩の溶媒和物。
【請求項３】
Ａが酸素原子であり、
Ｒ[1]がフェニルであり、
ここで、フェニルは、ピペリジン環との結合部位に対してパラ位にて、トリフルオロメチル、１,１－ジフルオロエチル、２,２,２－トリフルオロエチルおよびトリフルオロメトキシからなる群より選択される１個の置換基により置換されており、
Ｒ[2]がエチルであり、
ここで、エチルは１個のメトキシ置換基により置換されていてもよく、
Ｒ[3]が１－オキシドチオモルホリン－４－イルまたは１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イルである、
請求項１または２記載の化合物またはその塩、その溶媒和物あるいはその塩の溶媒和物。
【請求項４】
Ｒ[1]と１,２,４－オキサジアゾール－５－イル置換基が、相互にシス－位にある、請求項１～３のいずれかに一項に記載の化合物またはその塩、その溶媒和物あるいはその塩の溶媒和物。
【請求項５】
請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物、またはその塩、その溶媒和物あるいはその塩の溶媒和物の製法であって：
式：
【化２】

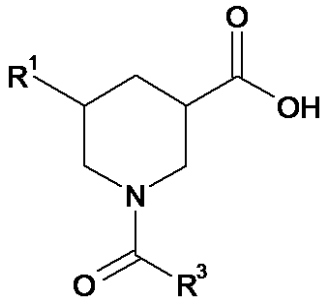


（ＩＩ）
［式中、Ｒ[1]およびＲ[3]は、各々、請求項１の記載と同意義である］
の化合物を、式：
【化３】

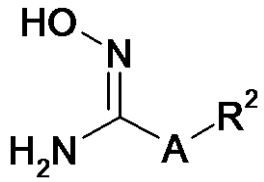


（ＩＩＩ）
［式中、ＡおよびＲ[2]は、各々、請求項１の記載と同意義である］
の化合物と反応させる、工程を含む方法。

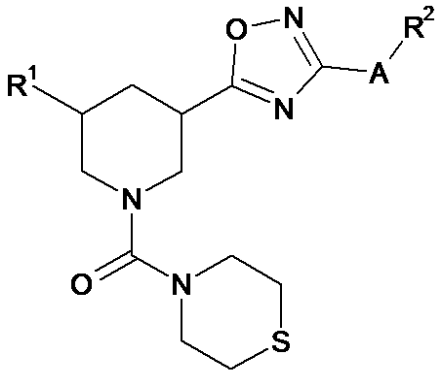
【請求項６】
請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物、またはその塩、その溶媒和物あるいはその塩の溶媒和物の製法であって：
式：
【化４】



（ＩＶ）
［式中、Ｒ^{1}およびＲ^{3}は、各々、請求項１の記載と同意義である］
の化合物を、式：
【化５】

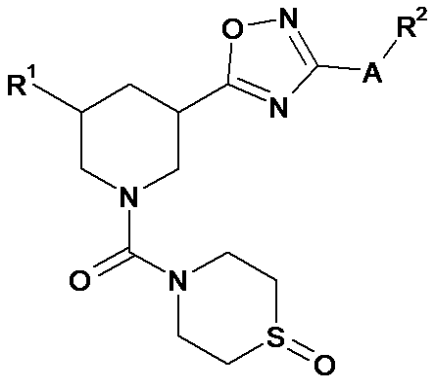


（Ｖ）
［式中、ＡおよびＲ^{2}は、各々、請求項１の記載と同意義である］
の化合物と反応させる、工程を含む方法。
【請求項７】
請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物、またはその塩、その溶媒和物あるいはその塩の溶媒和物の製法であって：
式：
【化６】



（Ｉａ）
［式中、Ａ、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、各々、請求項１の記載と同意義である］
の化合物を、０．８～１．１当量のメタクロロ過安息香酸と反応させ、式：

【化７】



（Ｉｂ）

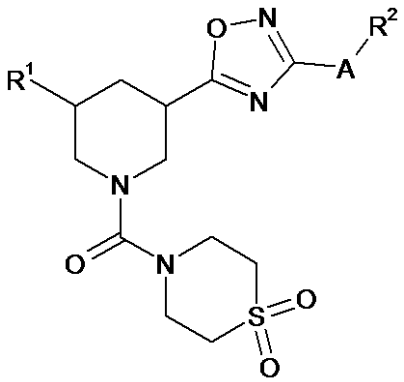
［式中、Ａ、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、各々、請求項１の記載と同意義である］
の化合物を得る、工程を含む方法。

【請求項８】

請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物、またはその塩、その溶媒和物あるいはその塩の溶媒和物の製法であって：

式（Ｉａ）の化合物を２．０～３．０当量のメタクロロ過安息香酸と反応させ、式：

【化８】



（Ｉｃ）

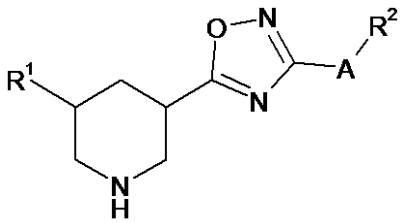
［式中、Ａ、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、各々、請求項１の記載と同意義である］
の化合物を得る工程を含む、方法。

【請求項９】

請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物、またはその塩、その溶媒和物あるいはその塩の溶媒和物の製法であって：

式：

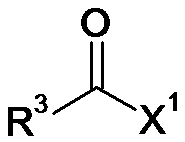
【化９】



（ＸＶ）

［式中、Ａ、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、各々、請求項１の記載と同意義である］
の化合物を、式：

【化１０】



（ＩＸ）

［式中、Ｒ^{3}は請求項１の記載と同意義であり、Ｘ^{1}はハロゲン、あるいはヒドロキシルまたは４－ニトロフェノキシである］

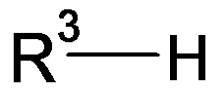
の化合物と反応させる、工程を含む方法。

【請求項１０】

請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物、またはその塩、その溶媒和物あるいはその塩の溶媒和物の製法であって：

式（ＸＶ）の化合物を、第一段階にて、クロロギ酸４－ニトロフェニルと反応させ、第二段階にて、式：

【化１１】



（ＸＶＩ）

［式中、Ｒ^{3}は請求項１の記載と同意義である］

の化合物と反応させる、工程を含む方法。

【請求項１１】

疾患の処置および／または予防のための請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、その溶媒和物あるいはその塩の溶媒和物。

【請求項１２】

疾患の処置および／または予防のための医薬の製造のための請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、その溶媒和物あるいはその塩の溶媒和物の使用。

【請求項１３】

心血管障害、血栓塞栓性障害および／または腫瘍性障害の処置および／または予防のための医薬の製造のための請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、その溶媒和物あるいはその塩の溶媒和物の使用。

【請求項１４】

請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、その溶媒和物あるいはその塩の溶媒和物を、不活性で非毒性の医薬上許容される賦形剤と組み合わせて含む、医薬。

【請求項１５】

請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、その溶媒和物あるいはその塩の溶媒和物を、さらなる活性化合物と組み合わせて含む、医薬。

【請求項１６】

心血管障害、血栓塞栓性障害および／または腫瘍性障害の処置および／または予防のための請求項１４または１５記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本願発明は、新規な置換ピペリジンに、その製法に、疾患、特に心血管障害および腫瘍障害を治療および／または予防するためのその使用に、および該疾患を治療および／または予防するための医薬の製造におけるその使用に関する。

【背景技術】

【０００２】

血小板は生理的止血および血栓塞栓性障害の両方における重要因子である。特に動脈系において、血小板は血液成分と血管壁の間の複雑な相互作用において極めて重要である。

望ましくない血小板の活性化は、血小板に富む血栓の形成を介して、命にかかわる状態の血栓塞栓性障害および血栓性合併症をもたらす可能性がある。

【０００３】

最も強力な血小板活性化剤の一つが血液凝固プロテアーゼのトロンビンであり、それは損傷した血管壁で形成され、その形成は、フィブリン形成に加えて、血小板、内皮細胞および間葉性細胞の活性化をもたらす（Vu TKH、Hung DT、Wheaton VI、Coughlin SR、Cell 1991、64、1057－1068）。血小板でのインビトロおよび動物実験において、トロンビン阻害剤は血小板凝集および血小板に富む血栓の形成を阻害する。ヒトで、動脈血栓症が血小板機能阻害剤およびトロンビン阻害剤で予防または治療されるのに成功され得る（Bhatt DL、Topol EJ、Nat. Rev. Drug Discov. 2003、2、15－28）。したがって、トロンビンの血小板に対する作用のアンタゴニストは、血栓の形成および心筋梗塞および脳梗塞などの臨床的続発症の発症を減少させる、可能性が高い。トロンビンの、例えば血管の内皮細胞および平滑筋細胞に、白血球に、および線維芽細胞に対する他の細胞作用が、炎症および増殖性障害に関与している可能性がある。

【０００４】

トロンビンの少なくとも数種の細胞作用は一連のＧ蛋白結合受容体を媒介し（Protease Activated Receptors、PAR）、そのプロトタイプがＰＡＲ－１受容体である。ＰＡＲ－１はトロンビンが結合すること、およびその細胞外Ｎ－末端が蛋白分解的に切断されることで活性化される。アミノ酸配列ＳＦＬＬＲＮ．．．を有する新しいＮ－末端が蛋白分解に曝されると、それは、アゴニスト（「連結リガンド」）として、分子内受容体活性化および細胞内シグナル伝達をもたらす。連結リガンド配列より由来のペプチドは、受容体のアゴニストとして用いられ得、血小板では活性化および凝集をもたらし得る。例えば、プラスミン、ファクターＶＩＩａ、ファクターＸａ、トリプシン、活性化蛋白Ｃ（ａＰＣ）、トリプターゼ、カテプシンＧ、プロテイナーゼ３、グランザイムＡ、エラスターゼおよびマトリックスメタロプロテアーゼ１（ＭＭＰ－１）を含む、他のプロテアーゼも同様にＰＡＰ－１を活性化し得る。

【０００５】

トロンビン阻害剤を直接用いるトロンビンのプロテアーゼ活性の阻害とは対照的に、ＰＡＰ－１の遮断は血液の凝固性の減少（抗凝固）がなく、血小板活性の阻害をもたらすはずである

【０００６】

抗体および他の選択的ＰＡＲ－１アンタゴニストは、低ないし中程度のトロンビン濃度でインビトロにて血小板のトロンビン誘発の凝集を阻害する（Kahn ML、Nkanishi－Matsui M、Shapiro MJ、Ishihara H、Coughlin SR、J. Clin. Invest. 1999、103、879－887）。血栓工程の病態生理について重要である可能性のあるさらなるトロンビン受容体、ＰＡＲ－４がヒトおよび動物の血小板で同定された。ヒトと同等のＰＡＲ発現パターンを有する動物での血栓症の実験において、ＰＡＲ－１アンタゴニストは血小板に富む血栓を軽減させる（Derian CK、Damiano BP、Addo MF、Darrow AL、D’Andrea MR、Nedelman M、Zhang H－C、Maryanoff BE、Andrade－Gordon P、J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003、304、855－861）。

【０００７】

ここ数年で、その血小板機能を阻害する作用について多数の物質が試験されたが、実際には、ほんのわずかな血小板機能阻害剤が有用であると判明したに過ぎない。したがって、出血の危険を顕著に増大させることなく、すなわち、血栓塞栓性合併症の危険を減少させ、血小板応答の増加を特異的に阻害する医薬品に対する要求がある。

【０００８】

ＰＡＲ－１受容体を媒介するトロンビンの作用は、冠動脈バイパス移植術（ＣＡＢＧ）および他の手術、特に体外循環器（例えば、心肺装置）を用いる手術の間および後の疾患の進行に影響を及ぼす。手術の間に、凝固阻害および／または血小板阻害物質での術前または術中薬物療法による出血の複雑な事態がある可能性がある。このため、例えば、クロ

ピドグレルでの薬物療法はＣＡＢＧの数日前に中断されなければならない。その上さらに、上述したように、（例えば、体外循環器を用いた場合に、または輸血の間に、血液と人工表面との長期にわたる接触に起因して）播種性血管内凝固症候群（ＤＩＣ）または消費性凝固障害を発症するかもしれず、そのことは順次出血の複雑な事態をもたらしうる。その後で、静脈または動脈バイパス移植術の血栓形成のよる再狭窄（閉塞さえもたらすかもしれない）、血管内膜線維症、アテローム性動脈硬化症、狭心症、心筋梗塞、心不全、不整脈、一過性脳虚血発作（ＴＩＡ）および／または脳卒中が頻繁に起こる。

【０００９】

ヒトでは、ＰＡＲ－１受容体はまた、例えば、内皮細胞、平滑筋細胞および腫瘍細胞を含め、他の細胞でも発現される。悪性腫瘍障害（癌）は発生率が高く、一般に、高い死亡率とも関連付けられる。現在の療法はほんの一部の患者だけで最大限寛解を達成しているに過ぎず、典型的には、重度の副作用と関連付けられる。したがって、より効果的でより安全な療法に対する大きな要求がある。ＰＡＲ－１受容体は癌の発生、増殖、浸潤および転移の一因である。その上、内皮細胞で発現されるＰＡＲ－１は、腫瘍を約１ｍｍ^{3}よりも大きく成長させるのに不可欠な工程である、血管の増殖（「血管形成」）をもたらすシグナルを媒介する。血管形成はまた、例えば、造血癌障害、失明に至る黄斑変性、糖尿病性網膜症、関節リウマチおよび結腸炎などの炎症性障害を含む他の障害の発生または悪化の一因でもある。

【００１０】

敗血症（または腐敗症）は、死亡率が高い、よく起こる障害である。敗血症の初期の徴候は典型的には非特異的（例えば、発熱、健康の一般的状態の低下）である；しかしながら、後になって、種々の器官で微小血栓の形成および二次的な出血による複雑な事態を伴う、凝固系の全身にわたる活性化（播種性血管内凝固症候群（ＤＩＣ）または消費性凝固障害）がある。ＤＩＣはまた、敗血症とは関係なく、例えば、手術中に、または腫瘍障害の事象において、生じるかもしれない。

【００１１】

敗血症の治療は、第一に感染源を徹底的に排除すること、例えば病巣を手術で除去し、抗生物質を用いることで病原を排除することからなる。第二に、感染した器官系を一時的に集中して医療支援することからなる。この疾患の異なる段階での治療が、例えば、以下の刊行物に記載されている（Dellingerら、Crit. Care Med. 2004、32、858－873）。ＤＩＣに対する効果的な治療法は明らかにされていない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１２】

したがって、本願発明の目的は、障害、例えば、ヒトおよび動物における、心血管障害および血栓塞栓性障害、およびまた腫瘍障害を治療するための、新規なＰＡＲ－１アンタゴニストを提供することである。

【００１３】

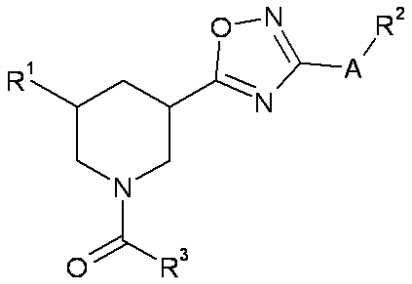
ＷＯ ２００６／０１２２２６、ＷＯ ２００６／０２０５９８、ＷＯ ２００７／０３８１３８、ＷＯ ２００７／１３０８９８、ＷＯ ２００７／１０１２７０および米国特許出願２００６／０００４０４９号は、他の障害のうち、糖尿病、血栓塞栓性障害および脳卒中を治療するための、１１－β ＨＳＤ１として、構造的に類似するピペリジンを記載する。

【課題を解決するための手段】

【００１４】

本願発明は、式：

【化１】



（Ｉ）

［式中、
Ａは酸素原子またはＮＲ^{4}－であり、
ここで
Ｒ^{4}は水素またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$－アルキルであるか、または
Ｒ^{2}およびＲ^{4}はそれらの結合する窒素原子と一緒になって４－ないし６－員のヘテロサイクルを形成し、
ここで、該ヘテロサイクルは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルコキシおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルキルアミノからなる群より独立して選択される１ないし３個の置換基により置換されていてもよく、
Ｒ^{1}はフェニルであり、
ここでフェニルは、ハロゲン、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、１,１－ジフルオロエチル、２,２,２－トリフルオロエチル、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、モノフルオロメチルスルファニル、ジフルオロメチルスルファニル、トリフルオロメチルスルファニル、メチルスルホニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルコキシおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルコキシカルボニルからなる群より独立して選択される１ないし３個の置換基により置換されていてもよく、
Ｒ^{2}はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$－シクロアルキル、４－ないし６－員のヘテロシクリル、フェニルまたは５－または６－員のヘテロアリールであり、
ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、モノフルオロメチルスルファニル、ジフルオロメチルスルファニル、トリフルオロメチルスルファニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルアミノおよびフェニルからなる群より独立して選択される１ないし３個の置換基により置換されていてもよく、
ここで、フェニルはハロゲンおよびトリフルオロメチルからなる群より独立して選択される１ないし３個の置換基により置換されていてもよく、および
ここで、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルは、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルキルスルホニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$－シクロアルキルおよびフェニルからなる群より選択される１個の置換基により置換されていてもよく、
ここで、シクロアルキルおよびフェニルは、ハロゲン、シアノ、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルキルおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルコキシからなる群より独立して選択される１ないし３個の置換基により置換されていてもよく、
Ｒ^{3}はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルアミノ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$－シクロアルキル、４－ないし７－員のヘテロシクリル、フェニル、５－または６－員の ヘテロアリール、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$－シクロアルキルオキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$－シクロアルキルアミノ、４－ないし７－員のヘテロシクリルアミノ、フェニルアミノあるいは５－または６－員のヘテロアリールアミノであり、

ここで、アルキル、C_2－C_6－アルコキシおよびアルキルアミノはハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、C_1－C_4－アルコキシ、C_1－C_4－アルコキシカルボニル、C_3－C_7－シクロアルキル、４－ないし６－員のヘテロシクリル、フェニルおよび５－または６－員のヘテロアリールからなる群より選択される１個の置換基により置換されていてもよく、および

ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、フェニルアミノおよびヘテロアリールアミノは、ハロゲン、シアノ、オキソ、ヒドロキシル、アミノ、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、モノフルオロメチルスルファニル、ジフルオロメチルスルファニル、トリフルオロメチルスルファニル、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、C_1－C_4－アルキル、C_1－C_4－アルコキシ、C_1－C_6－アルキルアミノ、C_1－C_4－アルコキシカルボニル、C_1－C_4－アルキルアミノカルボニルおよびシクロプロピルからなる群より独立して選択される１ないし３個の置換基により置換されていてもよく、

ここで、アルキルは１個のヒドロキシル置換基により置換されていてもよい］

で示される化合物、およびその塩、その溶媒和物ならびにその塩の溶媒和物を提供することである。

【００１５】

以下の、式（Ｉ）で包含される化合物が、未だ塩、溶媒和物および塩の溶媒和物でないことを条件として、発明の化合物は、式（Ｉ）の化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物；下記の式の、式（Ｉ）で包含される、化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物、および実施例として下記に特定の式（Ｉ）で包含される、化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物である。

【００１６】

その構造に応じて、発明の化合物は立体異性体の形態（エナンチオマー、ジアステレオマー）にて存在してもよい。したがって、本願発明は、エナンチオマーまたはジアステレオマーおよびその各々の混合物を包含する。エナンチオマーおよび／またはジアステレオマーのそのような混合物から既知の方法にて立体異性体として均一な構造物を単離することも可能である。

【００１７】

発明の化合物が互変異性体の形態で存在する場合、本願発明はそのすべての互変異性体の形態を包含する。

【００１８】

本願発明との関連で、好ましい塩は本願発明の化合物の生理学的に許容される塩である。しかしながら、それ自体は医薬としての用途に適さないが、例えば、本願発明の化合物の単離または精製に用いることのできる、塩もまた包含される。

【００１９】

発明の化合物の生理学的に許容される塩は、鉱酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸および安息香酸の塩を包含する。

【００２０】

発明の化合物の生理学的に許容される塩はまた、一例として、好ましくは、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩およびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩およびマグネシウム塩）などの通常の塩基の塩、ならびにアンモニアまたは、一例として、好ましくは、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、

Ｎ－メチルモルホリン、アルギニン、リジン、エチレンジアミン、Ｎ－メチルピペリジンおよびコリンなどの炭素数１ないし１６の有機アミンより誘導されるアンモニウム塩を包含する。

【００２１】

本願発明との関連で、溶媒和物は、溶媒分子と配位結合して複合体を形成する、固体または液体状態の本願発明の化合物の形態である。水和物は配位結合が水との結合である、溶媒和物の特定の形態である。

【００２２】

その上、本願発明はまた、発明の化合物のプロドラッグも包含する。「プロドラッグ」なる語は、それ自体が生物学的に活性または不活性であってもよいが、体内に残留する間に、（例えば、代謝作用により、あるいは加水分解により）本願発明の化合物に変換される化合物を包含する。

【発明を実施するための形態】

【００２３】

本願発明との関連で、特記しない限り、置換基は次のように定義される：

【００２４】

アルキルそれ自体およびアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニルおよびアルキルスルホニル中の「ａｌｋ」および「アルキル」は、炭素数１－６の直鎖または分岐鎖アルキルであり、一例として、好ましくは、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、tert－ブチル、ｎ－ペンチルおよびｎ－ヘキシルである。

【００２５】

一例として、好ましくは、アルコキシは、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、tert－ブトキシ、ｎ－ペントキシおよびｎ－ヘキソキシである。

【００２６】

アルキルアミノは１または２個の（独立して選択される）アルキル置換基を有するアルキルアミノ基であり、一例として、好ましくは、メチルアミノ、エチルアミノ、ｎ－プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、tert－ブチルアミノ、Ｎ,Ｎ－ジメチルアミノ、Ｎ,Ｎ－ジエチルアミノ、Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－ｎ－プロピルアミノ、Ｎ－イソプロピル－Ｎ－ｎ－プロピルアミノおよびＮ－tert－ブチル－Ｎ－メチルアミノである。C_1－C_4－アルキルアミノは、例えば、１ないし４個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ基、またはアルキル置換基当たりその各々が１ないし４個の炭素原子を有するジアルキルアミノ基である。

【００２７】

一例として、好ましくは、アルコキシカルボニルはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｎ－プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ｎ－ブトキシカルボニルおよびtert－ブトキシカルボニルである。

【００２８】

アルキルアミノカルボニルは、１または２個の（独立して選択される）アルキル置換基を有するアルキルアミノカルボニル基であり、一例として、好ましくは、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、ｎ－プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、tert－ブチルアミノカルボニル、Ｎ,Ｎ－ジメチルアミノカルボニル、Ｎ,Ｎ－ジエチルアミノカルボニル、Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアミノカルボニル、Ｎ－メチル－Ｎ－ｎ－プロピルアミノカルボニル、Ｎ－イソプロピル－Ｎ－ｎ－プロピルアミノカルボニルおよびＮ－tert－ブチル－Ｎ－メチルアミノカルボニルである。C_1－C_4－アルキルアミノカルボニルは、例えば、１ないし４個の炭素原子を有するモノアルキルアミノカルボニル基、またはアルキル置換基当たりその各々が１ないし４個の炭素原子を有するジアルキルアミノカルボニル基である。

【００２９】

一例として、好ましくは、アルキルスルホニルはメチルスルホニル、エチルスルホニル、ｎ－プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ｎ－ブチルスルホニルおよびtert－ブチルスルホニルである。

【００３０】

シクロアルキルは、一般に３ないし７個の、好ましくは５または６個の炭素原子を有する単環式シクロアルキル基であり；好ましいシクロアルキルの例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルである。

【００３１】

シクロアルキルオキシは、一般に３ないし７個の、好ましくは５または６個の炭素原子を有する単環式シクロアルキルオキシ基であり；好ましいシクロアルキルオキシの例はシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシおよびシクロヘキシルオキシである。

【００３２】

シクロアルキルアミノは、一般に３ないし７個の、好ましくは３または４個の炭素原子を有する単環式シクロアルキルアミノ基であり；好ましいシクロアルキルアミノの例は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およびシクロヘキシルアミノである。

【００３３】

ヘテロシクリルは、４ないし７個の環原子を有し、Ｎ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２からなる群より選択される３個までの、好ましくは２個までのヘテロ原子および／またはヘテロ基を有する単環式または二環式のヘテロ環基であり、ここで１個の窒素原子はＮ－オキシドを形成してもよい。ヘテロシクリル基は飽和であっても部分的に不飽和であってもよい。Ｏ、ＮおよびＳからなる群より選択される２個までのヘテロ原子を有する５－または６－員の単環式飽和ヘテロシクリル基が好ましく、一例として、好ましくは、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジン－２－イル、ピロリジン－３－イル、ピロリニル、テロラヒドロフラニル、テロラヒドロチエニル、ピラニル、ピペリジン－１－イル、ピペリジン－２－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、１，２，５，６－テロラヒドロピリジン－３－イル、１，２，５，６－テロラヒドロピリジン－４－イル、チオピラニル、モルホリン－１－イル、モルホリン－２－イル、モルホリン－３－イル、チオモルホリン－２－イル、チオモルホリン－３－イル、チオモルホリン－４－イル、１－オキシドチオモルホリン－４－イル、１，１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル、ピペラジン－１－イル、ピペラジン－２－イルである。

【００３４】

ヘテロシクリルアミノは、４ないし７個の環原子を有し、Ｎ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２からなる群より選択される３個までの、好ましくは２個までのヘテロ原子および／またはヘテロ基を有する単環式または二環式のヘテロ環式ヘテロシクリルアミノ基であり、ここで１個の窒素原子はＮ－オキシドを形成してもよい。ヘテロシクリル基は飽和であっても部分的に不飽和であってもよい。Ｏ、ＮおよびＳからなる群より選択される２個までのヘテロ原子を有する５－または６－員の単環式の飽和ヘテロシクリル基が好ましく、例えば、好ましくは、オキセタニルアミノ、アゼチジニルアミノ、ピロリジン－２－イルアミノ、ピロリジン－３－イルアミノ、テロラヒドロフラニルアミノ、テロラヒドロチエニルアミノ、ピラニルアミノ、ピペリジン－２－イルアミノ、ピペリジン－３－イルアミノ、ピペリジン－４－イル－アミノ、１，２，５，６－テロラヒドロピリジン－３－イルアミノ、１，２，５，６－テロラヒドロピリジン－４－イルアミノ、チオピラニルアミノ、モルホリン－２－イルアミノ、モルホリン－３－イルアミノ、チオモルホリン－２－イルアミノ、チオモルホリン－３－イルアミノ、ピペラジン－２－イルアミノである。

【００３５】

ヘテロアリールは、一般に５または６個の環原子を有し、Ｓ、ＯおよびＮからなる群からの４個までのヘテロ原子を有する芳香族単環基であり、ここで１個の窒素原子はＮ－オキシドを形成してもよく、一例として、好ましくは、チエニル、フリル、ピロリル、チア

ゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニルである。

【００３６】

ヘテロアリールアミノは、一般に５または６個の環原子を有し、Ｓ、ＯおよびＮからなる群からの４個までのヘテロ原子を有する芳香族の単環式ヘテロアリールアミノ基であり、ここで１個の窒素原子はＮ－オキシドを形成してもよく、一例として、好ましくは、チエニルアミノ、フリルアミノ、ピロリルアミノ、チアゾリルアミノ、オキサゾリルアミノ、イソキサゾリルアミノ、オキサジアゾリルアミノ、ピラゾリルアミノ、イミダゾリルアミノ、ピリジルアミノ、ピリミジルアミノ、ピリダジニルアミノ、ピラジニルアミノである。

【００３７】

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素、好ましくはフッ素および塩素である。

【００３８】

Ａが酸素原子またはNR^4－であり、

ここで

R^4は水素またはC_1－C_3－アルキルであるか、または

R^2およびR^4はそれらの結合する窒素原子と一緒になって４－ないし６－員のヘテロサイクルを形成してもよく、

ここで、ヘテロサイクルはハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、C_1－C_4－アルキル、C_1－C_4－アルコキシおよびC_1－C_4－アルキルアミノからなる群より独立して選択される１ないし３個の置換基により置換されていてもよく、

R^1がフェニルであり、

ここでフェニルは、ハロゲン、トリフルオロメチル、１,１－ジフルオロエチル、２,２,２－トリフルオロエチル、トリフルオロメトキシ、C_1－C_4－アルキル、C_1－C_4－アルコキシおよびC_1－C_4－アルコキシカルボニルからなる群より独立して選択される１ないし３個の置換基により置換されており、

R^2がC_1－C_6－アルキル、C_3－C_6－シクロアルキルまたは４－ないし６－員のヘテロシクリルであり、

ここで、シクロアルキルおよびヘテロシクリルはハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシからなる群より独立して選択される１ないし３個の置換基により置換されていてもよく、および

C_1－C_6－アルキルはヒドロキシル、トリフルオロメチル、メトキシおよびエトキシからなる群より選択される１個の置換基により置換されていてもよく、

R^3がC_3－C_7－シクロアルキル、４－ないし７－員のヘテロシクリル、フェニル、５－または６－員のヘテロアリール、C_3－C_7－シクロアルキルオキシ、C_3－C_7－シクロアルキルアミノ、４－ないし７－員のヘテロシクリルアミノ、フェニルアミノまたは５－または６－員のヘテロアリールアミノであり、

ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、フェニルアミノおよびヘテロアリールアミノは、ハロゲン、シアノ、オキソ、ヒドロキシル、アミノ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ジメチルアミノ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ジメチルアミノカルボニルおよびシクロプロピルからなる群より独立して選択される１ないし３個の置換基により置換されていてもよく、

ここで、メチルおよびエチルは１個のヒドロキシル置換基により置換されていてよい、

式（Ｉ）の化合物およびその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物が好ましい。

【００３９】

Ａが酸素またはNR^4－であり、

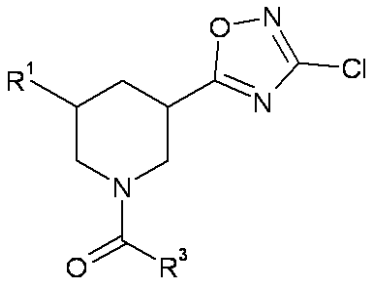
ここで
R^4は水素、メチルまたはエチルであるか、または
R^2およびR^4はそれらが結合する窒素原子と一緒になってアゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イルまたはピペリジン－１－イルを形成し、
ここで、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イルおよびピペリジン－１－イルはヒドロキシル、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシからなる群より独立して選択される１ないし２個の置換基により置換されていてもよく、
R^1がフェニルであり、
ここで、フェニルはフッ素、トリフルオロメチル、１,１－ジフルオロエチル、２,２,２－トリフルオロエチル、トリフルオロメトキシ、メチル、エチルおよびメトキシからなる群より独立して選択される１ないし２個の置換基により置換されていてもよく、
R^2がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、２－メチルプロパ－１－イル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはオキセタン－３－イルであり、
ここで、シクロプロピルおよびシクロブチルはメチル、エチル、メトキシおよびエトキシからなる群より独立して選択される１ないし２個の置換基により置換されていてもよく、
ここで、メチルおよびエチルは、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、メトキシおよびエトキシからなる群より選択される１個の置換基により置換されていてもよく、
R^3がモルホリン－４－イル、チオモルホリン－４－イル、１－オキシドチオモルホリン－４－イル、１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル、３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル、３－ヒドロキシピロリジン－１－イル、４－シアノピペリジン－１－イルまたは４－ヒドロキシピペリジン－１－イルである、
式（Ｉ）の化合物およびその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物もまた好ましい。
【００４０】
Ａが酸素原子またはNR^4－であり、
ここで、
R^4は水素、メチルまたはエチルであるか、または
R^2およびR^4はそれらの結合する窒素原子と一緒になってアゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イルまたはピペリジン－１－イルを形成し、
ここで、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イルおよびピペリジン－１－イルは１個のヒドロキシル置換基で置換されていてもよく、
R^1がフェニルであり、
ここで、フェニルはトリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびエチルの群より選択される１個の置換基により置換されており、
R^2がメチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチルまたはオキセタン－３－イルであり、
ここで、シクロプロピルおよびシクロブチルは、メチルおよびエチルからなる群より独立して選択される１ないし２個の置換基により置換されていてもよく、
ここで、メチルは１個のトリフルオロメチル置換基により置換されていてもよく、および
ここで、エチルはヒドロキシルおよびメトキシからなる群より独立して選択される１個の置換基により置換されていてもよく、
R^3がモルホリン－４－イル、チオモルホリン－４－イルまたは４－ヒドロキシピペリジン－１－イルである、
式（Ｉ）の化合物およびその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物もまた好ましい。
【００４１】
Ａが酸素原子であり、
R^1がフェニルであり、
ここで、フェニルは、フッ素、トリフルオロメチル、１,１－ジフルオロエチル、２,

２，２－トリフルオロエチル、トリフルオロメトキシおよびエチルからなる群より独立して選択される１ないし２個の置換基により置換されており、
Ｒ^{2}がメチル、エチルまたはイソプロピルであり、
ここで、エチルはヒドロキシル、メトキシおよびエトキシからなる群より選択される１個の置換基により置換されていてもよく、
Ｒ^{3}が１－オキシドチオモルホリン－４－イル、１，１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル、３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル、３－ヒドロキシピロリジン－１－イルまたは４－ヒドロキシピペリジン－１－イルである、
式（Ｉ）の化合物およびその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物もまた好ましい。
【００４２】
Ａが酸素原子であり、
Ｒ^{1}がフェニルであり、
ここで、フェニルは、ピペリジン環との結合部位に対してパラ位にて、トリフルオロメチル、１，１－ジフルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、トリフルオロメトキシおよびエチルからなる群より選択される１個の置換基により置換されており、および
ここで、フェニルは、ピペリジン環との結合部位に対してメタまたはオルト位にて、１個のフッ素置換基を付加的に有していてもよく、
Ｒ^{2}がメチル、エチルまたはイソプロピルであり、
ここで、エチルはヒドロキシル、メトキシおよびエトキシからなる群より選択される１個の置換基で置換されていてもよく、
Ｒ^{3}が１－オキシドチオモルホリン－４－イル、１，１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル、３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル、３－ヒドロキシピロリジン－１－イルまたは４－ヒドロキシピペリジン－１－イルである、
式（Ｉ）の化合物およびその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物もまた好ましい。
【００４３】
Ａが酸素原子であり、
Ｒ^{1}がフェニルであり、
ここで、フェニルは、ピペリジン環との結合部位に対してパラ位にて、トリフルオロメチル、１，１－ジフルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチルおよびトリフルオロメトキシからなる群より選択される１個の置換基により置換されており、
Ｒ^{2}がエチルであり、
ここで、エチルは１個のメトキシ置換基により置換されていてもよく、
Ｒ^{3}が１－オキシドチオモルホリン－４－イルまたは１，１－ジオキシドチオモルホリン－４－イルである、
式（Ｉ）の化合物およびその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物もまた好ましい。
【００４４】
Ｒ^{1}と１，２，４－オキサジアゾール－５－イル置換基が、相互にシス－位にある、式（Ｉ）の化合物もまた好ましい。
【００４５】
Ｒ^{1}が結合する炭素原子がＳ配置を有し、１，２，４－オキサジアゾール－５－イルが結合する炭素原子も同様にＳ配置を有する、式（Ｉ）の化合物もまた好ましい。
【００４６】
Ａが酸素原子である、式（Ｉ）の化合物もまた好ましい。
【００４７】
Ａが－ＮＲ^{4}－であり、
ここで、
Ｒ^{4}は水素、メチルまたはエチルであるか、または
Ｒ^{2}およびＲ^{4}はそれらが結合する窒素原子と一緒になってアゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イルまたはピペリジン－１－イルを形成し、
ここで、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イルおよびピペリジン－１－イ

ルは１個のヒドロキシル置換基により置換されていてもよい、
式（Ｉ）の化合物もまた好ましい。
【００４８】
Ａが－ＮＲ^{4}－であり、ここでＲ^{4}は水素、メチルまたはエチルである、式（Ｉ）の化合物もまた好ましい。
【００４９】
Ａが－ＮＲ^{4}－であり、ここでＲ^{4}は水素である、式（Ｉ）の化合物もまた好ましい。
【００５０】
Ｒ^{1}がフェニルであり、ここでフェニルはモノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、モノフルオロメチルスルファニル、ジフルオロメチルスルファニル、トリフルオロメチルスルファニル、メチルスルホニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルコキシおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルコキシカルボニルからなる群より独立して選択される１ないし３個の置換基により置換されていてもよい、式（Ｉ）の化合物もまた好ましい。
【００５１】
Ｒ^{1}がフェニルであり、ここでフェニルはトリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルコキシおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルコキシカルボニルからなる群より独立して選択される１ないし３個の置換基により置換されている、式（Ｉ）の化合物もまた好ましい。
【００５２】
Ｒ^{1}がフェニルであり、ここでフェニルは、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチル、エチルおよびメトキシからなる群より独立して選択される１ないし２個の置換基により置換されている、式（Ｉ）の化合物もまた好ましい。
【００５３】
Ｒ^{1}がフェニルであり、ここでフェニルは、ピペリジン環との結合部位に対してパラ位にて、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、トリフルオロメトキシおよびエチルからなる群より選択される１個の置換基により置換されている、式（Ｉ）の化合物もまた好ましい。
【００５４】
Ｒ^{1}がフェニルであり、ここでフェニルは、ピペリジン環との結合部位に対してパラ位にて、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびエチルからなる群より選択される１個の置換基により置換されている、式（Ｉ）の化合物もまた好ましい。
【００５５】
Ｒ^{1}がフェニルであり、ここでフェニルは、ピペリジン環との結合部位に対してパラ位にて、１個のトリフルオロメチル置換基により置換されている、式（Ｉ）の化合物もまた好ましい。
【００５６】
Ｒ^{1}がフェニルであり、ここでフェニルは、ピペリジン環との結合部位に対してパラ位にて、１個の２，２，２－トリフルオロエチル置換基で置換されている、式（Ｉ）の化合物もまた好ましい。
【００５７】
Ｒ^{2}がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、２－メチルプロパ－１－イル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはオキセタン－３－イルであり、
ここで、シクロプロピルおよびシクロブチルは、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシからなる群より独立して選択される１ないし２個の置換基により置換されていてもよく、および
ここで、メチルおよびエチルは、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、メトキシおよびエトキシからなる群より選択される１個の置換基により置換されていてもよい、
式（Ｉ）の化合物もまた好ましい。

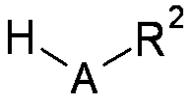
【００５８】
Ｒ^{2}がメチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチルまたはオキセタン－３－イルであり、
ここで、シクロプロピルおよびシクロブチルはメチルおよびエチルからなる群より独立して選択される１ないし２個の置換基により置換されていてもよく、
ここで、メチルは１個のトリフルオロメチル置換基により置換されていてもよく、
ここで、エチルはヒドロキシルおよびメトキシからなる群より選択される１個の置換基により置換されていてもよい、
式（Ｉ）の化合物もまた好ましい。
【００５９】
Ｒ^{2}がメチル、エチルまたはイソプロピルであり、ここでエチルはヒドロキシル、メトキシおよびエトキシからなる群より選択される１個の置換基により置換されていてもよい、式（Ｉ）の化合物もまた好ましい。
【００６０】
Ｒ^{2}がエチルであり、ここでエチルは１個のメトキシ置換基により置換されていてもよい、式（Ｉ）の化合物もまた好ましい。
【００６１】
Ｒ^{3}がモルホリン－４－イル、チオモルホリン－４－イル、１－オキシドチオモルホリン－４－イル、１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル、３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル、３－ヒドロキシピロリジン－１－イル、４－シアノピペリジン－１－イルまたは４－ヒドロキシピペリジン－１－イルである、式（Ｉ）の化合物もまた好ましい。
【００６２】
Ｒ^{3}がモルホリン－４－イル、チオモルホリン－４－イル、１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル、３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル、３－ヒドロキシピロリジン－１－イル、４－シアノピペリジン－１－イルまたは４－ヒドロキシピペリジン－１－イルである、式（Ｉ）の化合物もまた好ましい。
【００６３】
Ｒ^{3}がモルホリン－４－イル、チオモルホリン－４－イルまたは４－ヒドロキシピペリジン－１－イルである、式（Ｉ）の化合物もまた好ましい。
【００６４】
Ｒ^{3}が１－オキシドチオモルホリン－４－イルまたは１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イルである、式（Ｉ）の化合物もまた好ましい。
【００６５】
Ｒ^{3}が１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イルである、式（Ｉ）の化合物もまた好ましい。
【００６６】
個々の組み合わせまたは好ましい組み合わせにて特定される個々の基の定義は、特定される個々の基の組み合わせとは独立しており、所望により、他の基の組み合わせの定義と置き換えられてもよい。
【００６７】
上記した好ましい範囲にある２またはそれ以上の組み合わせが特に極めて好ましい。
【００６８】
本願発明は、さらには、式（Ｉ）の化合物、またはその塩、その溶媒和物あるいはその塩の溶媒和物の製法であって、次のいずれかの、
【００６９】
［Ａ］式：

【化２】



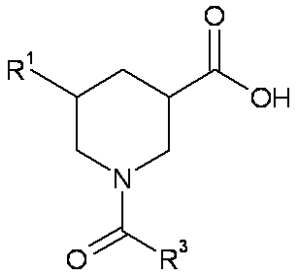
（ＩＩ）

［式中、Ｒ^{1}およびＲ^{3}は、各々、上記と同意義である］
の化合物を、式：
【化３】



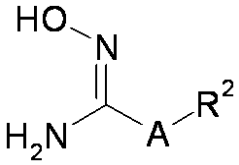
（ＩＩＩ）

［式中、ＡおよびＲ^{2}は、各々、上記と同意義である］
の化合物と反応させるか、または
【００７０】
［Ｂ］式：
【化４】



（ＩＶ）

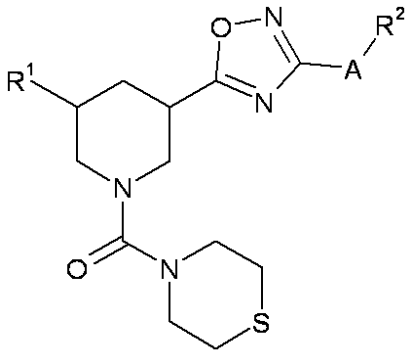
［式中、Ｒ^{1}およびＲ^{3}は、各々、上記と同意義である］
の化合物を、式：
【化５】



（Ｖ）

［式中、ＡおよびＲ^{2}は、各々、上記と同意義である］
の化合物と反応させるか、または
【００７１】
［Ｃ］式：

【化６】

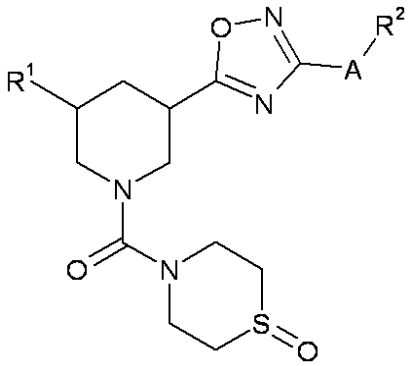


（Ｉａ）

［式中、Ａ、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、各々、上記と同意義である］

の化合物を、０．８ないし１．１当量のメタクロロ過安息香酸と反応させ、式：

【化７】



（Ｉｂ）

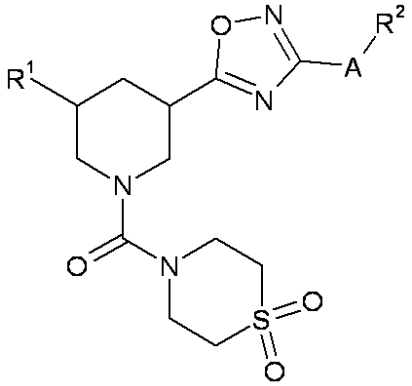
［式中、Ａ、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、各々、上記と同意義である］

の化合物を得るか、または

【００７２】

［Ｄ］式（Ｉａ）の化合物を２．０ないし３．０当量のメタクロロ過安息香酸と反応させ、式：

【化８】



（Ｉｃ）

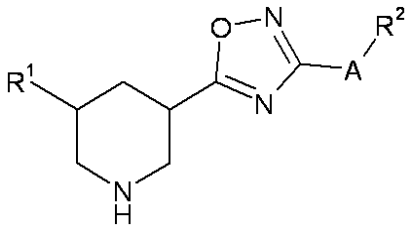
［式中、Ａ、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、各々、上記と同意義である］

の化合物を得るか、または

【００７３】

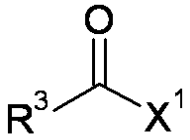
［Ｅ］式：

【化９】



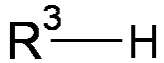
（ＸＶ）

［式中、Ａ、Ｒ[1]およびＲ[2]は、各々、上記と同意義である］
の化合物を、式：
【化１０】



（ＩＸ）

［式中、Ｒ[3]は上記と同意義であり、Ｘ[1]はハロゲン、好ましくは臭素または塩素、あるいはヒドロキシルまたは４－ニトロフェノキシである］
の化合物と反応させるか、または
【００７４】
［Ｆ］式（ＸＶ）の化合物を、第一段階にて、クロロギ酸４－ニトロフェニルと反応させ、第二段階にて、式：
【化１１】



（ＸＶＩ）

［式中、Ｒ[3]は上記と同意義である］
の化合物と反応させる、工程を含む方法を提供する。
【００７５】
式（Ｉａ）、（Ｉｂ）および（Ｉｃ）の化合物は、式（Ｉ）の化合物の部分集合である。
【００７６】
Ａが酸素原子である場合において、方法［Ａ］の反応は、一般に、不活性溶媒中、所望によりモレキュラーシーブの存在下にて、所望により塩基の存在下で、好ましくは室温ないし１００℃の温度範囲にて、標準圧でなされる。
【００７７】
不活性溶媒は、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサンまたはテロラヒドロフランなどのエーテルである。ジオキサンが好ましい。
【００７８】
塩基は、例えば、ホスファゼンＰ４塩基、またはナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシドなどのアルコキシド、あるいは水素化ナトリウムなどの他の塩基である。ホスファゼンＰ４塩基が好ましい。
【００７９】
アルコキシドを塩基として用いる場合、反応は溶媒として対応するアルコール中でなされる。
【００８０】
Ａが－ＮＲ[4]－である場合において、方法［Ａ］の反応は、一般に、不活性溶媒中、所望により式（ＩＩ）の化合物に対して過剰量の式（ＩＩＩ）の化合物を用いて、所望によ

りマイクロ波で、好ましくは５０℃ないし２００℃の温度範囲にて、標準圧ないし５バールでなされる。

【００８１】

不活性溶媒は、例えば、エタノールまたはメタノールなどのアルコール、またはジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドまたはＮ－メチルピロリジンなどの他の溶媒である。エタノールが好ましい。

【００８２】

式（ＩＩＩ）の化合物は知られているか、または適当な出発化合物より既知の方法により合成され得る。

【００８３】

方法［Ｂ］の反応は、一般に、不活性溶媒中、脱水剤の存在下、所望により塩基の存在下にて、好ましくは室温から溶媒が還流するまでの温度範囲にて、標準圧でなされる。

【００８４】

不活性溶媒は、例えば、塩化メチレン、トリクロロメタンまたは１，２－ジクロロエタンなどのハロ炭化水素、ジオキサン、テロラヒドロフランまたは１，２－ジメトキシエタンなどのエーテル、またはアセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、２－ブタノンまたはアセトニトリルなどの他の溶媒である。溶媒の混合物を用いることも同様に可能である。ジメチルホルムアミドまたはジオキサンとジメチルホルムアミドの混合液が好ましい。

【００８５】

本願発明との関連で適当な脱水剤は、例えば、カルボジイミド、例えばＮ，Ｎ’－ジエチル－、Ｎ，Ｎ’－ジプロピル－、Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピル 、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、Ｎ－（３－ジメチルアミノイソプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ）、Ｎ－シクロヘキシルカルボジイミド－Ｎ’－プロピルオキシメチルポリスチレン（ＰＳ－カルボジイミド）、またはカルボニルジイミダゾールなどのカルボニル化合物、または１，２－オキサゾリウム化合物、例えば２－エチル－５－フェニル－１，２－オキサゾリウム３－スルフェートまたは２－tert－ブチル－５－メチルイソキサゾリウム過塩素酸塩、またはアシルアミノ化合物、例えば２－エトキシ－１－エトキシカルボニル－１，２－ジヒドロキノリン、またはプロパンホスホン酸無水物、またはクロロギ酸イソブチル、またはビス（２－オキソ－３－オキサゾリジニル）ホスホリルクロリドまたはベンゾトリアゾリルオキシ－トリ（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、またはＯ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＢＴＵ）、２－（２－オキソ－１－（２Ｈ）－ピリジル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（ＴＰＴＵ）またはＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）、または１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）、または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ホスフェート（ＢＯＰ）、またはベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ピロリジノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＰＹＢＯＰ）、またはＮ－ヒドロキシスクシンイミド、またはこれらと塩基との混合物である。

【００８６】

塩基は、例えば、アルカリ金属カルボネート、例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム、または炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウム、またはトリアルキルアミン、例えばトリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、Ｎ－メチルピペリジン、４－ジメチルアミノピリジンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基である。ジイソプロピルエチルアミンが好ましい。

【００８７】

好ましくは、縮合はジイソプロピルエチルアミンの存在下でＨＡＴＵで実施されるか、あるいはまたカルボニルジイミダゾールだけで実施される。

【００８８】
式（Ｖ）の化合物は知られているか、あるいは適当な出発物質より既知の方法により合成され得る。
【００８９】
方法［Ｃ］の反応は、一般に、不活性溶媒中、好ましくは室温から溶媒が還流するまでの温度範囲にて、標準圧でなされる。
【００９０】
メタクロロ過安息香酸は０．９ないし１．０当量の量で用いられるのが好ましい。
【００９１】
不活性溶媒は、例えば、塩化メチレン、トリクロロメタンまたは１，２－ジクロロエタンなどのハロ炭化水素である。塩化メチレンが好ましい。
【００９２】
方法［Ｄ］の方法は、一般に、不活性溶媒中、好ましくは室温から溶媒が還流するまでの温度範囲にて、標準圧で実施される。
【００９３】
メタクロロ過安息香酸は２．３ないし２．６当量の量で用いられるのが好ましい。２．５当量の量がより好ましい。
【００９４】
不活性溶媒は、例えば、塩化メチレン、トリクロロメタンまたは１，２－ジクロロエタンなどのハロ炭化水素である。塩化メチレンが好ましい。
【００９５】
X^1がハロゲンである場合、方法［Ｅ］の反応は、一般に、不活性溶媒中、所望により塩基の存在下、好ましくは－３０℃ないし５０℃の温度範囲にて、標準圧で実施される。
【００９６】
不活性溶媒は、例えば、テロラヒドロフラン、塩化メチレン、ピリジン、ジオキサンまたはジメチルホルムアミドである。塩化メチレンが好ましい。
【００９７】
塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはＮ－メチルモルホリンである。トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンが好ましい。
【００９８】
X^1がヒドロキシルである場合、方法［Ｅ］の反応は、一般に、不活性溶媒中、脱水剤の存在下、所望により塩基の存在下、好ましくは－３０℃ないし５０℃の温度範囲にて、標準圧で実施される。
【００９９】
不活性溶媒は、例えば、ジクロロメタンまたはトリクロロメタンなどのハロ炭化水素、ベンゼン、ニトロメタン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリルなどの炭化水素である。該溶媒の混合物を用いることも同様に可能である。ジクロロメタンまたはジメチルホルムアミドが特に好ましい。
【０１００】
本願発明との関連で適当な脱水剤は、例えば、カルボジイミド、例えばＮ,Ｎ’－ジエチル－、Ｎ,Ｎ’－ジプロピル－、Ｎ,Ｎ’－ジイソプロピル 、Ｎ,Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、Ｎ－（３－ジメチルアミノイソプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ）、Ｎ－シクロヘキシルカルボジイミド－Ｎ’－プロピルオキシメチルポリスチレン（ＰＳ－カルボジイミド）、またはカルボニルジイミダゾールなどのカルボニル化合物、または１，２－オキサゾリウム化合物、例えば２－エチル－５－フェニル－１，２－オキサゾリウム３－サルフェートまたは２－tert－ブチル－５－メチルイソキサゾリウム過塩素酸塩、またはアシルアミノ化合物、例えば２－エトキシ－１－エトキシカルボニル－１，２－ジヒドロキノリン、またはプロパンホスホン酸無水物、またはクロロギ酸イソブチル、またはビス（２－オキソ－３－オキサゾリジニル）ホスホリルクロリドまたはベンゾトリアゾリルオキシ－トリ（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオ

ロホスフェート、またはＯ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ,Ｎ,Ｎ’,Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＢＴＵ）、２－（２－オキソ－１－（２Ｈ）－ピリジル）－１,１,３,３－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（ＴＰＴＵ）またはＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ,Ｎ,Ｎ’,Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）、または１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）、または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ホスフェート（ＢＯＰ）、またはＮ－ヒドロキシスクシンイミド、またはこれらと塩基との混合物である。

【０１０１】

塩基は、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム、あるいは炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウム、あるいはトリアルキルアミン、例えばトリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、Ｎ－メチルピペリジン、４－ジメチルアミノピリジンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基である。

【０１０２】

好ましくは、縮合は、ＨＡＴＵを用いて、またはＨＯＢｔの存在下、ＥＤＣを用いて行われる。

【０１０３】

X^1が４－ニトロフェノキシである場合、方法［Ｅ］の反応は、一般に、不活性溶媒中、所望により塩基の存在下、所望によりマイクロ波で、好ましくは５０℃ないし２００℃の温度範囲にて、標準圧ないし５バールでなされる。

【０１０４】

不活性溶媒は、例えば、Ｎ－メチルピロリドン、ジオキサンまたはジメチルホルムアミドであり、Ｎ－メチルピロリドンが好ましい。

【０１０５】

塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはＮ－メチルモルホリンであり、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンが好ましい。

【０１０６】

式（ＩＸ）の化合物は知られているか、または適当な出発化合物より既知の方法により合成され得る。

【０１０７】

方法［Ｆ］の第一段階の反応は、一般に、不活性溶媒中、塩基の存在下、好ましくは０℃ないし５０℃の温度範囲にて、標準圧で行われる。

【０１０８】

不活性溶媒は、例えば、塩化メチレン、トリクロロメタン、テトラクロロメタンまたは１,２－ジクロロエタンなどのハロ炭化水素であり、塩化メチレンが好ましい。

【０１０９】

塩基は、例えば、トリアルキルアミン、例えばトリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、Ｎ－メチルピペリジン、４－ジメチルアミノピリジンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基であり、トリエチルアミンが好ましい。

【０１１０】

方法［Ｆ］の第二段階の反応は、一般に、不活性溶媒中、塩基の存在下、所望によりマイクロ波にて、好ましくは５０℃ないし２００℃の温度範囲にて、標準圧ないし５バールで行われる。

【０１１１】

不活性溶媒は、例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドまたはＮ－メチルピロリドンであり、ジメチルホルムアミドが好ましい。

【０１１２】

塩基は、例えば、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムであり、炭酸カリウムが好ましい。

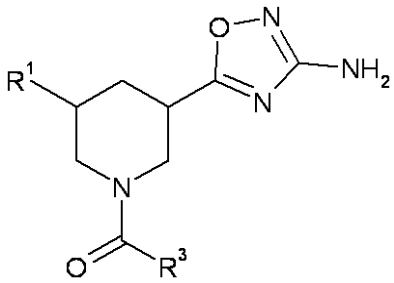
【０１１３】

式（ＸＶＩ）の化合物は知られているか、または適当な出発化合物より既知の方法により合成され得る。

【０１１４】

式（ＩＩ）の化合物は、公知であるか、または式：

【化１２】



（ＶＩ）

［式中、

Ｒ[1]およびＲ[3]は、各々、上記と同意義である］

で示される化合物を、塩化水素溶液および亜硝酸ナトリウムと反応させることで調製され得る。

【０１１５】

反応は、好ましくは、０℃から溶媒が還流するまでの温度範囲にて、標準圧でなされる。

【０１１６】

式（ＶＩ）の化合物は、公知であるか、または式（ＩＶ）の化合物をヒドロキシグアニジンヘミ硫酸塩ヘミ水和物と反応させることで調製され得る。

【０１１７】

該反応は、方法［Ｂ］に記載されるように、所望によりモレキュラーシーブの存在下で実施される。

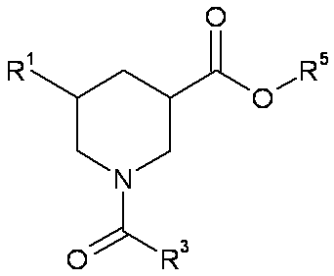
【０１１８】

ジイソプロピルエチルアミンおよびモレキュラーシーブの存在下でＰＹＢＯＰとの縮合を行うことが好ましい。

【０１１９】

式（ＩＶ）の化合物は、公知であるか、または式：

【化１３】



（ＶＩＩ）

［式中、

Ｒ[1]およびＲ[3]は、各々、上記と同意義であり、および

Ｒ[5]はメチルまたはエチルである］

で示される化合物を塩基と反応させることで調製され得る。

【０１２０】

反応は、一般に、不活性溶媒中、塩基の存在下、好ましくは室温から溶媒が還流するまでの温度範囲にて、標準圧でなされる。

【０１２１】

不活性溶媒は、例えば、塩化メチレン、トリクロロメタン、テトラクロロメタンまたは１，２－ジクロロエタンなどのハロ炭化水素、メタノールまたはエタノールなどのアルコール、ジエチルエーテル、メチルtert－ブチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、ジオキサンまたはテロラヒドロフランなどのエーテル、またはジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトニトリルまたはピリジンなどの他の溶媒、または溶媒の混合液、あるいは溶媒と水との混合液であり、メタノールまたはメタノールと１当量の水との混合液、またはテロラヒドロフランおよび水との混合液が好ましい。

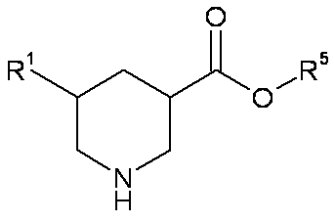
【０１２２】

塩基は、例えば、水酸化ナトリウム、リチウムまたはカリウムなどのアルカリ金属水酸化物、または炭酸セシウム、ナトリウムまたはカリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、またはカリウムまたはナトリウムtert－ブトキシドなどのアルコキシドであり、水酸化リチウムまたはカリウムtert－ブトキシドが好ましい。

【０１２３】

式（ＶＩＩ）の化合物は、公知であるか、または式：

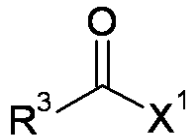
【化１４】



（ＶＩＩＩ）

［式中、
R^1およびR^5は、各々、上記と同意義である］
で示される化合物を、式：

【化１５】



（ＩＸ）

［式中、R^3は上記と同意義であり、およびX^1はハロゲン、好ましくは臭素または塩素、またはヒドロキシルまたは４－ニトロフェノキシである］
で示される化合物と反応させることで調製され得る。

【０１２４】

X^1がハロゲンである場合、該反応は、一般に、不活性溶媒中、所望により塩基の存在下、好ましくは－３０℃ないし５０℃の温度範囲にて、標準圧で実施される。

【０１２５】

不活性溶媒は、例えば、テロラヒドロフラン、塩化メチレン、ピリジン、ジオキサンまたはジメチルホルムアミドであり、塩化メチレンが好ましい。

【０１２６】

塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはＮ－メチルモルホリンであり、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンが好ましい。

【０１２７】

X^1がヒドロキシルである場合、該反応は、一般に、不活性溶媒中、脱水剤の存在下、所望により塩基の存在下、好ましくは－３０℃ないし５０℃の温度範囲にて、標準圧で実施される。

【０１２８】

不活性溶媒は、例えば、ジクロロメタンまたはトリクロロメタンなどのハロ炭化水素、ベンゼン、ニトロメタン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリルなど

の炭化水素である。該溶媒の混合物の使用も同様に可能である。ジクロロメタンまたはジメチルホルムアミドが特に好ましい。

【０１２９】

この関連での適当な脱水剤は、例えば、カルボジイミド、例えばＮ,Ｎ’－ジエチル－、Ｎ,Ｎ’－ジプロピル－、Ｎ,Ｎ’－ジイソプロピル－、Ｎ,Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、Ｎ－（３－ジメチルアミノイソプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ）、Ｎ－シクロヘキシルカルボジイミド－Ｎ’－プロピルオキシメチルポリスチレン（ＰＳ－カルボジイミド）、またはカルボニルジイミダゾールなどのカルボニル化合物、または１,２－オキサゾリウム化合物、例えば２－エチル－５－フェニル－１,２－オキサゾリウム３－スルフェートまたは２－tert－ブチル－５－メチルイソキサゾリウム過塩素酸塩、またはアシルアミノ化合物、例えば２－エトキシ－１－エトキシカルボニル－１,２－ジヒドロキノリン、またはプロパンホスホン酸無水物、またはクロロギ酸イソブチル、またはビス（２－オキソ－３－オキサゾリジニル）ホスホリルクロリドまたはベンゾトリアゾリルオキシ－トリ（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、またはＯ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ,Ｎ,Ｎ’,Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＢＴＵ）、２－（２－オキソ－１－（２Ｈ）－ピリジル）－１,１,３,３－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（ＴＰＴＵ）またはＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ,Ｎ,Ｎ’,Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）、または１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）、または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ホスフェート（ＢＯＰ）、またはＮ－ヒドロキシスクシンイミド、またはこれらと塩基との混合物である。

【０１３０】

塩基は、例えば、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム、あるいは炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウム、あるいはトリアルキルアミン、例えばトリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、Ｎ－メチルピペリジン、４－ジメチルアミノピリジンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基である。

【０１３１】

好ましくは、縮合は、ＨＡＴＵを用いてあるいはＨＯＢｔの存在下でＥＤＣを用いて実施される。

【０１３２】

X^1が４－ニトロフェノキシである場合、該反応は、一般に、不活性溶媒中、所望により塩基の存在下、所望によりマイクロ波で、好ましくは５０℃ないし２００℃の温度範囲にて、標準圧ないし５バールで実施される。

【０１３３】

不活性溶媒は、例えば、Ｎ－メチルピロリドン、ジオキサンまたはジメチルホルムアミドであり、Ｎ－メチルピロリドンが好ましい。

【０１３４】

塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはＮ－メチルモルホリンであり、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンが好ましい。

【０１３５】

式（ＩＸ）の化合物は知られているか、または適当な出発化合物より既知の方法により合成され得る。

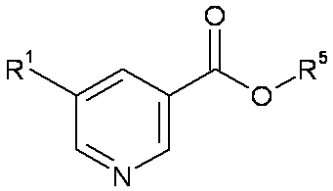
【０１３６】

別法において、式（ＶＩＩ）の化合物は、式（ＶＩＩＩ）の化合物を、第一段階にて、クロロギ酸４－ニトロフェニルと、第二段階にて、式：

【化１６】

R^3-H　　（X）

［式中、Ｒ^{3}は上記と同意義である］
である化合物と反応させることにより調製され得る。
【０１３７】
第一段階の反応は、一般に、不活性溶媒中、塩基の存在下、好ましくは０℃ないし５０℃の温度範囲にて、標準圧で実施される。
【０１３８】
不活性溶媒は、例えば、塩化メチレン、トリクロロメタン、テトラクロロメタンまたは１,２－ジクロロエタンなどのハロ炭化水素であり、塩化メチレンが好ましい。
【０１３９】
塩基は、例えば、トリアルキルアミン、例えばトリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、Ｎ－メチルピペリジン、４－ジメチルアミノピリジンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基であり、トリエチルアミンが好ましい。
【０１４０】
第二段階の反応は、一般に、不活性溶媒中、塩基の存在下、所望によりマイクロ波で、好ましくは５０℃ないし２００℃の温度範囲にて、標準圧ないし５バールで実施される。
【０１４１】
不活性溶媒は、例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドまたはＮ－メチルピロリドンであり、ジメチルホルムアミドが好ましい。
【０１４２】
塩基は、例えば、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムであり、炭酸カリウムが好ましい。
【０１４３】
式（Ｘ）の化合物は知られているか、または適当な出発化合物より既知の方法により合成され得る。
【０１４４】
式（ＶＩＩＩ）の化合物は、公知であるか、または式：
【化１７】



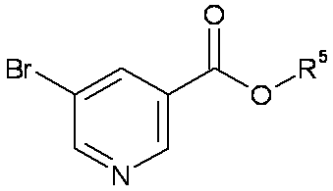
（ＸＩ）
［式中、Ｒ^{1}およびＲ^{5}は、各々、上記と同意義である］
で示される化合物を水素添加することで調製され得る。
【０１４５】
水素添加は、一般に、不活性溶媒中、所望により鉱酸およびカルボン酸、好ましくは酢酸などの酸を添加しながら、好ましくは室温から溶媒が還流するまでの温度範囲にて、標準圧ないし１００バールの圧力範囲、好ましくは標準圧または５０－８０バールで、還元剤を用いて実施される。
【０１４６】
好ましい還元剤は、パラジウム／活性炭、ロジウム／活性炭、ルテニウム／活性炭またはそれら触媒の混合物を用いる水素、またはパラジウム／アルミナまたはロジウム／アルミナを用いる水素、あるいはパラジウム／活性炭および酸化白金（ＩＶ）を用いる水素であり、パラジウム／活性炭またはロジウム／活性炭を用いる水素、またはパラジウム／活性炭および酸化白金（ＩＶ）を用いる水素が好ましい。水素圧および酸化白金（ＩＶ）単独で水素添加することも可能である。
【０１４７】
不活性溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、イソプロパノー

ル、ｎ－ブタノールまたはtert－ブタノールなどのアルコール、または濃塩酸を添加した濃酢酸またはメタノールであり、メタノールまたはエタノール、あるいは濃塩酸を添加した濃酢酸またはメタノールが好ましい。

【０１４８】

式（ＸＩ）の化合物は、公知であるか、または式：

【化１８】

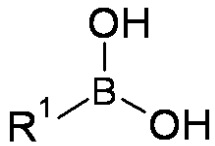


（ＸＩＩ）

［式中、R^5は上記と同意義である］

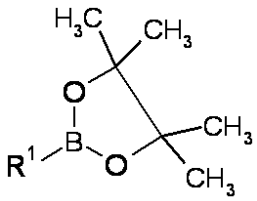
で示される化合物を、式：

【化１９】



（ＸＩＩＩ）　または

【化２０】



（ＸＩＶ）

［式中、R^1は上記と同意義である］

で示される化合物と反応させることにより調製され得る。

【０１４９】

該反応は、一般に、不活性溶媒中、触媒の存在下、所望により添加剤の存在下、好ましくは室温から溶媒が還流するまでの温度範囲にて、標準圧でなされる。

【０１５０】

不活性溶媒は、例えば、ジオキサン、テロラヒドロフランまたは１，２－ジメトキシエタンなどのエーテル、ベンゼン、キシレンまたはトルエンなどの炭化水素、またはニトロベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドまたはＮ－メチルピロリドンなどの他の溶媒であり；少量の水がこれらの溶媒に所望により添加されていてもよい。水を含むトルエンまたは１，２－ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミドおよび水の混合液が好ましい。

【０１５１】

触媒は、例えば、スズキ反応条件に一般に用いられるパラジウム触媒であり、例えば、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）、酢酸パラジウム（ＩＩ）または塩化ビス（ジフェニルホスフィノフェロセニル）パラジウム（ＩＩ）などの触媒が好ましい。

【０１５２】

添加剤は、例えば、酢酸カリウム、炭酸セシウム、カリウムまたはナトリウム、水酸化バリウム、カリウムtert－ブトキシド、フッ化セシウム、フッ化カリウムまたはリン酸カ

リウム、またはそれらの混合物であり、フッ化カリウムまたは炭酸ナトリウム、あるいはフッ化カリウムと炭酸カリウムの混合物が好ましい。

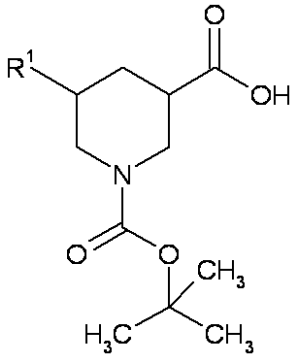
【０１５３】

式（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）および（ＸＩＶ）の化合物は知られているか、または適当な出発化合物より既知の方法により合成され得る。

【０１５４】

式（ＸＶ）の化合物は、公知であるか、または式：

【化２１】



（ＸＶＩＩ）

［式中、Ｒ^{1}は上記と同意義である］

で示される化合物を、第一段階にて、式（Ｖ）の化合物と、第二段階にて、酸と反応させることで調製され得る。

【０１５５】

第一段階の反応は方法［Ｂ］に記載されるように行われる。

【０１５６】

第二段階の反応は、一般に、不活性溶媒中、好ましくは室温ないし６０℃の温度範囲にて、標準圧で行われる。

【０１５７】

不活性溶媒は、例えば、塩化メチレン、トリクロロメタン、テトラクロロメタンまたは１，２－ジクロロエタンなどのハロ炭化水素、またはテロラヒドロフランまたはジオキサンなどのエーテルであり、塩化メチレンが好ましい。

【０１５８】

酸は、例えば、トリフルオロ酢酸またはジオキサン中塩化水素であり、トリフルオロ酢酸が好ましい。

【０１５９】

式（ＸＶＩＩ）の化合物は、公知であるか、または式（ＶＩＩＩ）の化合物を、第一段階にて、ジ炭酸ジ－tert－ブチルと、第二段階にて、塩基と反応させることで調製され得る。

【０１６０】

第一段階の反応は、一般に、不活性溶媒中、塩基の存在下、好ましくは室温ないし５０℃の温度範囲にて、標準圧で実施される。

【０１６１】

不活性溶媒は、例えば、塩化メチレン、トリクロロメタン、テトラクロロメタンまたは１，２－ジクロロエタンなどのハロ炭化水素であり、塩化メチレンが好ましい。

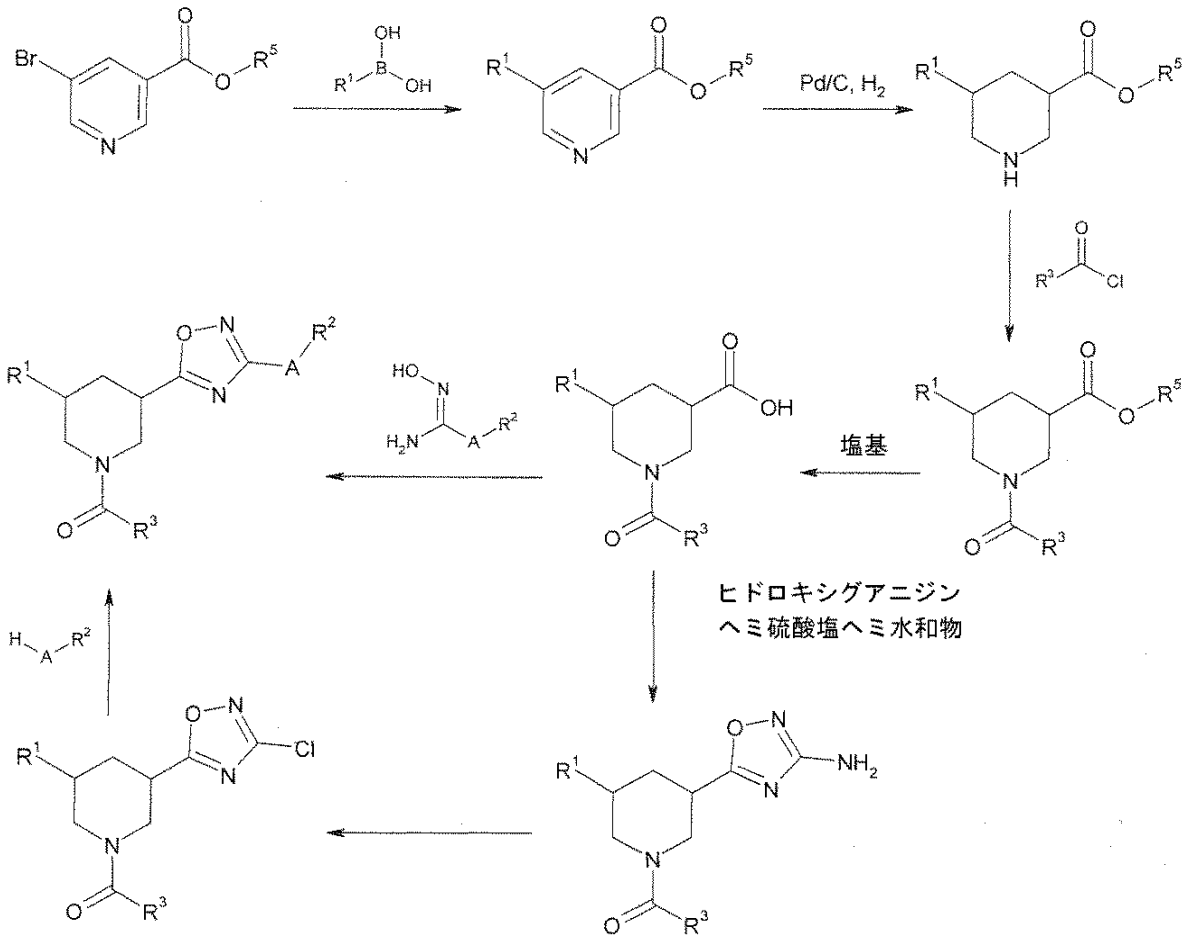
【０１６２】

塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはＮ－メチルモルホリンであり、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンが好ましい。

【０１６３】

第二段階の反応は、一般に、不活性溶媒中、塩基の存在下、好ましくは室温ないし溶媒が還流するまでの温度範囲にて、標準圧で実施される。

【０１６４】
不活性溶媒は、例えば、塩化メチレン、トリクロロメタン、テトラクロロメタンまたは１，２－ジクロロエタンなどのハロ炭化水素、メタノールまたはエタノールなどのアルコール、ジエチルエーテル、メチルtert－ブチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、ジオキサンまたはテロラヒドロフランなどのエーテル、またはジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトニトリルまたはピリジンなどの他の溶媒、または溶媒の混合液、あるいは溶媒と水の混合液であり、メタノールまたは１当量の水を含むメタノール、またはテロラヒドロフランと水の混合液が好ましい。
【０１６５】
塩基は、例えば、水酸化ナトリウム、リチウムまたはカリウムなどのアルカリ金属水酸化物、または炭酸セシウム、ナトリウムまたはカリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、またはカリウムまたはナトリウムtert－ブトキシドなどのアルコキシドであり、水酸化リチウムまたはカリウムtert－ブトキシドが好ましい。
【０１６６】
式（Ｉ）の化合物の調製は以下の合成経路により説明され得る。
【０１６７】
合成経路：
【化２２】



【０１６８】
本発明の化合物は、薬理および薬物動態作用の予測できない有用なスペクトルを示す。該化合物は、特に血小板凝集阻害剤として、内皮細胞活性化阻害剤として、平滑筋細胞増殖阻害剤として、および腫瘍増殖阻害剤として作用するＰＡＲ－１受容体の選択的アンタゴニストである。言及されているいくつかの障害、例えば血栓塞栓症となる危険性の高い心血管障害の場合、同時に簡易な薬物処置を伴う、ＰＡＲ－１アンタゴニスト作用による持続的保護は極めて重要である。本願発明のＰＡＲ－１アンタゴニストは、一回の経口投

与で、長期にわたる作用、すなわち少なくとも１６時間続く作用を示す。

【０１６９】

したがって、該アンタゴニストは、ヒトおよび動物の疾患の治療および／または予防用の医薬として用いるのに適している。

【０１７０】

本願発明はさらには、障害、好ましくは血栓塞栓性障害および／または血栓塞栓性合併症の治療および／または予防における本願発明の化合物の使用を提供する。

【０１７１】

本発明にて意図する「血栓塞栓性障害」は、特に、疾患、例えば、ＳＴ部分上昇型心筋梗塞（ＳＴＥＭＩ）および非ＳＴ部分上昇型心筋梗塞（非ＳＴＥＭＩ）、安定狭心症、不安定狭心症、冠状動脈インターベンション、例えば、血管形成、ステント移植または大動脈冠動脈バイパス後の再閉塞および再狭窄、末梢動脈閉塞疾患、肺塞栓症、深部静脈血栓症および腎静脈血栓症、一過性脳虚血発作、さらに血栓性および血栓塞栓性脳卒中が含まれる。

【０１７２】

したがって、該物質はまた、急性、間欠性または持続性心不整脈、例えば、心房細動を患う患者、および電気的除細動を受ける患者にて、およびまた心臓弁障害を患う患者または血管内物質、例えば、人工心臓弁、カテーテル、大動脈内バルーンカウンターパルゼーションおよびペースメーカープローブを有する患者における、心原性血栓塞栓症、例えば、脳虚血、脳卒中ならびに全身性血栓塞栓症および虚血の予防および処置にも適している。

【０１７３】

血栓塞栓性合併症はまた、微小血管性溶血性貧血、体外循環、例えば、血液透析、血液濾過、心室補助装置および人工心臓、さらに、心臓弁補綴に関連してもたらされる。

【０１７４】

さらに、本願発明のの化合物はまた、創傷治癒に影響を及ぼすのに、アテローム性血管疾患および炎症性疾患、例えば、運動系のリウマチ疾患、冠動脈性心疾患、心不全、高血圧、炎症性疾患、例えば、喘息、ＣＯＰＤ、炎症性肺疾患、糸球体腎炎および炎症性腸疾患の予防および／または処置に、加えて、アルツハイマー病、自己免疫疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎の予防および／または処置に用いられる。

【０１７５】

さらに、本願発明の化合物は、腫瘍患者、特に大手術介入または化学療法もしくは放射線療法を受けている患者のために、腫瘍増殖および転移癌の形成を阻害するのに、微小血管疾患、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症および他の微小血管障害の予防および処置に、また、血栓塞栓性合併症、例えば、静脈血栓塞栓症の予防および処置に用いられうる。

【０１７６】

本願発明の化合物は、さらには癌の処置にも適している。癌は、癌腫（乳癌、肝細胞癌、肺癌、結腸直腸癌、大腸癌および黒色腫を含む）、リンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫および菌状息肉腫）、白血病、肉腫、中皮腫、脳腫瘍（例えば、グリオーマ）、胚細胞種（例えば、精巣癌および卵巣癌）、絨毛癌、腎癌、膵癌、甲状腺癌、頭頸部癌、子宮内膜癌、頸癌、膀胱癌、胃癌および多発性骨髄腫を包含する。

【０１７７】

さらに、内皮細胞に発現されるＰＡＲ－１は、血管の増殖（「血管形成」）をもたらすシグナル伝達を媒介し、その方法は約１ｍｍ^{3}を超える腫瘍増殖を可能にするのに極めて重要である。血管形成の誘発はまた、他の疾患に関連がある：これらには、リウマチ型の疾患（例えば、関節性リウマチ）、肺疾患（例えば、肺線維症、肺高血圧症、特に肺動脈高血圧症、肺閉塞を特徴とする疾患）、動脈硬化、粥腫崩壊、糖尿病性網膜症および滲出型黄斑変性症が含まれる。

【０１７８】

加えて、本願発明の化合物は、敗血症の処置にも適している。敗血症（または腐敗症）は、死亡率が高い疾患である。敗血症の初期症状は、典型的には、明確ではないが（例えば、発熱、一般的健康状態の低下）、後になって、種々の臓器における微小血栓の形成を伴う造血系の一般的活性化（「播種性血管内凝固症候群」または「消費性凝固障害」（以下、「ＤＩＣ」という）および二次性出血性合併症が起こりうる。さらに、血管の透過性が増大する内皮疾患および流体およびタンパク質の血管外空間への拡散が起こりうる。疾患が悪化すると、臓器機能不全または臓器不全（例えば、腎不全、肝不全、呼吸不全、中枢神経系の疾患および心／循環不全）、さらに、多臓器不全が起こりうる。原則的には、これは、任意の臓器に影響を及ぼしうる；最もよく見られる臓器機能不全および臓器不全は、肺、腎臓、心血管系、凝固系、中枢神経系、内分泌腺および肝臓に関するものである。敗血症は、「急性呼吸窮迫症候群」（以下、ＡＲＤＳと称する）に関連しうる。ＡＲＤＳはまた、敗血症を独立して引き起こしうる。「敗血性ショック」は、処置されるべきであって、さらなる臓器障害を促す低血圧症を発症し、予後の悪化に関連する。

【０１７９】

病原体は、細菌（グラム陰性菌およびグラム陽性菌）、菌類、ウイルスおよび／または真核生物でありうる。侵入部位または一次感染は、例えば、肺炎、尿路感染または腹膜炎で起こりうる。感染症は、菌血症に関連するかもしれないが、必ずしも菌血症に関連することは要しない。

【０１８０】

敗血症は、感染症および「全身性炎症反応症候群」（以下、「ＳＩＲＳ」と称する）が存在するものと定義される。ＳＩＲＳは、感染中に発症するが、他の状態、例えば、損傷、火傷、ショック、外科的介入、虚血、膵炎、蘇生または腫瘍の時でも発症する。１９９２年のＡＣＣＰ／ＳＣＣＭコンセンサスカンファレンス委員会（Consensus Conference Committee）の定義（Crit. Care Med. 1992、20、864-874）は、「ＳＩＲＳ」診断を要する症候群および測定パラメータ（とりわけ、体温変化、心拍数の増大、呼吸困難および血液像）について記載している。後（２００１年）のＳＣＣＭ／ＥＳＩＣＭ／ＡＣＣＰ／ＡＴＳ／ＳＩＳ国際敗血症定義カンファレンス（International Sepsis Definitions Conference）では、基本的にその基準が支持されたが、詳細については微調整された（Levyら, Crit. Care Med.2003、31、1250-1256）。

【０１８１】

ＤＩＣおよびＳＩＲＳは、敗血症の時に発症しうるが、手術、腫瘍性疾患、火傷または他の損傷の結果としても発症しうる。ＤＩＣの場合には、傷害された内皮細胞の表面、異物の表面または傷害血管外組織で凝固系の活性化が広がっている。結果として、低酸素症を伴う種々の臓器の小血管の凝固、その後、臓器機能不全が起こる。二次的効果は凝固因子（例えば、第Ｘ因子、プロトロンビン、フィブリノーゲン）および血小板の消費であり、それは、血液の凝固性を低下させ、大量出血をもたらしうる。

【０１８２】

加えて、本願発明の化合物はまた、エクスビボにおける凝固の阻害、例えば、血液および血漿製剤の保存に、体外循環を含む、カテーテルおよび他の医療補助装置および機器の洗浄／前処理に、インビボまたはエクスビボにて用いられる医療補助装置および機器の合成表面のコーティングに、あるいは血小板含有生体サンプルに用いられうる。

【０１８３】

本願発明は、医薬機器およびインプラント、例えば、カテーテル、補綴、ステントまたは人工心臓弁をコーティングするための本願発明の化合物の使用をさらに提供する。本願発明の化合物は、その表面と強固に結合してもよく、または局所作用では、担体コーティング剤より環境に直に一定時間放出されてもよい。

【０１８４】

本願発明は、障害、特に上記の障害の処置および／または予防のための本願発明の化合物の使用をさらに提供する。

【０１８５】

本願発明は、障害、特に上記の障害の処置および／または予防のための医薬を製造するための本願発明の化合物の使用をさらに提供する。

【０１８６】

本願発明は、治療上有効な量の本願発明の化合物を用いる、障害、特に上記の障害の処置方法および／または予防方法をさらに提供する。

【０１８７】

本願発明は、特に上記の障害の処置および／または予防のための、本願発明の化合物および１種または複数のさらなる活性成分を含む医薬をさらに提供する。組み合わせるのに適する活性成分は、一例として、好ましくは、次のものを包含する：

カルシウムチャネル阻害薬、例えば、ベシム酸アムロジピン（例えば、Norvasc（登録商標））、フェロジピン、ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、ニカルジピン、ニソルジピンおよびベプリジル；

ロメリジン；

スタチン系、例えば、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチンおよびシンバスタチン；

コレステロール吸収阻害薬、例えば、エゼチミブ（ezetimibe）およびＡＺＤ４１２１；

コレステリルエステル転送タンパク質（「ＣＥＴＰ」）阻害薬、例えば、トルセトラピブ；

低分子ヘパリン、例えば、ダルテパリンナトリウム、アルデパリン、セルトパリン、エノキサパリン、パルナパリン、チンザパリン、レビパリンおよびナドロパリン；

さらなる抗凝固剤、例えば、ワルファリン、マルクマル（marcumar）、フォンダパリヌクス（fondaparinux）；

抗不整脈薬、例えば、ドフェチリド、イブチリド、メトプロロール酒石酸塩、プロプラノロール、アテノロール、アジマリン、ジソピラミド、プラジュマリン、プロカインアミド、キニジン、スパルテイン、アプリンジン、リドカイン、メキシレチン、トカミド（tocamide）、エンカミド（encamide）、フレカミド（flecamide）、ロルカミド（lorcamide）、モリシジン、プロパフェノン、アセブトロール、ピンドロール、アミオダロン、トシル酸ブレチリウム、ブナフチン、ソタロール、アデノシン、アトロピンおよびジゴキシン；

α－アドレナリンアゴニスト、例えば、メシル酸ドキサゾシン、テラゾシンおよびプラゾシン；

β－アドレナリン阻害薬、例えば、カルベジロール、プロプラノロール、チモロール、ナドロール、アテノロール、メトプロロール、ビソプロロール、ネビボロール、ベタキソロール、アセブトロールおよびビソプロロール；

アルドステロンアンタゴニスト、例えば、エプレレノンおよびスピロノラクトン；

アンギオテンシン変換酵素阻害薬（「ＡＣＥ阻害薬」）、例えば、モエキシプリル、塩酸キナプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸ベナゼプリル、エナラプリル、カプトプリル、スピラプリル、ペリンドプリル、ホシノプリルおよびトランドラプリル；

アンギオテンシンＩＩ受容体阻害薬（「ＡＲＢ」）、例えば、オルメサルタン－メドキソミル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、ロサルタンおよびエプロサルタン；

エンドセリンアンタゴニスト、例えば、テゾセンタン、ボセンタンおよびシタキスセンタンナトリウム；

中性エンドペプチダーゼ阻害薬、例えば、カンドキサトリルおよびエカドトリル；

ホスホジエステラーゼ阻害薬、例えば、ミルリノン、テオフィリン、ビンポセチン、ＥＨＮＡ（エリスロ－９－（２－ヒドロキシ－３－ノニル）アデニン）、シルデナフィル、バルデナフィルおよびタダラフィル；

線維素溶解薬、例えば、レテプラーゼ、アルテプラーゼおよびテネクテプラーゼ；

ＧＰＩＩｂ／ＩＩＩａアンタゴニスト、例えば、インテグリン、アブシキシマブおよび

チロフィバン；
直接トロンビン阻害薬、例えば、ＡＺＤ０８３７、アルガトロバン、ビバリルジンおよびダビガトラン；
間接トロンビン阻害薬、たとえば、オジパルシル；
直接および間接第Ｘａ因子阻害薬、例えば、フォンダパリヌクス－ナトリウム、アピキサバン、ラザキサバン、リバロキサバン（ＢＡＹ５９－７９３９）、ＫＦＡ－１９８２、ＤＸ－９０６５ａ、ＡＶＥ３２４７、オタミサキバン（ＸＲＰ０６７３）、ＡＶＥ６３２４、ＳＡＲ３７７１４２、イドラパリナックス（idraparinux）、ＳＳＲ１２６５１７、ＤＢ－７７２ｄ、ＤＴ－８３１ｊ、ＹＭ－１５０、８１３８９３、ＬＹ５１７７１７およびＤＵ－１７６６；
直接および間接第Ｘａ／ＩＩａ因子阻害薬、例えば、エノキサパリン－ナトリウム、ＡＶＥ５０２６、ＳＳＲ１２８４２８、ＳＳＲ１２８４２９およびＢＩＢＴ－９８６（タノギトラン（tanogitran））；
リポタンパク質関連ホスホリパーゼＡ２（「ＬｐＰＬＡ２」）モジュレーター；
利尿薬、例えば、クロルタリドン、エタクリン酸、フルセミド、アミロリド、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、メチルクロチアジドおよびベンズチアジド；
硝酸塩、例えば、イソソルビド　５－モノニトラート；
トロンボキサンアンタゴニスト、例えば、セラトロダスト、ピコタミドおよびラマトロバン；
血小板凝集阻害薬、例えば、クロピドグレル、チクロピジン、シロスタゾール、アスピリン、アブシキマブ、リマプロスト、エプチフィバチドおよびＣＴ－５０５４７；
シクロオキシゲナーゼ阻害薬、例えば、メロキシカム、ロフェコキシブおよびセレコキシブ；
Ｂ型ナトリウム利尿ペプチド、例えば、ネシリチド、ウラリチド；
ＮＶ１ＦＧＦモジュレーター、例えば、ＸＲＰ００３８；
ＨＴ１Ｂ／５－ＨＴ２Ａアンタゴニスト、例えば、ＳＬ６５．０４７２；
グアニル酸シクラーゼアクチベータ、例えば、アタシグアト（ＨＭＲ１７６６）、ＨＭＲ１０６９、リオシグアトおよびシナシグアト；
ｅ－ＮＯＳ転写エンハンサー、例えば、ＡＶＥ９４８８およびＡＶＥ３０８５；
抗動脈硬化物質、例えば、ＡＧＩ－１０６７：
ＣＰＵ阻害薬、例えば、ＡＺＤ９６８４；
レニン阻害薬、例えば、アリスキレンおよびＶＮＰ４８９；
アデノシン二リン酸誘発性血小板凝集の阻害薬、例えば、クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレル、ＡＺＤ６１４０、チカグレロール（ブリリンタ）およびエリノグレル；
ＮＨＥ－１阻害薬、例えば、ＡＶＥ４４５４およびＡＶＥ４８９０。

【０１８８】

抗生物質療法：種々の抗生物質または抗真菌薬組合せ剤は、計画的療法（微生物学的評価が行われる前）または特異的療法；輸液療法、例えば、晶質性またはコロイド性流体；血管収縮薬、例えば、ノルエピネフリン、ドーパミンまたはバソプレシン；強心薬療法、例えば、ドブタミン；コルチコステロイド、例えば、ヒドロコルチゾン、またはフルドロコルチゾン；組換えヒト活性化プロテインＣ、Ｘｉｇｒｉｓ；血液製剤、例えば、赤血球濃縮物、血小板濃縮物、エリスロポエチンまたは新鮮凍結血漿；敗血症誘発性急性肺障害（ＡＬＩ）または急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）における補助換気、例えば、パーミッシブハイパーカプニア（permissive hypercapnia）、低換気量；鎮静法：例えば、ジアゼパム、ロラゼパム、ミダゾラムまたはプロポフォール、オピオイド系：例えば、フェンタニル、ヒドロモルホン、モルフィン、メペリジンまたはレミフェンタニル、ＮＳＡＩＤ系：例えば、ケトロラク、イブプロフェンまたはアセトアミノフェン、神経筋遮断薬：例えば、パンクロニウム；血糖管理、例えば、インスリン、グルコース；腎代替療法、例えば、持続的静脈－静脈血液濾過または間欠的血液透析、腎臓保護のための低用量ドーパミン

；血栓症予防または腎代替療法のための抗凝固剤、例えば、未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイド、ヒルジン、ビバリルジンまたはアルガトロバン；重炭酸療法；ストレス潰瘍予防、例えば、Ｈ２受容体阻害薬、制酸剤のいずれかとして適当である。

【０１８９】

増殖性疾患のための医薬：ウラシル、クロルメチン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、クロランブシル、ピポブロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、メトトレキサート、５－フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、リン酸フルダラビン、ペントスタチン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、パクリタキセル、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、ミトマイシ－Ｃ、Ｌ－アスパラギナーゼ、インターフェロン、エトポシド、テニポシド、１７α－エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、タモキシフェン、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン（estranrustine）、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、シスプラチン、ヒドロキシウレア、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミゾール、ナベルビン（navelbene）、アナストロゾール（anastrazole）、レトロゾール（letrazole）、カペシタビン、レロキサフィン、ドロキサフィン（droloxafine）、ヘキサメチルメラミン、オキサリプラチン（Ｅｌｏｘａｔｉｎ（登録商標））、イレッサ（Iressa）（ゲフィニチブ（gefmitib）、Ｚｄｌ８３９）、XELODA（登録商標）（カペシタビン）、Tarceva（登録商標）（エルロチニブ）、Azacitidine（５－アザシチジン；５－ＡｚａＣ）、テモゾロミド（Temodar（登録商標））、ゲムシタビン（例えば、GEMZAR（登録商標）（ゲムシタビンＨＣｌ））、バソスタチンまたは２種もしくは複数の上記のものの組み合わせ。

【０１９０】

本願発明は、インビトロ、特に保存血または血小板含有の生体サンプルにおける、血液凝固を阻害する方法であって、抗凝固量の本願発明の化合物を加えることを特徴とする方法をさらに提供する。

【０１９１】

本願発明の化合物は、全身および／または局所作用しうる。このため、それらは、適当な方法で、例えば、経口、非経口、肺内、経鼻、舌下、舌、口腔、直腸、皮膚、経皮、結膜、耳経路で投与、またはインプラントもしくはステントとして投与されうる。

【０１９２】

本願発明の化合物は、これらの投与経路に適する投与形態で投与されうる。

【０１９３】

経口投与に適する投与形態は、従来技術に基づいて機能し、急速におよび／または制御された方法で本願発明の化合物を送達するものであり、本願発明の化合物を結晶形態および／または非晶質形態および／または溶解形態にて含有するもの、例えば、錠剤（非コーティングまたはコーティング錠剤、例えば、腸溶性コーティングまたは溶けないかもしくは遅れて溶け、本願発明の化合物の放出を制御するコーティングを有する）、口腔内で急速に崩壊する錠剤、またはフィルム剤／ウエハー、フィルム剤／凍結乾燥物、カプセル剤（例えば、硬または軟ゼラチンカプセル剤）、糖衣錠、顆粒、ペレット剤、粉末、エマルション、懸濁液、エアロゾルまたは溶液である。

【０１９４】

非経口投与は、吸収工程（例えば、静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内または腔内吸収工程）を回避して、または吸収工程（例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内吸収工程）を含んで行われうる。非経口投与に適する投与形態は、溶液、懸濁液、エマルショ

ン、凍結乾燥物または滅菌粉末の形態の注射製剤および注入製剤を包含する。
【０１９５】
経口投与が好ましい。
【０１９６】
例えば、吸入用医薬品形態（とりわけ、粉末吸入器、ネブライザー）、点鼻薬、液剤またはスプレー；舌、舌下または口腔投与用錠剤、フィルム剤／ウエハーまたはカプセル剤、坐剤、耳または眼用製剤、膣用カプセル剤、水性懸濁液（ローション、振盪混合物）、親油性懸濁液、軟膏、クリーム、経皮治療システム（例えば、パッチ剤）、ミルク、ペースト、泡沫、ダストパウダー、インプラントまたはステントは、他の投与経路に適する。
【０１９７】
本願発明の化合物は上記の投与形態に変換されうる。これは、不活性、無毒性、医薬上適当な賦形剤と混合することによって、自体公知の手法で行われうる。これらの賦形剤には、担体（例えば、微結晶性セルロース、ラクトース、マンニトール）、溶媒（例えば、液体ポリエチレングリコール）、乳化剤および分散剤または湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタン　オレアート）、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン）、合成および天然ポリマー（例えば、アルブミン）、安定剤（例えば、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸）、着色剤（例えば、無機顔料、例えば、酸化鉄）ならびに香味および／または臭気マスキング剤が含まれる。
【０１９８】
本願発明は、本願発明の少なくとも１種の化合物を、好ましくは１種または複数の不活性な非毒性の医薬上許容される賦形剤と一緒に含む医薬、および上記の目的のためのその使用をさらに提供する。
【０１９９】
非経口投与の場合、一般には、有効な結果を得るのに約５～２５０ｍｇの量を２４時間ごとに投与することが有利であることが見出された。経口投与の場合、その量は２４時間ごとに約５～１００ｍｇである。
【０２００】
それにもかかわらず、必要に応じて、体重、投与経路、有効成分に対する個々の反応、製剤の特性および投与が行われる時間または間隔の関するとして、上記した量から逸脱することが適当であるかもしれない。
【０２０１】
以下の試験および実施例における％は、特記しない限り、重量％であり；部は重量部である。溶媒比率、希釈率および液体／液体溶液の濃度の値は、いずれの場合も容量に基づく。「ｗ／ｖ」は、「重量／容量」を意味する。例えば、「１０％ｗ／ｖ」は、１００ｍｌの溶液または懸濁液が１０ｇの物質を含むことを意味する。
【実施例】
【０２０２】
Ａ）実施例

【表１】
略語：

approx.	約
ＣＤＩ	カルボニルジイミダゾール
ｄ	日（複数も可）、（ＮＭＲの）ダブレット
ＴＬＣ	薄層クロマトグラフィー
ＤＣＩ	（ＭＳの）直接化学イオン化
ｄｄ	（ＮＭＲの）ダブレットのダブレット
ＤＭＡＰ	４－ジメチルアミノピリジン
ＤＭＦ	Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ	ジメチルスルホキシド
ＤＰＰＡ	ジフェニルリン酸アジド
ＤＳＣ	ジスクシンイミジルカルボネート
ｅｑ．	当量（複数も可）
ＥＳＩ	（ＭＳの）エレクトロスプレーイオン化
ｈ	時間（複数も可）
ＨＡＴＵ	Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム　ヘキサフルオロホスフェート
ＨＰＬＣ	高圧高性能液体クロマトグラフィー
ＬＣ－ＭＳ	液体クロマトグラフィー連結型質量分析
ＬＤＡ	リチウム　ジイソプロピルアミド
ｍ	（ＮＭＲの）マルチプレット
ｍｉｎ	分（複数も可）
ＭＳ	質量分析
ＮＭＲ	核磁気共鳴分光法
ＰＹＢＯＰ	ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート
ｑ	（ＮＭＲの）カルテット
ＲＰ	（ＨＰＬＣの）逆相
ＲＴ	室温
R_t	（ＨＰＬＣの）保持時間
ｓ	（ＮＭＲの）シングレット
ｔ	（ＮＭＲの）トリプレット
ＴＨＦ	テトラヒドロフラン

【０２０３】
ＨＰＬＣ法
方法１Ａ：装置：ＤＡＤ検出器を備えたＨＰ　１１００；カラム：Ｋｒｏｍａｓｉｌ　１００　ＲＰ－１８、６０ｍｍｘ２．１ｍｍ、３．５μｍ；溶出液Ａ：水１リットル当たり５ｍｌの過塩素酸（７０％）、溶出液Ｂ：アセトニトリル；勾配：０分２％Ｂ→０．５分２％Ｂ→４．５分９０％Ｂ→６．５分９０％Ｂ→６．７分２％Ｂ→７．５分２％Ｂ；流速：０．７５ｍｌ／分；カラム温度：３０℃；ＵＶ検出：２１０ｎｍ
【０２０４】
ＬＣ－ＭＳ法：
方法１Ｂ：ＭＳ装置型：Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＺＱ；ＨＰＬＣ装置型：ＨＰ　１１００シリーズ；ＵＶ　ＤＡＤ；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　３μ、３０ｍｍｘ３．０ｍｍ；溶出液Ａ：１リットルの水＋０．５ｍｌの５０％ギ酸、溶出液Ｂ：１リットルのアセトニトリル＋０．５ｍｌの５０％ギ酸；勾配：０．０分９０％Ａ→２．５分３０％Ａ→３．０分５％Ａ→４．５分５％Ａ；流速：０．０分　１ｍｌ／分、２．５分／３．０分／４．５分　２ｍｌ／分；オーブン：５０℃；ＵＶ検出：２１０ｎｍ

方法２Ｂ：装置：Ｗａｔｅｒｓ　ＵＰＬＣ　Ａｃｑｕｉｔｙを備えたＭｉｃｒｏｍａｓｓ　ＱｕａｔｔｒｏＰｒｅｍｉｅｒ；カラム：Ｔｈｅｒｍｏ　Ｈｙｐｅｒｓｉｌ　ＧＯＬＤ　１．９μ　５０ｍｍｘ１ｍｍ；溶出液Ａ：１リットルの水＋０．５ｍｌの５０％ギ酸、溶出液Ｂ：１リットルのアセトニトリル＋０．５ｍｌの５０％ギ酸；勾配：０．０分９０％Ａ→０．１分９０％Ａ→１．５分１０％Ａ→２．２分１０％Ａ；オーブン：５０℃；流速：０．３３ｍｌ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ

方法３Ｂ：ＭＳ装置型：Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＺＱ；ＨＰＬＣ装置型：Ｗａｔｅｒｓ　Ａｌｌｉａｎｃｅ　２７９５；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　２．５μ　ＭＡＸ－ＲＰ　１００Ａ　Ｍｅｒｃｕｒｙ　２０ｍｍｘ４ｍｍ；溶出液Ａ：１リットルの水＋０．５ｍｌの５０％ギ酸、溶出液Ｂ：１リットルのアセトニトリル＋０．５ｍｌの５０％ギ酸；勾配：０．０分９０％Ａ→０．１分９０％Ａ→３．０分５％Ａ→４．０分５％Ａ→４．０１分９０％Ａ；流速：２ｍｌ／分；オーブン：５０℃；ＵＶ検出：２１０ｎｍ

方法４Ｂ：ＭＳ装置型：Ｗａｔｅｒｓ　ＺＱ；ＨＰＬＣ装置型：Ｗａｔｅｒｓ　Ａｌｌｉａｎｃｅ　２７９５；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｏｎｙｘ　Ｍｏｎｏｌｉｔｈｉｃ　Ｃ１８、１００ｍｍｘ３ｍｍ；溶出液Ａ：１リットルの水＋０．５ｍｌの５０％ギ酸、溶出液Ｂ：１リットルのアセトニトリル＋０．５ｍｌの５０％ギ酸；勾配：０．０分９０％Ａ→２分６５％Ａ→４．５分５％Ａ→６分５％Ａ；流速：２ｍｌ／分；オーブン：４０℃；ＵＶ検出：２１０ｎｍ

方法５Ｂ：装置：ＨＰＬＣ　Ａｇｉｌｅｎｔシリーズ１１００を備えたＭｉｃｒｏｍａｓｓ　Ｑｕａｔｔｒｏ　Ｍｉｃｒｏ　ＭＳ；カラム：Ｔｈｅｒｍｏ　Ｈｙｐｅｒｓｉｌ　ＧＯＬＤ　３μ　２０ｍｍｘ４ｍｍ；溶出液Ａ：１リットルの水＋０．５ｍｌの５０％ギ酸、溶出液Ｂ：１リットルのアセトニトリル＋０．５ｍｌの５０％ギ酸；勾配：０．０分１００％Ａ→３．０分１０％Ａ→４．０分１０％Ａ→４．０１分１００％Ａ→５．００分１００％Ａ；オーブン５０℃；流速：２ｍｌ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ

方法６Ｂ：装置：Ｗａｔｅｒｓ　ＡＣＱＵＩＴＹ　ＳＱＤ　ＵＰＬＣ　Ｓｙｓｔｅｍ；カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＨＳＳ　Ｔ３　１．８μ　５０ｍｍｘ１ｍｍ；溶出液Ａ：１リットルの水＋０．２５ｍｌの９９％ギ酸、溶出液Ｂ：１リットルのアセトニトリル＋０．２５ｍｌの９９％ギ酸；勾配：０．０分９０％Ａ→１．２分５％Ａ→２．０分５％Ａ；オーブン：５０℃；流速：０．４０ｍｌ／分；ＵＶ検出：２１０－４００ｎｍ

方法７Ｂ：装置：ＨＰＬＣ　Ａｇｉｌｅｎｔシリーズ１１００を備えたＭｉｃｒｏｍａｓｓ　Ｐｌａｔｆｏｒｍ　ＬＣＺ；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｏｎｙｘ　Ｍｏｎｏｌｉｔｈｉｃ　Ｃ１８、１００ｍｍｘ３ｍｍ；溶出液Ａ：１リットルの水＋０．５ｍｌの５０％ギ酸、溶出液Ｂ：１リットルのアセトニトリル＋０．５ｍｌの５０％ギ酸；勾配：０．０分９０％Ａ→２分６５％Ａ→４．５分５％Ａ→６分５％Ａ；流速：２ｍｌ／分；オーブン：４０℃；ＵＶ検出：２０８－４００ｎｍ

方法８Ｂ：装置：ＨＰＬＣ　Ａｇｉｌｅｎｔシリーズ１１００を備えたＭｉｃｒｏｍａｓｓ　Ｐｌａｔｆｏｒｍ　ＬＣＺ；カラム：Ｔｈｅｒｍｏ　ＨｙＰＵＲＩＴＹ　Ａｑｕａｓｔａｒ　３μ　５０ｍｍｘ２．１ｍｍ；溶出液Ａ：１リットルの水＋０．５ｍｌの５０％ギ酸、溶出液Ｂ：１リットルのアセトニトリル＋０．５ｍｌの５０％ギ酸；勾配：０．０分１００％Ａ→２．９分３０％Ａ→３．１分１０％Ａ→５．５分１０％Ａ；オーブン：５０℃；流速：０．８ｍｌ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ

方法９Ｂ：装置：Ｗａｔｅｒｓ　ＡＣＱＵＩＴＹ　ＳＱＤ　ＵＰＬＣ　Ｓｙｓｔｅｍ；カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　Ｈｓｓ　Ｔ３　１．８μ　５０ｍｍｘ１ｍｍ；溶出液Ａ：１リットルの水＋０．２５ｍｌの９９％ギ酸、溶出液Ｂ：１リットルのアセトニトリル＋０．２５ｍｌの９９％ギ酸；勾配：０．０分９０％Ａ→１．２分５％Ａ→２．０分５％Ａ；オーブン：５０℃；流速：０．４０ｍｌ／分；ＵＶ検出：２１０－４００ｎｍ

方法１０Ｂ：ＭＳ装置型：Ｗａｔｅｒｓ　ＺＱ；ＨＰＬＣ装置型：Ａｇｉｌｅｎｔ　１１

００シリーズ；ＵＶ　ＤＡＤ；カラム：Ｔｈｅｒｍｏ　Ｈｙｐｅｒｓｉｌ　ＧＯＬＤ　３μ　２０ｍｍｘ４ｍｍ；溶出液Ａ：１リットルの水＋０．５ｍｌの５０％ギ酸、溶出液Ｂ：１リットルのアセトニトリル＋０．５ｍｌの５０％ギ酸；勾配：０．０分１００％Ａ→３．０分１０％Ａ→４．０分１０％Ａ；オーブン：５５℃；流速：２ｍｌ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ

【０２０５】

ジアステレオマーの分取分離：

方法１Ｃ：相：ＫＸｂｒｄｇｅＣ１８、５μｍ　ＯＢＤ１９ｍｍｘ１５０ｍｍ；溶出液：アセトニトリル／０．１％アンモニア溶液　５５：４５；流速：２５ｍｌ／分、温度：２８℃；ＵＶ検出：２１０ｎｍ

【０２０６】

エナンチオマーの分取分離：

方法１Ｄ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ、５μｍ　２５０ｍｍｘ２０ｍｍ、溶出液：イソプロパノール／イソヘキサン　７５：２５；流速：１２ｍｌ／分、温度：４５℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ

方法２Ｄ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ、５μｍ　２５０ｍｍｘ２０ｍｍ、溶出液：イソプロパノール／イソヘキサン　７５：２５；流速：１５ｍｌ／分、温度：３０℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ

方法３Ｄ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ、５μｍ　２５０ｍｍｘ２０ｍｍ、溶出液：イソプロパノール／イソヘキサン　７０：３０；流速：１５ｍｌ／分、温度：４５℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ

方法４Ｄ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ、５μｍ　２５０ｍｍｘ２０ｍｍ、溶出液：イソプロパノール／イソヘキサン　７５：２５；流速：１５ｍｌ／分、温度：４５℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ

方法５Ｄ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ、５μｍ　２５０ｍｍｘ２０ｍｍ、溶出液：アセトニトリル／メタノール　７０：３０；流速：１５ｍｌ／分、温度：４０℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ

方法６Ｄ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ、５μｍ　２５０ｍｍｘ２０ｍｍ、溶出液：アセトニトリル／メタノール　７５：２５；流速：１５ｍｌ／分、温度：４０℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ

方法７Ｄ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ、５μｍ　２５０ｍｍｘ２０ｍｍ、溶出液：アセトニトリル／メタノール　７０：３０；流速：１５ｍｌ／分、温度：３５℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ

方法８Ｄ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ、５μｍ　２５０ｍｍｘ２０ｍｍ、溶出液：アセトニトリル／メタノール　７０：３０；流速：１５ｍｌ／分、温度：３０℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ

方法９Ｄ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ、５μｍ　２５０ｍｍｘ２０ｍｍ、溶出液：アセトニトリル／メタノール　５０：５０；流速：２５ｍｌ／分、温度：２５℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ

方法１０Ｄ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ、５μｍ　２５０ｍｍｘ２０ｍｍ、溶出液：アセトニトリル／メタノール　７０：３０；流速：１５ｍｌ／分、温度：４０℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ

方法１１Ｄ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ、５μｍ　２５０ｍｍｘ２０ｍｍ、溶出液：アセトニトリル／メタノール／ｔ－ブチルメチルエーテル　２５：２５：５０；流速：２５ｍｌ／分、温度：３０℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ

【０２０７】

エナンチオマーの分析分離：

方法１Ｅ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ、５μｍ　２５０ｍｍｘ４．６ｍｍ、溶出液：イソプロパノール／イソヘキサン　７５：２５＋０．２％トルフルオロ酢酸＋１％水；流速：１ｍｌ／分、温度：４５℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ

方法２Ｅ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ、５μｍ　２５０ｍｍｘ４．６ｍｍ、溶出液：エタノール／イソヘキサン　７５：２５＋０．２％トルフルオロ酢酸＋１％水；流速：１ｍｌ／分、温度：４５℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ
方法３Ｅ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ、５μｍ　２５０ｍｍｘ４．６ｍｍ、溶出液：イソプロパノール／イソヘキサン　７５：２５＋０．２％トルフルオロ酢酸＋１％水；流速：１ｍｌ／分、温度：４０℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ
方法４Ｅ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ、５μｍ　２５０ｍｍｘ４．６ｍｍ、溶出液：イソプロパノール／イソヘキサン　７０：３０＋０．２％トルフルオロ酢酸＋１％水；流速：１ｍｌ／分、温度：４５℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ
方法５Ｅ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＳ－Ｈ、５μｍ　２５０ｍｍｘ４．６ｍｍ、溶出液：イソプロパノール／イソヘキサン　７５：２５＋０．２％トルフルオロ酢酸＋１％水；流速：０．８ｍｌ／分、温度：４５℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ
方法６Ｅ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ、５μｍ　２５０ｍｍｘ４．６ｍｍ、溶出液：イソプロパノール／イソヘキサン　７５：２５；流速：１ｍｌ／分；温度：４５℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ
方法７Ｅ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ、５μｍ　２５０ｍｍｘ４．６ｍｍ、溶出液：アセトニトリル／メタノール　７０：３０；流速：１ｍｌ／分、温度：４０℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ
方法８Ｅ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ、５μｍ　２５０ｍｍｘ４．６ｍｍ、溶出液：アセトニトリル／メタノール　７５：２５；流速：１ｍｌ／分、温度：２５℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ
方法９Ｅ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ、５μｍ　２５０ｍｍｘ４．６ｍｍ、溶出液：アセトニトリル／メタノール　７０：３０；流速：１ｍｌ／分、温度：２５℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ
方法１０Ｅ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ、５μｍ　２５０ｍｍｘ４．６ｍｍ、溶出液：アセトニトリル／メタノール　７０：３０；流速：１ｍｌ／分、温度：３０℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ
方法１１Ｅ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ、５μｍ　２５０ｍｍｘ４．６ｍｍ、溶出液：アセトニトリル／メタノール　８０：２０；流速：１ｍｌ／分、温度：２５℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ
方法１２Ｅ：相：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ、５μｍ　２５０ｍｍｘ４．６ｍｍ、溶出液：アセトニトリル／メタノール／ｔ－ブチルメチルエーテル　２５：２５：５０；流速：１ｍｌ／分、温度：３０℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ

【０２０８】

ＧＣ－ＭＳ法：

方法１Ｆ：装置：Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＧＣＴ、ＧＣ６８９０；カラム：Ｒｅｓｔｅｋ　ＲＴＸ－３５、１５ｍｘ２００μｍｘ０．３３μｍ；ヘリウムを用いる一定流速：０．８８ｍｌ／分；オーブン：７０℃；入口：２５０℃；勾配：７０℃、３０℃／分→３１０℃（３分間保持）

【０２０９】

使用したマイクロ波反応装置はＥｍｒｙｓ（登録商標）Ｏｐｔｉｍｉｚｅｒ型の「シングルモード」装置であった。

【０２１０】

出発物質

一般的方法１Ａ：スズキカップリング

適当なブロモピリジンのトルエン（１．８ｍｌ／ミリモル）中溶液を、アルゴン下室温にて、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．０２当量）、適当なアリールボロン酸（１．２当量）のエタノール（０．５ｍｌ／ミリモル）中溶液およびフッ化カリウム（２．０当量）の水（０．２ｍｌ／ミリモル）中溶液と混合する。反応混合物を、変換が実質的に終了するまで数時間還流下で撹拌する。酢酸エチルを加え、相分離した

後、有機相を水で１回および塩化ナトリウム飽和水溶液で１回洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）させ、濾過して、減圧下で濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、溶出液：ジクロロメタン／メタノール混合液）に付して精製する。

【０２１１】

一般的方法２Ａ：ピリジンの水素化

ピリジンのエタノール（９ｍｌ／ミリモル）中溶液を、アルゴン下、活性炭上パラジウム（約５０％水で浸した、０．３ｇ／ミリモル）と混合し、該混合物を５０バールの水素雰囲気にて６０℃で一夜水素化する。ついで、触媒をフィルター層を介して濾過し、エタノールで繰り返し洗浄する。合した濾液を減圧下で濃縮する。

【０２１２】

一般的方法３Ａ：塩化カルバモイルとの反応

ピペリジンのジクロロメタン（２．５ｍｌ／ミリモル）中溶液を、アルゴン下０℃にて、滴下し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．２当量）および適当な塩化カルバモイル（１．２当量）と混合する。反応混合物を室温にて撹拌する。水を加え、相分離した後、有機相を水で３回および塩化ナトリウム飽和水溶液で１回洗浄し、乾燥（硫酸ナナトリウム）させ、濾過して、減圧下で濃縮する。

【０２１３】

一般的方法４Ａ：メチルエステル加水分解／エピマー化

室温にて、カリウムtert－ブトキシド（１０当量）を、適当なメチルエステル（１．０当量）のメタノール（３５－４０ｍｌ／ミリモル）中溶液に加える。該混合物を６０℃にて一夜撹拌する。変換が完了したならば、水（１．０当量）を加え、該混合物を６０℃で、変換が完了するまで攪拌する。後処理として、メタノールを減圧下で除去し、残渣を水と混合し、該混合物を１Ｎ塩酸水溶液を用いて酸性（ｐＨ１）にする。該混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮する。

【０２１４】

一般的方法５Ａ：ウレア形成

ニトロフェニルカルバメート（１．０当量）のジメチルホルムアミド（１０ｍｌ／ミリモル）中溶液を、室温にて適当なアミン（２．０－３．０当量）および炭酸カリウム（１．０当量）と混合し、該混合物を１５０℃にて０．５－１時間、シングルモードマイクロ波（Ｅｍｒｙｓ　Ｏｐｔｉｍｉｚｅｒ）で１５ｍｌずつ撹拌する。反応溶液を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣに付して精製する。

【０２１５】

一般的方法６Ａ：メチルエステル加水分解／エピマー化

室温にて、カリウムtert－ブトキシド（１０当量）を、適当なメチルエステル（１．０当量）のメタノール（３５－４０ｍｌ／ミリモル）中溶液に加える。該混合物を６０℃にて一夜撹拌する。変換が完了したならば、水（１．０当量）を加え、該混合物を６０℃で、変換が完了するまで攪拌する。後処理として、メタノールを減圧下で除去し、残渣を水と混合し、該混合物を１Ｎ塩酸を用いてｐＨ１に調整する。該混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮する。

【０２１６】

一般的方法７Ａ：フロー式水素化装置を用いるピリジンの水素化

ピリジンの濃酢酸（約３５ｍｌ／ミリモル）中溶液を、フロー式水素化装置（ThalesNano社製「Ｈ－Ｃｕｂｅ」、Ｂｕｄａｐｅｓｔ、Ｈｕｎｇａｒｙ）にて、水素雰囲気下（条件：１０％Ｐｄ／Ｃ触媒、「制御」モード、６０バール、０．５ｍｌ／分、８５℃）にて水素化する。ロータリーエバポレーターで溶媒を除去して対応する粗生成物を得、それを所望により分取ＨＰＬＣに付して精製する。

【０２１７】

一般的方法８Ａ：オキサジアゾール形成

適当なピペリジン－３－カルボン酸のジメチルホルムアミド（１０－２０ｍｌ／ミリモル）中溶液を、アルゴン下、室温で、ＨＡＴＵ（１.２当量）、Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエ

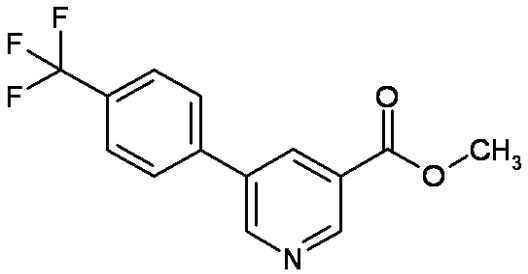
チルアミン（２.２当量）および適当なＮ’－ヒドロキシイミダミド（１.１当量）と混合する。該反応混合物を室温で中間体が完全に形成されるまで攪拌し、ついで所望の生成物がこの中間体より形成されるまでさらに１２０℃で攪拌する。ついで、該反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製する。

【０２１８】

実施例１Ａ

メチル５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－３－カルボキシレート

【化２３】



【０２１９】

一般的方法１Ａに従って、２８ｇ（１３２ミリモル）のメチル５－ブロモニコチネートおよび３０ｇ（１５８ミリモル、１.２当量）の４－トリフルオロメチルフェニルボロン酸を反応させた。収量：３２ｇ（理論値の８５％）

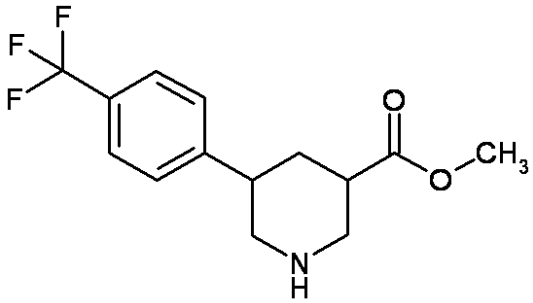
ＬＣ－ＭＳ（方法８Ｂ）：R_t＝２.２７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２８２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２２０】

実施例２Ａ

メチル５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化２４】



【０２２１】

一般的方法２Ａに従って、３２ｇ（１１２ミリモル）のメチル５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－３－カルボキシレートを水素化した。収量：２６ｇ（理論値の８２％）

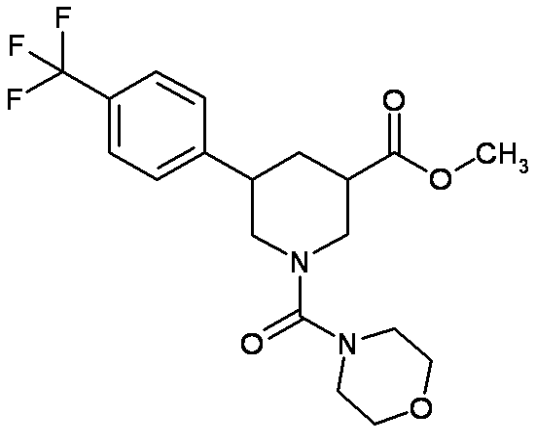
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１.３５および１.４１分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２８８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２２２】

実施例３Ａ

メチル１－（モルホリン－４－イルカルボニル）－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化２５】



【０２２３】

一般的方法３Ａに従って、９．２５ｇ（３２．２ミリモル）のメチル５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキシレートおよび９．６３ｇ（６４．７ミリモル）のモルホリン－４－カルボニルクロリドを反応させた。これにより、１６．３ｇの粗生成物を７６％収率（ＬＣ－ＭＳ）にて得、それをさらに精製操作に付すことなく変換した。

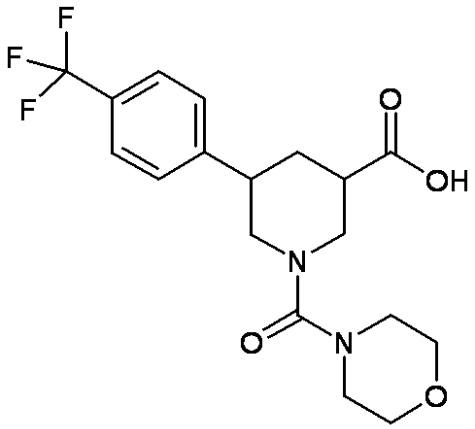
ＬＣ－ＭＳ（方法９Ｂ）：R_t＝１．１９および１．２２分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２２４】

実施例４Ａ

１－（モルホリン－４－イルカルボニル）－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボン酸［ラセミ性シス異性体］

【化２６】



【０２２５】

一般的方法４Ａに従って、２２．１９ｇ（３９．９０ミリモル）の実施例３Ａからの化合物および４４．７８ｇ（３９９．０ミリモル）のカリウムtert－ブトキシドを反応させた。該反応は選択的にシス異性体を誘導した。収量：１８．２９ｇ（理論値の１００％）

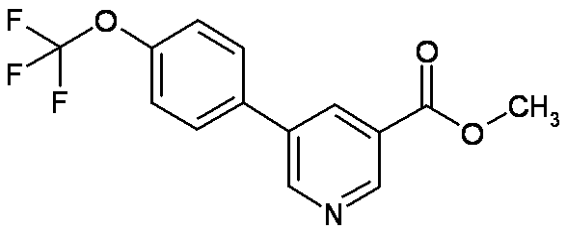
ＬＣ－ＭＳ（方法７Ｂ）：R_t＝１．９５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３８７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２２６】

実施例５Ａ

メチル５－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピリジン－３－カルボキシレート

【化２７】



【０２２７】

一般的方法１Ａに従って、２３ｇ（１０５ミリモル）のメチル５－ブロモニコチネートおよび２６ｇ（１２６ミリモル、１.２当量）の４－トリフルオロメトキシフェニルボロン酸を反応させた。収量：１４ｇ（理論値の４１％）

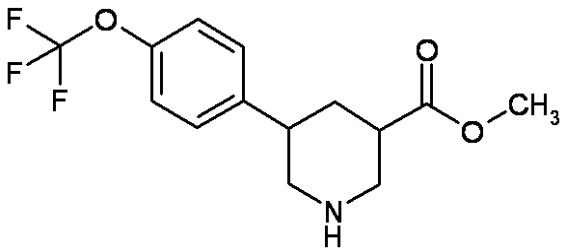
ＬＣ－ＭＳ（方法１Ｂ）：R_t＝２.４４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２９８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２２８】

実施例６Ａ

メチル５－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化２８】



【０２２９】

一般的方法２Ａに従って、１４ｇ（４５ミリモル）のメチル５－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピリジン－３－カルボキシレートを水素化した。収量：８ｇ（理論値の５９％）

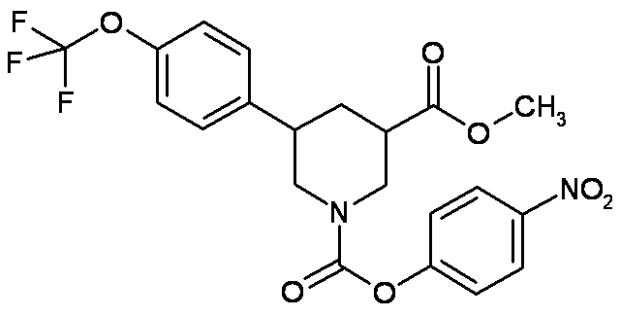
ＬＣ－ＭＳ（方法１Ｂ）：R_t＝１.２９分および１.３３分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２３０】

実施例７Ａ

３－メチル１－（４－ニトロフェニル）５－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－１,３－ジカルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化２９】



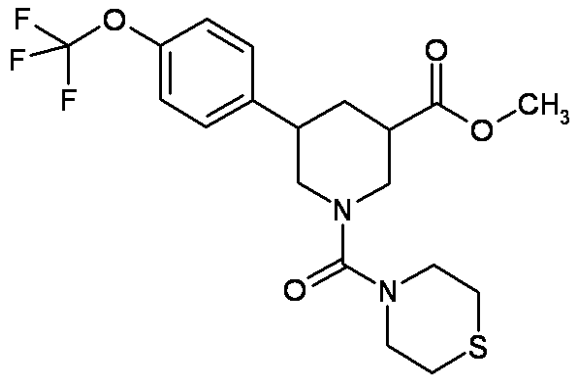
【０２３１】

０℃で、５.３２ｇ（２６.４ミリモル）の４－ニトロフェニルクロロホルメートを、６６６ｍｌのジクロロメタン中の８.０ｇ（２６.４ミリモル）のメチル５－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ピペリジン－３－カルボキシレートおよび５.３４ｇ（２６.３ミリモル）のトリエチルアミンにゆっくりと添加した。該混合物を室温で２時間攪拌し

た。後処理に、該反応混合物をまず炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で、ついで水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：シクロヘキサン／酢酸エチル　１：２→１：１）の操作により精製した。収量：７．３２ｇ（理論値の５４％）
ＬＣ－ＭＳ（方法３Ｂ）：R_t＝２．４７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２３２】
実施例８Ａ
メチル１－（チオモルホリン－４－イルカルボニル）－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

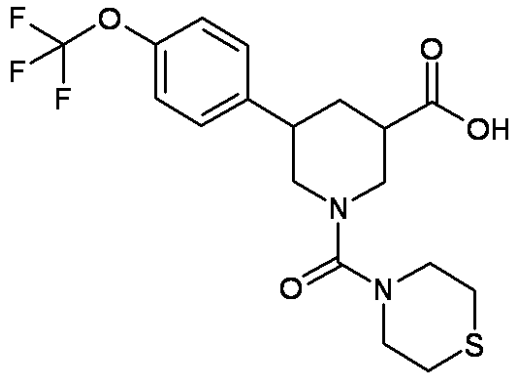
【化３０】



【０２３３】
１２．０ｇ（２５．１ミリモル）の３－メチル１－（４－ニトロフェニル）－５－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート、７．７７ｇ（７５．３ミリモル）のチオモルホリンおよび１０．４ｇ（７５．３ミリモル）の炭酸カリウムを、１８０ｍｌのＤＭＦに加え、１２部に分け、シングルモードマイクロ波（Emrys Optimizer）にて１５０℃で２時間加熱した。後処理に、反応溶液を合わせ、濾過し、残渣を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：７．８８ｇ（理論値の７３％）
ＬＣ－ＭＳ（方法９Ｂ）：R_t＝１．１６および１．１８分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２３４】
実施例９Ａ
１－（チオモルホリン－４－イルカルボニル）－５－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－３－カルボン酸［ラセミ性シス異性体］

【化３１】



【０２３５】
一般的方法４Ａに従って、７．８５ｇ（１８．２ミリモル）の実施例８Ａの化合物および２０．４ｇ（１８２ミリモル）のカリウムtert－ブトキシドを反応させた。該反応は選択的にシス異性体を誘導した。収量：７．７０ｇ（理論値の９９％）

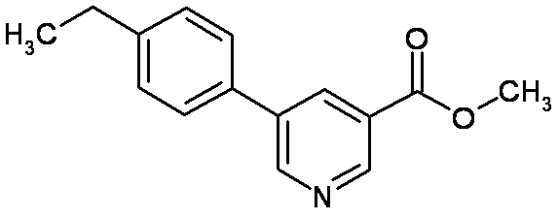
ＬＣ－ＭＳ（方法９Ｂ）：Ｒ$_t$＝１.０４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２３６】

実施例１０Ａ

メチル５－（４－エチルフェニル）ピリジン－３－カルボキシレート

【化３２】



【０２３７】

一般的方法１Ａに従って、３２ｇ（１４８ミリモル）のメチル５－ブロモニコチネートおよび２７ｇ（１７８ミリモル、１.２当量）の４－エチルフェニルボロン酸を反応させた。収量：２４ｇ（理論値の６４％）

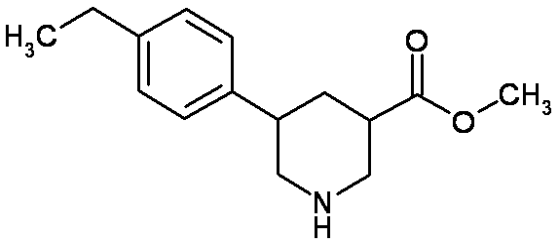
ＬＣ－ＭＳ（方法３Ｂ）：Ｒ$_t$＝２.０３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２４２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２３８】

実施例１１Ａ

メチル５－（４－エチルフェニル）ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化３３】



【０２３９】

一般的方法２Ａに従って、２４ｇ（９４ミリモル）のメチル５－（４－エチルフェニル）ピリジン－３－カルボキシレートを水素化した。収量：２０ｇ（理論値の７７％）

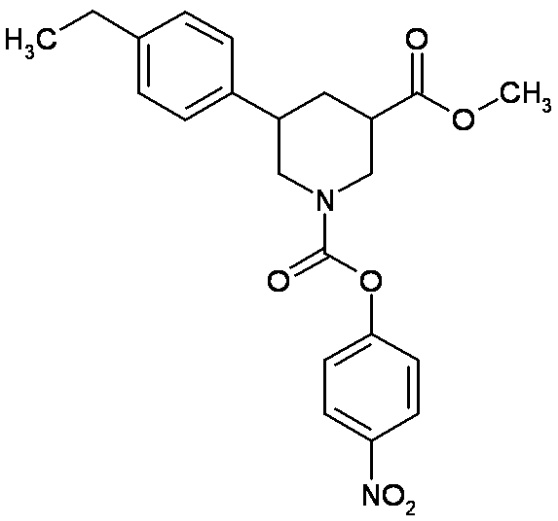
ＬＣ－ＭＳ（方法５Ｂ）：Ｒ$_t$＝１.４３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２４０】

実施例１２Ａ

３－メチル１－（４－ニトロフェニル）５－（４－エチルフェニル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化３４】



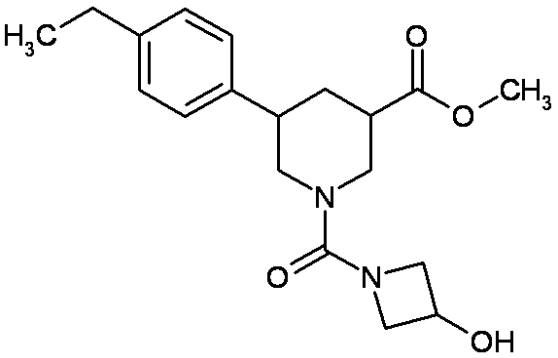
【０２４１】

３．０ｇ（１２．１ミリモル）の実施例１１Ａからの化合物をまず３０ｍｌのジクロロメタンに充填し、０℃に冷却し、３．４ｍｌ（２．４ｇ、１２．１ミリモル）のトリエチルアミンおよび２．４ｇ（１２．１ミリモル）の４－ニトロフェニルクロロホルメートと混合した。反応混合物を室温にまでゆっくりと加温し、室温で１６時間攪拌した。該混合物を水で数回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（溶出液 ジクロロメタン→ジクロロメタン／メタノール　１００：２）により精製した。収量：４．７ｇ（理論値の８３％、純度８９％）
ＨＰＬＣ（方法１Ａ）：R_t＝４．９４分および５．００分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２４２】

実施例１３Ａ
メチル５－（４－エチルフェニル）－１－［（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）カルボニル］ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化３５】

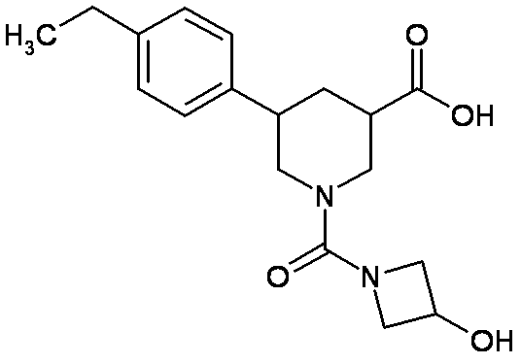


【０２４３】

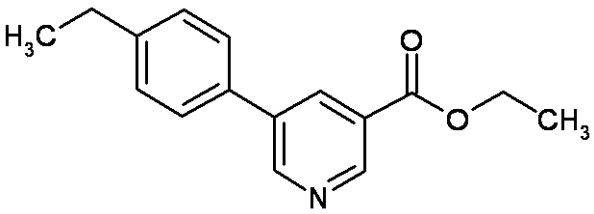
０．３ｇ（０．７ミリモル）の実施例１２Ａからの化合物、０．２ｇ（２．１８ミリモル）の３－ヒドロキシアゼチジン塩酸塩および０．２ｇ（１．４ミリモル）の炭酸カリウムをまず６ｍｌのＤＭＦに充填し、およびシングルモードマイクロ波（Emrys Optimizer）にて１５０℃で３０分間反応させた。粗生成物を分取性ＨＰＬＣに付して精製した。収量：１０５ｍｇ（理論値の４０％）
ＬＣ－ＭＳ（方法３Ｂ）：R_t＝１．７６分および１．８５［シス／トランス異性体］；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３６１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２４４】

実施例１４Ａ
５－（４－エチルフェニル）－１－［（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）カルボニル］ピペリジン－３－カルボン酸［ラセミ性シス異性体］
【化３６】

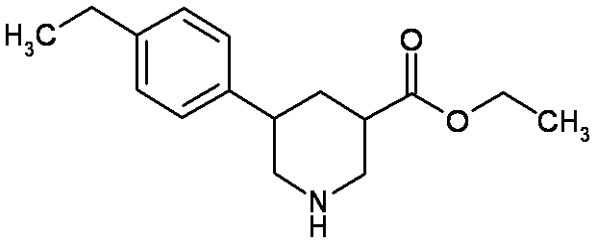


【０２４５】
３００ｍｇ（０．８３ミリモル）の実施例１３Ａからの化合物を一般的方法４Ａに従って反応させた。該反応は選択的にシス異性体を誘導した。収量：２５０ｍｇ（理論値の９０％）
ＬＣ－ＭＳ（方法３Ｂ）：R_t＝１．４４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝１２．４２（ｂｒｓ，ＣＯＯＨ）、７．１８－７．１３（ｍ，４Ｈ）、５．５４（ｂｒｓ，ＯＨ）、４．３９－４．３３（ｍ，１Ｈ）、４．０８－３．９７（ｍ，３Ｈ）、３．６８－３．６２（ｍ，３Ｈ）、２．７８－２．７０（ｍ，２Ｈ）、２．６８－２．５４（ｍ，３Ｈ）、２．４８－２．４２（ｍ，１Ｈ）、２．０８（ｂｒｄ，１Ｈ）、１．７１（ｑ，１Ｈ）、１．１５（ｔ，３Ｈ）
【０２４６】
実施例１５Ａ
エチル５－（４－エチルフェニル）ピリジン－３－カルボキシレート
【化３７】



【０２４７】
一般的方法１Ａに従って、２９ｇ（１２６ミリモル）のエチル５－ブロモニコチネートおよび２３ｇ（１５２ミリモル、１．２当量）の４－エチルフェニルボロン酸を反応させた。収量：３２ｇ（理論値の８２％）
ＬＣ－ＭＳ（方法４Ｂ）：R_t＝３．８０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０２４８】
実施例１６Ａ
エチル５－（４－エチルフェニル）ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化３８】



【０２４９】

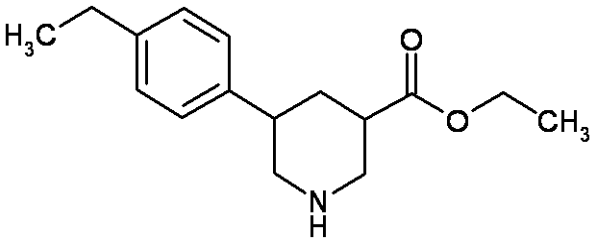
一般的方法２Ａに従って、２４ｇ（７１ミリモル）のエチル５－（４－エチルフェニル）ピリジン－３－カルボキシレートを水素化した。収量：１５ｇ（理論値の８１％）ＬＣ－ＭＳ（方法５Ｂ）：R_t＝１.７８分および１.９１分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２５０】

実施例１７Ａ

エチル５－（４－エチルフェニル）ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス異性体］

【化３９】



【０２５１】

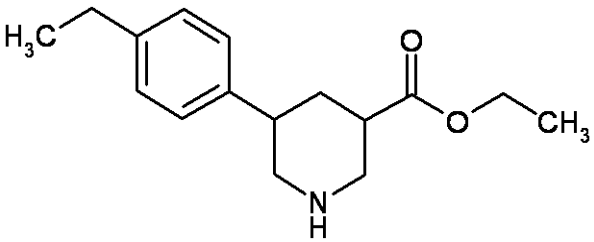
１５ｇの実施例１６Ａからの化合物を方法１Ｃに従ってジアステレオマー分離に付し、２.５ｇのシス異性体（実施例１７Ａ）を得た。ＬＣ－ＭＳ（方法３Ｂ）：R_t＝１.０２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２５２】

実施例１８Ａ

エチル５－（４－エチルフェニル）ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性トランス異性体］

【化４０】



【０２５３】

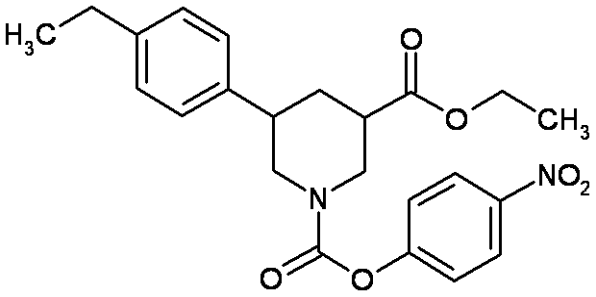
１５ｇの実施例１６Ａからの化合物を方法１Ｃに従ってのジアステレオマー分離に付し、３.０ｇのトランス異性体（実施例１８Ａ）を得た。ＬＣ－ＭＳ（方法３Ｂ）：R_t＝１.０９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２５４】

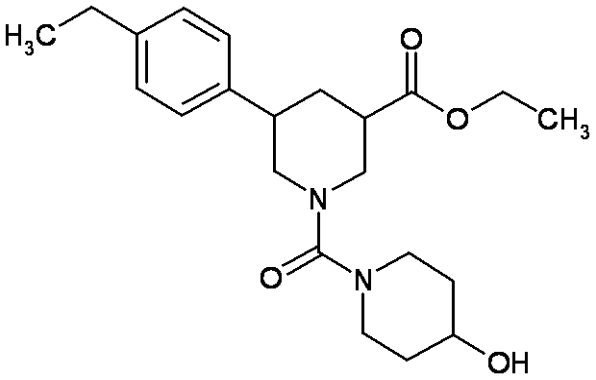
実施例１９Ａ

３－エチル１－（４－ニトロフェニル）５－（４－エチルフェニル）ピペリジン－１，３

－ジカルボキシレート［ラセミ性シス異性体］
【化４１】

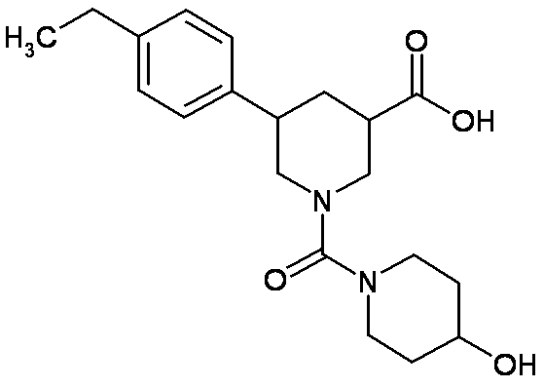


【０２５５】
０℃で、１．９３ｇ（９．５７ミリモル）の４－ニトロフェニルクロロホルメートを、２９２ｍｌのジクロロメタン中の、２．５ｇ（９．５７ミリモル）のエチル５－（４－エチルフェニル）ピペリジン－３－カルボキシレート、実施例１７Ａからの化合物、および１．９４ｇ（１９．１ミリモル）のトリエチルアミンにゆっくりと添加した。該混合物を室温で２時間攪拌した。後処理に、該反応混合物をまず炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で、ついで水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：２．６６ｇ（理論値の６４％）
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１．５７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０２５６】
実施例２０Ａ
エチル ５－（４－エチルフェニル） １－［（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）カルボニル］ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス異性体］
【化４２】



【０２５７】
３７０ｍｇ（０．８１ミリモル）の３－エチル１－（４－ニトロフェニル）５－（４－エチルフェニル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート、２４５ｍｇ（２．４２ミリモル）の４－ヒドロキシピペリジンおよび１１２ｍｇ（０．８１ミリモル）の炭酸カリウムを９ｍｌのＤＭＦに加え、シングルモードマイクロ波（Emrys Optimizer）にて１５０℃で１５分間加熱した。後処理に、該反応溶液を水と混合し、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取性ＨＰＬＣに付して精製した。収量：２０８ｍｇ（理論値の６６％）
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１．２３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３８９［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０２５８】
実施例２１Ａ
５－（４－エチルフェニル）－１－［（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）カルボニル］ピペリジン－３－カルボン酸［ラセミ性シス異性体］

【化４３】



【０２５９】

８８０ｍｇ（２.２４ミリモル）のエチル５－（４－エチルフェニル）－１－［（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）カルボニル］ピペリジン－３－カルボキシレートを１５.５ｍｌのジオキサンおよび７.７ｍｌの水に溶かし、２１５ｍｇ（８.９７ミリモル）の水酸化リチウムの混合物を加え、該混合物を室温で一夜攪拌した。後処理に、反応混合物を減圧下で濃縮し、ついで水を加え、該混合物を１Ｎ塩酸で酸性にした。形成された沈殿物を濾過し、洗浄し、減圧下で乾燥させた。濾液を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。該２つの固体で７６４ｍｇ（理論値の９５％）の総収量を得た。

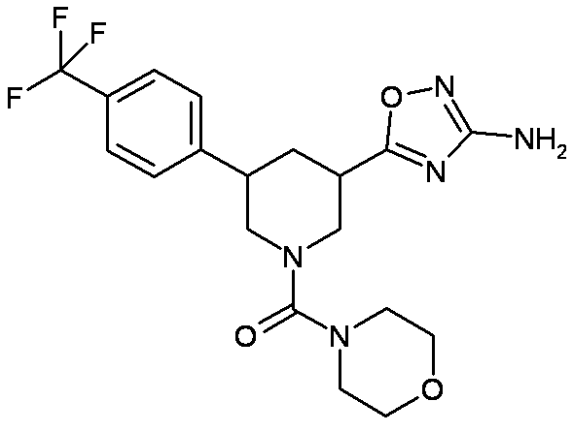
ＬＣ－ＭＳ（方法３Ｂ）：R_t＝１.４９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３６１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２６０】

実施例２２Ａ

｛３－（３－アミノ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（モルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化４４】

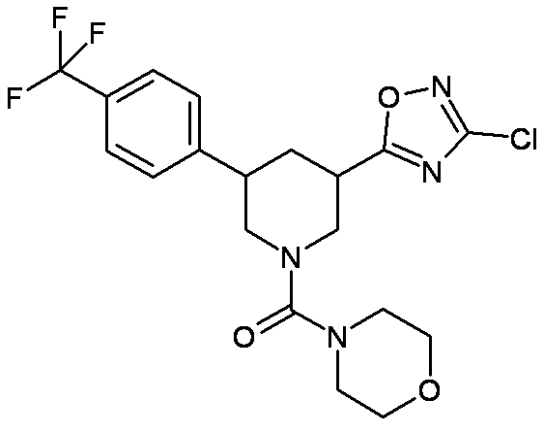


【０２６１】

アルゴン下、１１.９ｇ（３０.７ミリモル）の実施例４Ａからのカルボン酸の１５０ｍｌのＤＭＦ中溶液を、室温にて、１９.２ｇ（３６.８ミリモル）のＰＹＢＯＰおよび１０.７ｍｌ（６１.４ミリモル）のＮ,Ｎ’－ジイソプロピルエチルアミンと混合した。その後で、該混合物を室温で３０分間攪拌し、ついで該溶液を２４.５ｇ（９２.１ミリモル）のヒドロキシグアニジンヘミ硫酸塩ヘミ水和物、１６.１ｍｌ（９２.１ミリモル）のＮ,Ｎ’－ジイソプロピルエチルアミンおよび４Åモレキュラーシーブの懸濁液に１.５時間以内に滴下した。該反応混合物を室温で１時間攪拌し、ついでフリットを介して濾過した。残渣を２００ｍｌのＤＭＦで洗浄し、ついで合わせた有機相を１３０℃（予め加熱した

油浴）で１.５時間攪拌した。その後で、溶媒を減圧下で除去し、残渣を３００ｍｌのジエチルエーテルおよび３００ｍｌの１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液と混合し、２４時間激しく攪拌した。形成された固体を濾過し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、ついで高真空下で乾燥させた。収量：８.８０ｇ（理論値の６６％）
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１.０８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.７０（ｄ，２Ｈ）、７.５６（ｄ，２Ｈ）、６.２７（ｓ，２Ｈ）、３.９５（ｄ，１Ｈ）、３.６３（ｄ，１Ｈ）、３.５６（ｄ，４Ｈ）、３.１９（ｂｒｓ，５Ｈ）、３.０６－２.９１（ｍ，３Ｈ）、２.２９（ｄ，１Ｈ）、１.９６（ｑ，１Ｈ）

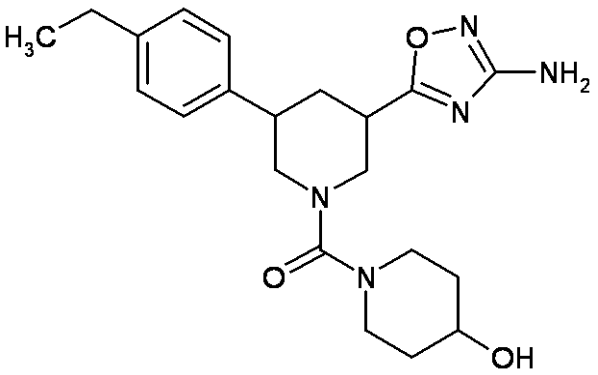
【０２６２】
実施例２３Ａ
｛３－（３－クロロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（モルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］
【化４５】



【０２６３】
２.５９ｇ（３７.６ミリモル）の亜硝酸ナトリウムの１０ｍｌの水中溶液を、０℃で、８.００ｇ（１８.８ミリモル）の実施例２２Ａからのアミンの２００ｍｌの濃塩酸溶液中溶液に滴下した。添加終了後、該混合物を０℃で１時間、ついで室温で２時間攪拌した。反応混合物を１Ｎ塩化水素水溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：５.８３ｇ（理論値の７０％）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.１７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.７１（ｄ，２Ｈ）、７.５７（ｄ，２Ｈ）、４.０３（ｄ，１Ｈ）、３.６３（ｄ，１Ｈ）、３.５７（ｔ，４Ｈ）、３.５３－３.４３（ｍ，１Ｈ）、３.２１（ｄ，４Ｈ）、３.１４－２.９５（ｍ，３Ｈ）、２.３５（ｄ，１Ｈ）、２.０５（ｑ，１Ｈ）

【０２６４】
実施例２４Ａ
［３－（３－アミノ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－（４－エチルフェニル）ピペリジン－１－イル］（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化４６】



【０２６５】

アルゴン下、２．５０ｇ（６．３１ミリモル）の実施例２１Ａからのカルボン酸の５０ｍｌのＤＭＦ中溶液を、室温で、３．９４ｇ（７．５７ミリモル）のＰＹＢＯＰおよび２．２０ｍｌ（１２．６ミリモル）のＮ,Ｎ’－ジイソプロピルエチルアミンと混合した。その後で、該混合物を室温で３０分間攪拌し、ついで該溶液を５．０４ｇ（１８．９ミリモル）のヒドロキシグアニジンヘミ硫酸塩ヘミ水和物、３．３０ｍｌ（１８．９ミリモル）のＮ,Ｎ’－ジイソプロピルエチルアミンおよび４Åモレキュラーシーブの懸濁液に１．５時間以内に滴下した。該反応混合物を室温で１時間攪拌し、ついでフリットを介して濾過した。残渣を５０ｍｌのＤＭＦで洗浄し、ついで合わした有機相を１３０℃（予め加熱した油浴）で４０分間攪拌した。その後で、溶媒を減圧下で除去し、残渣を３０ｍｌのジエチルエーテルおよび３０ｍｌの１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液と混合し、２４時間激しく攪拌した。有機相を除去し、水相をジクロロメタンで抽出した。該有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：３．００ｇ（理論値の７７％、純度６５％）

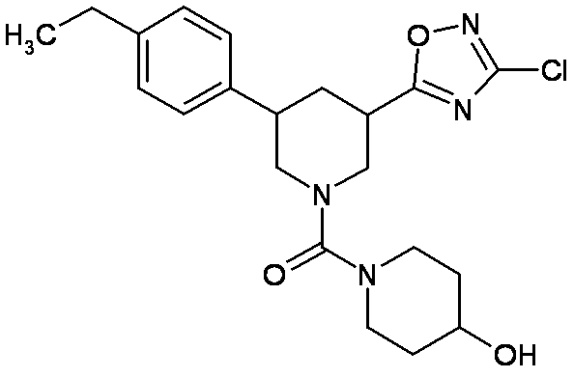
ＨＰＬＣ（方法９Ｂ）：R_t＝０．８９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４００［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２６６】

実施例２５Ａ

［３－（３－クロロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－（４－エチルフェニル）ピペリジン－１－イル］（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化４７】



【０２６７】

３３２ｍｇ（４．８１ミリモル）の亜硝酸ナトリウムの１．２５ｍｌの水中溶液を、０℃で、１．６０ｇ（２．４０ミリモル）の実施例２４Ａからのアミンの２５ｍｌの濃塩化水素（６０％純度）中溶液に滴下した。添加終了後、該混合物を０℃で１時間、ついで室温で４５分間攪拌した。該反応混合物を１Ｎ塩化水素水溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：２２０ｍｇ（理論値の２２％）

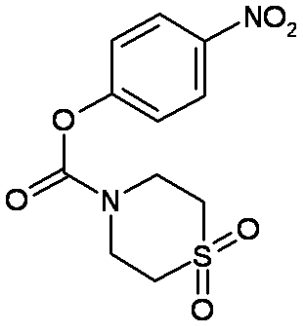
ＨＰＬＣ（方法９Ｂ）：R_t＝１.１１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２６８】

実施例２６Ａ

４－ニトロフェニル チオモルホリン－４－カルボキシレート １,１－ジオキシド

【化４８】



【０２６９】

１７.０ｇ（９９.２ミリモル）のチオモルホリン１,１－ジオキシド塩酸塩を、まず、１００ｍｌのジクロロメタンに充填し、氷浴で冷却しながら、２０.７ｍｌ（１５.１ｇ、１４８.８ミリモル）のトリエチルアミンと混合した。１０.０ｇ（４９.６ミリモル）の４－ニトロフェニルクロロホルメートを少しずつ添加した。該反応混合物を室温で３０分間攪拌し、水および酢酸エチルと混合し、ついで濾過した。残渣を高真空下で乾燥させた。収量：１２.４ｇ（理論値の８３％）

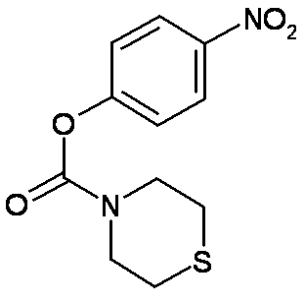
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝０.７５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７０】

実施例２７Ａ

４－ニトロフェニル チオモルホリン－４－カルボキシレート

【化４９】



【０２７１】

７.７ｇ（７４.４ミリモル）のチオモルホリンをまず１００ｍｌのジクロロメタンに充填し、氷浴で冷却しながら、２０.７ｍｌ（１５.１ｇ、１４８.８ミリモル）のトリエチルアミンと混合した。１０.０ｇ（４９.６ミリモル）の４－ニトロフェニルクロロホルメートを少しずつ添加した。該反応混合物を室温で１時間攪拌し、水および酢酸エチルと混合した。有機相を除去し、１Ｎ塩酸および塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：１３.２ｇ（理論値の９９％）

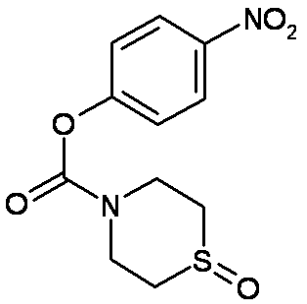
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝０.９８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７２】

実施例２８Ａ

４－ニトロフェニル チオモルホリン－４－カルボキシレート１－オキシド

【化５０】



【０２７３】

１３．１ｇ（４９．０ミリモル）の４－ニトロフェニルチオモルホリン－４－カルボキシレートをまず１３５ｍｌのジクロロメタンに充填し、０℃で７．６ｇ（４４．１ミリモル）のｍ－クロロ過安息香酸と少しずつ混合した。該混合物を室温で２時間攪拌し、水を加え、有機相を取り出した。該有機相を速やかに炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：７．８ｇ（理論値の５６％）

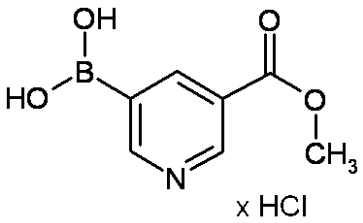
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝０．６９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７４】

実施例２９Ａ

［５－（メトキシカルボニル）ピリジン－３－イル］ボロン酸塩酸塩

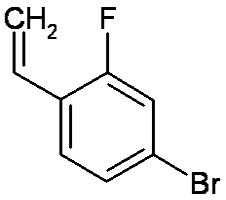
【化５１】



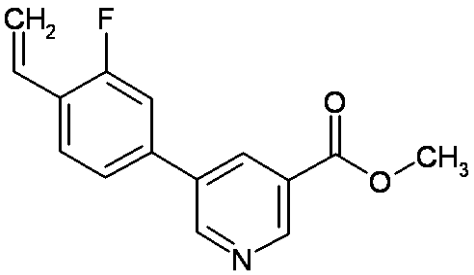
【０２７５】

１７．６ｇ（８１．４ミリモル）のメチル５－ブロモニコチネートをまずアルゴン下の３７５ｍｌのＤＭＦに充填し、２６．９ｇ（１０５．８ミリモル）の４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ－１，３，２－ジオキサボロラン、３．０ｇ（３．６ミリモル）のトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、１．８ｇ（６．５ミリモル）のトリシクロヘキシルホスフィンおよび３２．０ミリモル（３２５．９ミリモル）の酢酸カリウムと混合した。該反応混合物を１００℃で２０時間攪拌した。その後で、溶媒を減圧下で除去し、残渣を４０ｍｌの水および１４０ｍｌのtert－ブチルメチルエーテルと混合し、有機相を除去した。水相を各８０ｍｌのtert－ブチルメチルエーテルで３回抽出した。合わした有機抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を３６０ｍｌのメタノールに移し、３６ｍｌの濃塩酸と混合した。該反応混合物を２２時間加熱還流し、ついで室温で１２時間攪拌した。約半分の溶媒を減圧下で除去し、溶液を濾過し、減圧下でさらに濃縮した。油性残渣をアセトンから２回再結晶し、残渣を１０ｍｌのアセトンに移し、１００ｍｌのtert－ブチルメチルエーテルと混合した。１６時間後、形成した沈殿物を該溶液より取り出した。この沈殿物を５０ｍｌのアセトン中で攪拌し、室温で５週間静置させ、溶液を再び取り出した。該溶液を合わせ、濃縮し、５０ｍｌのtert－ブチル－メチルエーテルに溶かした。該混合物を室温で５週間静置させ、ついで沈殿物を取り出した。該沈殿物をtert－ブチルメチルエーテルで３回洗浄し、乾燥キャビネット中、減圧下で乾燥させた。収量：９．０ｇ（理論値の５１％）

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝０．９１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１８２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７６】
実施例３０Ａ
４－ブロモ－２－フルオロ－１－ビニルベンゼン
【化５２】


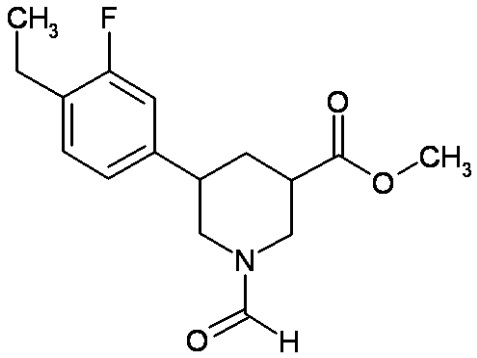
【０２７７】
１０.０ｇ（４９.３ミリモル）の４－ブロモ－２－フルオロベンズアルデヒドを４０ｍｌのジクロロメタンに溶かし、９.６ｍｌ（９.７ｇ、６４.０ミリモル）の１,８－ジアザビシクロ［５.４.０］ウンデカ－７－エンおよび１９.４ｇ（５４.２ミリモル）のメチルトリフェニルホスホニウムブロミドと混合し、室温にて３時間攪拌した。該反応混合物をシリカゲル（溶出液： ジクロロメタン）上で精製した。生成物フラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥させた。収量：４.５ｇ（理論値の４１％）
ＧＣ－ＭＳ（方法１Ｆ）：R_t＝２.９５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７８】
実施例３１Ａ
メチル５－（３－フルオロ－４－ビニルフェニル）ニコチネート
【化５３】


【０２７９】
２.５ｇ（１１.２ミリモル）の４－ブロモ－２－フルオロ－１－ビニルベンゼンを一般的方法１Ａに従って３.２ｇ（１４.５ミリモル）の［５－（メトキシカルボニル）ピリジン－３－イル］ボロン酸塩酸塩と反応させた。１.７０ｇ（１２.３ミリモル）の炭酸カリウムを付加的に添加することで、その塩酸塩の放出がなされた。
収量：１.９ｇ（理論値の６１％）
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１.２７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２８０】
実施例３２Ａ
メチル５－（４－エチル－３－フルオロフェニル）－１－ホルミルピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化５４】



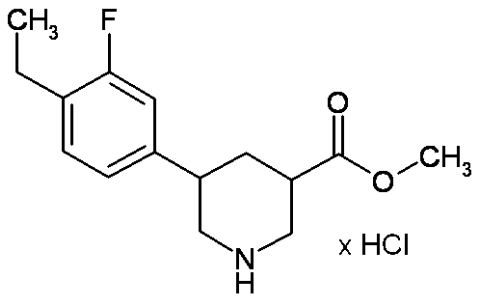
【０２８１】

１．９ｇ（７．５ミリモル）のメチル５－（３－フルオロ－４－ビニルフェニル）ニコチネートを一般的方法７Ａに従って変換した。収量：１．６ｇ（理論値の７２％）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：Ｒ$_t$＝１．００分および１．０２分（シス／トランス異性体）；
ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２９５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２８２】

実施例３３Ａ
メチル５－（４－エチル－３－フルオロフェニル）ピペリジン－３－カルボキシレート塩酸塩［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化５５】



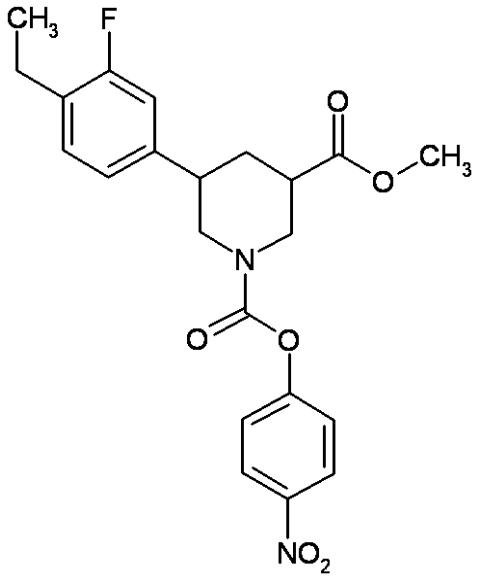
【０２８３】

１．６ｇ（５．３ミリモル）のメチル５－（４－エチル－３－フルオロフェニル）－１－ホルミルピペリジン－３－カルボキシレートを１０ｍｌのメタノールに移し、１ｍｌの水および０．５ｍｌの濃塩酸と一緒に３時間加熱還流した。該反応混合物を減圧下で濃縮し、乾燥させた。収量：１．５ｇ（理論値の６３％；純度６８％）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：Ｒ$_t$＝０．７１分および０．７４分（シス／トランス異性体）；
ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２６６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２８４】

実施例３４Ａ
３－メチル １－（４－ニトロフェニル） ５－（４－エチル－３－フルオロフェニル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化５６】



【０２８５】

一般的方法３Ａに従って、１．５ｇ（４．８ミリモル）のメチル５－（４－エチル－３－フルオロフェニル）ピペリジン－３－カルボキシレートおよび１．３ｇ（６．３ミリモル）の４－ニトロフェニルクロロホルメートを反応させた。収量：２．１ｇ（理論値の９２％）

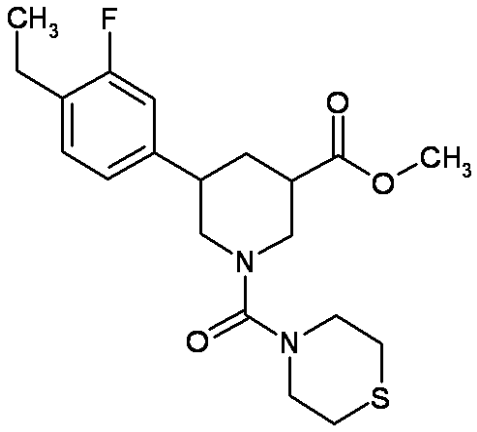
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．３０分および１．３２分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２８６】

実施例３５Ａ

メチル５－（４－エチル－３－フルオロフェニル）－１－（チオモルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化５７】



【０２８７】

一般的方法５Ａに従って、２．２ｇ（５．０ミリモル）の３－メチル１－（４－ニトロフェニル）５－（４－エチル－３－フルオロフェニル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレートおよび２．８ｍｌ（３．１ｇ、３０．０ミリモル）のチオモルホリンを反応させた。収量：１．２ｇ（理論値の５７％）

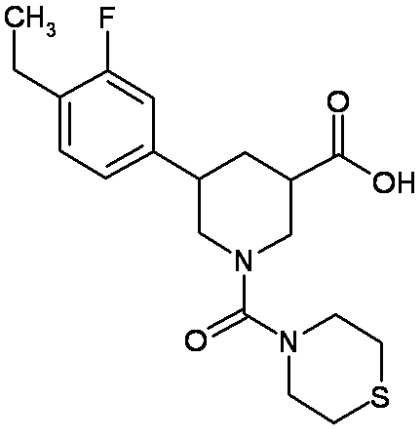
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．１７分および１．２０分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３９５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２８８】

実施例３６Ａ

５－（４－エチル－３－フルオロフェニル）－１－（チオモルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－カルボン酸［ラセミ性シス異性体混合物］

【化５８】



【０２８９】

一般的方法４Ａに従って、１．２ｇ（３．０ミリモル）のメチル５－（４－エチル－３－フルオロフェニル）－１－（チオモルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－カルボキシレートを３．４ｇ（３０．４ミリモル）のカリウムtert－ブトキシドと反応させた。収量：５９９ｍｇ（理論値の５０％）

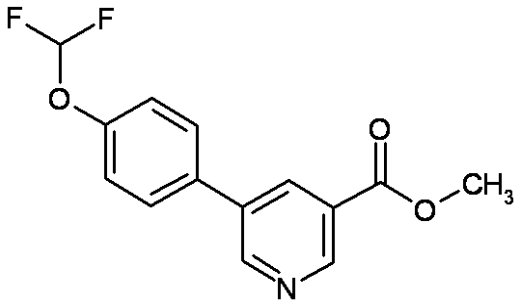
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．０５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２９０】

実施例３７Ａ

メチル５－［４－（ジフルオロメトキシ）フェニル］ニコチネート

【化５９】



【０２９１】

１０．０ｇ（４４．８ミリモル）の４－（ジフルオロメトキシ）ブロモベンゼンを、一般的方法１Ａに従って、１４．６ｇ（６７．３ミリモル）の［５－（メトキシカルボニル）ピリジン－３－イル］ボロン酸塩酸塩と反応させた。６．８０ｇ（４９．３ミリモル）の炭酸カリウムを付加的に添加することでその塩酸塩の放出がなされた。収量：８．６ｇ（理論値の６７％）

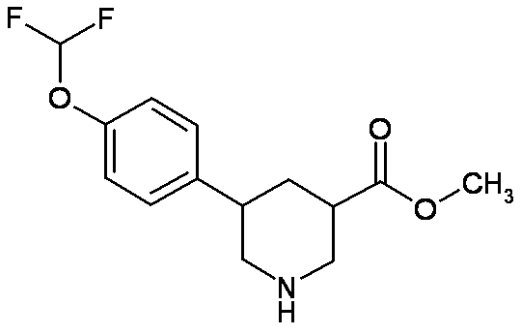
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１．１５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２８０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２９２】

実施例３８Ａ

メチル５－［４－（ジフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化６０】



【０２９３】

８.６ｇ（３０.９ミリモル）のメチル５－［４－（ジフルオロメトキシ）フェニル］ニコチネートの濃酢酸（１１２ｍｌ）中溶液を８４１ｍｇのパラジウム／炭素（１０％パラジウム）および１.１２ｇの酸化白金（ＩＶ）と混合した。この操作に続いて、水素雰囲気下、標準圧で２４時間水素化を行った。該反応溶液を減圧下で濃縮した。残渣を水に移し、１Ｎ塩酸で酸性（ｐＨ＝１）にし、ジエチルエーテルで抽出し、ついで炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で塩基性（ｐＨ＞１０）にし、酢酸エチルで繰り返し抽出した。合わせた濾液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：６.６ｇ（理論値の７４％）

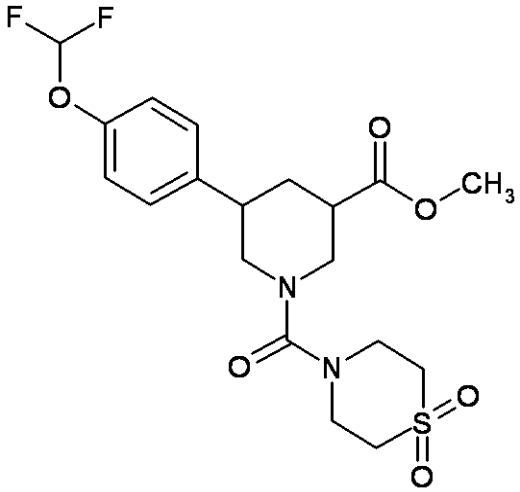
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝０.６５分および０.６６分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２８６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２９４】

実施例３９Ａ

メチル ５－［４－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－１－［（１.１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）カルボニル］ピペリジン－３－カルボキシレート［シス／トランス異性体の混合物］

【化６１】



【０２９５】

２.２ｇ（７.７ミリモル）のメチル５－［４－（ジフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－３－カルボキシレートを１４ｍｌのＮ－メチル－２－ピロリドンに溶かし、４.０ｍｌ（３.０ｇ、２３.０ミリモル）のＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンおよび３.５ｇ（１１.５ミリモル）の４－ニトロフェニル チオモルホリン－４－カルボキシレート１,１－ジオキシドと混合した。該反応混合物をマイクロ波にて１８０℃で７分間変換させた。その後で、水および酢酸エチルを添加し、水相を取り出し、酢酸エチルで繰り返して抽出した。合わせた有機抽出液を水および塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルに移し、濾過し、濾液を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：２.０ｇ（理論値の５１％）

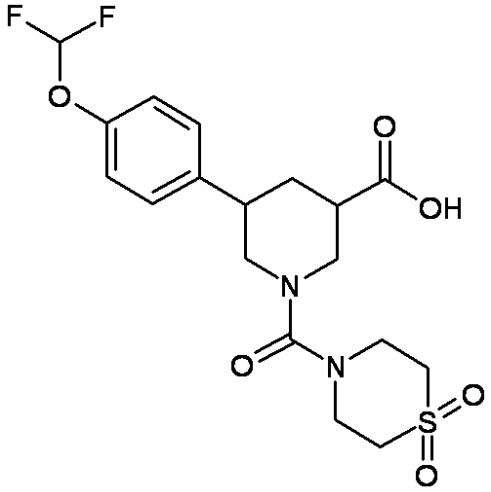
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝０.９２分および０.９４分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２９６】

実施例４０Ａ

５－［４－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－１－［（１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）カルボニル］ピペリジン－３－カルボン酸［ラセミ性シス異性体の混合物］

【化６２】



【０２９７】

一般的方法４Ａに従って、２.７ｇ（６.１ミリモル）のメチル５－［４－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－１－［（１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）カルボニル］ピペリジン－３－カルボキシレートを６.９ｇ（６１.３ミリモル）のカリウムtert－ブトキシドと反応させた。収量：２.１ｇ（理論値の７７％）

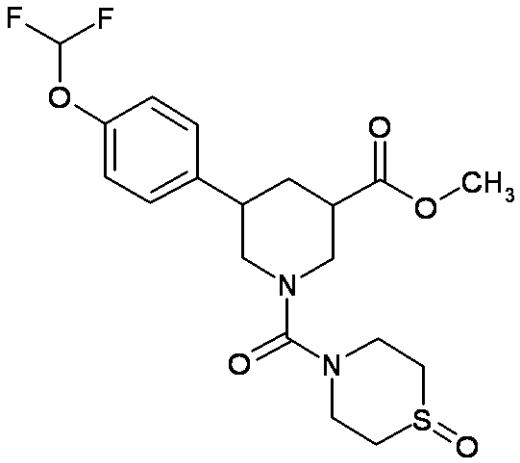
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝０.８２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２９８】

実施例４１Ａ

メチル５－［４－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－１－［（１－オキシドチオモルホリン－４－イル）カルボニル］ピペリジン－３－カルボキシレート［シス／トランス異性体の混合物］

【化６３】



【０２９９】

２.２ｇ（７.７ミリモル）のメチル５－［４－（ジフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－３－カルボキシレートを１４ｍｌのＮ－メチル－２－ピロリドンに溶かし、４.

０ｍｌ（３．０ｇ、２３．０ミリモル）のN,N－ジイソプロピルエチルアミンおよび３．３ｇ（１１．５ミリモル）の４－ニトロフェニル　チオモルホリン－４－カルボキシレート　１－オキシドと混合した。反応混合物をマイクロ波にて１８０℃で７分間変換させた。その後で、水および酢酸エチルを添加し、水相を取り出し、酢酸エチルで繰り返して抽出した。合わした有機抽出液を水および塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：２．２ｇ（理論値の５９％）

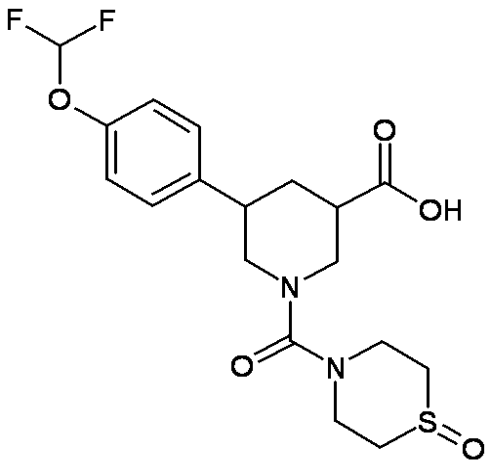
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝０．９０分および０．９２分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３００】

実施例４２Ａ

５－［４－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－１－［（１－オキシドチオモルホリン－４－イル）カルボニル］ピペリジン－３－カルボン酸［ラセミ性シス異性体の混合物］

【化６４】



【０３０１】

一般的方法４Ａに従って、２．７ｇ（６．３ミリモル）のメチル５－［４－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－１－［（１－オキシドチオモルホリン－４－イル）カルボニル］ピペリジン－３－カルボキシレートを７．１ｇ（６３．３ミリモル）のカリウムtert－ブトキシドと反応させた。該反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水に懸濁させ、濃塩酸で酸性にした。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させた。収量：１．１ｇ（理論値の３４％）

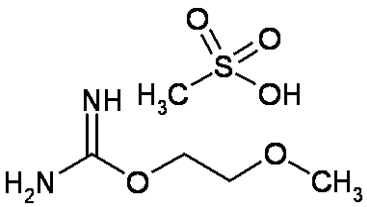
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝０．７５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３０２】

実施例４３Ａ

２－メトキシエチル　イミドカルバメート　メシレート

【化６５】



【０３０３】

７．６１ｇ（１８１ミリモル）のシアナミドのメチルグリコール（１７１ｍｌ）中溶液を室温で滴下して１７．４ｇ（１８１ミリモル）のメタンスルホン酸と混合し、ついで２４時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、該残渣をジエチルエーテルと混合した。その後

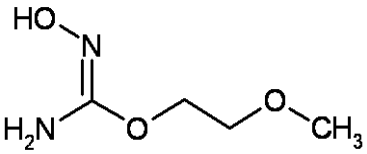
で、該溶液を冷蔵庫中で一夜約１０℃にて静置し、溶媒をデカントし、得られた油状物を高真空下で乾燥させた。収量：３３．８ｇ（理論値の７９％）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ＝８．５６（ｂｒｓ，３Ｈ）、６．７３（ｂｒｓ，１Ｈ）、４．４３－４．３２（ｍ，２Ｈ）、３．６７－３．５６（ｍ，２Ｈ）、３．２９（ｓ，３Ｈ）、２．４４（ｓ，３Ｈ）

【０３０４】

実施例４４Ａ

２－メトキシエチルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメート

【化６６】



【０３０５】

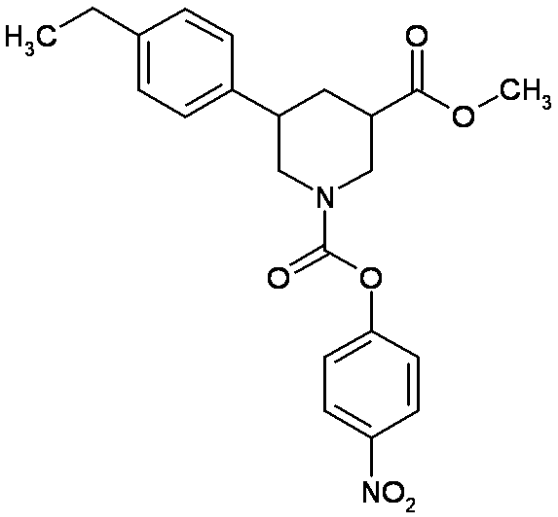
８２７ｍｇ（１１．９ミリモル）の塩化ヒドロキシルアンモニウムのメタノール（７６ｍｌ）中溶液を０℃で１．２９ｇ（２３．８ミリモル）のナトリウムメトキシドと混合した。該混合物を室温まで加温し、ついで２．００ｇ（７．９４ミリモル、純度８５％）の実施例４３Ａからのメシレートを添加した。該混合物を還流下で一夜攪拌し、反応混合物を冷却し、形成した固体を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をエタノールに移し、再び濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をその後でカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール　２０：１）手段により精製した。収量：３４０ｍｇ（理論値の２９％）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ＝８．２１（ｂｒｓ，１Ｈ）、５．３８（ｂｒｓ，２Ｈ）、４．００－３．９４（ｍ，２Ｈ）、３．５４－３．４８（ｍ，２Ｈ）、３．２５（ｓ，３Ｈ）

【０３０６】

実施例４５Ａ

３－メチル１－（４－ニトロフェニル）　５－（４－エチルフェニル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

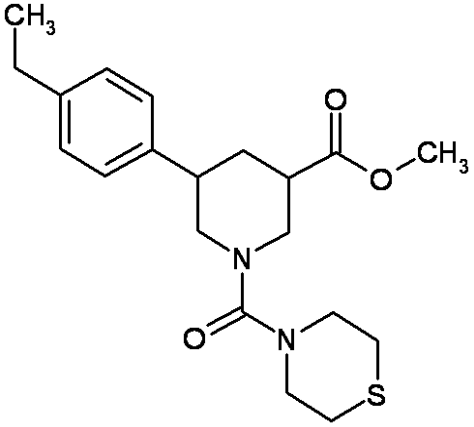
【化６７】



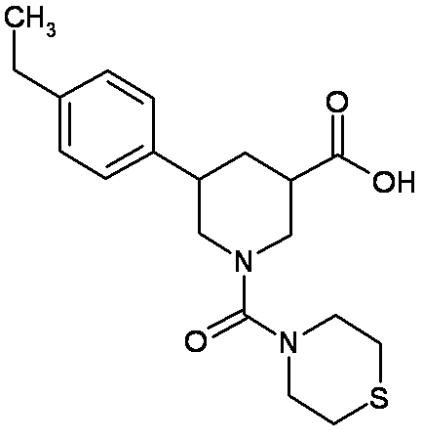
【０３０７】

３．０ｇ（１２．１ミリモル）の実施例１１Ａからの化合物をまず３０ｍｌのジクロロメタンに充填し、０℃に冷却し、３．４ｍｌ（２．４ｇ、１２．１ミリモル）のトリエチルアミンおよび２．４ｇ（１２．１ミリモル）の４－ニトロフェニルクロロホルメートと混合した。反応混合物を室温にまでゆっくりと加温させ、室温で１６時間攪拌した。該混合物を

水で数回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（溶出液　ジクロロメタン→ジクロロメタン／メタノール　１００：２）に付して精製した。収量：４．７ｇ（理論値の８３％）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．３０分および１．３２分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０３０８】
実施例４６Ａ
メチル５－（４－エチルフェニル）－１－（チオモルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］
【化６８】

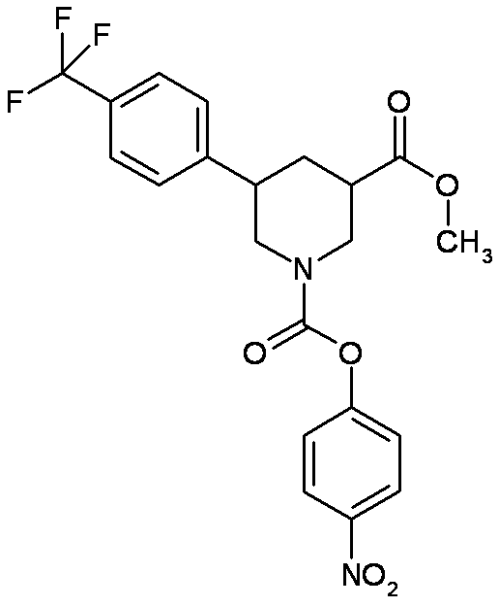


【０３０９】
５．００ｇ（１２．１ミリモル）の実施例４５Ａからの化合物、３．５７ｇ（３６．４ミリモル）のチオモルホリンおよび５．０３ｇ（３６．４ミリモル）の炭酸カリウムを７６ｍｌのＤＭＦに加え、シングルモードマイクロ波（Emrys Optimizer）にて５回に分けて１５０℃で１．５時間加熱した。後処理に、該反応溶液を合わせ、濾過し、残渣を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：３．０７ｇ（理論値の６７％）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．１６および１．１８分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３７７［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０３１０】
実施例４７Ａ
５－（４－エチルフェニル）－１－（チオモルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－カルボン酸［ラセミ性シス異性体］
【化６９】



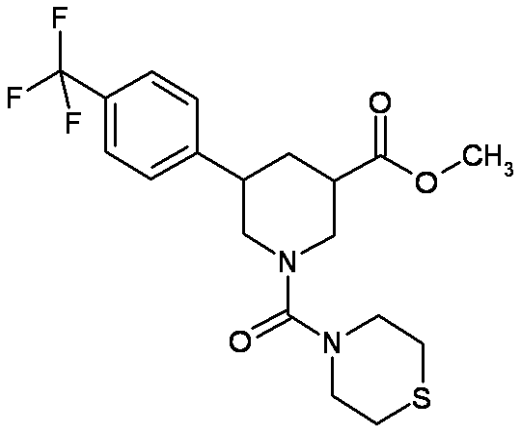
【０３１１】
一般的方法４Ａに従って、３．００ｇ（７．９７ミリモル）の実施例４６Ａからの化合物および８．９４ｇ（７９．７ミリモル）のカリウムtert－ブトキシドを反応させた。該反応

は選択的にシス異性体を誘導した。収量：２．７４ｇ（理論値の９３％）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．０４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３６３［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０３１２】
実施例４８Ａ
３－メチル１－（４－ニトロフェニル）５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］
【化７０】



【０３１３】
２０．０ｇ（６９．６ミリモル）の実施例２Ａからの化合物を１．０リットルのジクロロメタンに溶かし、０℃で１４．１ｇ（１３９ミリモル）のトリエチルアミンと混合した。その後で、１４．０ｇ（６９．６ミリモル）の４－ニトロフェニルクロロカルボナートを滴下した。該反応混合物を０℃で２時間、ついで室温で１６時間攪拌した。後処理に、該混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この操作により、３１．３ｇの粗生成物を得、それをさらなる精製工程に付すことなく反応させた。
ＬＣ－ＭＳ（方法３Ｂ）：R_t＝２．４４分および２．４８分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０３１４】
実施例４９Ａ
メチル１－（チオモルホリン－４－イルカルボニル）－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化７１】



【０３１５】

１０.０ｇ（２２.１ミリモル）の実施例４８Ａからの化合物、６.８４ｇ（６６.３ミリモル）のチオモルホリンおよび９.１７ｇ（６６.３ミリモル）の炭酸カリウムを１５０ｍｌのＤＭＦに加え、シングルモードマイクロ波（Emrys Optimizer）にて１０回に分けて１５０℃で１時間加熱した。後処理に、該反応溶液を合わせて濾過し、残渣を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：５.１６ｇ（理論値の５５％）

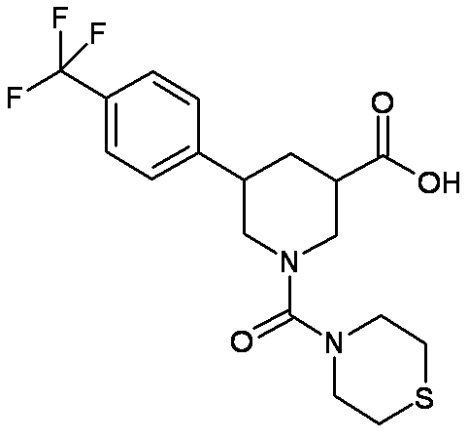
ＬＣ－ＭＳ（方法５Ｂ）：R_t＝１.１３および１.１６分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３１６】

実施例５０Ａ

１－（チオモルホリン－４－イルカルボニル）－５－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－３－カルボン酸［ラセミ性シス異性体］

【化７２】



【０３１７】

一般的方法４Ａに従って、５.１６ｇ（１２.４ミリモル）の実施例４９Ａからの化合物および１３.９ｇ（１２４ミリモル）のカリウムtert－ブトキシドを反応させた。該反応は選択的にシス異性体を誘導した。収量：４.９０ｇ（理論値の９８％）

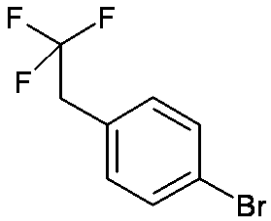
ＬＣ－ＭＳ（方法５Ｂ）：R_t＝１.０４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４０３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３１８】

実施例５１Ａ

１－ブロモ－４－（２,２,２－トリフルオロエチル）ベンゼン

【化７３】



【０３１９】

２５.０ｇ（１００ミリモル）の臭化４－ブロモベンジルの１－メチル－２－ピロリドン（１２１ｍｌ）中溶液を、室温で４.９５ｇ（２６.０ミリモル）のヨウ化銅（Ｉ）および３７.５ｇ（１９５ミリモル）のメチル２,２－ジフルオロ－２－（フルオロスルホニル）アセテートと混合した。該混合物を８０℃に加熱し、一夜攪拌した。該反応溶液を水に加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。該有機相を真空下で濾過し、濃縮させた後、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、シクロヘキサン／酢酸エチル　２０：１）の手段により精製した。収量：１６.１ｇ（理論値の６７％）

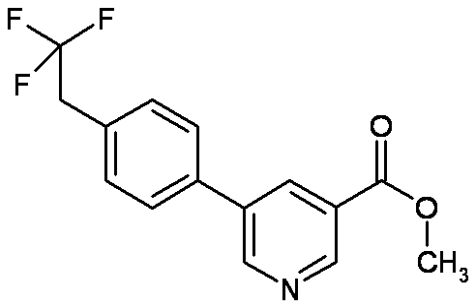
ＧＣ－ＭＳ（方法１Ｆ）：R_t＝２.６６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２４０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３２０】

実施例５２Ａ

メチル５－［４－（２,２,２－トリフルオロエチル）フェニル］ニコチネート

【化７４】



【０３２１】

８.００ｇ（３３.５ミリモル）の実施例５１Ａからの化合物のトルエン（３０４ｍｌ）中溶液を、アルゴン下、室温で、エタノール（１００ｍｌ）中の１０.９ｇ（５０.２ミリモル）の実施例２９Ａからの化合物および５.１０ｇ（３６.８ミリモル）の炭酸カリウムと混合した。１０分間攪拌した後、３.８７ｇ（３.３５ミリモル）のテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムを、ついで水（６４ｍｌ）中の５.８３ｇ（１００ミリモル）のフッ化カリウムを添加した。該混合物を還流下で８時間攪拌し、該反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。該反応溶液を水中で洗浄し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール　１００：１→８０：１）に付して精製した。収量：９.２０ｇ（理論値の６９％、純度７５％）

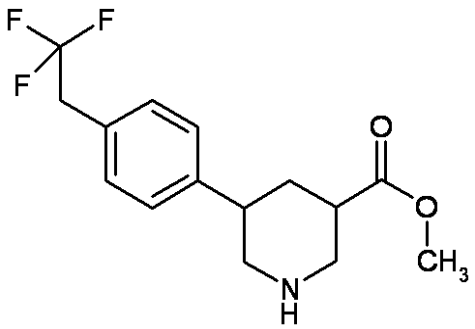
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.０６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３２２】

実施例５３Ａ

メチル５－［４－（２,２,２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化７５】



【０３２３】

９．２０ｇ（２３．４ミリモル、純度７５％）の実施例５２Ａからの化合物の濃酢酸（１９２ｍｌ）中溶液を、１．９４ｇのパラジウム／炭素（１０％パラジウム）および２．２３ｇの酸化白金（ＩＶ）と混合した。これをつづいて水素雰囲気下の標準圧で６時間水素化し、ついでさらに別の１．００ｇのパラジウム／炭素（１０％パラジウム）および２．００ｇの酸化白金（ＩＶ）を加え、水素雰囲気下で標準圧にて一夜水素化した。その後で、さらに１．００ｇのパラジウム／炭素（１０％パラジウム）および３．００ｇの酸化白金（ＩＶ）を添加し、水素雰囲気下で標準圧にてさらに２４時間水素添加を行った。該反応溶液をセライトを介して濾過し、フィルター残渣をメタノール／水で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンに移し、ついで１Ｎ炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：６．６４ｇ（理論値の８５％、純度９０％）

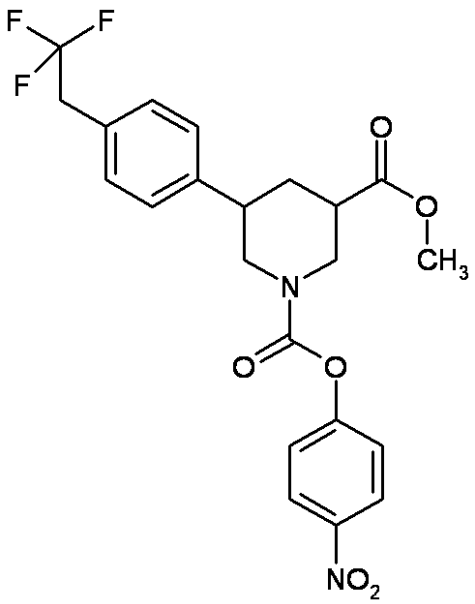
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝０．８３および０．８４分［シス／トランス異性体］；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３０２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３２４】

実施例５４Ａ

３－メチル１－（４－ニトロフェニル）５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化７６】



【０３２５】

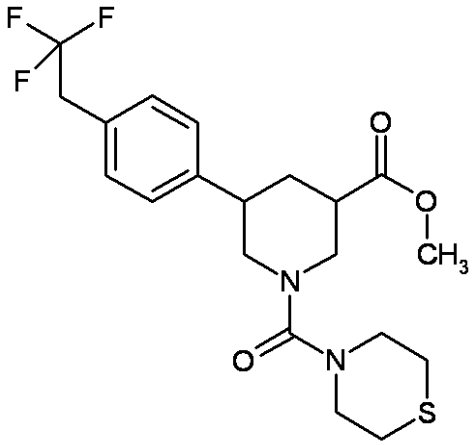
６．６２ｇ（１９．８ミリモル、純度９０％）の実施例５３Ａからの化合物のジクロロメタン（２１１ｍｌ）中溶液を９．６５ｍｌ（７．００ｇ、６９．２ミリモル）のトリエチルアミンと混合し、ついで０℃で３．９９ｇ（１９．８ミリモル）の４－ニトロフェニルクロ

ロホルメートと混合した。該混合物を室温にまで加温し、１時間攪拌した。該反応溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および水で洗浄し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：１０．３ｇ（理論値の９１％、純度８１％）
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１．４０および１．４２分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４６７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３２６】

実施例５５Ａ
メチル１－（チオモルホリン－４－イルカルボニル）－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化７７】



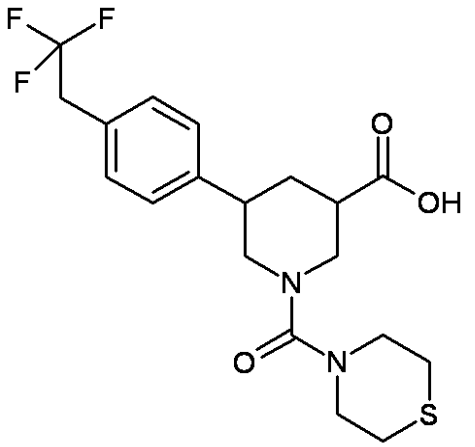
【０３２７】

１０．３ｇ（１７．９ミリモル、純度８１％）の実施例５４Ａからの化合物の１－メチル－２－ピロリドン（６５ｍｌ）中溶液を、１２．６ｍｌ（１３．７ｇ、１３２ミリモル）のチオモルホリンおよび１１．５ｍｌ（８．５６ｇ、６６．２ミリモル）のＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンと混合し、ついでシングルモードマイクロ波（Emrys Optimizer）にて５回に分けて１５０℃で１時間加熱した。後処理に、該反応溶液を合わせ、分取性ＨＰＬＣの手段により直接精製した。収量：５．６３ｇ（理論値の７１％）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．１３および１．１６分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３２８】

実施例５６Ａ
１－（チオモルホリン－４－イルカルボニル）－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボン酸［ラセミ性シス異性体］

【化７８】



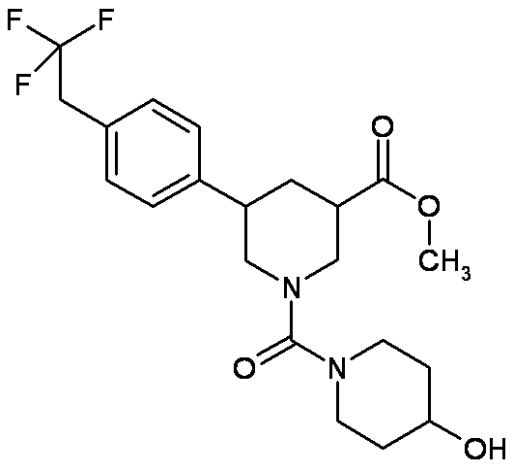
【０３２９】

２．９７ｇ（６．９０ミリモル）の実施例５５Ａからの化合物のメタノール（８３ｍｌ）中溶液に、室温にて、７．７４ｇ（６９．０ミリモル）のカリウムtert－ブトキシドを添加した。該混合物を６０℃で一夜攪拌した。後処理に、メタノールを減圧下で除去し、残渣を水と混合し、１Ｎ塩酸水溶液で酸性（ｐＨ＝１）にした。該混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：２．６１ｇ（理論値の７６％、純度８４％）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．０２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３３０】

実施例５７Ａ
メチル１－［（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）カルボニル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化７９】



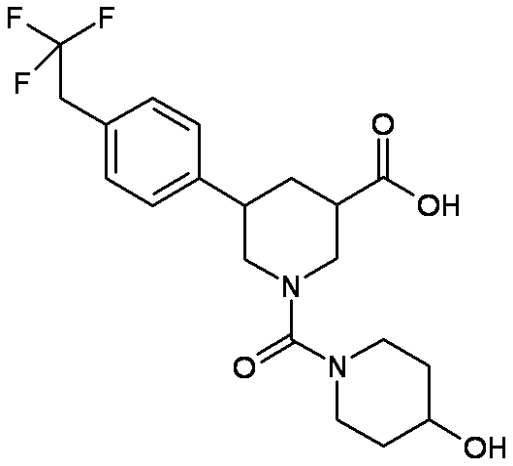
【０３３１】

１．２０ｇ（２．５７ミリモル）の実施例５４Ａからの化合物、７８１ｍｇ（７．７２ミリモル）の４－ヒドロキシピペリジンおよび５３３ｍｇ（３．８６ミリモル）の炭酸カリウムを１４ｍｌのＤＭＦに加え、シングルモードマイクロ波（Emrys Optimizer）にて１５０℃で４５分間加熱した。後処理に、該反応溶液を合わせて濾過し、残渣を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：７３３ｍｇ（理論値の６６％）
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１．０８および１．１０分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３３２】

実施例５８Ａ
１－［（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）カルボニル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボン酸［ラセミ性シス異性体］

【化８０】



【０３３３】

７３３ｍｇ（１.７１ミリモル）の実施例５７Ａからの化合物のメタノール（３２ｍｌ）中溶液に、室温にて、１.９２ｇ（１７.１ミリモル）のカリウムtert－ブトキシドを添加した。該混合物を６０℃で５時間攪拌した。後処理に、該メタノールを減圧下で除去し、残渣を水と混合し、１Ｎ塩酸水溶液で酸性（ｐＨ＝１）にした。該混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：７３５ｍｇ（理論値の９９％）

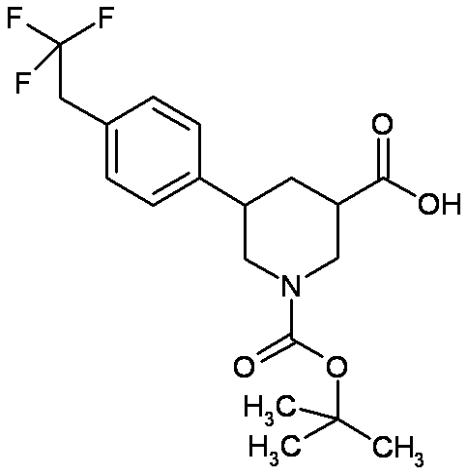
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝０.９７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３３４】

実施例５９Ａ

１－（tert－ブトキシカルボニル）－５－［４－（２,２,２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボン酸［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

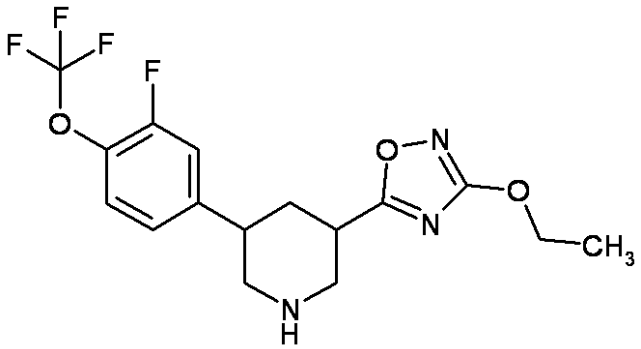
【化８１】



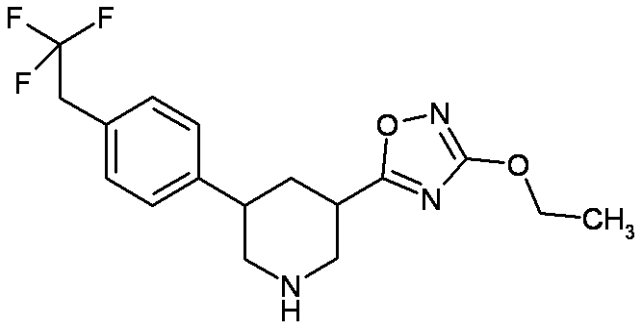
【０３３５】

ジクロロメタン（５６ｍｌ）中の１.５０ｇ（３.７１ミリモル、純度７５％）の実施例５３Ａからの化合物を、室温で、０.５２ｍｌ（３７５ｍｇ、３.７１ミリモル）のトリエチルアミンおよび８０９ｍｇ（３.７１ミリモル）のジ－tert－ブチルジカルボネートと混合し、３０分間攪拌した。その後で、該反応混合物を水および塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。こうして得られた中間体（１.９８ｇ、純度８５％）をメタノール（３０ｍｌ）に移し、室温で５.３５ｇ（４７.７ミリモル）のカリウムtert－ブトキシドと混合して一夜攪拌した。後処理に、メタノールを減圧下で除去し、残渣を水と混合し、１Ｎ塩酸水溶液で酸性（ｐＨ＝１）

にした。該混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：１．５４ｇ（理論値の７５％、純度７５％、２：１　シス／トランス異性体の混合物）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．１０および１．１２分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３８８［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０３３６】
実施例６０Ａ
３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン［ラセミ性シス異性体の混合物］
【化８２】

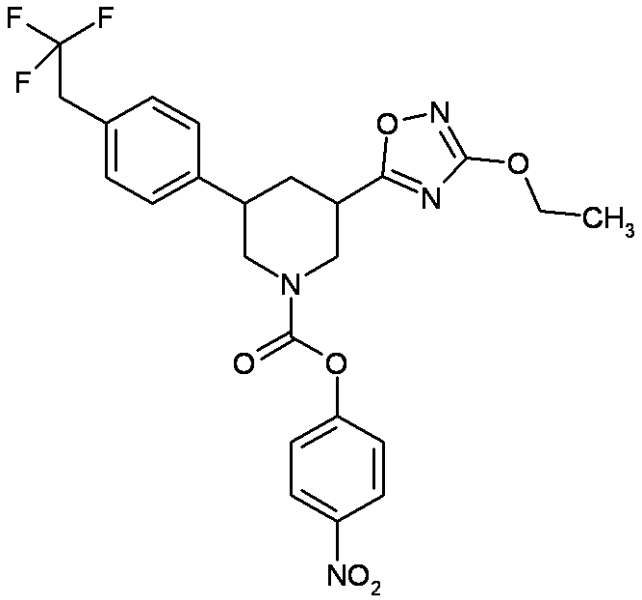


【０３３７】
３８７ｍｇ（０．５０ミリモル）のtert－ブチル３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレートをまず３０ｍｌのジクロロメタンに充填し、０．３８ｍｌ（５６７ｍｇ、４．９７ミリモル）のトリフルオロ酢酸と混合した。該反応混合物を室温で１６時間攪拌し、同量のトリフルオロ酢酸と混合し、室温でさらに３．５時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルに移し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で２回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：１９５ｍｇ（理論値の９６％）
ＬＣ－ＭＳ（方法５Ｂ）：R_t＝１．７２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３７６［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０３３８】
実施例６１Ａ
３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン［ラセミ性シス異性体］
【化８３】



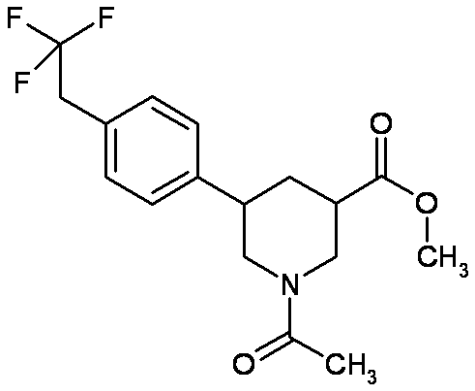
【０３３９】
１２３ｍｇ（０．２７１ミリモル）の実施例１１６からの化合物の８．６ｍｌのジクロロメタン中溶液に、室温で、０．２９ｍｌ（４３２ｍｇ、３．８０ミリモル）のトリフルオロ酢酸を添加し、ついで該混合物を一夜攪拌した。該反応溶液をジクロロメタンで希釈し、１Ｎ炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、ついで有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾

過し、溶媒を減圧下で除去した後、１０１ｍｇの標的化合物を得、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝０.８１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０３４０】
実施例６２Ａ
４－ニトロフェニル３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（２,２,２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート［ラセミ性シス異性体］
【化８４】



【０３４１】
５２ｍｇ（０.１４ミリモル）の実施例６１Ａからの化合物のジクロロメタン（１.６ｍｌ）中溶液を０.０７ｍｌ（４９.７ｍｇ、０.４９ミリモル）のトリエチルアミンと混合し、ついで０℃で、２８ｍｇ（０.１４ミリモル）の４－ニトロフェニルクロロホルメートを添加した。該混合物を０℃で２時間攪拌し、ついで室温に加温し、１時間攪拌した。該反応溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および水で洗浄し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：７５.８ｍｇ（理論値の９５％）
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１.４８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０３４２】
実施例６３Ａ
メチル１－アセチル－５－［４－（２,２,２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化８５】



【０３４３】

７．００ｇ（２３．４ミリモル）の実施例６２Ａからの化合物の濃酢酸（１５０ｍｌ）中溶液を３．００ｇのパラジウム／炭素（１０％パラジウム）および５．５０ｇの酸化白金（ＩＶ）と混合し、ついで水素雰囲気下、標準圧で変換が終了するまで水素添加を行った。該反応溶液をセライトを介して濾過し、フィルター残渣をメタノール／水で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残渣（１０．５ｇ）をジクロロメタン（３１５ｍｌ）に移し、ついで１８．２ｍｌ（１３．２ｇ、１３１ミリモル）のトリエチルアミンと混合し、ついで０℃で５．８６ｇ（２９．１ミリモル）の４－ニトロフェニルクロロホルメートと混合した。該混合物を０℃で２時間攪拌し、ついで室温に加温し、一夜攪拌した。該反応溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および水で洗浄し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取性ＨＰＬＣ手段により精製し、表記化合物を副生成物として得た。収量：１．３２ｇ（理論値の１４％、純度８５％）

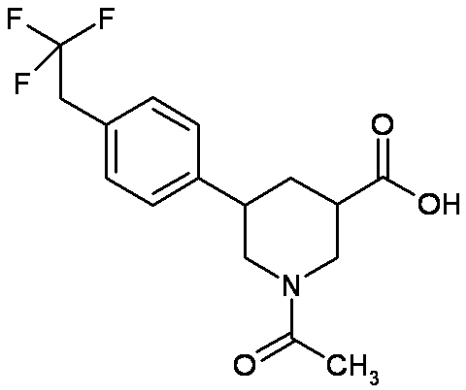
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１．１１および１．１３分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３４４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３４４】

実施例６４Ａ

１－アセチル－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボン酸［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化８６】

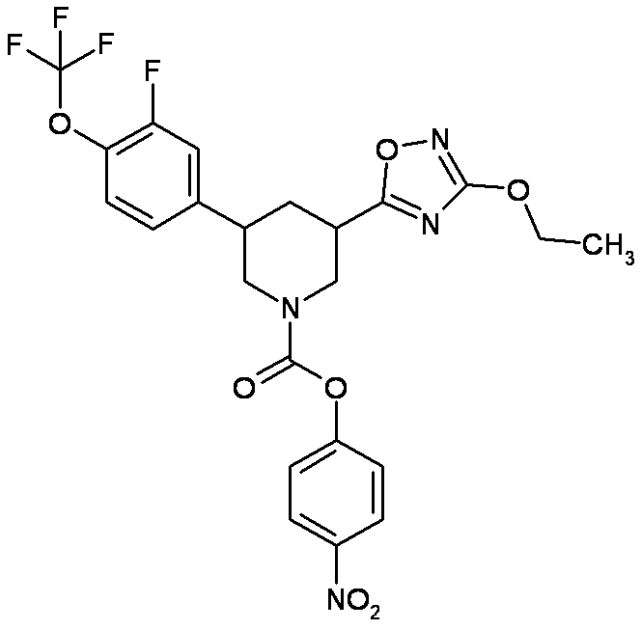


【０３４５】

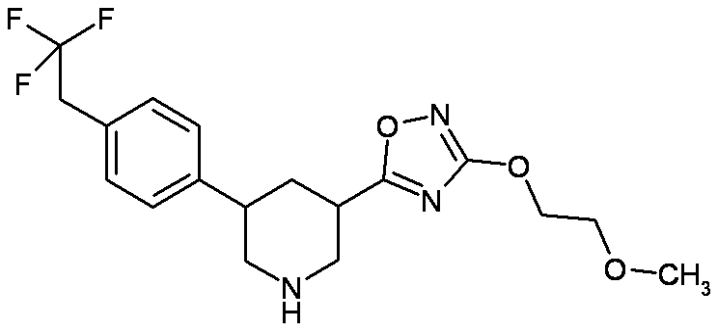
１．３２ｇ（３．２７ミリモル）の実施例６３Ａからの化合物のメタノール（７３ｍｌ）中溶液に、室温で、３．６７ｇ（３２．７ミリモル）のカリウムtert－ブトキシドを添加した。該混合物を６０℃で一夜攪拌した。後処理に、メタノールを減圧下で除去し、残渣を水と混合し、１Ｎ塩酸水溶液で酸性（ｐＨ＝１）にした。該混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：１．１９ｇ（理論値の９９％）

ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１．００分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３３０［

M＋H］＋
【０３４６】
実施例６５Ａ
４－ニトロフェニル３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレート［ラセミ性シス異性体の混合物］
【化８７】



【０３４７】
１９５ｍｇ（０．４８ミリモル）の３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジンをまず４．５ｍｌのジクロロメタンに充填し、０℃に冷却し、０．２７ｍｌ（１９３ｍｇ、１．９１ミリモル）のトリエチルアミンおよび９６ｍｇ（０．４８ミリモル）の４－ニトロフェニルクロロホルメートと混合した。該反応混合物を室温で１時間攪拌し、水と混合し、有機相を取り出した。該有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：２９０ｍｇ（理論値の９４％）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．３５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４１［Ｍ＋Ｈ］＋
【０３４８】
実施例６６Ａ
３－［３－（２－メトキシエトキシ）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン［ラセミ性シス異性体］
【化８８】



【０３４９】
エタノール（１．４ｍｌ）中の７３．０ｍｇ（０．１７１ミリモル）の実施例１１７から

の化合物を６Ｎ塩化水素水溶液と混合し、ついで８０℃で一夜攪拌した。該反応溶液を酢酸エチルで希釈し、ついで炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：３１．５ｍｇ（理論値の４６％）

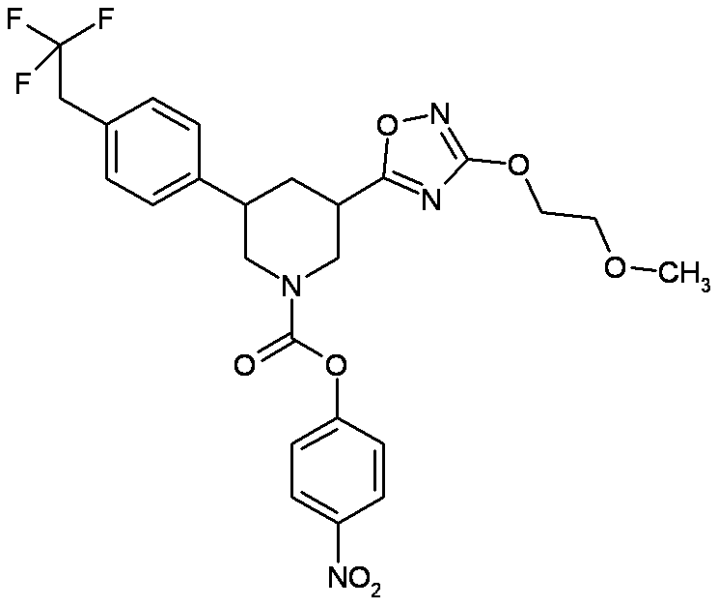
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝０．７９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３８６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３５０】

実施例６７Ａ

４－ニトロフェニル３－［３－（２－メトキシエトキシ）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート［ラセミ性シス異性体］

【化８９】



【０３５１】

３２ｍｇ（０．０８ミリモル）の実施例６６Ａからの化合物のジクロロメタン（１．０ｍｌ）中溶液を０．０４ｍｌ（２９ｍｇ、０．２９ミリモル）のトリエチルアミンと混合し、ついで０℃で、１７ｍｇ（０．０８ミリモル）の４－ニトロフェニルクロロホルメートを添加した。該混合物を０℃で２時間攪拌し、ついで室温に加温し、１時間攪拌した。反応溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および水で洗浄し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：５０．５ｍｇ（理論値の７９％、純度７０％）

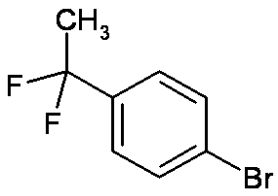
ＬＣ－ＭＳ（方法５Ｂ）：R_t＝２．６４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３５２】

実施例６８Ａ

１－ブロモ－４－（１，１－ジフルオロエチル）ベンゼン

【化９０】



【０３５３】

１０．０ｇ（５０．２ミリモル）の４－ブロモアセトフェノンのテロラヒドロフラン（２

０ｍｌ）中溶液を５０．０ｍｌ（１５１ミリモル、テロラヒドロフラン中５０％）の三フッ化ビス（２－メトキシエチル）アミノ硫黄（Deoxofluor）および３滴のメタノールと混合し、ついで還流下で４日間攪拌した。該反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および氷（１：１）の混合物に注意して滴下し、ついでジエチルエーテルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／ジクロロメタン　３：１）の手段により精製した。収量：８．４６ｇ（理論値の７６％）

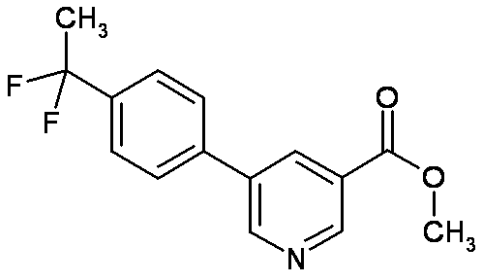
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ＝７．７０（ｄ，２Ｈ）、７．５２（ｄ，２Ｈ）、１．９６（ｔ，３Ｈ）

【０３５４】

実施例６９Ａ

メチル５－［４－（１，１－ジフルオロエチル）フェニル］ニコチネート

【化９１】



２．９８ｇ（１３．３ミリモル）の実施例６８Ａからの化合物のトルエン（２５．０ｍｌ）中溶液を、アルゴン下、室温で、エタノール（８．４ｍｌ）中の３．６２ｇ（１６．７ミリモル）の実施例２９Ａからの化合物および２．０３ｇ（１４．７ミリモル）の炭酸カリウムと混合した。１０分間攪拌した後、１．５４ｇ（１．３４ミリモル）のテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ついで水（５．８ｍｌ）中の２．３３ｇ（４０．０ミリモル）のフッ化カリウムを添加した。混合物を還流下で８時間攪拌し、反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。該反応溶液を水中にて洗浄し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール　１００：１→８０：１）の手段により精製した。収量：２．６２ｇ（理論値の６９％、メチルおよびエチルエステルの４：１混合物）

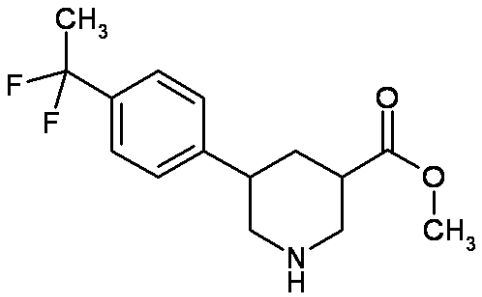
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：Ｒ$_t$＝１．２０分（メチルエステル）および１．２８分（エチルエステル）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２７８［Ｍ＋Ｈ］$^+$（メチルエステル）および２９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（エチルエステル）

【０３５５】

実施例７０Ａ

メチル５－［４－（１，１－ジフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

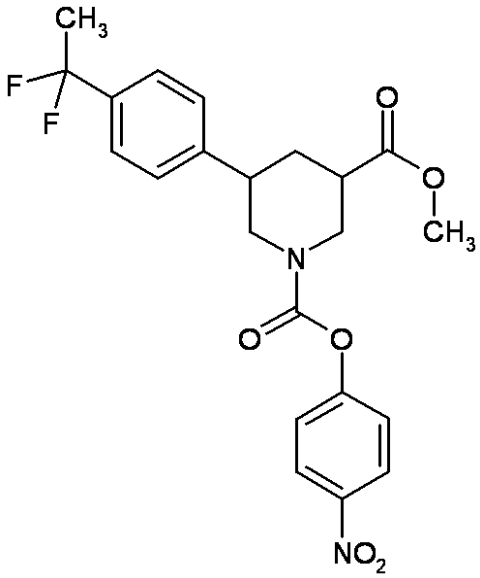
【化９２】



【０３５６】

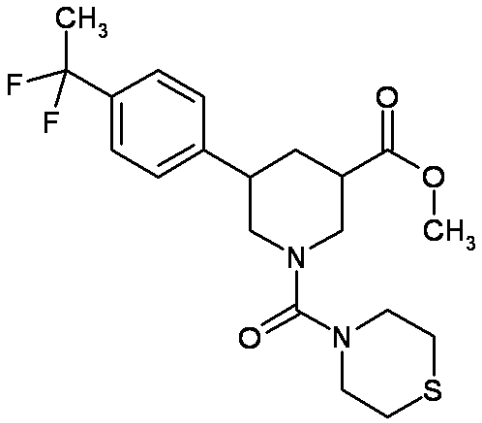
２．３０ｇ（８．３０ミリモル）の実施例６９Ａからの化合物のメタノール（５２ｍｌ）および濃塩酸溶液（６．５ｍｌ）中溶液を１．０５ｇのパラジウム／炭素（１０％パラジウ

ム）および１．９２ｇの酸化白金（ＩＶ）と混合し、ついで水素雰囲気下の標準圧で一夜水素化した。反応溶液をセライトを介して濾過し、フィルター残渣をメタノール／水で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンに移し、ついで１Ｎ炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：２．３０ｇ（理論値の８１％、純度８２％）
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝０．８０分および０．８１分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２８４［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０３５７】
実施例７１Ａ
３－メチル１－（４－ニトロフェニル）５－［４－（１，１－ジフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］
【化９３】



【０３５８】
１．３０ｇ（３．７８ミリモル、純度８２％）の実施例７０Ａからの化合物のジクロロメタン（４４ｍｌ）中溶液を１．８４ｍｌ（１．３４ｇ、１３．２ミリモル）のトリエチルアミンと混合し、ついで０℃で、７６２ｍｇ（３．７８ミリモル）の４－ニトロフェニルクロロホルメートと混合した。該混合物を室温に加温し、２日間攪拌した。該反応溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および水で洗浄し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：１．９３ｇ（理論値の９２％、純度８１％、メチルおよびエチルエステルの２：１混合物）
ＬＣ－ＭＳ（方法５Ｂ）：R_t＝２．５８分および２．６１分（メチルエステル、シス／トランス異性体）および２．６８分および２．７０分（エチルエステル、シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２７８［Ｍ＋Ｈ］$^+$（メチルエステル）および２９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（エチルエステル）
【０３５９】
実施例７２Ａ
メチル５－［４－（１，１－ジフルオロエチル）フェニル］－１－（チオモルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化９４】



【０３６０】

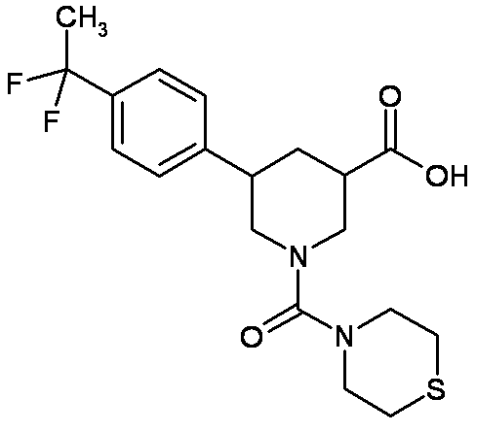
１．９４ｇ（３．５０ミリモル、純度８１％）の実施例７１Ａからの化合物の１－メチル－２－ピロリドン（１８ｍｌ）中溶液を１．９９ｍｌ（２．１７ｇ、２１．０ミリモル）のチオモルホリンおよび１．８３ｍｌ（１．３６ｇ、１０．５ミリモル）のＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンと混合し、ついでシングルモードマイクロ波（Emrys Optimizer）にて３回に分けて１５０℃で４５分間加熱した。後処理に、該反応溶液を合わせ、分取性ＨＰＬＣの手段により直接精製した。収量：５３０ｍｇ（理論値の３４％）
ＬＣ－ＭＳ（方法５Ｂ）：R_t＝２．２８分および２．３５分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３６１】

実施例７３Ａ

５－［４－（１,１－ジフルオロエチル）フェニル］－１－（チオモルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－カルボン酸［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化９５】



【０３６２】

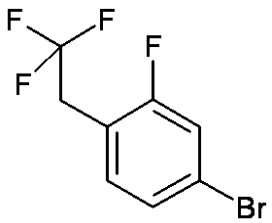
５２８ｍｇ（１．２８ミリモル）の実施例７２Ａからの化合物の１５ｍｌのメタノール中溶液に、室温で、１．４４ｇ（１２．８ミリモル）のカリウムtert－ブトキシドを添加した。該混合物を６０℃で一夜攪拌した。後処理に、メタノールを減圧下で除去し、残渣を水と混合し、１Ｎ塩酸水溶液で酸性（ｐＨ＝１）にした。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：４７１ｍｇ（理論値の９１％、２：１　シス／トランス異性体の混合物）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝０．９９および１．０１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３６３】

実施例７４Ａ

４－ブロモ－２－フルオロ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゼン

【化９６】



【０３６４】

１０．４ｇ（３８．８ミリモル）の４－ブロモ－２－フルオロベンジルブロミドの１－メチル－２－ピロリドン（４７ｍｌ）中溶液を、室温で、１．９２ｇ（１０．１ミリモル）のヨウ化銅（Ｉ）および１４．５ｇ（７５．７ミリモル）のメチル２，２－ジフルオロ－２－（フルオロスルホニル）アセテートと混合した。該混合物を８０℃に加熱し、ついで一夜撹拌した。該反応溶液を水に加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過し、有機相を減圧下で濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、シクロヘキサン／酢酸エチル　１５：１）の手段により精製した。収量：７．８０ｇ（理論値の６６％）

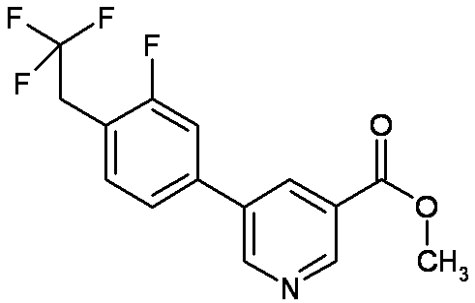
ＧＣ－ＭＳ（方法１Ｆ）：R_t＝２．４２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３６５】

実施例７５Ａ

メチル５－［３－フルオロ－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ニコチネート

【化９７】



【０３６６】

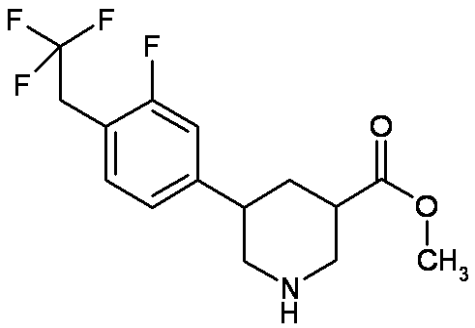
６．７８ｇ（２３．７ミリモル、純度９０％）の実施例７４Ａからの化合物のトルエン（３３９ｍｌ）中溶液を、アルゴン下、室温でエタノール（１１２ｍｌ）中の７．７４ｇ（３５．６ミリモル）の実施例２９Ａからの化合物および３．６１ｇ（２６．１ミリモル）の炭酸カリウムと混合した。１０分間撹拌した後、２．７４ｇ（２．３７ミリモル）のテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムを、ついで水（７１ｍｌ）中の４．１４ｇ（７１．２ミリモル）のフッ化カリウムを添加した。該混合物を還流下で８時間撹拌し、反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。反応溶液を水中に希釈し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン、ジクロロメタン／メタノール　１５０：１→１００：１）の手段により精製した。生成物のフラクションを減圧下で濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルと一緒に撹拌することで精製した。収量：６．００ｇ（理論値の５０％、純度６２％）

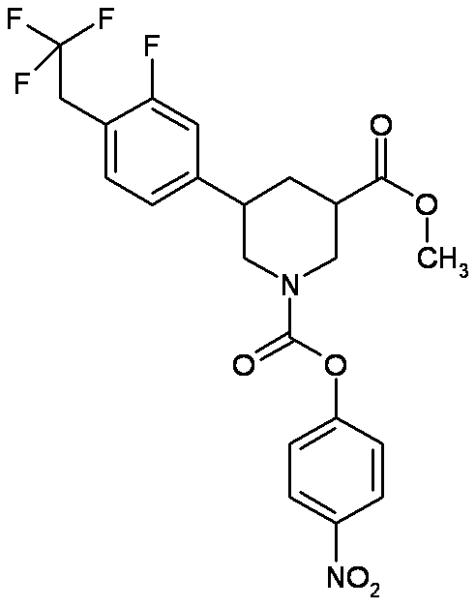
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．０８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３６７】

実施例７６Ａ

メチル５－［３－フルオロ－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジ

ン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］
【化９８】


【０３６８】
７．７５ｇ（１７．１ミリモル、純度６９％）の実施例７５Ａからの化合物のメタノール（１０７ｍｌ）中溶液を１．５０ｇの酸化白金（ＩＶ）および濃塩酸溶液（１３．４ｍｌ）と混合した。この操作に続いて、水素雰囲気下、３．５バールで一夜水素添加し、ついでさらに別の８００ｍｇの酸化白金（ＩＶ）を添加し、再び水素雰囲気下の３．５バールで一夜水素添加した。さらに１．００ｇの酸化白金（ＩＶ）の添加につづいて、水素雰囲気下の３．５バールで一夜水素添加した。該反応溶液をセライトを介して濾過し、フィルター残渣をメタノールで洗浄し、合した濾液を減圧下で濃縮した。残渣を水に移し、ついで１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ＝９に調整し、その後で酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：６．０１ｇ（理論値の８６％、純度７８％）
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝０．７３分および０．７４分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０３６９】
実施例７７Ａ
３－メチル１－（４－ニトロフェニル）５－［３－フルオロ－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］
【化９９】


【０３７０】
４．００ｇ（９．５２ミリモル、純度７６％）の実施例７６Ａからの化合物のジクロロメタン（１１１ｍｌ）中溶液を４．６５ｍｌ（３．３７ｇ、３３．３ミリモル）のトリエチルアミンと混合し、ついで０℃で、１．９２ｇ（９．５２ミリモル）の４－ニトロフェニルク

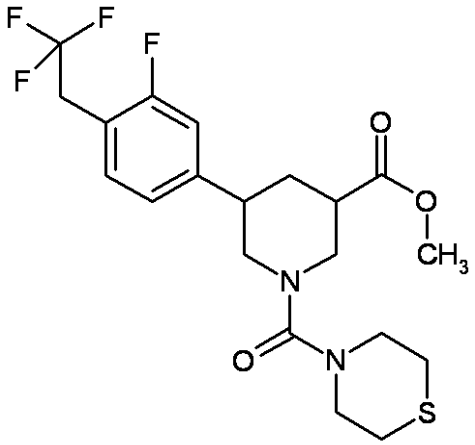
ロロホルメートと混合した。該混合物を室温に加温し、２時間攪拌した。該反応溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および水で洗浄し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：５．４２ｇ（理論値の９４％、純度８０％）
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１．４２分および１．４４分（シス／トランス異性体）；
ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３７１】

実施例７８Ａ

メチル５－［３－フルオロ－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］－１－（チオモルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化１００】



【０３７２】

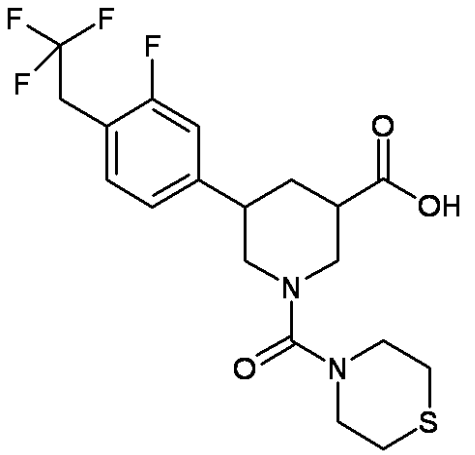
５．８５ｇ（９．５４ミリモル、純度８０％）の実施例７７Ａの化合物の１－メチル－２－ピロリドン（５０ｍｌ）中溶液を５．４３ｍｌ（５．９１ｇ、５７．２ミリモル）のチオモルホリンおよび４．９９ｍｌ（３．７０ｇ、２８．６ミリモル）のＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンと混合し、ついでシングルモードマイクロ波（Emrys Optimizer）にて４回に分けて１５０℃で４５分間加熱した。後処理に、該反応溶液を合わせ、分取性ＨＰＬＣの手段により直接精製した。収量：４．２９ｇ（理論値の９３％）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．１５分および１．１７分（シス／トランス異性体）；
ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３７３】

実施例７９Ａ

５－［３－フルオロ－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］－１－（チオモルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－カルボン酸［ラセミ性シス異性体］

【化１０１】



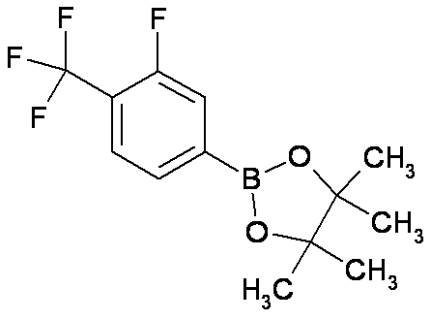
【０３７４】

４.２９ｇ（９.５７ミリモル）の実施例７８Ａからの化合物のメタノール（１９０ｍｌ）中溶液に、室温で、１０.７ｇ（１１２ミリモル）のカリウムtert－ブトキシドを添加した。該混合物を６０℃で一夜攪拌した。後処理に、メタノールを減圧下で除去し、残渣を水と混合し、１Ｎ塩酸水溶液で酸性（ｐＨ＝１）にした。該混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：３.９４ｇ（理論値の７６％、純度８０％）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.０４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３７５】

実施例８０Ａ
２－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］－４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン

【化１０２】



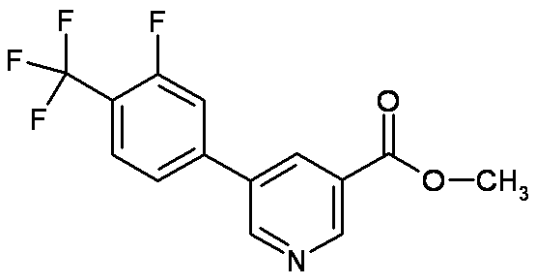
【０３７６】

２５ｇ（９９.８ミリモル）の４－ブロモ－２－フルオロ－１－（トリフルオロメチル）ベンゼンの５００ｍｌのジオキサン中混合物を、アルゴン下、室温で２７.８ｇ（１０９.８ミリモル）の４,４,４’,４’,５,５,５’,５’－オクタメチル－２,２’－ビス－１,３,２－ジオキサボロラン、２.９１ｇ（３.９９ミリモル）の１,１´－ビス（ジフェニルホスフィン）－フェロセンジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン複合体および２９.３８ｇ（２９９.４ミリモル）の酢酸カリウムと混合した。該反応混合物を、変換が実質的に完了するまで、１００℃より低い温度で数時間攪拌した。該混合物をセライトを介して濾過し、水と混合した。酢酸エチルを添加し、相を分離して、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル－６０、溶出液：シクロヘキサン／酢酸エチル　３：１）に付して精製した。この操作により１８.２２ｇの粗生成物を７３％純度（ＬＣ－ＭＳ）にて得、それをさらに精製工程に付すことなく反応させた。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ＝７.８２（ｄｄ，１Ｈ）、７.６７（ｄ，１Ｈ）、７.５９（ｄ，１Ｈ）、１.３２（ｓ，１２Ｈ）

【０３７７】

実施例８１Ａ
メチル５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］ニコチネート

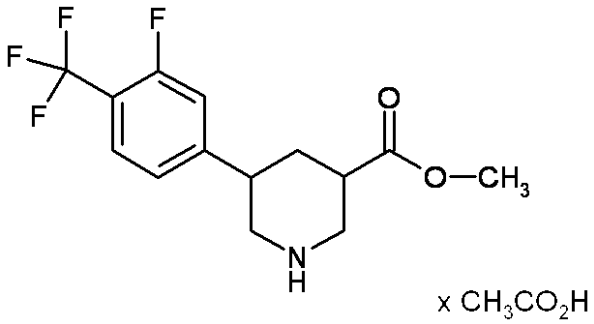
【化１０３】



【０３７８】

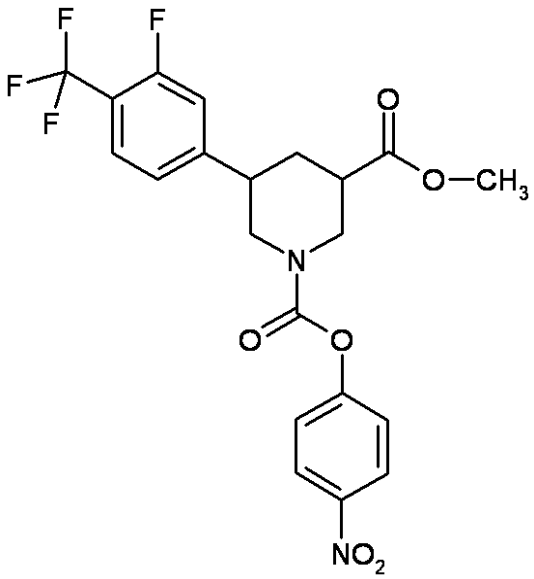
一般的方法１Ａに従って、１８．２ｇ（約６２．８１ミリモル）の実施例８０Ａからの化合物および５．４ｇ（２５．１ミリモル）のメチル５－ブロモニコチネートを反応させた。収量：７．０ｇ（理論値の３６％）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．１１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３００［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３７９】
実施例８２Ａ
メチル５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキシレート　ヒドロアセテート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］
【化１０４】



【０３８０】
一般的方法７Ａに従って、７ｇ（２３ミリモル）の実施例８１Ａからの化合物を水素化した。収量：８．５ｇ（理論値の９９％）
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝０．８７および０．８９分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３０６［Ｍ＋Ｈ－ＡｃＯＨ］$^+$

【０３８１】
実施例８３Ａ
３－メチル１－（４－ニトロフェニル）　５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］
【化１０５】



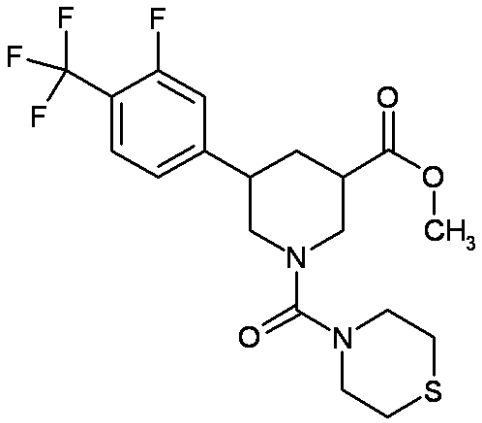
【０３８２】
２．３ｇ（６．３ミリモル）の実施例８２Ａからの化合物をまず８３ｍｌのジクロロメタンに充填し、０℃に冷却し、３．５ｍｌ（２．５５ｇ、２５．２ミリモル）のトリエチルアミンおよび１．２７ｇ（６．３０ミリモル）の４－ニトロフェニルクロロホルメートを添加した。該反応混合物を室温にまでゆっくりと加温させ、室温で１時間攪拌した。それを水

で繰り返して洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：６５１ｍｇ（理論値の２２％）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.２６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３８３】

実施例８４Ａ
メチル５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］－１－（チオモルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化１０６】



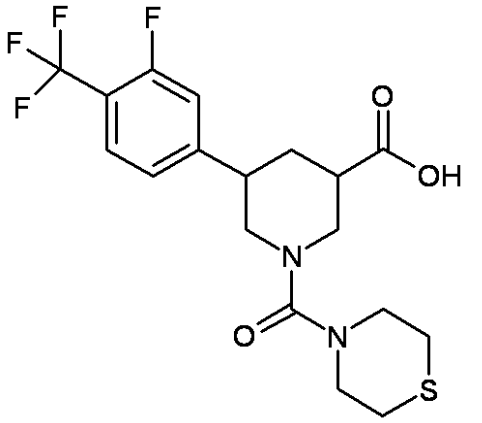
【０３８４】

６５１ｍｇ（１.３８ミリモル）の実施例８３Ａからの化合物、０.９９ｇ（９.６９ミリモル）のチオモルホリンおよび０.８４ｍｌ（０.６３ｇ、４.８４ミリモル）のＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンを９ｍｌの１－メチル－２－ピロリドンに加え、シングルモードマイクロ波（Emrys Optimizer）にて１５０℃で１時間加熱した。後処理に、該反応混合物を水と混合した。酢酸エチルを添加し、相を分離した後、有機相を１Ｎ塩酸水溶液で洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）させ、濾過し、減圧下で濃縮した。これにより、５５０ｍｇの粗生成物を８０％純度（ＬＣ－ＭＳ）にて得、それをさらに精製工程に付すことなく反応させた。
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.１５分および１.１７分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

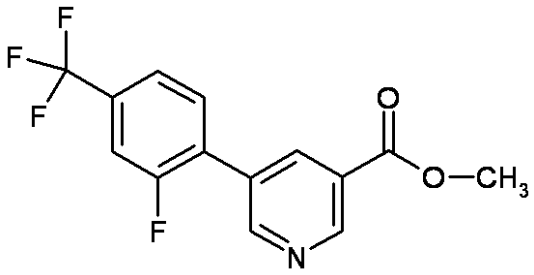
【０３８５】

実施例８５Ａ
５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］－１－（チオモルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－カルボン酸［ラセミ性シス異性体］

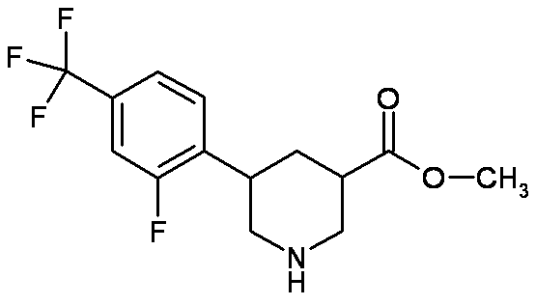
【化１０７】



【０３８６】
一般的方法４Ａに従って、０．５５ｇ（１．０１ミリモル）の実施例８４Ａからの化合物を１．１４ｇ（１０．１ミリモル）のカリウムtert－ブトキシドと反応させた。この操作により、４５５ｍｇの粗生成物を７８％純度（ＬＣ－ＭＳ）にて得、それをさらなる精製工程に付すことなく反応させた。収量：５５０ｍｇ（理論値の７３％）
ＬＣ－ＭＳ（方法１０Ｂ）：R_t＝２．２８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０３８７】
実施例８６Ａ
メチル５－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］ニコチネート
【化１０８】

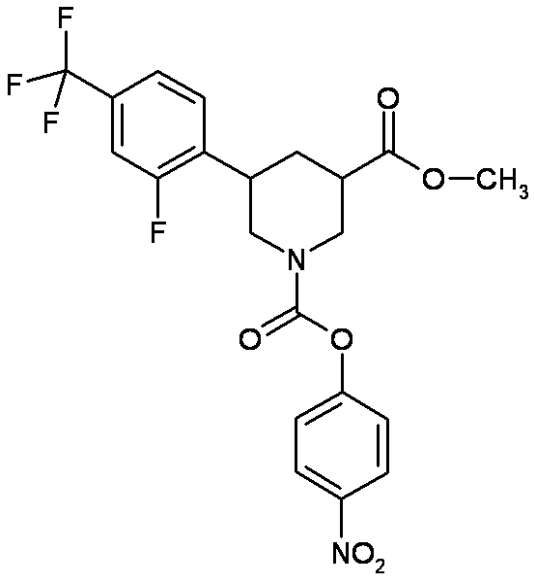


【０３８８】
一般的方法１Ａに従って、５．０ｇ（２０．６ミリモル）の１－ブロモ－２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）ベンゼンおよび１３．５３ｇ（５１．４４ミリモル）のメチル５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ニコチネートを反応させた。収量：３．６ｇ（理論値の５８％）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．１３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３００［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０３８９】
実施例８７Ａ
メチル５－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］
【化１０９】



【０３９０】
一般的方法７Ａに従って、３．６ｇ（１２．０ミリモル）の実施例８６Ａからの化合物を水素化した。収量：３．０ｇ（理論値の８２％）
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝０．８５分および０．８７分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０３９１】
実施例８８Ａ
３－メチル１－（４－ニトロフェニル）５－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化１１０】



【０３９２】

９３８ｍｇ（３．０７ミリモル）の実施例８７Ａからの化合物をまず４０ｍｌのジクロロメタンに充填し、０℃に冷却し、１．２８ｍｌ（０．９３ｇ、９．２２ミリモル）のトリエチルアミンおよび０．６２ｇ（３．０７ミリモル）の４－ニトロフェニルクロロホルメートと混合した。該反応混合物を室温にまでゆっくりと加温させ、室温で１６時間攪拌した。それを水で繰り返し洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この操作により、１．２１ｇの粗生成物を８５％純度（ＬＣ－ＭＳ）にて得、それをさらなる精製工程に付すことなく反応させた。

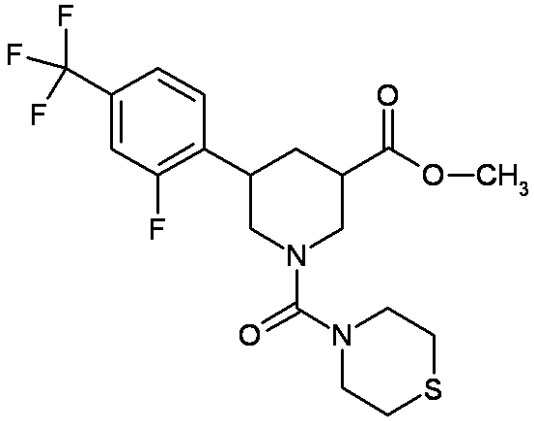
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．２８分および１．３０分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３９３】

実施例８９Ａ

メチル５－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］－１－（チオモルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

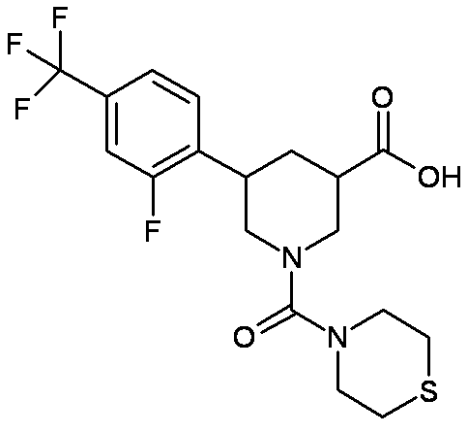
【化１１１】



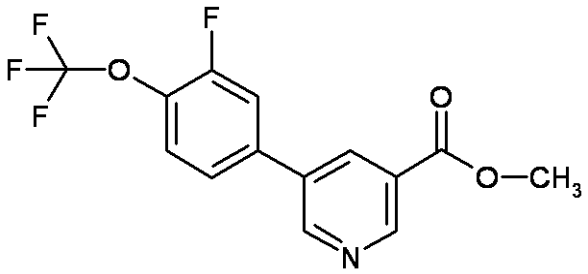
【０３９４】

１．２８ｇ（２．７３ミリモル）の実施例８８Ａからの化合物、１．４１ｇ（１３．６ミリモル）のチオモルホリンおよび１．１３ｇ（８．１８ミリモル）の炭酸カリウムを１８ｍｌのＤＭＦに加え、該混合物をシングルモードマイクロ波（Emrys Optimizer）にて１５０℃で４０分間加熱した。後処理に、該反応混合物をロータリーエバポレーターで濃縮し、残渣を水と混合した。酢酸エチルを添加し、相を分離した後、有機相を１Ｎ塩酸水溶液で

洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この操作により、９４６ｍｇの粗生成物を７２％純度（ＬＣ－ＭＳ）にて得、それをさらなる精製工程に付すことなく反応させた。
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１.３２および１.３６分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０３９５】
実施例９０Ａ
５－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］－１－（チオモルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－カルボン酸［ラセミ性シス異性体］
【化１１２】



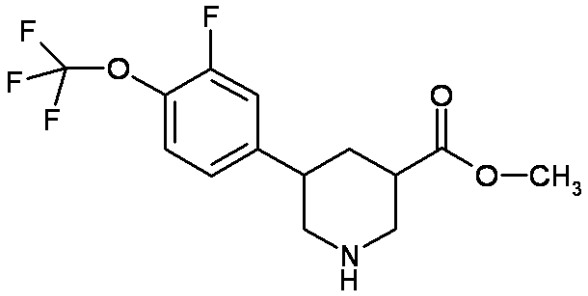
【０３９６】
一般的方法４Ａに従って、９４５ｍｇ（１.５６ミリモル）の実施例８９Ａからの化合物を１.７４ｇ（１５.５ミリモル）のカリウムtert－ブトキシドと反応させた。これにより、７６２ｍｇの粗生成物を６９％純度（ＬＣ－ＭＳ）にて得、それをさらなる精製工程に付すことなく反応させた。
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１.２１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０３９７】
実施例９１Ａ
メチル５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ニコチネート
【化１１３】



【０３９８】
一般的方法１Ａに従って、８.０ｇ（３０.９ミリモル）の４－ブロモ－２－フルオロ－１－（トリフルオロメトキシ）ベンゼンおよび２０.１３ｇ（７７.２２ミリモル）のメチル５－（４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル）ニコチネートを反応させた。収量：８.０２ｇ（理論値の６９％）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.１４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０３９９】
実施例９２Ａ

メチル５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化１１４】



【０４００】

５．７３ｇ（１８．２ミリモル）の実施例９１Ａからの化合物の１１６ｍｌのエタノール中溶液を１．１１ｇ（０．２７ミリモル）の酸化白金と混合し、１４．３ｍｌの濃塩酸溶液と共に室温で一夜３．５バールにて水素雰囲気下で水素添加した。ついで、触媒をフィルター層を介して濾過し、エタノールで繰り返して洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。収量：５．９５ｇ（理論値の１００％）

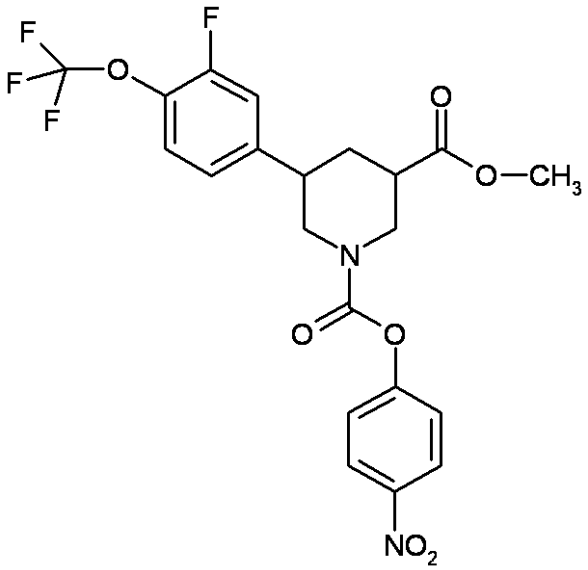
ＬＣ－ＭＳ（方法５Ｂ）：R_t＝１．５３分および１．５６分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４０１】

実施例９３Ａ

３－メチル１－（４－ニトロフェニル） ５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］

【化１１５】



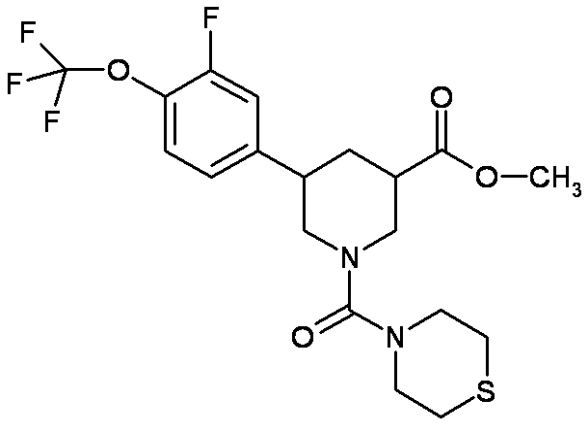
【０４０２】

１．７４ｇ（５．４２ミリモル）の実施例９２Ａからの化合物をまず８０ｍｌのジクロロメタンに充填し、０℃に冷却し、１．５ｍｌ（１．０９ｇ、１０．８ミリモル）のトリエチルアミンおよび１．０９ｇ（５．４２ミリモル）の４－ニトロフェニルクロロホルメートと混合した。該反応混合物を室温にまでゆっくりと加温させ、室温で１６時間攪拌した。それを水で繰り返して洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：２．４ｇ（理論値の８７％）

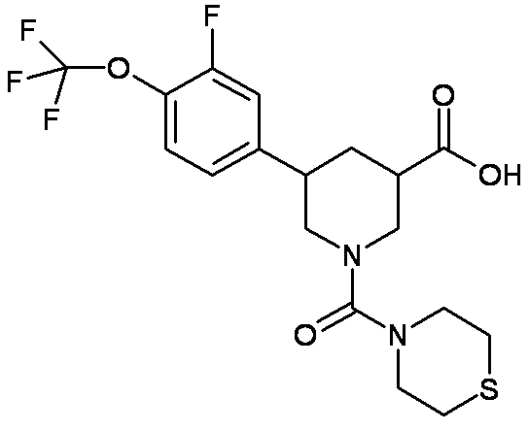
ＬＣ－ＭＳ（方法５Ｂ）：R_t＝２．７４および２．７７分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４０３】

実施例９４Ａ
メチル５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－１－（チオモルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－カルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］
【化１１６】

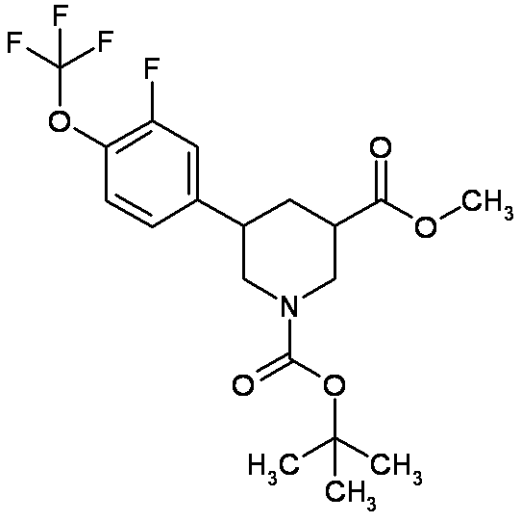


【０４０４】
２.４０ｇ（４.９３ミリモル）の実施例９３Ａからの化合物、３.５６ｇ（３４.５ミリモル）のチオモルホリンおよび３.０ｍｌ（２.３２ｇ、１７.３ミリモル）のＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンを、２８ｍｌの１－メチル－２－ピロリドンに加え、シングルモードマイクロ波（Emrys Optimizer）にて２回に分けて１５０℃で１時間加熱した。後処理に、該反応溶液を合わせ、水と混合した。酢酸エチルを添加し、相を分離した後、有機相を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：１.９７ｇ（理論値の８９％）
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１.３５および１.３８分（シス／トランス異性体）；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０４０５】
実施例９５Ａ
５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－１－（チオモルホリン－４－イルカルボニル）ピペリジン－３－カルボン酸［ラセミ性シス異性体］
【化１１７】

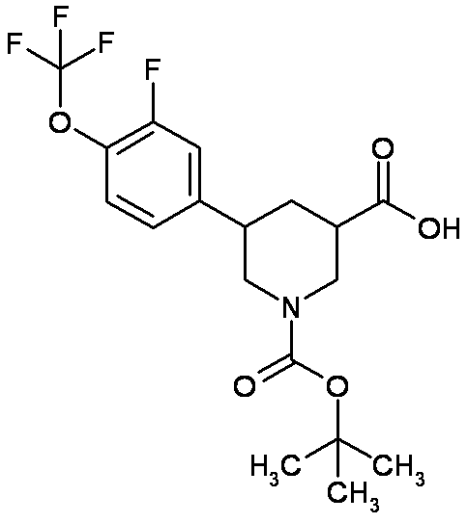


【０４０６】
一般的方法４Ａに従って、１.９５ｇ（４.３２９ミリモル）の実施例９４Ａからの化合物を４.８６ｇ（４３.３ミリモル）のカリウムtert－ブトキシドと反応させた。収量：１.６６ｇ（理論値の８３％）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.０７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４０７】
実施例９６Ａ
１－tert－ブチル３－メチル５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－１,３－ジカルボキシレート［ラセミ性シス／トランス異性体の混合物］
【化１１８】



【０４０８】
１.０２ｇ（３.１７ミリモル）のメチル５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－３－カルボキシレートを４３ｍｌのジクロロメタンに溶かし、氷浴で冷却しながら、０.８８ｍｌ（０.６４ｇ、６.３４ミリモル）のトリエチルアミンと混合した。２０ｍｌのジクロロメタンに溶かした０.６９ｇ（３.１７ミリモル）のジ－tert－ブチルジカーボネートを添加した。１時間の反応時間の後で、該混合物を５０ｍｌのジクロロメタンと混合し、各１００ｍｌの水で３回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：１.２５ｇ（理論値の９３％）
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１.５１分および１.５３分（シス／トランス異性体）；
ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝４０６［Ｍ－CH_3－Ｈ］$^+$
【０４０９】
実施例９７Ａ
１－（tert－ブトキシカルボニル）－５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－３－カルボン酸［ラセミ性シス異性体の混合物］
【化１１９】



【０４１０】

３．７２ｇ（８．８２ミリモル）の１－tert－ブチル３－メチル５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－１，３－ジカルボキシレートを６５ｍｌのメタノールに溶かし、室温で９．９０ｇ（８８．２ミリモル）のカリウムtert－ブトキシドと混合した。１９時間の反応時間の後、該混合物を減圧下で濃縮し、５０ｍｌの水に移し、１Ｎ塩酸でｐＨ＝５に調整した。水相を各５０ｍｌの酢酸エチルで３回抽出した。合わした有機抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：３．１１ｇ（理論値の８５％）

ＬＣ－ＭＳ（方法５Ｂ）：R_t＝２．５７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４１１】

実施例

一般的方法１：オキサジアゾール形成

適当なピペリジン－３－カルボン酸のジメチルホルムアミド（１０－２０ｍｌ／ミリモル）中溶液を、アルゴン下、室温でＨＡＴＵ（１．２当量）、Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．２当量）および適当なアルキルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメート（１．１当量）と混合する。反応混合物を室温で中間体の形成が完了するまで撹拌し、ついでさらに１２０℃でこの中間体から所望の生成物が形成されるまで撹拌する。ついで、反応混合物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製する。

【０４１２】

一般的方法２：スルホキシド形成

適当なチオエーテルのジクロロメタン（４０－５０ｍｌ／モリモル）中溶液を室温でメタ－クロロ過安息香酸（０．９－１．０当量、５０％）と混合し、ついで３０分間撹拌する。後処理に、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、ついで１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で洗浄する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。必要に応じて、化合物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製する。

【０４１３】

一般的方法３：スルホン形成

適当なチオエーテルのジクロロメタン（４０－５０ｍｌ／ミリモル）中溶液を室温でメタ－クロロ過安息香酸（２．５当量、５０％）と混合し、ついで３０分間撹拌する。後処理に、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、ついで１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で洗浄する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。必要に応じて、化合物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製する。

【０４１４】

一般的方法４：オキサジアゾール形成

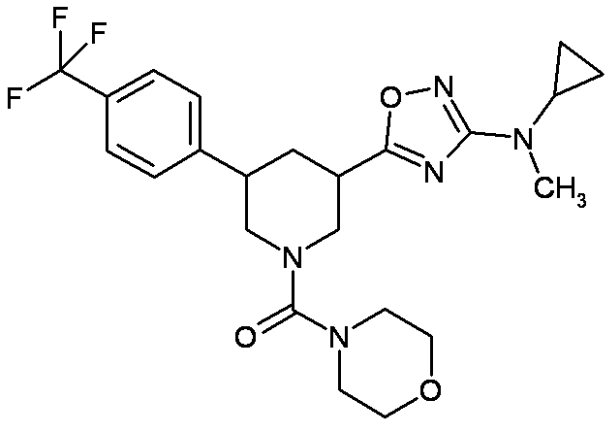
カルボン酸をジオキサン／ジメチルホルムアミド（３：１、１ｍｌ／ミリモル）に溶かし、６０℃に加熱する。ジオキサン／ジメチルホルムアミド（４：１、１．６ｍｌ／ミリモル）に溶かした、Ｎ,Ｎ’－カルボニルジイミダゾール（１．５当量）を添加して、該混合物を６０℃で３時間撹拌する。室温に冷却した後、ジオキサン／ジメチルホルムアミド１：１に溶かした、アルキルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメート（１．５当量）を滴下し、４０℃で一夜撹拌する。ついで、該ジオキサンを減圧下で除去する。該残渣をジメチルホルムアミドに溶かし、ついで１１５℃で１時間撹拌する。冷却した後、該反応混合物を水で希釈する。ジクロロメタンで抽出し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製する。

【０４１５】

実施例１

（３－｛３－［シクロプロピル（メチル）アミノ］－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル｝－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル）（モルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１２０】



【０４１６】

１０９ｍｇ（０．２４５ミリモル）の実施例２３Ａからのオキサジアゾールの２．０ｍｌのエタノール中溶液に、５２３ｍｇ（７．３５ミリモル）のシクロプロピルメチルアミンを添加し、ついで該反応混合物をマイクロ波にて９０℃で１２時間活性化（stir）させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：４２．０ｍｇ（理論値の３６％）

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．１９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

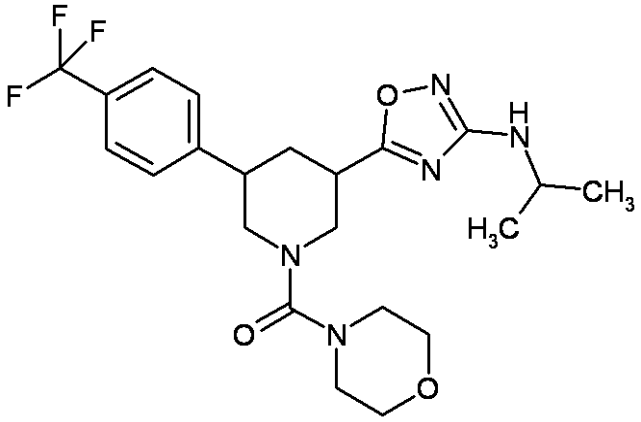
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．７０（ｄ，２Ｈ）、７．５７（ｄ，２Ｈ）、３．９６（ｄ，１Ｈ）、３．６２（ｄ，１Ｈ）、３．５６（ｔ，４Ｈ）、３．３０－３．２３（ｍ，１Ｈ）、３．２０（ｄ，４Ｈ）、３．０７－２．９６（ｍ，３Ｈ）、２．９３（ｓ，３Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、１．９７（ｑ，１Ｈ）、０．７７－０．６９（ｍ，２Ｈ）、０．６５－０．５７（ｍ，２Ｈ）；１のプロトンの遮蔽

【０４１７】

実施例２

｛３－［３－（イソプロピルアミノ）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝－（モルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１２１】



【０４１８】

１００ｍｇ（０．２２５ミリモル）の実施例２３Ａからのオキサジアゾールの１．５ｍｌのエタノール中溶液に、２６６ｍｇ（４．５０ミリモル）のイソプロピルアミンを加え、ついで該反応混合物をマイクロ波にて８０℃で２時間活性化させた。さらに別の２６６ｍｇ（４．５０ミリモル）のイソプロピルアミンを加え、該混合物をマイクロ波にて80℃でさらに２時間活性化させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段によ

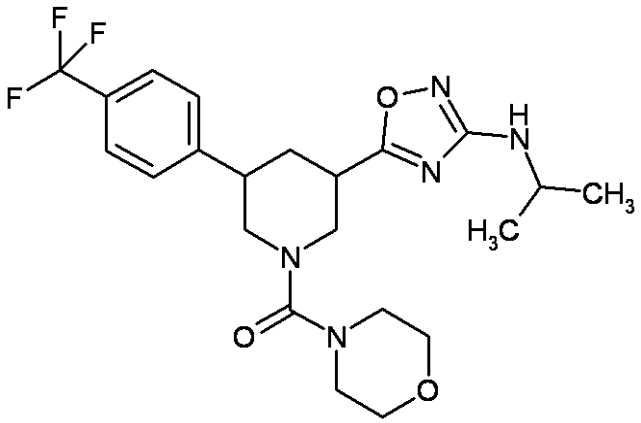
り精製した。収量：６９．０ｍｇ（理論値の６６％）
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：Ｒ$_t$＝１．２９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４６８［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ＝７．７０（ｄ，２Ｈ）、７．５６（ｄ，２Ｈ）、６．７５（ｄ，１Ｈ）、３．９６（ｄ，１Ｈ）、３．６３（ｄ，１Ｈ）、３．５９－３．５４（ｍ，４Ｈ）、３．５０（ｄｄ，１Ｈ）、３．１９（ｔ，５Ｈ）、３．０５－２．９４（ｍ，３Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、１．９６（ｑ，１Ｈ）、１．１３（ｄ，６Ｈ）

【０４１９】

実施例３

｛３－［３－（イソプロピルアミノ）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝－（モルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１２２】



【０４２０】

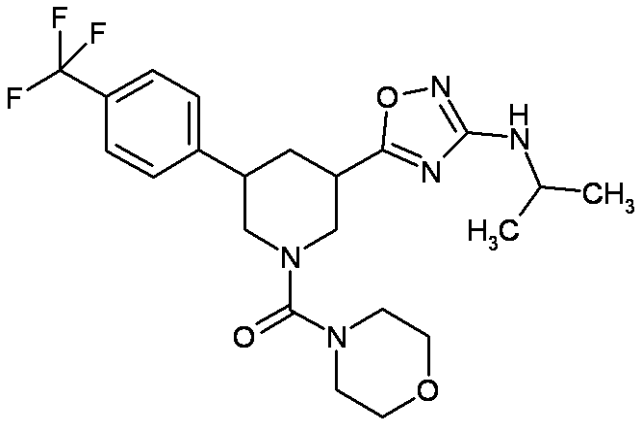
５３．０ｍｇの実施例２からの化合物を方法１Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１５．０ｍｇの実施例３（エナンチオマー１）および１７．０ｍｇの実施例４（エナンチオマー２）を得た。
ＨＰＬＣ（方法１Ｅ）：Ｒ$_t$＝８．９６分、＞９９．５％ｅｅ；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ＝７．７０（ｄ，２Ｈ）、７．５６（ｄ，２Ｈ）、６．７５（ｄ，１Ｈ）、３．９６（ｄ，１Ｈ）、３．６３（ｄ，１Ｈ）、３．５９－３．５４（ｍ，４Ｈ）、３．５０（ｄｄ，１Ｈ）、３．１９（ｔ，５Ｈ）、３．０５－２．９４（ｍ，３Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、１．９６（ｑ，１Ｈ）、１．１３（ｄ，６Ｈ）

【０４２１】

実施例４

｛３－［３－（イソプロピルアミノ）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝－（モルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１２３】



【０４２２】

５３．０ｍｇの実施例２からの化合物を方法１Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１５．０ｍｇの実施例３（エナンチオマー１）および１７．０ｍｇの実施例４（エナンチオマー２）を得た。

ＨＰＬＣ（方法１Ｅ）：R_t＝２３．２４分、＞９９．５％ｅｅ；

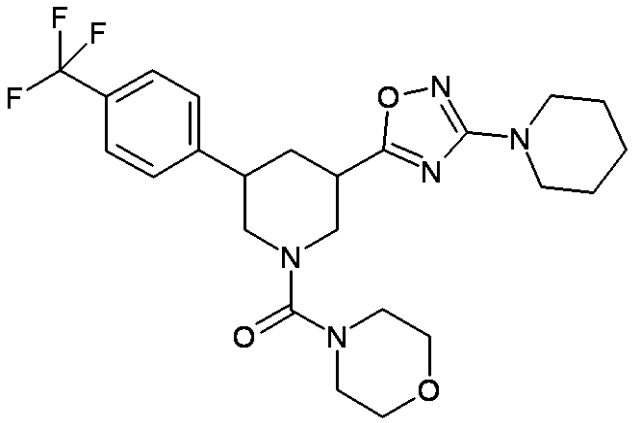
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝7.70（ｄ，２Ｈ）、7.56（ｄ，２Ｈ）、6.75（ｄ，１Ｈ）、3.96（ｄ，１Ｈ）、3.63（ｄ，１Ｈ）、3.59－3.54（ｍ，４Ｈ）、3.50（ｄｄ，１Ｈ）、3.19（ｔ，５Ｈ）、3.05－2.94（ｍ，３Ｈ）、2.29（ｄ，１Ｈ）、1.96（ｑ，１Ｈ）、1.13（ｄ，６Ｈ）

【０４２３】

実施例５

モルホリン－４－イル｛３－［３－（ピペリジン－１－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１２４】



【０４２４】

１００ｍｇ（０．２２５ミリモル）の実施例２３Ａからのオキサジアゾールの１．５ｍｌのエタノール中溶液に、１９５ｍｇ（２．２５ミリモル）のピペリジンを添加し、ついで該反応混合物をマイクロ波にて８０℃で２時間活性化させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：９０．０ｍｇ（理論値の８０％）

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．２３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝7.70（ｄ，２Ｈ）、7.54（ｄ，２Ｈ）、3.98（ｄ，１Ｈ）、3.64－3.46（ｍ，５Ｈ）、3.42（ｂｒｓ，１Ｈ）、3.22－3.12（ｍ，３Ｈ）、3.07－2.98（ｍ，３Ｈ）、2.33（ｄ

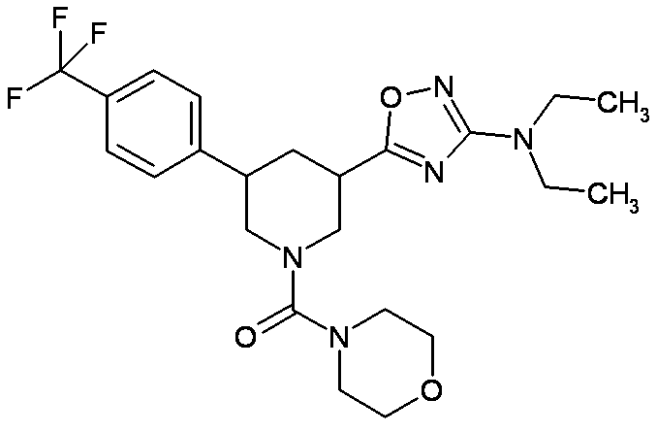
，１Ｈ）、２．２４－２．１２（ｍ，１Ｈ）、１．６１－１．４９（ｍ，６Ｈ）；５のプロトンの遮蔽

【０４２５】

実施例６

｛３－［３－（ジエチルアミノ）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝－（モルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１２５】



【０４２６】

１００ｍｇ（０．２２５ミリモル）の実施例２３Ａからのオキサジアゾールの１．５ｍｌのエタノール中溶液に、１６３ｍｇ（２．２５ミリモル）のジエチルアミンを添加し、ついで該反応混合物をマイクロ波にて８０℃で２時間活性化させた。さらに別の１６３ｍｇ（２．２５ミリモル）のジエチルアミンを添加し、該混合物をマイクロ波にて80℃でさらに２時間活性化させた。さらに７０４ｍｇ（９．６３ミリモル）のジエチルアミンを添加した後、該混合物を再びマイクロ波にて８０℃で２時間活性化させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。５１．８ｍｇの得られたラセミ体を方法２Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、２５．０ｍｇの実施例６（エナンチオマー１）および２４．０ｍｇの実施例７（エナンチオマー２）を得た。

ＨＰＬＣ（方法２Ｅ）：R_t＝８．９２分、＞９９．０％ｅｅ；（エナンチオマー１）

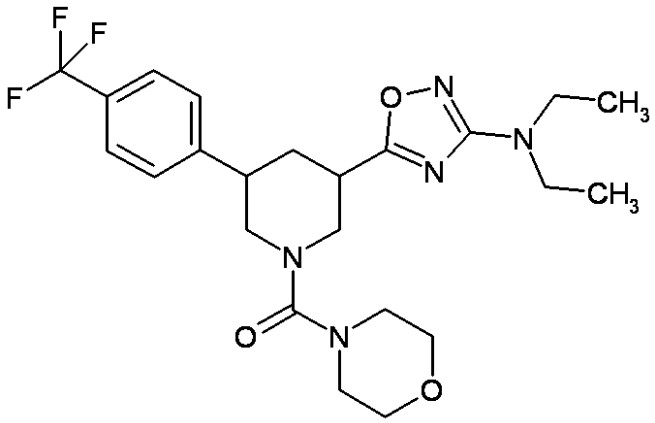
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．７０（ｄ，２Ｈ）、７．５７（ｄ，２Ｈ）、３．９６（ｄ，１Ｈ）、３．６２（ｄ，１Ｈ）、３．５６（ｂｒｓ，４Ｈ）、３．１９（ｂｒｓ，４Ｈ）、３．０８－２．９６（ｍ，３Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、２．０４－１．９０（ｍ，１Ｈ）、１．０９（ｔ，６Ｈ）；５つのプロトンの遮蔽

【０４２７】

実施例７

｛３－［３－（ジエチルアミノ）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝－（モルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１２６】



【０４２８】

１００ｍｇ（０．２２５ミリモル）の実施例２３Ａからのオキサジアゾールの１．５ｍｌのエタノール中溶液に、１６３ｍｇ（２．２５ミリモル）のジエチルアミンを添加し、ついで該反応混合物をマイクロ波にて８０℃で２時間活性化させた。さらに別の１６３ｍｇ（２．２５ミリモル）のジエチルアミンを加え、該混合物をマイクロ波にて80℃でさらに２時間活性化させた。さらに７０４ｍｇ（９．６３ミリモル）のジエチルアミンを添加した後、該混合物を再びマイクロ波にて８０℃で２時間活性化させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。得られた５１．８ｍｇのラセミ体を方法２Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、２５．０ｍｇの実施例６（エナンチオマー１）および２４．０ｍｇの実施例７（エナンチオマー２）を得た。

ＨＰＬＣ（方法３Ｅ）：R_t＝１４．６４分、＞９９．０％ｅｅ；（エナンチオマー２）

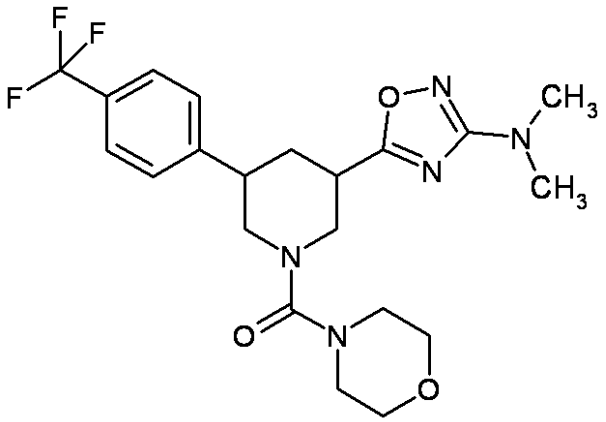
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．７０（ｄ，２Ｈ）、７．５７（ｄ，２Ｈ）、３．９６（ｄ，１Ｈ）、３．６２（ｄ，１Ｈ）、３．５６（ｂｒｓ，４Ｈ）、３．１９（ｂｒｓ，４Ｈ）、３．０８－２．９６（ｍ，３Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、２．０４－１．９０（ｍ，１Ｈ）、１．０９（ｔ，６Ｈ）；５つのプロトンの遮蔽

【０４２９】

実施例８

｛３－［３－（ジメチルアミノ）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝－（モルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１２７】



【０４３０】

１５８ｍｇ（０．３５５ミリモル）の実施例２３Ａからのオキサジアゾールの２．５ｍｌのエタノール中溶液に、２．５０ｍｌ（１９．７ミリモル、水中４０％）のジメチルアミン溶液を加え、ついで該反応混合物をマイクロ波にて８０℃で１時間活性化させた。溶媒を

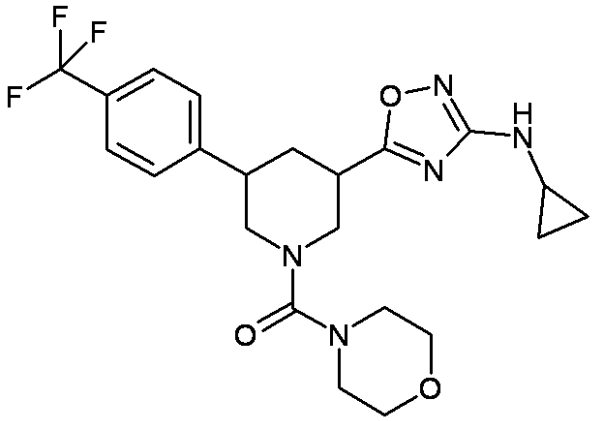
減圧下で除去し、該粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：９４．０ｍｇ（理論値の５８％）
ＬＣ－ＭＳ（方法９Ｂ）：R_t＝１．１０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．７０（ｄ，２Ｈ）、７．５７（ｄ，２Ｈ）、３．９５（ｄ，１Ｈ）、３．６１（ｂｒｓ，１Ｈ）、３．５６（ｂｒｓ，４Ｈ）、３．２６（ｂｒｓ，１Ｈ）、３．１９（ｂｒｓ，４Ｈ）、３．０８－２．９７（ｍ，３Ｈ）、２．９２（ｓ，６Ｈ）、２．２８（ｄ，１Ｈ）、２．０４－１．８８（ｍ，１Ｈ）

【０４３１】

実施例９

｛３－［３－（シクロプロピルアミノ）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝－（モルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１２８】



【０４３２】

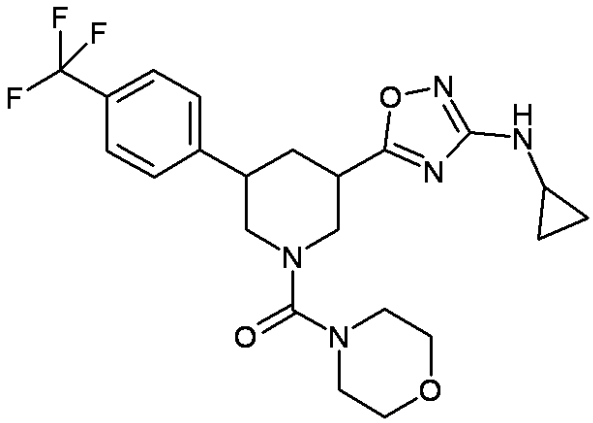
１５０ｍｇ（０．３３７ミリモル）の実施例２３Ａからのオキサジアゾールの１．５ｍｌのエタノール中溶液に、３８５ｍｇ（６．７４ミリモル）のシクロプロピルアミンを加え、ついで該反応混合物をマイクロ波にて８０℃で２時間活性化させた。さらに別の３８５ｍｇ（６．７４ミリモル）のシクロプロピルアミンを加え、該混合物をマイクロ波にて８０℃でさらに２時間活性化させた。これをつづいてマイクロ波にて９０℃で１時間活性化させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：９５．３ｍｇ（理論値の６１％）
ＬＣ－ＭＳ（方法５Ｂ）：R_t＝２．２２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４６６［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．７０（ｄ，２Ｈ）、７．５６（ｄ，２Ｈ）、７．１７（ｄ，１Ｈ）、３．９５（ｄ，１Ｈ）、３．６２（ｄ，１Ｈ）、３．５６（ｂｒｓ，４Ｈ）、３．２７－３．１４（ｍ，５Ｈ）、３．０７－２．９２（ｍ，３Ｈ）、２．４４（ｄｔ，１Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、１．９６（ｑ，１Ｈ）、０．６８－０．５８（ｍ，２Ｈ）、０．４９－０．４０（ｍ，６Ｈ）

【０４３３】

実施例１０

｛３－［３－（シクロプロピルアミノ）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝－（モルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１２９】



【０４３４】

９５．３ｍｇの実施例９からの化合物を方法１Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、３６．０ｍｇの実施例１０（エナンチオマー１）および１７．０ｍｇの実施例１１（エナンチオマー２）を得た。

ＨＰＬＣ（方法３Ｅ）：R_t＝８．７４分、＞９９．０％ｅｅ；

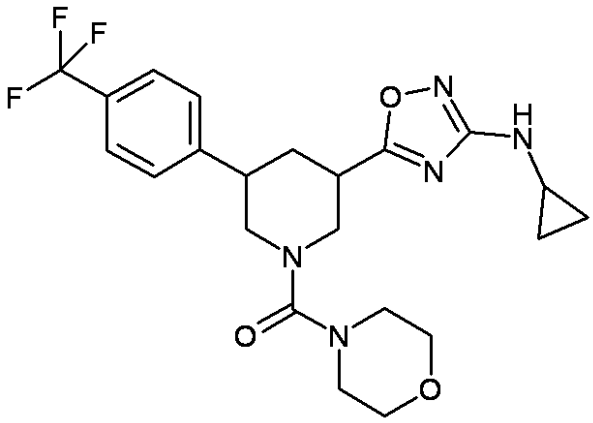
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．７０（ｄ，２Ｈ）、７．５６（ｄ，２Ｈ）、７．１７（ｄ，１Ｈ）、３．９５（ｄ，１Ｈ）、３．６２（ｄ，１Ｈ）、３．５６（ｂｒｓ，４Ｈ）、３．２７－３．１４（ｍ，５Ｈ）、３．０７－２．９２（ｍ，３Ｈ）、２．４４（ｄｔ，１Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、１．９６（ｑ，１Ｈ）、０．６８－０．５８（ｍ，２Ｈ）、０．４９－０．４０（ｍ，６Ｈ）

【０４３５】

実施例１１

｛３－［３－（シクロプロピルアミノ）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝－（モルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１３０】



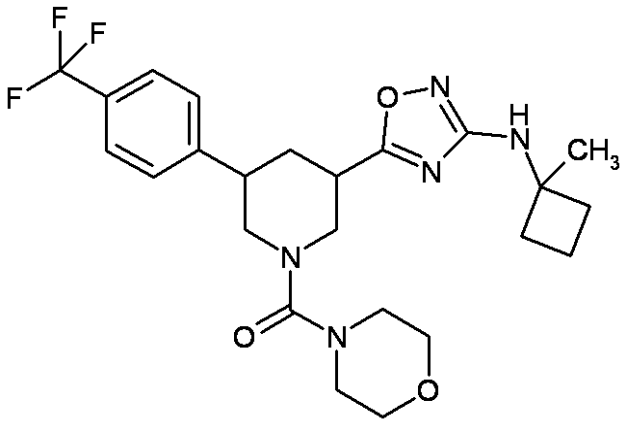
【０４３６】

９５．３ｍｇの実施例９からの化合物を方法１Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、３６．０ｍｇの実施例１０（エナンチオマー１）および４３．０ｍｇの実施例１１（エナンチオマー２）を得た。

ＨＰＬＣ（方法３Ｅ）：R_t＝２３．２６分、＞９９．０％ｅｅ；

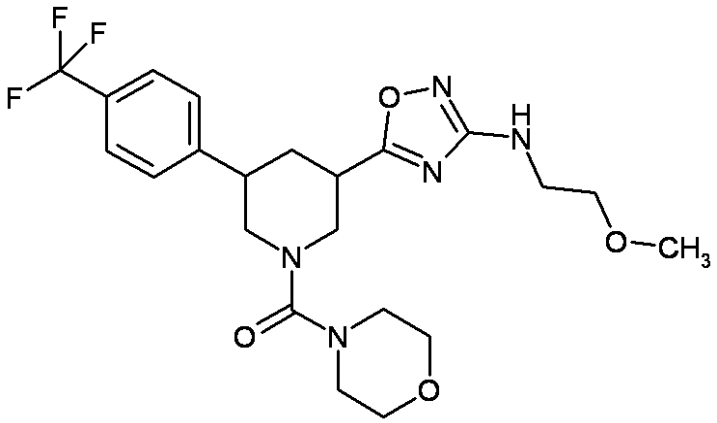
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．７０（ｄ，２Ｈ）、７．５６（ｄ，２Ｈ）、７．１７（ｄ，１Ｈ）、３．９５（ｄ，１Ｈ）、３．６２（ｄ，１Ｈ）、３．５６（ｂｒｓ，４Ｈ）、３．２７－３．１４（ｍ，５Ｈ）、３．０７－２．９２（ｍ，３Ｈ）、２．４４（ｄｔ，１Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、１．９６（ｑ，１Ｈ）、０．６８－０．５

８（ｍ，２Ｈ）、０．４９－０．４０（ｍ，６Ｈ）
【０４３７】
実施例１２
（３－｛３－［（１－メチルシクロブチル）アミノ］－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル｝－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル）（モルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］
【化１３１】



【０４３８】
１００ｍｇ（０．２２５ミリモル）の実施例２３Ａからのオキサジアゾールの１．５ｍｌのエタノール中溶液に、３８３ｍｇ（４．５０ミリモル）の１－メチルシクロブタナミンを添加、ついで該反応混合物をマイクロ波にて８０℃で２時間、ついで９０℃で２時間活性化させた。さらに別の３８３ｍｇ（４．５０ミリモル）の１－メチルシクロブタナミンを加え、該混合物をマイクロ波にて９０℃でさらに６時間、ついで１００℃で６時間活性化させた。その後で、さらに別の３８３ｍｇ（４．５０ミリモル）の１－メチルシクロブタナミンを加え、該混合物をマイクロ波にて１００℃でさらに２０時間活性化させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：２７．２ｍｇ（理論値の２４％）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．２３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．７１（ｄ，２Ｈ）、７．５６（ｄ，２Ｈ）、７．０４（ｓ，１Ｈ）、３．９６（ｄ，１Ｈ）、３．６３（ｄ，１Ｈ）、３．５６（ｄ，４Ｈ）、３．２７－３．１４（ｍ，５Ｈ）、３．０８－２．９０（ｍ，３Ｈ）、２．３５－２．２２（ｍ，３Ｈ）、１．９６（ｑ，１Ｈ）、１．９０－１．８１（ｍ，２Ｈ）、１．７９－１．６５（ｍ，２Ｈ）、１．３９（ｓ，３Ｈ）
【０４３９】
実施例１３
（３－｛３－［（２－メトキシエチル）アミノ］－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル｝－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル）（モルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１３２】



【０４４０】

１００ｍｇ（０．２２５ミリモル）の実施例２３Ａからのオキサジアゾールの３．０ｍｌのエタノール中溶液に、２５．６ｍｇ（０．３３７ミリモル）の２－メトキシエチルアミンを添加し、ついで該反応混合物を６０℃で３時間攪拌した。さらに別の５１．２ｍｇ（０．６７４ミリモル）の２－メトキシエチルアミンを添加し、該混合物を６０℃でさらに１２時間攪拌した。これをつづいてマイクロ波にて８０℃でさらに２４時間、ついで１２０℃で４５分間活性化させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：１５．３ｍｇ（理論値の１２％）

ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１．１８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

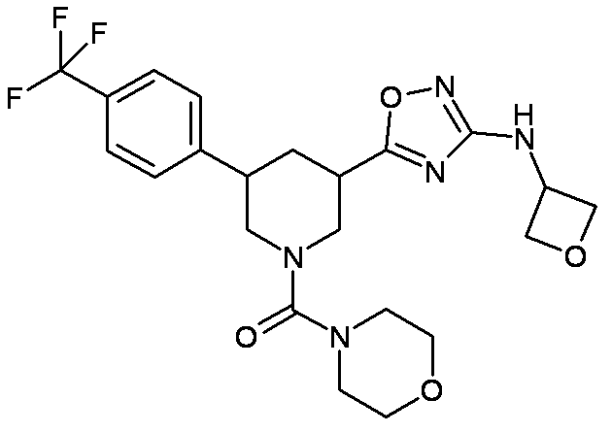
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．７０（ｄ，２Ｈ）、７．５６（ｄ，２Ｈ）、６．８９（ｔ，１Ｈ）、３．９５（ｄ，１Ｈ）、３．６２（ｄ，１Ｈ）、３．５６（ｔ，４Ｈ）、３．４７－３．４０（ｍ，２Ｈ）、３．２６－３．１６（ｍ，１０Ｈ）、３．０６－２．９３（ｍ，３Ｈ）、２．２８（ｄ，１Ｈ）、１．９５（ｍ，１Ｈ）

【０４４１】

実施例１４

モルホリン－４－イル｛３－［３－（オキセタン－３－イルアミノ）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－ピペリジン－１－イル｝メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１３３】



【０４４２】

１００ｍｇ（０．２２５ミリモル）の実施例２３Ａからのオキサジアゾールの１．５ｍｌのエタノール中溶液に、３３５ｍｇ（４．５０ミリモル）のオキセタン－３－アミンを加え、ついで該反応混合物を８０℃で３日間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：５９．７ｍｇ（理論値の５５％）

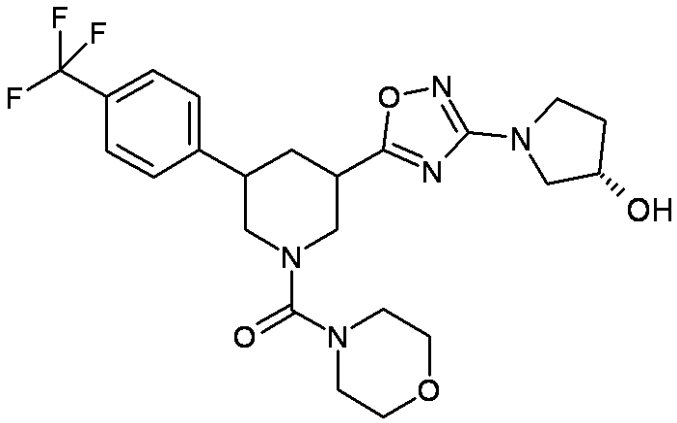
ＬＣ－ＭＳ（方法９Ｂ）：R_t＝０.９８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.７４－７.６６（ｍ，３Ｈ）、７.５６（ｄ，２Ｈ）、４.７３（ｔ，２Ｈ）、４.６０－４.５０（ｍ，１Ｈ）、４.５１－４.４５（ｍ，２Ｈ）、３.９５（ｄ，１Ｈ）、３.６２（ｄ，１Ｈ）、３.５９－３.５３（ｍ，４Ｈ）、３.２９－３.１６（ｍ，５Ｈ）、３.０６－２.９３（ｍ，３Ｈ）、２.２９（ｄ，１Ｈ）、１.９６（ｑ，１Ｈ）

【０４４３】

実施例１５

（３－｛３－［（３Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル｝－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－ピペリジン－１－イル）（モルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１３４】



【０４４４】

１５０ｍｇ（０.３３７ミリモル）の実施例２３Ａからのオキサジアゾールの２.２５ｍｌのエタノール中溶液に、５８８ｍｇ（６.７４ミリモル）の（３Ｓ）－ピロリジン－３－オールを加え、ついで該反応混合物をマイクロ波にて８０℃で２時間活性化させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：８４.９ｍｇ（理論値の５１％）

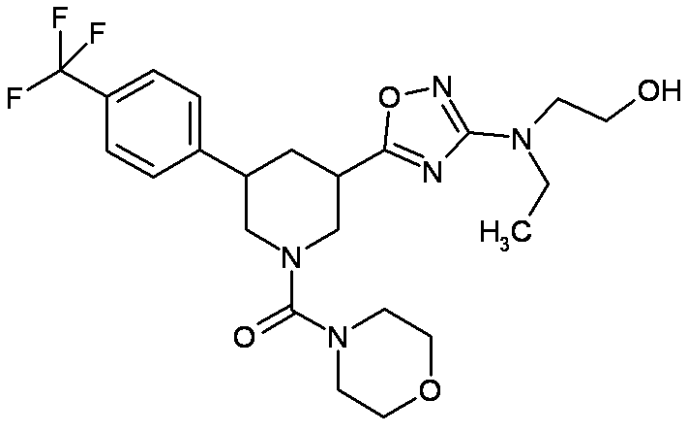
ＬＣ－ＭＳ（方法９Ｂ）：R_t＝０.９７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.７０（ｄ，２Ｈ）、７.５８（ｄ，２Ｈ）、４.９８（ｄ，１Ｈ）、４.３５（ｂｒｓ，１Ｈ）、３.９５（ｄ，１Ｈ）、３.６２（ｄ，１Ｈ）、３.５６（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.４４－３.３５（ｍ，３Ｈ）、３.２９－３.１４（ｍ，６Ｈ）、３.０９－２.９６（ｍ，３Ｈ）、２.２８（ｄ，１Ｈ）、２.０４－１.９１（ｍ，２Ｈ）、１.９０－１.７９（ｍ，１Ｈ）

【０４４５】

実施例１６

（３－｛３－［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル｝－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル）（モルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１３５】



【０４４６】

１５０ｍｇ（０．３３７ミリモル）の実施例２３Ａからのオキサジアゾールの２．２５ｍｌのエタノール中溶液に、６０１ｍｇ（６．７４ミリモル）の２－（エチルアミノ）エタノールを加え、ついで該反応混合物をマイクロ波にて８０℃で２時間活性化させた。さらに別の６０１ｍｇ（６．７４ミリモル）の２－（エチルアミノ）エタノールを添加し、該混合物をマイクロ波にて１００℃でさらに７時間活性化させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：２８．３ｍｇ（理論値の１７％）ＬＣ－ＭＳ（方法９Ｂ）：R_t＝１．０３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９８［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

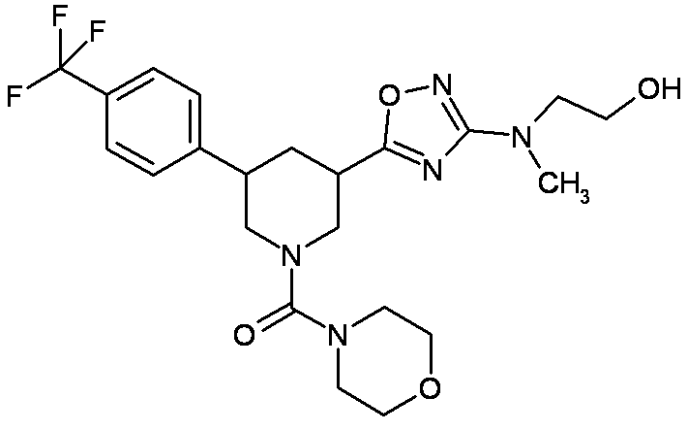
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．７０（ｄ，２Ｈ）、７．５７（ｄ，２Ｈ）、３．９５（ｄ，１Ｈ）、３．６２（ｄ，１Ｈ）、３．５９－３．４８（ｍ，６Ｈ）、３．２８－３．１６（ｍ，５Ｈ）、３．０７－２．９５（ｍ，３Ｈ）、２．２８（ｄ，１Ｈ）、１．９７（ｑ，１Ｈ）、１．０９（ｔ，３Ｈ）

【０４４７】

実施例１７

（３－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル｝－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－ピペリジン－１－イル）（モルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１３６】



【０４４８】

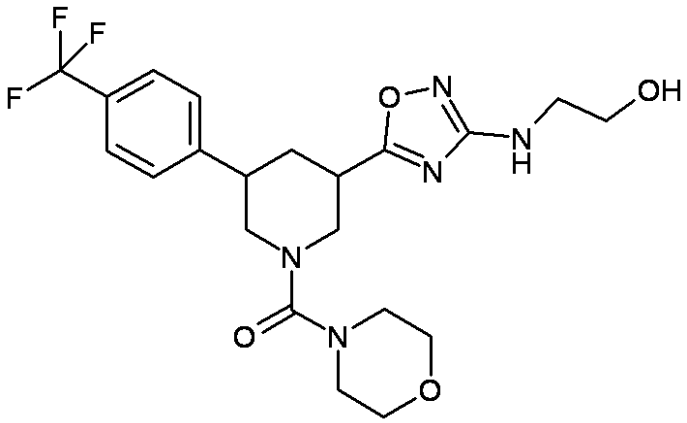
１５０ｍｇ（０．３３７ミリモル）の実施例２３Ａからのオキサジアゾールの２．２５ｍｌのエタノール中溶液に、５０７ｍｇ（６．７４ミリモル）の２－（メチルアミノ）エタノールを加え、ついで該反応混合物をマイクロ波にて８０℃で２時間活性化させた。さらに別の５０７ｍｇ（６．７４ミリモル）の２－（メチルアミノ）エタノールを加え、該混合物をマイクロ波にて８０℃でさらに２時間、ついで１００℃で３０分間活性化させた。

溶媒を減圧下で除去し、該粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：５３．７ｍｇ（理論値の３３％）
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１．１２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．７０（ｄ，２Ｈ）、７．５７（ｄ，２Ｈ）、４．７０（ｔ，１Ｈ）、３．９５（ｄ，１Ｈ）、３．６２（ｄ，１Ｈ）、３．５９－３．５１（ｍ，６Ｈ）、３．３７（ｔ，２Ｈ）、３．２８－３．１５（ｍ，５Ｈ）、３．０７－２．９８（ｍ，３Ｈ）、２．９６（ｓ，３Ｈ）、２．３１－２．２６（ｍ，１Ｈ）、１．９７（ｑ，１Ｈ）

【０４４９】

実施例１８
（３－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル｝－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル）（モルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１３７】



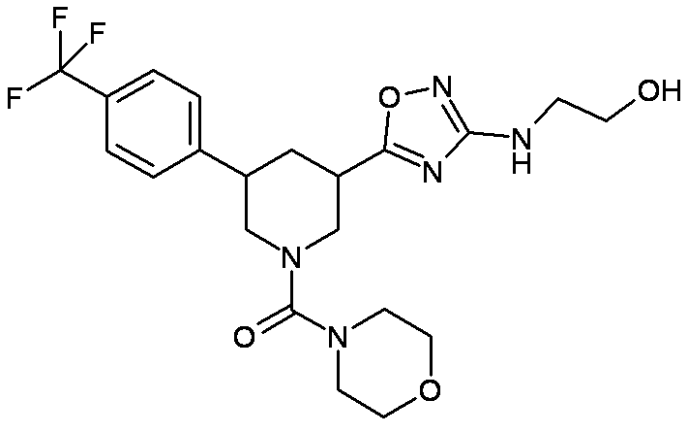
【０４５０】

１５０ｍｇ（０．３３７ミリモル）の実施例２３Ａからのオキサジアゾールの２．２５ｍｌのエタノール中溶液に、４１２ｍｇ（６．７４ミリモル）の２－アミノエタノールを加え、ついで該反応混合物をマイクロ波にて８０℃で２時間活性化させた。溶媒を減圧下で除去し、該粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：８２．２ｍｇ（理論値の５２％）
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１．０６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．７０（ｄ，２Ｈ）、７．５６（ｄ，２Ｈ）、６．７６（ｔ，１Ｈ）、４．６５（ｔ，１Ｈ）、３．９５（ｄ，１Ｈ）、３．６２（ｄ，１Ｈ）、３．５９－３．５３（ｍ，４Ｈ）、３．４９（ｑ，２Ｈ）、３．２７－３．１６（ｍ，５Ｈ）、３．１２（ｑ，２Ｈ）、３．０５－２．９５（ｍ，３Ｈ）、２．２８（ｄ，１Ｈ）、１．９６（ｑ，１Ｈ）

【０４５１】

実施例１９
（３－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル｝－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル）（モルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１３８】



【０４５２】

８２．２ｍｇの実施例１８からの化合物を方法３Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、２７．０ｍｇの実施例１９（エナンチオマー１）および３８．０ｍｇの実施例２０（エナンチオマー２）を得た。

ＨＰＬＣ（方法４Ｅ）：R_t＝９．３４分、＞９９．５％ｅｅ；

ＬＣ－ＭＳ（方法９Ｂ）：R_t＝０．９２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

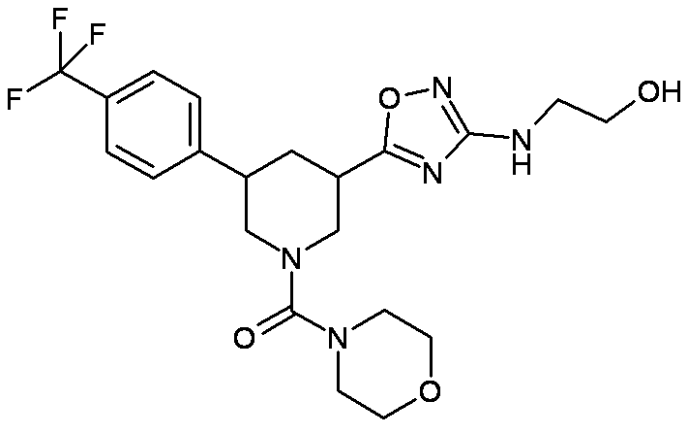
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．７０（ｄ，２Ｈ）、７．５６（ｄ，２Ｈ）、６．７６（ｔ，１Ｈ）、４．６５（ｔ，１Ｈ）、３．９５（ｄ，１Ｈ）、３．６２（ｄ，１Ｈ）、３．５９－３．５３（ｍ，４Ｈ）、３．４９（ｑ，２Ｈ）、３．２７－３．１６（ｍ，５Ｈ）、３．１２（ｑ，２Ｈ）、３．０５－２．９５（ｍ，３Ｈ）、２．２８（ｄ，１Ｈ）、１．９６（ｑ，１Ｈ）

【０４５３】

実施例２０

（３－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル｝－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル）（モルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１３９】



【０４５４】

８２．２ｍｇの実施例１８からの化合物を方法３Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、３６．０ｍｇの実施例１９（エナンチオマー１）および４３．０ｍｇの実施例２０（エナンチオマー２）を得た。

ＨＰＬＣ（方法４Ｅ）：R_t＝２６．０５分、＞９９．５％ｅｅ；

ＬＣ－ＭＳ（方法９Ｂ）：R_t＝０．９２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

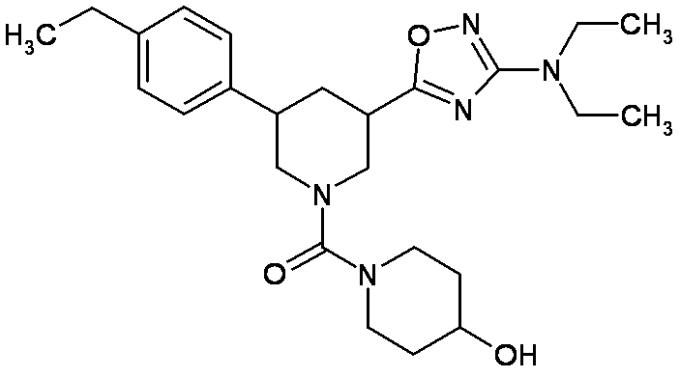
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ＝７.７０（ｄ，２Ｈ）、７.５６（ｄ，２Ｈ）、６.７６（ｔ，１Ｈ）、４.６５（ｔ，１Ｈ）、３.９５（ｄ，１Ｈ）、３.６２（ｄ，１Ｈ）、３.５９－３.５３（ｍ，４Ｈ）、３.４９（ｑ，２Ｈ）、３.２７－３.１６（ｍ，５Ｈ）、３.１２（ｑ，２Ｈ）、３.０５－２.９５（ｍ，３Ｈ）、２.２８（ｄ，１Ｈ）、１.９６（ｑ，１Ｈ）

【０４５５】

実施例２１

｛３－［３－（ジエチルアミノ）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－５－（４－エチルフェニル）ピペリジン－１－イル｝（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１４０】



【０４５６】

４５.０ｍｇ（０.０９８ミリモル）の実施例２５Ａからのオキサジアゾールの０.６１ｍｌのエタノール中溶液に、１４３ｍｇ（１.９６ミリモル）のジエチルアミンを加え、ついで該反応混合物をマイクロ波にて８０℃で５時間活性化させた。さらに別の１４３ｍｇ（１.９６ミリモル）のジエチルアミンを加え、該混合物をマイクロ波にて80℃でさらに２時間活性化させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：３５.６ｍｇ（理論値の８０％）

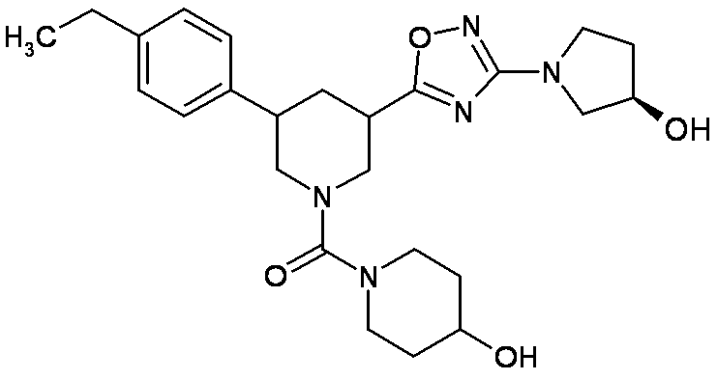
ＨＰＬＣ（方法９Ｂ）：Ｒ$_t$＝１.１７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４５７】

実施例２２

［３－（４－エチルフェニル）－５－｛３－［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル｝ピペリジン－１－イル（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

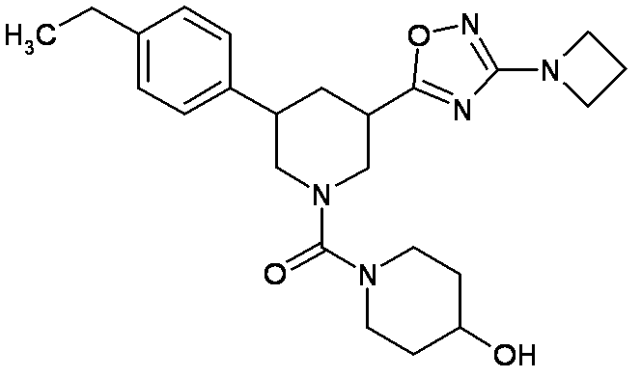
【化１４１】



【０４５８】

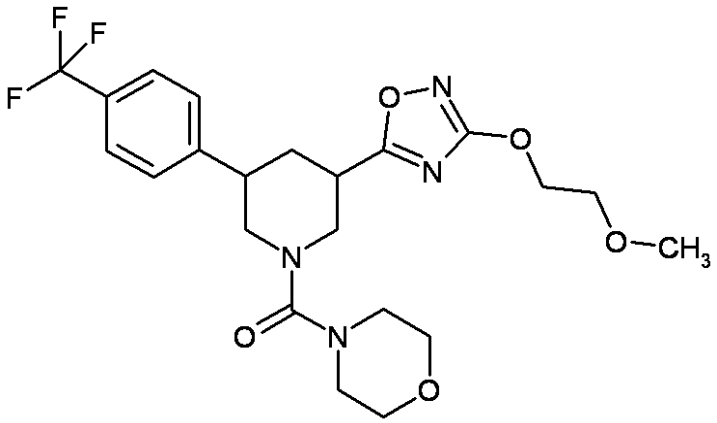
８０.０ｍｇ（０.１９１ミリモル）の実施例２５Ａからのオキサジアゾールの１.２０ｍｌのエタノール中溶液に、３３３ｍｇ（３.８２ミリモル）の（３Ｒ）－ピロリジン－３－オールを加え、ついで該反応混合物をマイクロ波にて８０℃で２時間活性化させた。

溶媒を減圧下で除去し、ジクロロメタンを加え、該混合物を水で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：６４．８ｍｇ（理論値の７０％）
ＨＰＬＣ（方法６Ｂ）：R_t＝０．９３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７０［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０４５９】
実施例２３
｛３－［３－（アゼチジン－１－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－５－（４－エチルフェニル）ピペリジン－１－イル｝（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］
【化１４２】



【０４６０】
８０．０ｍｇ（０．１７４ミリモル）の実施例２５Ａからのオキサジアゾールの１．１０ｍｌのエタノール中溶液に、１９８ｍｇ（３．４８ミリモル）のアゼチジンを添加し、ついで該反応混合物をマイクロ波にて８０℃で２時間活性化させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：４６．９ｍｇ（理論値の６１％）
ＨＰＬＣ（方法９Ｂ）：R_t＝１．０４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４４０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．２１（ｄ，２Ｈ）、７．１６（ｄ，２Ｈ）、４．６６（ｄ，１Ｈ）、３．９５（ｄｄ，４Ｈ）、３．８８（ｄ，１Ｈ）、３．６６－３．５７（ｍ，１Ｈ）、３．５５－３．４２（ｍ，３Ｈ）、３．２３（ｔｔ，１Ｈ）、３．０６－２．７６（ｍ，５Ｈ）、２．５７（ｑ，２Ｈ）、２．４０－２．３１（ｍ，２Ｈ）、２．２２（ｄ，１Ｈ）、１．９０（ｑ，１Ｈ）、１．７５－１．６５（ｍ，１Ｈ）、１．３２－１．２２（ｍ，２Ｈ）、１．１６（ｔ，３Ｈ）
【０４６１】
実施例２４
｛３－［３－（２－メトキシエトキシ）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝－（モルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１４３】



【０４６２】

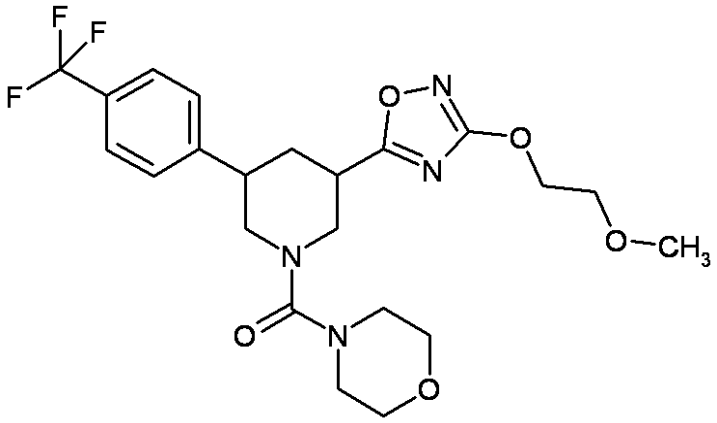
６８４ｍｇ（８.９９ミリモル）のエチレングリコールモノメチルエーテルの８.００ｍｌの１,４－ジオキサン中溶液に、室温で、４Åモレキュラーシーブおよび０.９０ｍｌ（０.９０ミリモル；ｎ－ヘキサンの１Ｍ溶液）のホスファゼンＰ４ベースを添加した。その後で、２.０ｍｌの１,４－ジオキサン中の２００ｍｇ（０.４５０ミリモル）の実施例２３Ａからのオキサジアゾールを加え、該反応混合物を室温で２時間攪拌した。該反応混合物を水と混合し、濾過し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。
収量：８９.８ｍｇ（理論値の４１％）
ＬＣ－ＭＳ（方法５Ｂ）：R_t＝２.２７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４６３】

実施例２５

｛３－［３－（２－メトキシエトキシ）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝－（モルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

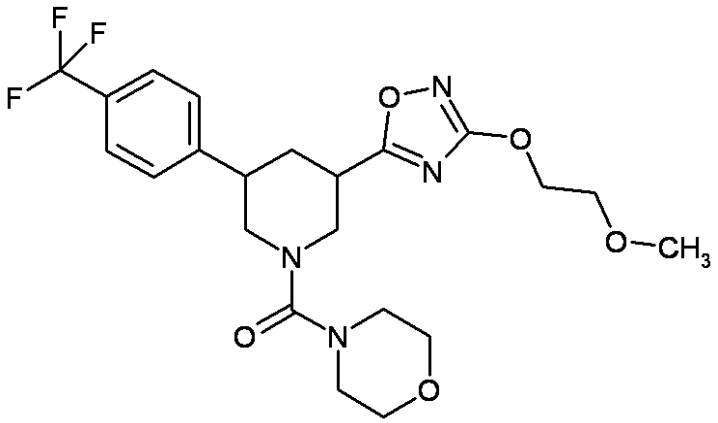
【化１４４】



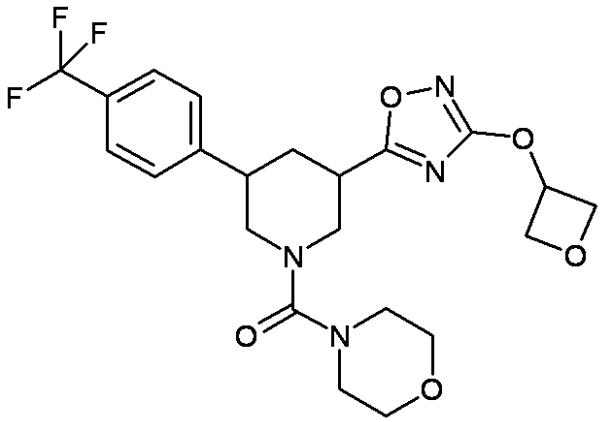
【０４６４】

８９.８ｍｇの実施例２４からの化合物を方法３Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、３６.０ｍｇの実施例２５（エナンチオマー１）および３４.０ｍｇの実施例２６（エナンチオマー２）を得た。
ＨＰＬＣ（方法４Ｅ）：R_t＝９.０８分、＞９９.５％ｅｅ；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.７１（ｄ，２Ｈ）、７.５７（ｄ，２Ｈ）、４.３７（ｄｄ，２Ｈ）、３.９８（ｄ，１Ｈ）、３.７１－３.６０（ｍ，３Ｈ）、３.５６（ｔ，４Ｈ）、３.２０（ｄ，４Ｈ）、３.１０－２.９４（ｍ，３Ｈ）、２

.３１（ｄ，１Ｈ）、１.９９（ｑ，１Ｈ）；４つのプロトンの遮蔽
【０４６５】
実施例２６
｛３－［３－（２－メトキシエトキシ）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝－（モルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］
【化１４５】



【０４６６】
８９.８ｍｇの実施例２４からの化合物を方法３Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、３６.０ｍｇの実施例２５（エナンチオマー１）および３４.０ｍｇの実施例２６（エナンチオマー２）を得た。
ＨＰＬＣ（方法４Ｅ）：R_t＝２７.３６分、＞９９.５％ｅｅ；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.７１（ｄ，２Ｈ）、７.５７（ｄ，２Ｈ）、４.３７（ｄｄ，２Ｈ）、３.９８（ｄ，１Ｈ）、３.７１－３.６０（ｍ，３Ｈ）、３.５６（ｔ，４Ｈ）、３.２０（ｄ，４Ｈ）、３.１０－２.９４（ｍ，３Ｈ）、２.３１（ｄ，１Ｈ）、１.９９（ｑ，１Ｈ）；４つのプロトンの遮蔽
【０４６７】
実施例２７
モルホリン－４－イル｛３－［３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－ピペリジン－１－イル｝メタノン［ラセミ性シス異性体］
【化１４６】



【０４６８】
８３.３ｍｇ（１.１２ミリモル）の３－ヒドロキシオキセタンの４.００ｍｌの１,４－ジオキサン中溶液に、室温で、４Åモレキュラーシーブおよび０.２３ｍｌ（０.４５ミリモル；ＴＨＦ中２Ｍ溶液）のホスファゼンＰ４ベースを添加した。その後で、２.０ｍｌ

の１,４－ジオキサン中の１００ｍｇ（０.２２５ミリモル）の実施例２３Ａからのオキサジアゾールを加え、該反応混合物を室温で２時間攪拌した。反応混合物を濾過し、ジクロロメタンで希釈し、１Ｎ塩化水素水溶液で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：１８.６ｍｇ（理論値の１７％）

ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１.２１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

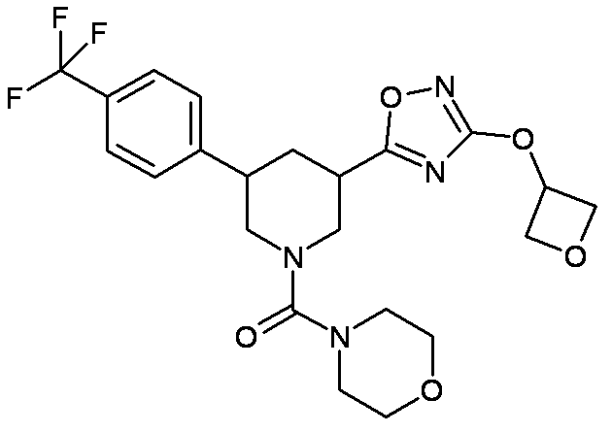
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.７０（ｄ，２Ｈ）、７.５７（ｄ，２Ｈ）、５.５３－５.４３（ｍ，１Ｈ）、４.８６（ｔ，２Ｈ）、４.６１（ｄｄ，２Ｈ）、３.９８（ｄ，１Ｈ）、３.６２（ｄ，１Ｈ）、３.５６（ｔ，４Ｈ）、３.４１－３.３２（ｍ，１Ｈ）、３.２０（ｄ，４Ｈ）、３.０９－２.９６（ｍ，３Ｈ）、２.３１（ｄ，１Ｈ）、２.０６－１.９１（ｍ，１Ｈ）

【０４６９】

実施例２８

モルホリン－４－イル｛３－［３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－ピペリジン－１－イル｝メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１４７】



【０４７０】

５４.７ｍｇの実施例２７からの化合物を方法４Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、２３.０ｍｇの実施例２８（エナンチオマー１）および２０.０ｍｇの実施例２９（エナンチオマー２）を得た。

ＨＰＬＣ（方法５Ｅ）：R_t＝１４.４９分、＞９９.０％ｅｅ；

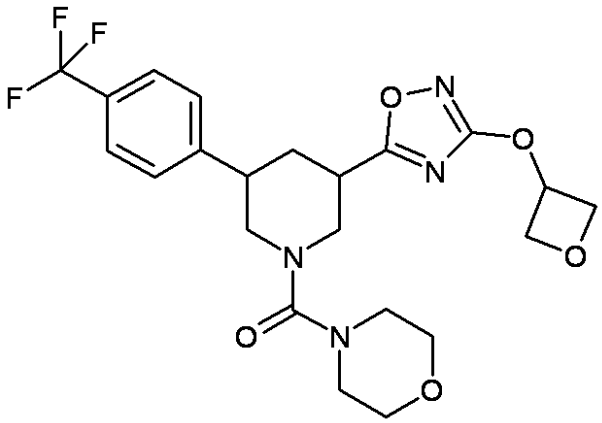
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.７０（ｄ，２Ｈ）、７.５７（ｄ，２Ｈ）、５.５３－５.４３（ｍ，１Ｈ）、４.８６（ｔ，２Ｈ）、４.６１（ｄｄ，２Ｈ）、３.９８（ｄ，１Ｈ）、３.６２（ｄ，１Ｈ）、３.５６（ｔ，４Ｈ）、３.４１－３.３２（ｍ，１Ｈ）、３.２０（ｄ，４Ｈ）、３.０９－２.９６（ｍ，３Ｈ）、２.３１（ｄ，１Ｈ）、２.０６－１.９１（ｍ，１Ｈ）

【０４７１】

実施例２９

モルホリン－４－イル｛３－［３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－ピペリジン－１－イル｝メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１４８】



【０４７２】

５４．７ｍｇの実施例２７からの化合物を方法４Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、２３．０ｍｇの実施例２８（エナンチオマー１）および２０．０ｍｇの実施例２９（エナンチオマー２）を得た。

ＨＰＬＣ（方法５Ｅ）：R_t＝８．８１分、＞９９．０％ｅｅ；

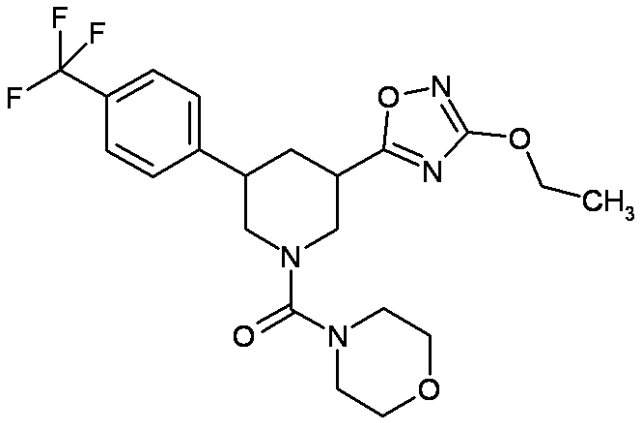
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．７０（ｄ，２Ｈ）、７．５７（ｄ，２Ｈ）、５．５３－５．４３（ｍ，１Ｈ）、４．８６（ｔ，２Ｈ）、４．６１（ｄｄ，２Ｈ）、３．９８（ｄ，１Ｈ）、３．６２（ｄ，１Ｈ）、３．５６（ｔ，４Ｈ）、３．４１－３．３２（ｍ，１Ｈ）、３．２０（ｄ，４Ｈ）、３．０９－２．９６（ｍ，３Ｈ）、２．３１（ｄ，１Ｈ）、２．０６－１．９１（ｍ，１Ｈ）

【０４７３】

実施例３０

｛３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（モルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１４９】



【０４７４】

１５０ｍｇ（０．３３７ミリモル）の実施例２３Ａからのオキサジアゾールの６．２５ｍｌのエタノール中溶液に、２２９ｍｇ（３．３７ミリモル）のナトリウムエトキシドを加え、ついで該反応混合物を室温で３日間、そして４０℃で２日間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：１６．８ｍｇ（理論値の１１％）

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．１６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．７１（ｄ，２Ｈ）、７．５７（

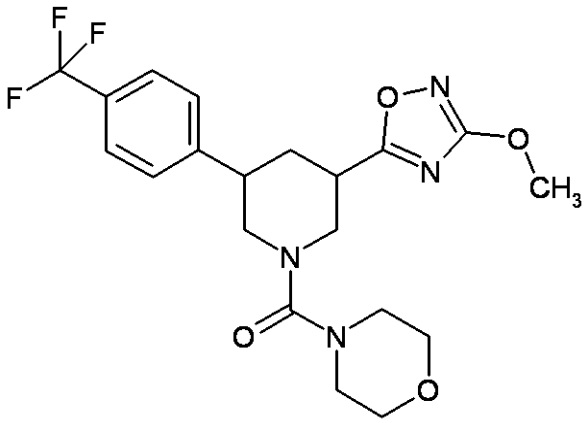
ｄ，２Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）、３.９７（ｄ，１Ｈ）、３.６２（ｄ，１Ｈ）、３.５６（ｄ，４Ｈ）、３.２０（ｄ，４Ｈ）、３.０９－２.９６（ｍ，３Ｈ）、２.３１（ｄ，１Ｈ）、１.９９（ｑ，１Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）；１つのプロトンの遮蔽

【０４７５】

実施例３１

｛３－（３－メトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（モルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１５０】



【０４７６】

１００ｍｇ（０.２２５ミリモル）の実施例２３Ａからのオキサジアゾールの８.０ｍｌのメタノール中溶液に、６０.７９ｍｇ（１,１２４ミリモル）のナトリウムメトキシドを加え、ついで該反応混合物を還流下で１８時間攪拌した。該反応混合物を水と混合し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：３２.０ｍｇ（理論値の３１％）

ＬＣ－ＭＳ（方法９Ｂ）：R_t＝１.０８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

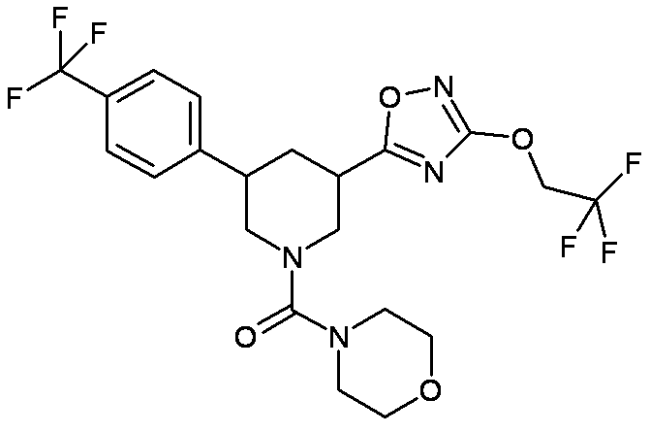
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δ＝７.７０（ｄ，２Ｈ）、７.５７（ｄ，２Ｈ）、３.９７（ｓ，４Ｈ）、３.６２（ｄ，１Ｈ）、３.５６（ｔ，４Ｈ）、３.３９－３.３３（ｍ，１Ｈ）、３.２０（ｄ，４Ｈ）、３.０９－２.９７（ｍ，３Ｈ）、２.３１（ｄ，１Ｈ）、１.９９（ｑ，１Ｈ）

【０４７７】

実施例３２

モルホリン－４－イル｛３－［３－（２,２,２－トリフルオロエトキシ）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１５１】



【０４７８】

１１２ｍｇ（１.１２ミリモル）の２,２,２－トリフルオロエタノールの４.００ｍｌの１,４－ジオキサン中溶液に、室温で、４Åモレキュラーシーブおよび０.２３ｍｌ（０.４５ミリモル；ＴＨＦ中２Ｍ溶液）のホスファゼンＰ４ベースを添加した。その後で、２.０ｍｌの１,４－ジオキサン中の１００ｍｇ（０.２２５ミリモル）の実施例２３Ａからのオキサジアゾールを添加し、該反応混合物を室温で２時間攪拌した。該反応混合物を濾過し、ジクロロメタンで希釈し、１Ｎ塩化水素水溶液で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：１２.４ｍｇ（理論値の１１％）

ＬＣ－ＭＳ（方法９Ｂ）：R_t＝１.１９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

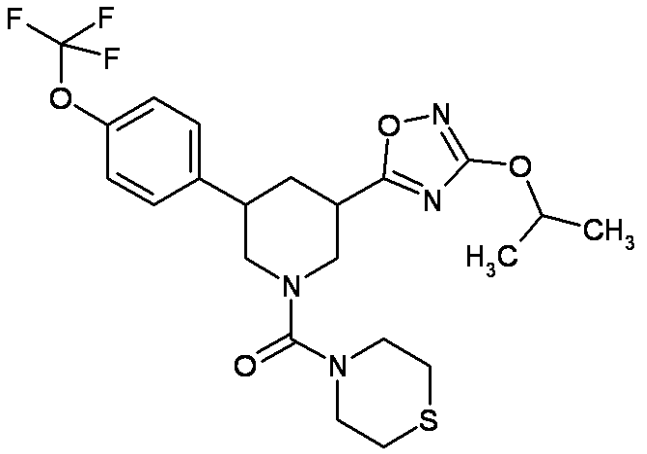
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.７１（ｄ，２Ｈ）、７.５７（ｄ，２Ｈ）、５.０６（ｑ，２Ｈ）、４.００（ｄ，１Ｈ）、３.６２（ｄ，１Ｈ）、３.５６（ｔ，４Ｈ）、３.４６－３.３５（ｍ，１Ｈ）、３.２０（ｄ，４Ｈ）、３.１１－２.９７（ｍ，３Ｈ）、２.３３（ｄ，１Ｈ）、２.０１（ｑ，１Ｈ）

【０４７９】

実施例３３

｛３－（３－イソプロポキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（チオモルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１５２】



【０４８０】

５００ｍｇ（１.２０ミリモル）の実施例９Ａのカルボン酸の１５.０ｍｌのＤＭＦ中溶液に、室温で、５４５ｍｇ（１.４３ミリモル）のＨＡＴＵおよび０.４６ｍｌ（２.６３ミリモル）のＮ,Ｎ’－ジイソプロピルエチルアミンを加え、該混合物を３０分間攪拌し

た。その後で、該混合物を５６５ｍｇ（３．５６ミリモル；７５％純度）のイソプロピルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメート［G. ZinnerおよびG. Nebel、Arch. Pharm. 1970、303、385-390］と混合し、ついで室温で２時間、１２０℃で２時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、分取性ＨＰＬＣの手段により直接精製した。収量：３４４ｍｇ（理論値の５８％）

ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１．４８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

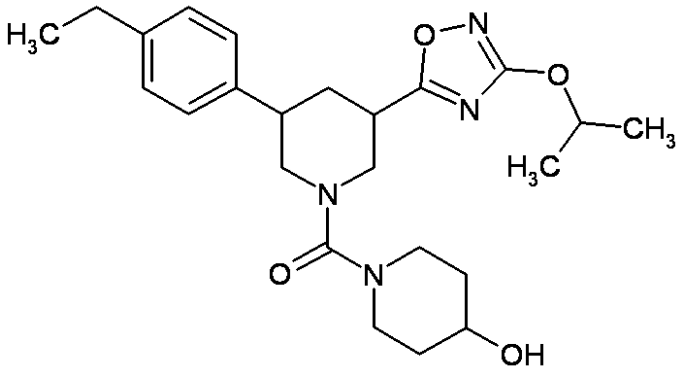
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．４６（ｄ，２Ｈ）、７．３３（ｄ，２Ｈ）、４．８３（ｓｅｐｔ，１Ｈ）、３．９３（ｄ，１Ｈ）、３．５５（ｄ，１Ｈ）、３．４５（ｂｒｓ，４Ｈ）、３．３２－３．２５（ｍ，１Ｈ）、３．０６－２．８８（ｍ，３Ｈ）、２．５９（ｂｒｓ，４Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、２．０２－１．８６（ｍ，１Ｈ）、１．３５（ｄ，６Ｈ）

【０４８１】

実施例３４

［３－（４－エチルフェニル）－５－（３－イソプロポキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル］（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１５３】



【０４８２】

８０．０ｍｇ（０．２２２ミリモル）の実施例２１Ａのカルボン酸の０．８９ｍｌのＤＭＦおよび１．７８ｍｌの１，４－ジオキサン中溶液に、６０℃で、１０８ｍｇ（０．６６６ミリモル）の１，１’－カルボニルジイミダゾールを加え、該混合物を３時間攪拌した。その後で、該混合物を５２．４ｍｇ（０．３３３ミリモル；７５％純度）のイソプロピルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメート［G. ZinnerおよびG. Nebel、Arch. Pharm. 1970、303、385-390］と混合し、ついで室温で２時間、そして１２０℃で２時間攪拌した。該反応溶液を減圧下で濃縮し、分取性ＨＰＬＣの手段により直接精製した。収量：２２．６ｍｇ（理論値の２２％）

ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１．３０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

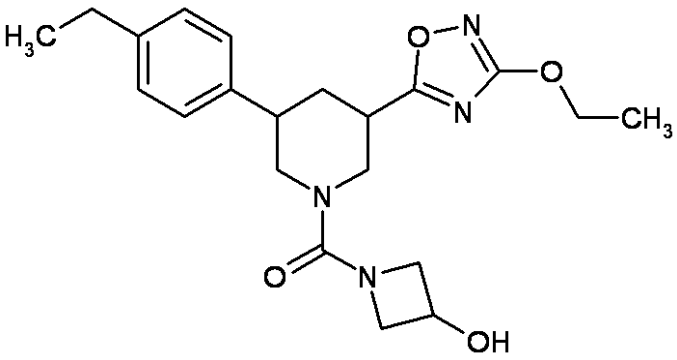
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．２１（ｄ，２Ｈ）、７．１５（ｄ，２Ｈ）、４．８２（ｓｅｐｔ，１Ｈ）、４．６７（ｄ，１Ｈ）、３．９２（ｄ，１Ｈ）、３．６６－３．４１（ｍ，４Ｈ）、３．０１－２．７７（ｍ，４Ｈ）、２．６２－２．５４（ｍ，４Ｈ）、２．２６（ｄ，１Ｈ）、１．９２（ｑ，１Ｈ）、１．７１（ｄ，２Ｈ）、１．３５（ｄ，６Ｈ）、１．３２－１．２５（ｍ，２Ｈ）、１．１６（ｔ，３Ｈ）

【０４８３】

実施例３５

［３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－（４－エチルフェニル）ピペリジン－１－イル］（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１５４】



【０４８４】

８０.０ｍｇ（０.２４１ミリモル）の実施例１４Ａのカルボン酸の０.９７ｍｌのＤＭＦおよび１.９３ｍｌの１,４－ジオキサン中溶液に、６０℃で、９９.８ｍｇ（０.６１５ミリモル）の１,１’－カルボニルジイミダゾールを加え、該混合物を３時間攪拌した。その後で、該混合物を５０.１ｍｇ（０.４８１ミリモル）のエチルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメート［G. ZinnerおよびG. Nebel、Arch. Pharm. 1970、303、385-390］と混合し、ついで室温で２時間、そして１２０℃で２.５時間攪拌した。該反応溶液を減圧下で濃縮し、分取性ＨＰＬＣの手段により直接精製した。収量：３３.１ｍｇ（理論値の３３％）

ＨＰＬＣ（方法６Ｂ）：R_t＝１.０７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

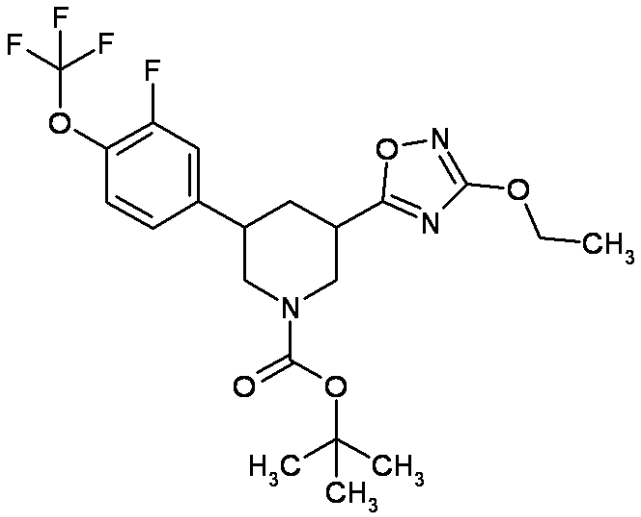
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.２２（ｄ，２Ｈ）、７.１６（ｄ，２Ｈ）、５.５６（ｄ，１Ｈ）、４.４３－４.３５（ｍ，１Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）；４.１７－４.０４（ｍ，３Ｈ）、３.７５－３.６５（ｍ，３Ｈ）、３.２５－３.１５（ｍ，１Ｈ）、３.０１－２.７２（ｍ，３Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）、１.１７（ｔ，３Ｈ）

【０４８５】

実施例３６

tert－ブチル３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート［ラセミ性シス異性体の混合物］

【化１５５】



【０４８６】

４４２ｍｇ（１.０９ミリモル）の１－（tert－ブトキシカルボニル）－５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－ピペリジン－３－カルボン酸を１１

.８ｍｌのジオキサンおよび５.９ｍｌのＤＭＦに溶かし、６０℃に加熱し、２６４ｍｇ（１.６３ミリモル）の１,１′－カルボニルジイミダゾールと混合した。該反応混合物をこの温度で３時間攪拌し、ついで１７０ｍｇ（１.６３ミリモル）のエチルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメート［G. ZinnerおよびG. Nebel、Arch. Pharm. 1970、303、385-390］と混合した。該混合物を５０℃で１時間、その後で１１５℃で９時間攪拌させた。反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルに移し、水で３回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：３８７ｍｇ（理論値の７５％、純度６１％）

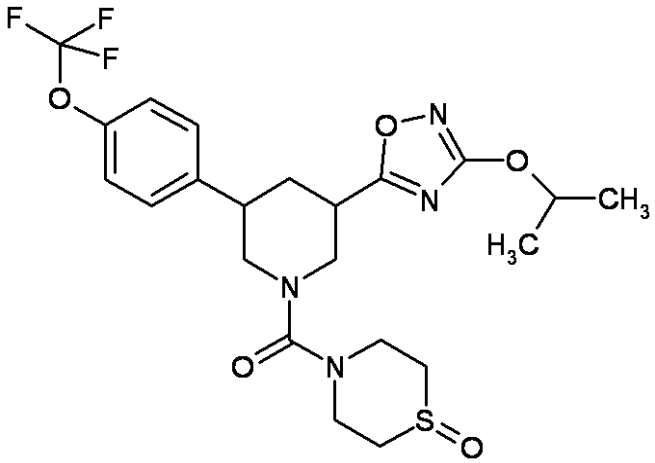
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.４１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４８７】

実施例３７

｛３－（３－イソプロポキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（１－オキシドチオモルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１５６】



【０４８８】

１７０ｍｇ（０.３４０ミリモル）の実施例３３からの化合物を、一般的方法２に従って、１１７ｍｇ（０.３４０ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。収量：４４.８ｍｇ（理論値の２６％）

ＬＣ－ＭＳ（方法５Ｂ）：R_t＝２.３２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

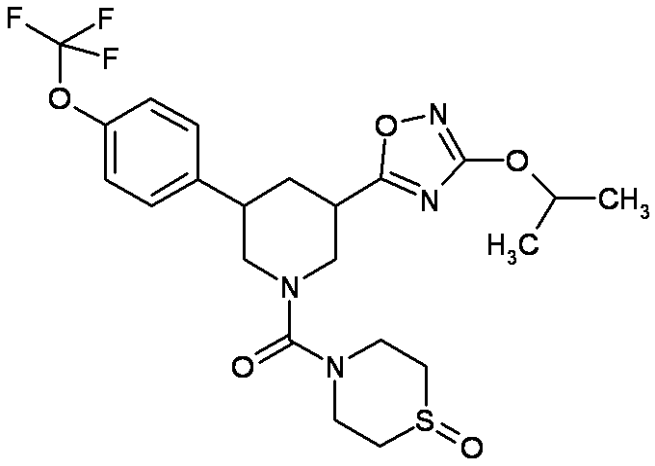
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.４７（ｄ，２Ｈ）、７.３３（ｄ，２Ｈ）、４.８３（ｄｔ，１Ｈ）、３.９７（ｄ，１Ｈ）、３.６９－３.５７（ｍ，３Ｈ）、３.５６－３.４６（ｍ，２Ｈ）、３.３８－３.３３（ｍ，１Ｈ）、３.０８－２.８５（ｍ，５Ｈ）、２.７５－２.６８（ｍ，２Ｈ）、２.３０（ｄ，１Ｈ）、２.０３－１.８９（ｍ，１Ｈ）、１.３５（ｄ，６Ｈ）

【０４８９】

実施例３８

｛３－（３－イソプロポキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（１－オキシドチオモルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１５７】



【０４９０】

４４.８ｍｇの実施例３７からのラセミ体を方法４Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１１.４ｍｇの実施例３８からの表記化合物（エナンチオマー１）および１４.４ｍｇの実施例３９からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＨＰＬＣ（方法６Ｅ）：R_t＝６.４９分、＞９９.０％ｅｅ；

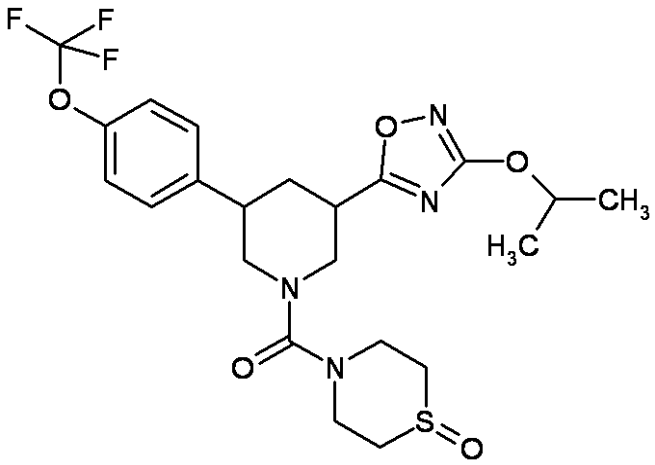
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.４７（ｄ，２Ｈ）、７.３３（ｄ，２Ｈ）、４.８３（ｄｔ，１Ｈ）、３.９７（ｄ，１Ｈ）、３.６９－３.５７（ｍ，３Ｈ）、３.５６－３.４６（ｍ，２Ｈ）、３.３８－３.３３（ｍ，１Ｈ）、３.０８－２.８５（ｍ，５Ｈ）、２.７５－２.６８（ｍ，２Ｈ）、２.３０（ｄ，１Ｈ）、２.０３－１.８９（ｍ，１Ｈ）、１.３５（ｄ，６Ｈ）

【０４９１】

実施例３９

｛３－（３－イソプロポキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（１－オキシドチオモルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１５８】



【０４９２】

４４.８ｍｇの実施例３７からのラセミ体を方法４Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１１.４ｍｇの実施例３８からの表記化合物（エナンチオマー１）および１４.４ｍｇの実施例３９からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＨＰＬＣ（方法６Ｅ）：R_t＝１７.６分、＞９９.０％ｅｅ；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.４７（ｄ，２Ｈ）、７.３３（ｄ，２Ｈ）、４.８３（ｄｔ，１Ｈ）、３.９７（ｄ，１Ｈ）、３.６９－３.５７（ｍ，３

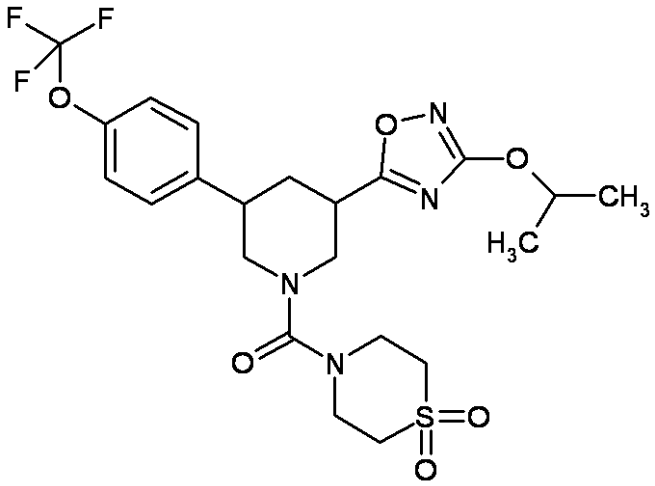
Ｈ）、３．５６－３．４６（ｍ，２Ｈ）、３．３８－３．３３（ｍ，１Ｈ）、３．０８－２．８５（ｍ，５Ｈ）、２．７５－２．６８（ｍ，２Ｈ）、２．３０（ｄ，１Ｈ）、２．０３－１．８９（ｍ，１Ｈ）、１．３５（ｄ，６Ｈ）

【０４９３】

実施例４０

（１，１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）｛３－（３－イソプロポキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１５９】



【０４９４】

１７０ｍｇ（０．３４０ミリモル）の実施例３３からの化合物を、一般的方法３に従って、２９３ｍｇ（０．３４０ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。該ラセミ体を方法４Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、５０．６ｍｇの実施例４０からの表記化合物（エナンチオマー１）および４９．２ｍｇの実施例４１からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＨＰＬＣ（方法６Ｅ）：R_t＝１１．４分、＞９９．０％ｅｅ；

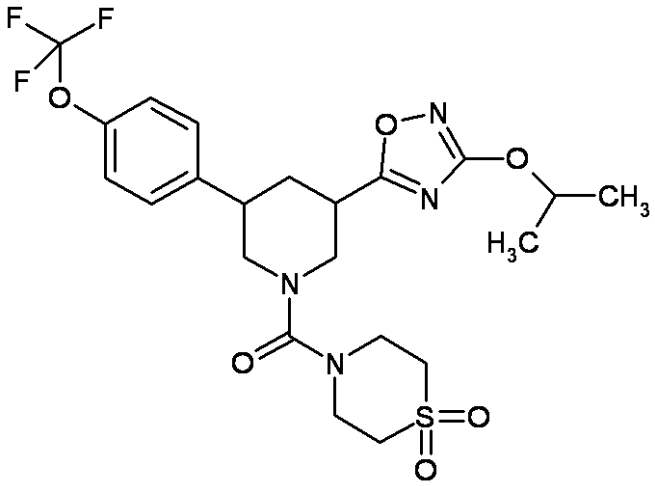
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．４７（ｄ，２Ｈ）、７．３３（ｄ，２Ｈ）、４．８３（ｄｔ，１Ｈ）、４．００（ｄ，１Ｈ）、３．７３－３．５４（ｍ，５Ｈ）、３．１７（ｂｒｓ，４Ｈ）、３．１０－２．９２（ｍ，３Ｈ）、２．３０（ｄ，１Ｈ）、２．０２－１．８９（ｍ，１Ｈ）、１．３５（ｄ，６Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０４９５】

実施例４１

（１，１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）｛３－（３－イソプロポキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１６０】



【０４９６】

１７０ｍｇ（０．３４０ミリモル）の実施例３３の化合物を、一般的方法３に従って、２９３ｍｇ（０．３４０ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。該ラセミ体を方法４Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、５０．６ｍｇの実施例４０からの表記化合物（エナンチオマー１）および４９．２ｍｇの実施例４１からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＨＰＬＣ（方法６Ｅ）：R_t＝２７．４分、＞９９．０％ｅｅ；

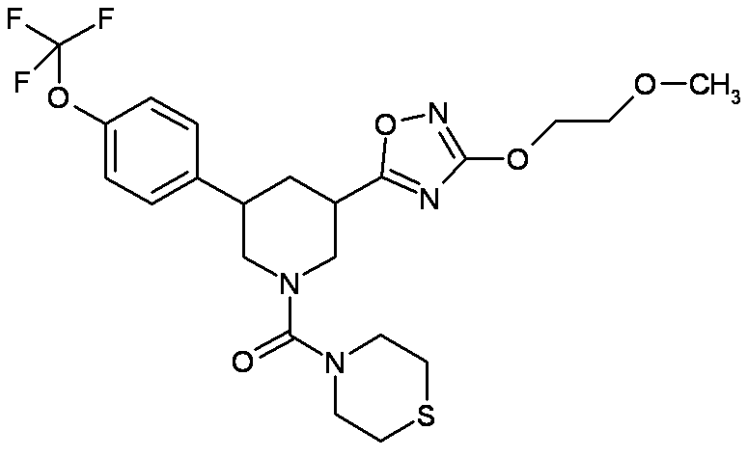
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．４７（ｄ，２Ｈ）、７．３３（ｄ，２Ｈ）、４．８３（ｄｔ，１Ｈ）、４．００（ｄ，１Ｈ）、３．７３－３．５４（ｍ，５Ｈ）、３．１７（ｂｒｓ，４Ｈ）、３．１０－２．９２（ｍ，３Ｈ）、２．３０（ｄ，１Ｈ）、２．０２－１．８９（ｍ，１Ｈ）、１．３５（ｄ，６Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０４９７】

実施例４２

｛３－［３－（２－メトキシエトキシ）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－１－イル｝－（チオモルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１６１】



【０４９８】

一般的方法１に従って１、３００ｍｇ（０．７１７ミリモル）の実施例９Ａの化合物および４８０ｍｇ（２．１５ミリモル、純度６０％）の実施例４４Ａからの２－メトキシエチルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメートを反応させた。収量：６５ｍｇ（理論値の１７％）

ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１．３６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

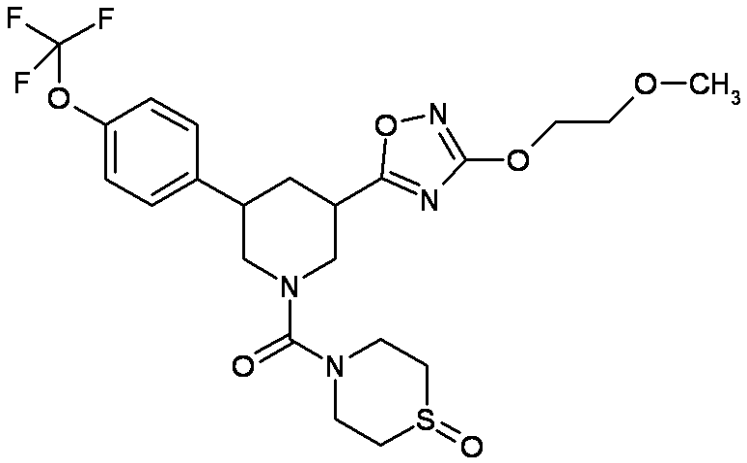
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ＝７.４６（ｄ，２Ｈ）、７.３３（ｄ，２Ｈ）、４.４０－４.３３（ｍ，２Ｈ）、３.９３（ｄ，１Ｈ）、３.６９－３.６３（ｍ，２Ｈ）、３.５５（ｄ，１Ｈ）、３.４５（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.３５（ｂｒｓ，１Ｈ）、３.０６－２.９０（ｍ，３Ｈ）、２.５９（ｂｒｓ，４Ｈ）、２.２９（ｄ，１Ｈ）、１.９５（ｑ，１Ｈ）、３つのプロトンの遮蔽

【０４９９】

実施例４３

｛３－［３－（２－メトキシエトキシ）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－１－イル｝－（１－オキシドチオモルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１６２】



【０５００】

６０.０ｍｇ（０.１１６ミリモル）の実施例４２の化合物を、一般的方法２に従って、３６.１ｍｇ（０.１０５ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。該ラセミ体を方法２Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１０.０ｍｇの実施例４３の表記化合物（エナンチオマー１）を得た。

ＨＰＬＣ（方法６Ｅ）：Ｒ$_t$＝９.１９分、＞９９.０％ｅｅ；

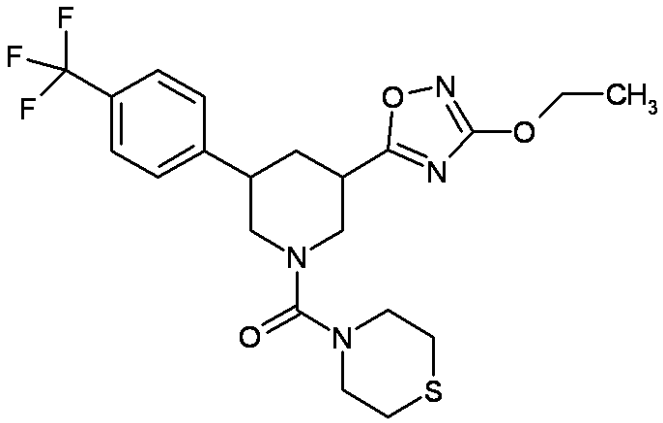
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ＝７.４７（ｄ，２Ｈ）、７.３３（ｄ，２Ｈ）、４.４１－４.３１（ｍ，２Ｈ）、３.９７（ｄ，１Ｈ）、３.７１－３.４７（ｍ，７Ｈ）、３.１１－２.８３（ｍ，５Ｈ）、２.７７－２.６４（ｍ，２Ｈ）、２.３０（ｄ，１Ｈ）、２.０３－１.８７（ｍ，１Ｈ）、４つのプロトンの遮蔽

【０５０１】

実施例４４

｛３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（チオモルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１６３】



【０５０２】

一般的方法１に従って、３００ｍｇ（０．７４５ミリモル）の実施例５０Ａの化合物および１２３ｍｇ（１．１２ミリモル）のエチルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメート［G. ZinnerおよびG. Nebel、Arch. Pharm.（Weinheim） 1970、303、385-390］を反応させた。収量：１４９ｍｇ（理論値の４３％）

ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１．４０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

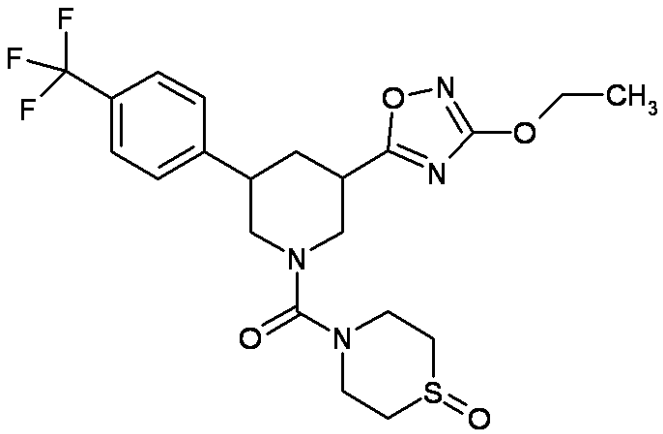
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．７０（ｄ，２Ｈ）、７．５７（ｄ，２Ｈ）、４．３０（ｑ，２Ｈ）、３．９３（ｄ，１Ｈ）、３．５７（ｄ，１Ｈ）、３．４５（ｂｒｓ，４Ｈ）、３．３８－３．３２（ｍ，１Ｈ）、３．０８－２．９３（ｍ，３Ｈ）、２．５９（ｂｒｓ，４Ｈ）、２．３１（ｄ，１Ｈ）、１．９９（ｑ，１Ｈ）、１．３５（ｔ，３Ｈ）

【０５０３】

実施例４５

｛３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（１－オキシドチオ－モルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１６４】



【０５０４】

６５．０ｍｇ（０．１３８ミリモル）の実施例４４の化合物を、一般的方法２に従って、４２．９ｍｇ（０．１２４ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。収量：５０．８ｍｇ（理論値の７２％）

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．０２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８７［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．７０（ｄ，２Ｈ）、７．５８（

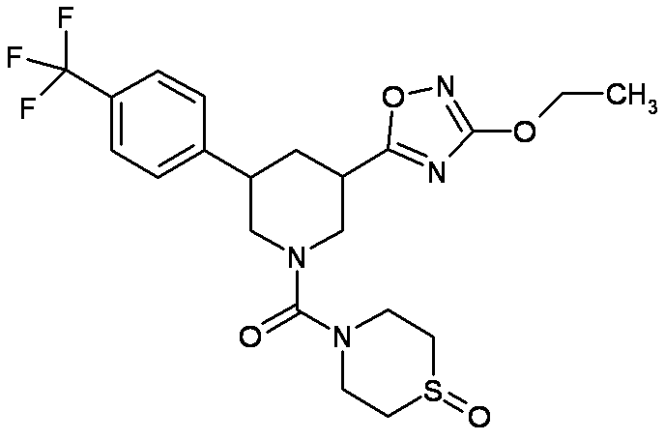
ｄ，２Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）、３.９７（ｄ，１Ｈ）、３.６８－３.４８（ｍ，５Ｈ）、３.４０－３.３４（ｍ，１Ｈ）、３.１０－２.９８（ｍ，３Ｈ）、２.９６－２.８４（ｍ，２Ｈ）、２.７６－２.６７（ｍ，２Ｈ）、２.３１（ｄ，１Ｈ）、２.０５－１.９４（ｍ，１Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）

【０５０５】

実施例４６

｛３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（１－オキシドチオ－モルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１６５】



【０５０６】

４２.０ｍｇの実施例４５からのラセミ体を方法４Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１８.１ｍｇの実施例４６からの表記化合物（エナンチオマー１）を得、もう一度、分取性ＨＰＬＣを用いて精製し、１５.６ｍｇの実施例４７からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.０２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８７［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＰＬＣ（方法６Ｅ）：R_t＝６.８８分、＞９９.０％ｅｅ；

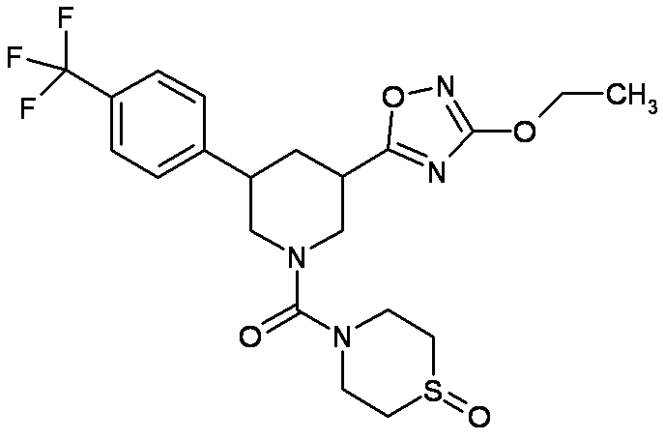
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.７０（ｄ，２Ｈ）、７.５８（ｄ，２Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）、３.９７（ｄ，１Ｈ）、３.６８－３.４８（ｍ，５Ｈ）、３.４０－３.３４（ｍ，１Ｈ）、３.１０－２.９８（ｍ，３Ｈ）、２.９６－２.８４（ｍ，２Ｈ）、２.７６－２.６７（ｍ，２Ｈ）、２.３１（ｄ，１Ｈ）、２.０５－１.９４（ｍ，１Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）

【０５０７】

実施例４７

｛３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（１－オキシドチオ－モルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１６６】



【０５０８】

４２.０ｍｇの実施例４５からのラセミ体を方法４Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１８.１ｍｇの実施例４６からの表記化合物（エナンチオマー１）を得、さらに分取性ＨＰＬＣで精製し、１５.６ｍｇの実施例４７からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.０２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８７［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＰＬＣ（方法６Ｅ）：R_t＝２３.６５分、＞９９.０％ｅｅ；

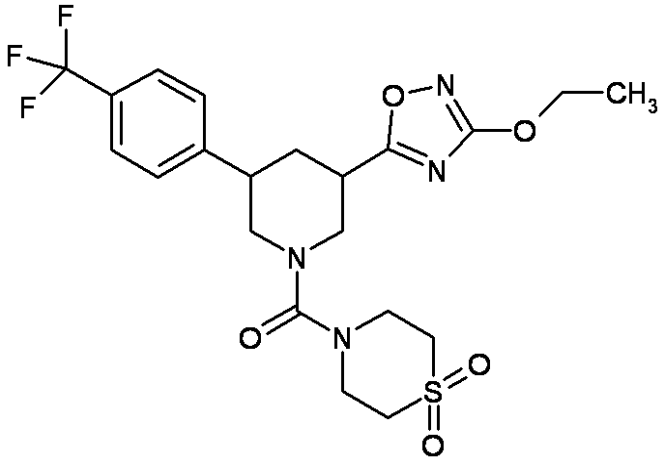
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.７０（ｄ，２Ｈ）、７.５８（ｄ，２Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）、３.９７（ｄ，１Ｈ）、３.６８－３.４８（ｍ，５Ｈ）、３.４０－３.３４（ｍ，１Ｈ）、３.１０－２.９８（ｍ，３Ｈ）、２.９６－２.８４（ｍ，２Ｈ）、２.７６－２.６７（ｍ，２Ｈ）、２.３１（ｄ，１Ｈ）、２.０５－１.９４（ｍ，１Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）

【０５０９】

実施例４８

（１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）｛３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１６７】



【０５１０】

６５.０ｍｇ（０.１３８ミリモル）の実施例４４の化合物を、一般的方法３に従って、１１９ｍｇ（０.３４５ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。収量：６２.３ｍｇ（理論値の８９％）

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.０９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０３［

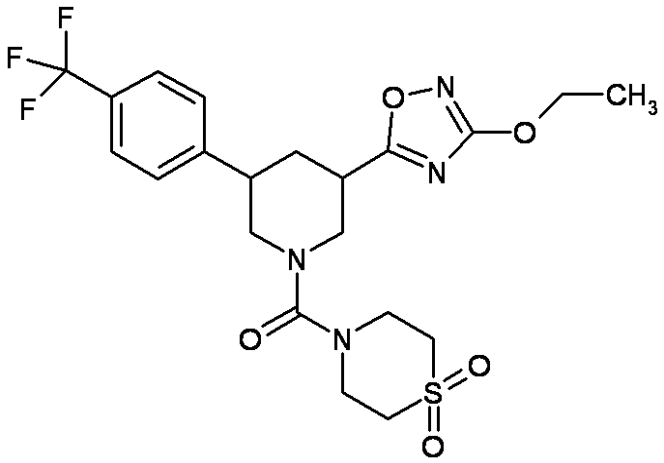
M＋H］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ＝７.７１（ｄ，２Ｈ）、７.５７（ｄ，２Ｈ）、４.３１（ｑ，２Ｈ）、４.０１（ｄ，１Ｈ）、３.７１－３.５６（ｍ，５Ｈ）、３.３９－３.３３（ｍ，１Ｈ）、３.１８（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.１２－２.９８（ｍ，３Ｈ）、２.３１（ｄ，１Ｈ）、２.０５－１.９３（ｍ，１Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）

【０５１１】

実施例４９

（１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）｛３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１６８】



【０５１２】

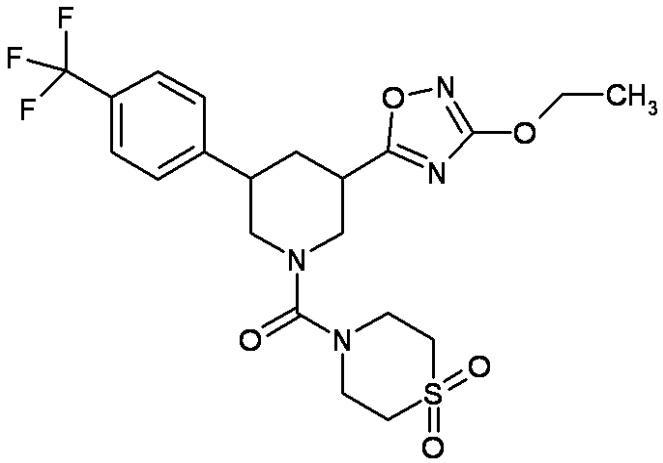
５２.０ｍｇの実施例４８からのラセミ体を方法４Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、２２.８ｍｇの実施例４９からの表記化合物（エナンチオマー１）および２６.６ｍｇの実施例５０からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。
ＨＰＬＣ（方法６Ｅ）：Ｒ$_{t}$＝１４.９７分、＞９９.０％ｅｅ；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ＝７.７１（ｄ，２Ｈ）、７.５７（ｄ，２Ｈ）、４.３１（ｑ，２Ｈ）、４.０１（ｄ，１Ｈ）、３.７１－３.５６（ｍ，５Ｈ）、３.３９－３.３３（ｍ，１Ｈ）、３.１８（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.１２－２.９８（ｍ，３Ｈ）、２.３１（ｄ，１Ｈ）、２.０５－１.９３（ｍ，１Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）

【０５１３】

実施例５０

（１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）｛３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１６９】



【０５１４】

５２.０ｍｇの実施例４８からのラセミ体を方法４Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、２２.８ｍｇの実施例４９からの表記化合物（エナンチオマー１）および２６.６ｍｇの実施例５０からの表記化合物（エナンチオマー１）を得た。

ＨＰＬＣ（方法６Ｅ）：R_t＝５６.６８分、＞９９.０％ｅｅ；

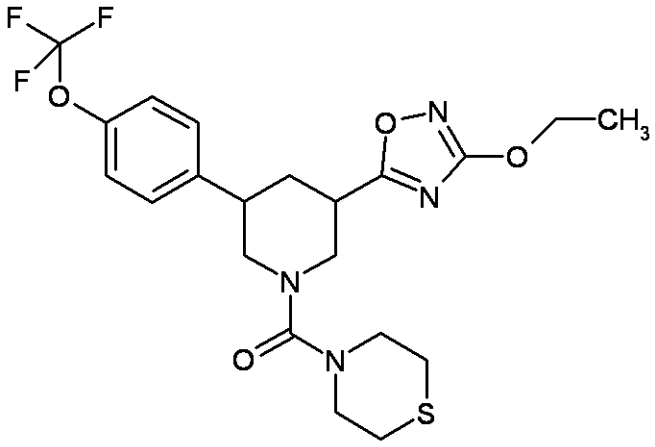
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.７１（ｄ，２Ｈ）、７.５７（ｄ，２Ｈ）、４.３１（ｑ，２Ｈ）、４.０１（ｄ，１Ｈ）、３.７１－３.５６（ｍ，５Ｈ）、３.３９－３.３３（ｍ，１Ｈ）、３.１８（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.１２－２.９８（ｍ，３Ｈ）、２.３１（ｄ，１Ｈ）、２.０５－１.９３（ｍ，１Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）

【０５１５】

実施例５１

｛３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（チオモルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１７０】



【０５１６】

一般的方法１に従って、３００ｍｇ（０.７１７ミリモル）の実施例９Ａの化合物および２３５ｍｇ（２.１５ミリモル）のエチルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメート［G. ZinnerおよびG. Nebel、Arch. Pharm.（Weinheim） 1970、303、385-390］を反応させた。

収量：１３９ｍｇ（理論値の３９％）

ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１.４２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８７［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.４６（ｄ，２Ｈ）、７.３３（ｄ，２Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）、３.９２（ｄ，１Ｈ）、３.５５（ｄ，１Ｈ）、３.４

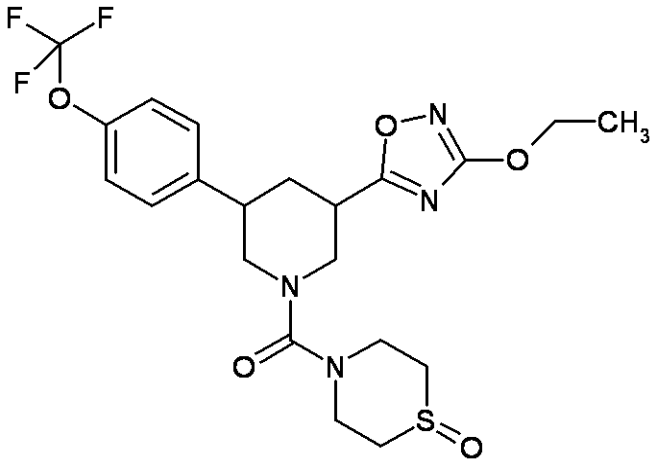
８－３．４１（ｍ，４Ｈ）、３．３５（ｂｒｓ，１Ｈ）、３．０５－２．８９（ｍ，３Ｈ）、２．６３－２．５７（ｍ，４Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、１．９４（ｑ，１Ｈ）、１．３５（ｔ，３Ｈ）

【０５１７】

実施例５２

｛３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（１－オキシドチオ－モルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１７１】



【０５１８】

３７．１ｍｇ（０．１２３ミリモル）の実施例５１の化合物を、一般的方法２に従って、３８．３ｍｇ（０．１１１ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。３７．７ｍｇのラセミ体を方法４Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１６．１ｍｇの実施例５２からの表記化合物（エナンチオマー１）および１６．５ｍｇの実施例５３からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＨＰＬＣ（方法６Ｅ）：R_t＝６．４４分、＞９９．０％ｅｅ；

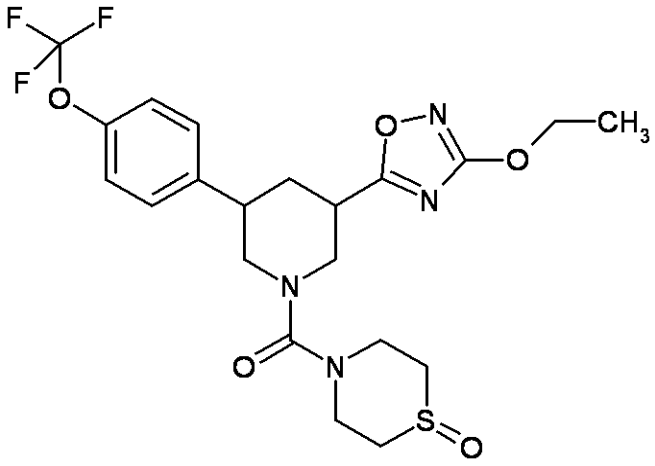
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．４７（ｄ，２Ｈ）、７．３３（ｄ，２Ｈ）、４．３０（ｑ，２Ｈ）、３．９６（ｄ，１Ｈ）、３．６８－３．４８（ｍ，５Ｈ）、３．３６（ｂｒｓ，１Ｈ）、３．０７－２．８５（ｍ，５Ｈ）、２．７５－２．６８（ｍ，２Ｈ）、２．３０（ｄ，１Ｈ）、１．９５（ｑ，１Ｈ）、１．３５（ｔ，３Ｈ）

【０５１９】

実施例５３

｛３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（１－オキシドチオ－モルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１７２】



【０５２０】

３７.１ｍｇ（０.１２３ミリモル）の実施例５１の化合物を、一般的方法２に従って、３８.３ｍｇ（０.１１１ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。３７.７ｍｇのラセミ体を方法４Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１６.１ｍｇの実施例５２からの表記化合物（エナンチオマー１）および１６.５ｍｇの実施例５３からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＨＰＬＣ（方法６Ｅ）：R_t＝１６.５６分、＞９９.０％ｅｅ；

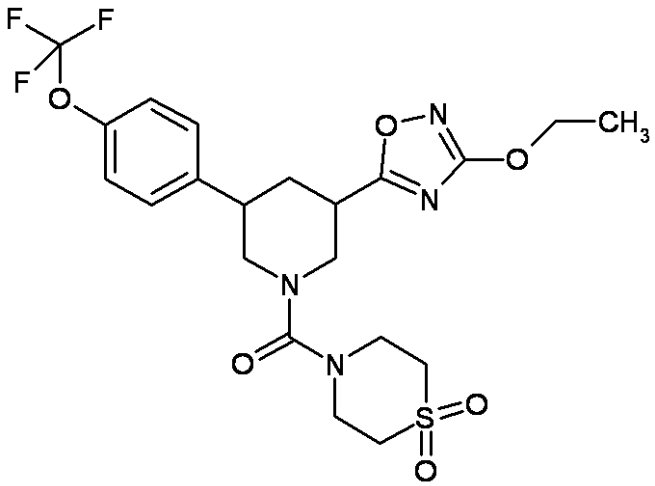
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.４７（ｄ，２Ｈ）、７.３３（ｄ，２Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）、３.９６（ｄ，１Ｈ）、３.６８－３.４８（ｍ，５Ｈ）、３.３６（ｂｒｓ，１Ｈ）、３.０７－２.８５（ｍ，５Ｈ）、２.７５－２.６８（ｍ，２Ｈ）、２.３０（ｄ，１Ｈ）、１.９５（ｑ，１Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）

【０５２１】

実施例５４

（１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）｛３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（トリフルオロメトキシ）－フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１７３】



【０５２２】

６５.０ｍｇ（０.１３４ミリモル）の実施例５１の化合物を、一般的方法３に従って、１１５ｍｇ（０.３３４ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。収量：５８.０ｍｇ（理論値の８３％）

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.１３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

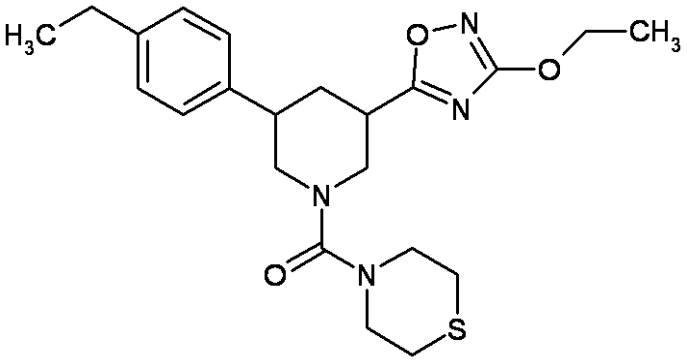
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ＝７.４７（ｄ，２Ｈ）、７.３３（ｄ，２Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）、４.００（ｄ，１Ｈ）、３.６９－３.５７（ｍ，５Ｈ）、３.３８－３.３２（ｍ，１Ｈ）、３.１８（ｄ，４Ｈ）、３.０９－２.９５（ｍ，３Ｈ）、２.２９（ｄ，１Ｈ）、１.９５（ｑ，１Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）

【０５２３】

実施例５５

［３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－（４－エチルフェニル）ピペリジン－１－イル］（チオモルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１７４】



【０５２４】

一般的方法１に従って、３００ｍｇ（０.８２８ミリモル）の実施例４７Ａの化合物および２７２ｍｇ（２.４８ミリモル）のエチルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメート［G. ZinnerおよびG. Nebel、Arch. Pharm.（Weinheim） 1970、303、385-390］を反応させた。収量：１３０ｍｇ（理論値の３６％）

ＬＣ－ＭＳ（方法５Ｂ）：Ｒ$_t$＝２.６４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

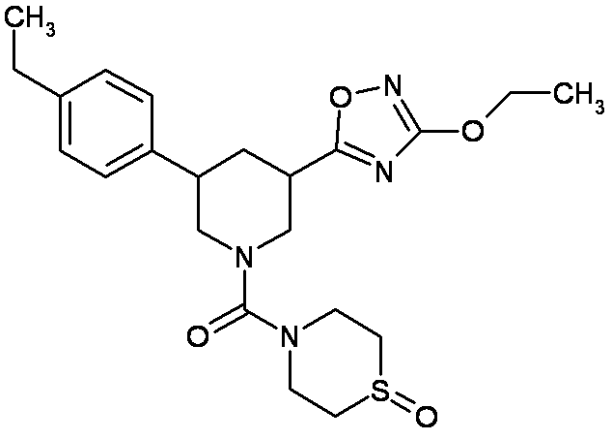
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ＝７.２２（ｄ，２Ｈ）、７.１６（ｄ，２Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）、３.９３（ｄ，１Ｈ）、３.５３（ｄ，１Ｈ）、３.４４（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.０３－２.７９（ｍ，３Ｈ）、２.５５－２.６２（ｍ，６Ｈ）、２.２６（ｄ，１Ｈ）、１.９２（ｑ，１Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）、１.１６（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０５２５】

実施例５６

［３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－（４－エチルフェニル）ピペリジン－１－イル］（１－オキシドチオモルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

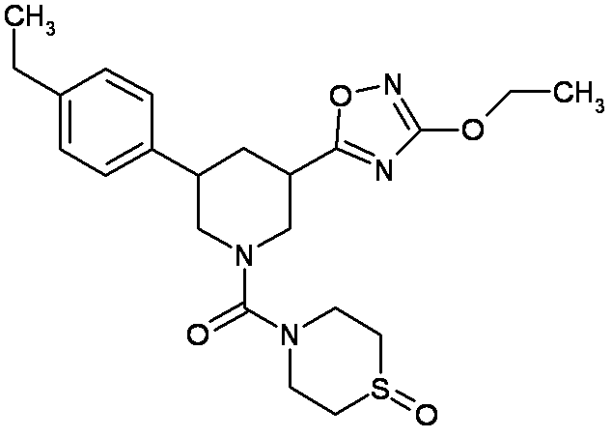
【化１７５】



【０５２６】
５５.０ｍｇ（０.１２８ミリモル）の実施例５５の化合物を、一般的方法２に従って、３９.７ｍｇ（０.１１５ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。５０.７ｍｇのラセミ体を方法４Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、２２.１ｍｇの実施例５６からの表記化合物（エナンチオマー１）および２１.４ｍｇの実施例５７からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。
ＨＰＬＣ（方法６Ｅ）：R_t＝６.０７分、＞９９.０％ｅｅ；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.２２（ｄ，２Ｈ）、７.１６（ｄ，２Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）、３.９７（ｄ，１Ｈ）、３.６８－３.４６（ｍ，５Ｈ）、３.３７－３.３１（ｍ，１Ｈ）、３.０７－２.８１（ｍ，５Ｈ）、２.７６－２.６６（ｍ，２Ｈ）、２.６２－２.５５（ｍ，２Ｈ）、２.２７（ｄ，１Ｈ）、１.９３（ｑ，１Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）、１.１６（ｔ，３Ｈ）

【０５２７】
実施例５７
［３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－（４－エチルフェニル）ピペリジン－１－イル］（１－オキシドチオモルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

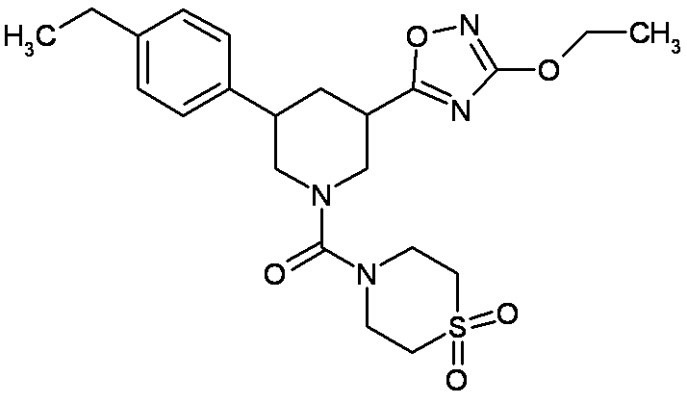
【化１７６】



【０５２８】
５５.０ｍｇ（０.１２８ミリモル）の実施例５５の化合物を、一般的方法２に従って、３９.７ｍｇ（０.１１５ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。５０.７ｍｇのラセミ体を方法４Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、２２.１ｍｇの実施例５６からの表記化合物（エナンチオマー１）および２１.４ｍｇの実施例５７からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。
ＨＰＬＣ（方法６Ｅ）：R_t＝８.９６分、＞９９.０％ｅｅ；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.２２（ｄ，２Ｈ）、７.１６（ｄ，２Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）、３.９７（ｄ，１Ｈ）、３.６８－３.４６（ｍ，５Ｈ）、３.３７－３.３１（ｍ，１Ｈ）、３.０７－２.８１（ｍ，５Ｈ）、２.７６－２.６６（ｍ，２Ｈ）、２.６２－２.５５（ｍ，２Ｈ）、２.２７（ｄ，１Ｈ）、１.９３（ｑ，１Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）、１.１６（ｔ，３Ｈ）

【０５２９】
実施例５８
（１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）［３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－（４－エチルフェニル）ピペリジン－１－イル］メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１７７】



【０５３０】

５５.０ｍｇ（０.１２８ミリモル）の実施例５５の化合物を、一般的方法３に従って、１１０ｍｇ（０.３１９ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。収量：５３.８ｍｇ（理論値の９０％）

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.１３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４６３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

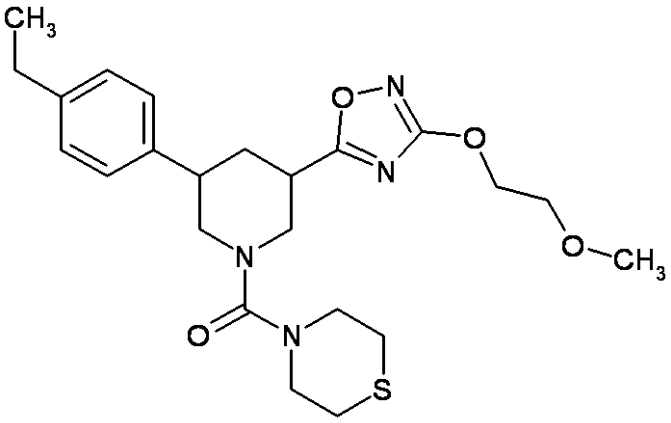
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.２２（ｄ，２Ｈ）、７.１７（ｄ，２Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）、４.００（ｄ，１Ｈ）、３.６６－３.５６（ｍ，５Ｈ）、３.１７（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.０９－２.８１（ｍ，３Ｈ）、２.６１－２.５５（ｍ，２Ｈ）、２.２６（ｄ，１Ｈ）、１.９３（ｑ，１Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）、１.１６（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０５３１】

実施例５９

｛３－（４－エチルフェニル）－５－［３－（２－メトキシエトキシ）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル］ピペリジン－１－イル｝（チオモルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１７８】



【０５３２】

一般的方法１に従って、２５０ｍｇ（０.６９０ミリモル）の実施例４７Ａの化合物および１３９ｍｇ（１.０３ミリモル）の実施例４４Ａからの２－メトキシエチルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメートを反応させた。収量：９６.４ｍｇ（理論値の２９％）

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.２１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４６１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.２０（ｄ，２Ｈ）、７.１６（ｄ，２Ｈ）、４.３９－４.３３（ｍ，２Ｈ）、３.９３（ｄ，１Ｈ）、３.６９－３.６３（ｍ，２Ｈ）、３.５３（ｄ，１Ｈ）、３.４４（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.２９（ｓ，３Ｈ）

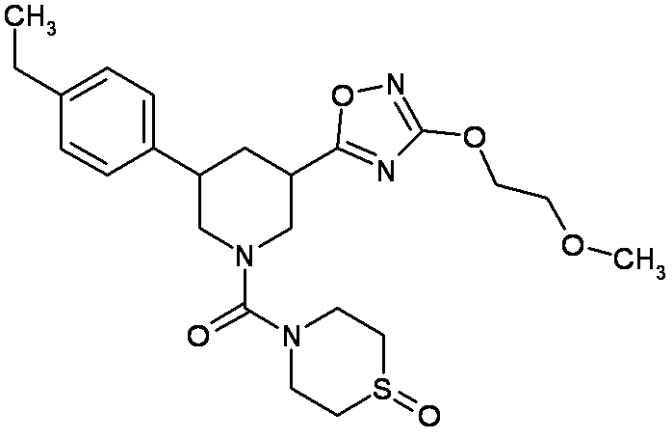
、３．０３－２．７９（ｍ，３Ｈ）、２．５５－２．６２（ｔ，７Ｈ）、２．２６（ｄ，１Ｈ）、１．９２（ｑ，１Ｈ）、１．１６（ｔ，３Ｈ）

【０５３３】

実施例６０

｛３－（４－エチルフェニル）－５－［３－（２－メトキシエトキシ）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］ピペリジン－１－イル｝（１－オキシドチオ－モルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１７９】



【０５３４】

６０．０ｍｇ（０．１２２ミリモル）の実施例５９の化合物を、一般的方法２に従って、３８．０ｍｇ（０．１１０ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。３３．９ｍｇのラセミ体を方法７Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１５．６ｍｇの実施例６０からの表記化合物（エナンチオマー１）および１３．４ｍｇの実施例６１からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＨＰＬＣ（方法９Ｅ）：R_t＝７．２９分、＞９９．０％ｅｅ；

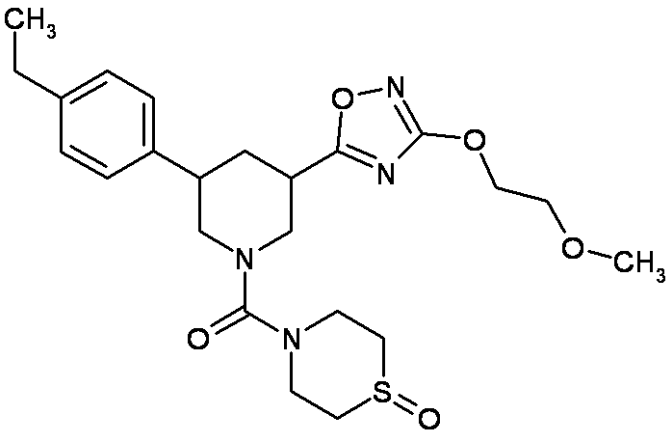
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．２３（ｄ，２Ｈ）、７．１７（ｄ，２Ｈ）、４．４０－４．３４（ｍ，２Ｈ）、４．０１－３．９３（ｍ，１Ｈ）、３．６９－３．４６（ｍ，７Ｈ）、３．２９（ｓ，３Ｈ）、３．０６－２．８２（ｍ，５Ｈ）、２．７１（ｄ，２Ｈ）、２．６２－２．５６（ｍ，２Ｈ）、２．２７（ｄ，１Ｈ）、１．９３（ｑ，１Ｈ）、１．１６（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０５３５】

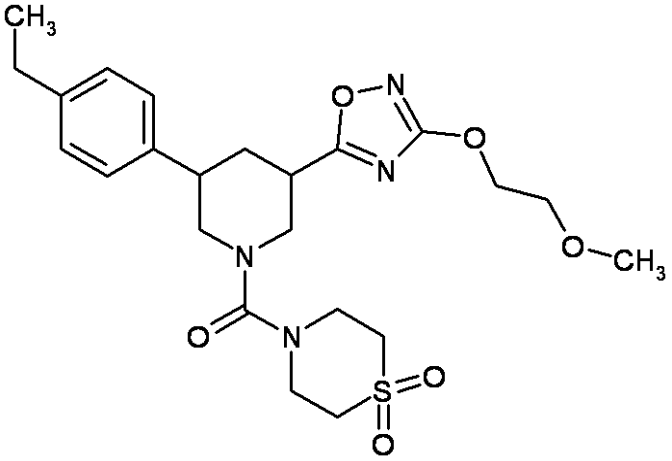
実施例６１

｛３－（４－エチルフェニル）－５－［３－（２－メトキシエトキシ）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］ピペリジン－１－イル｝（１－オキシドチオ－モルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１８０】

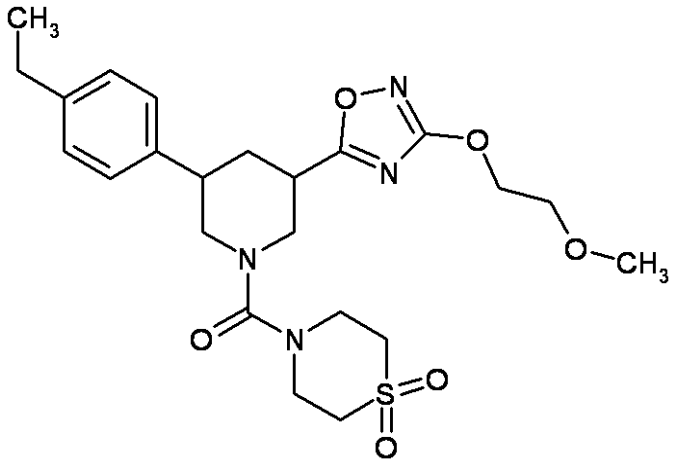


【０５３６】
６０.０ｍｇ（０.１２２ミリモル）の実施例５９の化合物を、一般的方法２に従って、３８.０ｍｇ（０.１１０ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。３３.９ｍｇのラセミ体を方法７Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１５.６ｍｇの実施例６０からの表記化合物（エナンチオマー１）および１３.４ｍｇの実施例６１からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。
ＨＰＬＣ（方法９Ｅ）：R_t＝１０.２６分、＞９３.０％ｅｅ；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.２３（ｄ，２Ｈ）、７.１７（ｄ，２Ｈ）、４.４０－４.３４（ｍ，２Ｈ）、４.０１－３.９３（ｍ，１Ｈ）、３.６９－３.４６（ｍ，７Ｈ）、３.２９（ｓ，３Ｈ）、３.０６－２.８２（ｍ，５Ｈ）、２.７１（ｄ，２Ｈ）、２.６２－２.５６（ｍ，２Ｈ）、２.２７（ｄ，１Ｈ）、１.９３（ｑ，１Ｈ）、１.１６（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽
【０５３７】
実施例６２
（１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）｛３－（４－エチルフェニル）－５－［３－（２－メトキシエトキシ）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル］－ピペリジン－１－イル｝メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］
【化１８１】



【０５３８】
３０.０ｍｇ（０.０６１ミリモル）の実施例５９の化合物を、一般的方法３に従って、５２.８ｍｇ（０.１５３ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。２６.３ｍｇのラセミ体を方法７Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１１.７ｍｇの実施例６２からの表記化合物（エナンチオマー１）および１１.８ｍｇの実施例６３からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。
ＨＰＬＣ（方法９Ｅ）：R_t＝５.８９分、＞９９.０％ｅｅ；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.２３（ｄ，２Ｈ）、７.１６（ｄ，２Ｈ）、４.４０－４.３３（ｍ，２Ｈ）、４.０１（ｄ，１Ｈ）、３.６９－３.６２（ｍ，３Ｈ）、３.６０（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.２９（ｓ，３Ｈ）、３.１７（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.０９－２.８１（ｍ，３Ｈ）、２.６２－２.５６（ｍ，２Ｈ）、２.２７（ｄ，１Ｈ）、１.９３（ｑ，１Ｈ）、１.１６（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽
【０５３９】
実施例６３
（１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）｛３－（４－エチルフェニル）－５－［３－（２－メトキシエトキシ）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル］－ピペリジン－１－イル｝メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１８２】



【０５４０】

３０.０ｍｇ（０.０６１ミリモル）の実施例５９の化合物を、一般的方法３に従って、５２.８ｍｇ（０.１５３ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。２６.３ｍｇのラセミ体を方法７Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１１.７ｍｇの実施例６２からの表記化合物（エナンチオマー１）および１１.８ｍｇの実施例６３からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＨＰＬＣ（方法９Ｅ）：R_t＝８.９０分、＞９６.５％ｅｅ；

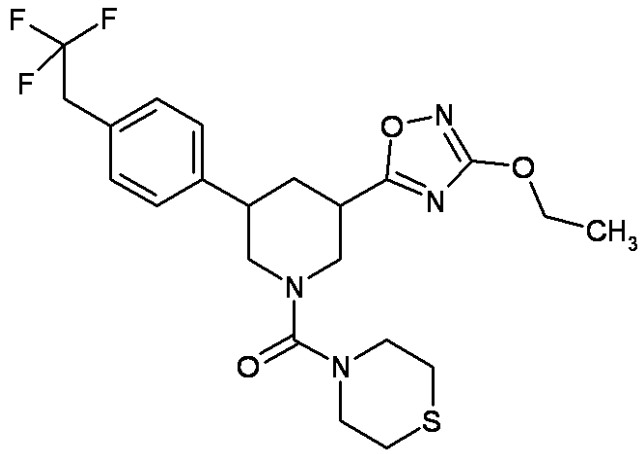
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.２３（ｄ，２Ｈ）、７.１６（ｄ，２Ｈ）、４.４０－４.３３（ｍ，２Ｈ）、４.０１（ｄ，１Ｈ）、３.６９－３.６２（ｍ，３Ｈ）、３.６０（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.２９（ｓ，３Ｈ）、３.１７（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.０９－２.８１（ｍ，３Ｈ）、２.６２－２.５６（ｍ，２Ｈ）、２.２７（ｄ，１Ｈ）、１.９３（ｑ，１Ｈ）、１.１６（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０５４１】

実施例６４

｛３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（２,２,２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝－（チオモルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１８３】



【０５４２】

６００ｍｇ（１.０８ミリモル、純度７５％）の実施例５６Ａのカルボン酸の２０.０ｍｌのＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド中溶液に、室温にて、６５７ｍｇ（１.７３ミリモル）のＨＡＴＵおよび０.５７ｍｌ（４１９ｍｇ、３.２４ミリモル）のＮ,Ｎ’－ジイソプロピルエチルアミンを添加し、該混合物を３０分間攪拌した。その後で、該混合物を２２５ｍｇ（１.８４ミリモル、純度８５％）のエチルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメート［G

. ZinnerおよびG. Nebel、Arch. Pharm. 1970、303、385-390］と混合し、ついで室温で２時間攪拌した。該反応溶液を分取性ＨＰＬＣの手段により直接精製した。得られた中間体をトルエン（６８ｍｌ）に移し、４Åモレキュラーシーブと混合し、還流下で２日間攪拌した。反応溶液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：３２０ｍｇ（理論値の６１％）

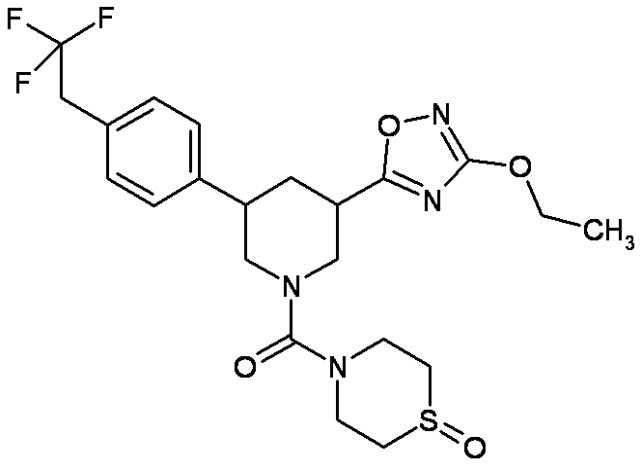
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.１７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５４３】

実施例６５

｛３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（２,２,２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（１－オキシドチオ－モルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１８４】



【０５４４】

１２９ｍｇ（０.２６６ミリモル）の実施例６４の化合物を、一般的方法２に従って、８２.７ｍｇ（０.２４０ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。１３２ｍｇのラセミ体を方法８Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、５１.０ｍｇの実施例６５からの表記化合物（エナンチオマー１）および５３.０ｍｇの実施例６６からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.００分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＰＬＣ（方法１０Ｅ）：R_t＝５.１２分、＞９９.０％ｅｅ；

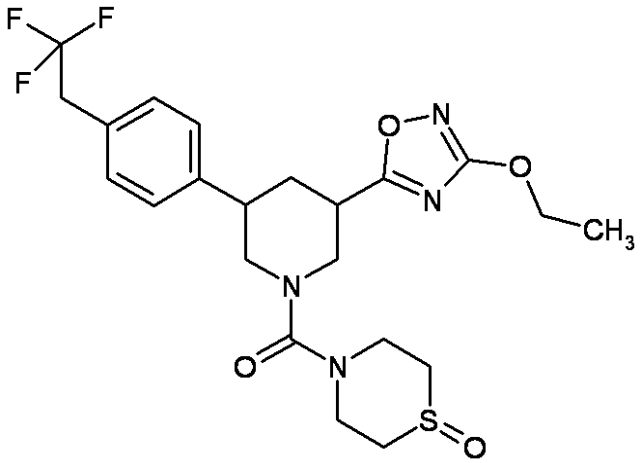
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.３６－７.３０（ｍ，４Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）、３.９７（ｄ，１Ｈ）、３.７０－３.４６（ｍ，７Ｈ）、３.０８－２.８５（ｍ，５Ｈ）、２.７５－２.６７（ｍ，２Ｈ）、２.２９（ｄ，１Ｈ）、１.９５（ｑ，１Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０５４５】

実施例６６

｛３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（２,２,２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（１－オキシドチオ－モルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１８５】



【０５４６】

１２９ｍｇ（０．２６６ミリモル）の実施例６４の化合物を、一般的方法２に従って、８２．７ｍｇ（０．２４０ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。１３２ｍｇのラセミ体を方法８Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、５１．０ｍｇの実施例６５からの表記化合物（エナンチオマー１）および５３．０ｍｇの実施例６６からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．００分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＰＬＣ（方法１０Ｅ）：R_t＝７．２７分、＞９９．０％ｅｅ；

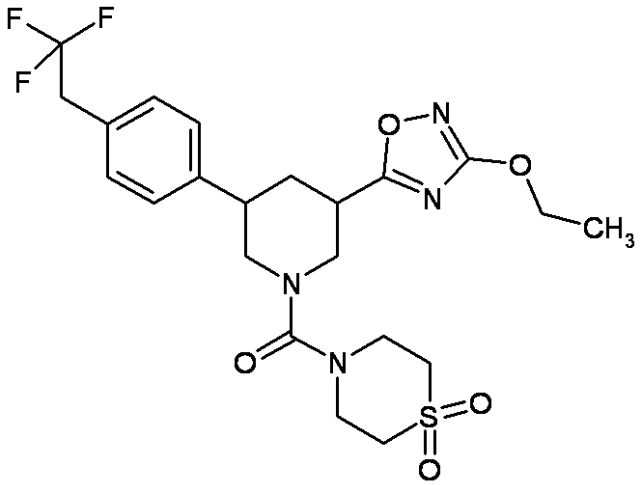
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．３６－７．３０（ｍ，４Ｈ）、４．３０（ｑ，２Ｈ）、３．９７（ｄ，１Ｈ）、３．７０－３．４６（ｍ，７Ｈ）、３．０８－２．８５（ｍ，５Ｈ）、２．７５－２．６７（ｍ，２Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、１．９５（ｑ，１Ｈ）、１．３５（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０５４７】

実施例６７

（１，１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）｛３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）－フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［ラセミ性シス異性体］

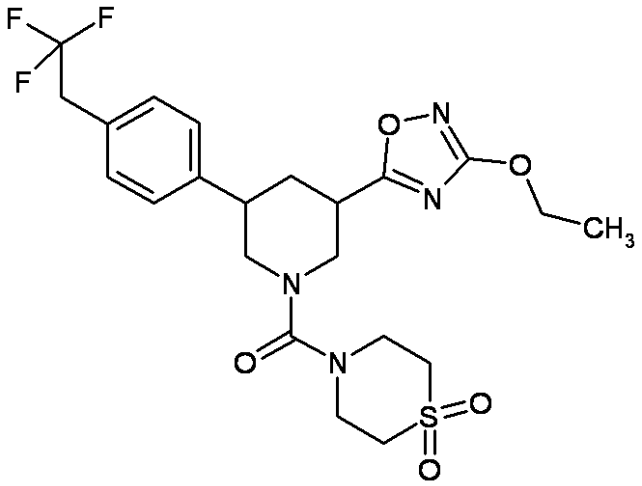
【化１８６】



【０５４８】

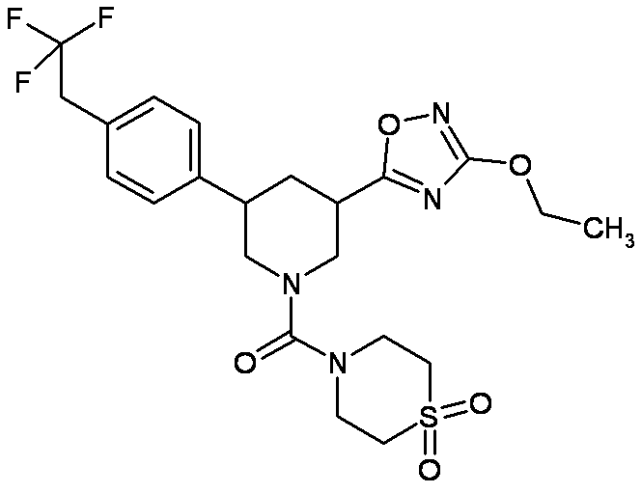
ジクロロメタン（６．３ｍｌ）中の７２．０ｍｇ（０．１４９ミリモル）の実施例６４の化合物を、室温で、１２８ｍｇ（０．３７１ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と混合し、ついで４５分間攪拌した。該反応溶液をジクロロメタンで希釈し、１Ｎ水酸化ナトリ

ウム水溶液で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。収量：７５．３ｍｇ（理論値の９２％）
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１．２４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０５４９】
実施例６８
（１，１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）｛３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）－フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］
【化１８７】



【０５５０】
７５．３ｍｇの実施例６７からのラセミ体を方法８Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、３１．４ｍｇの実施例６８からの表記化合物（エナンチオマー１）および３１．４ｍｇの実施例６９からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１．２４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
ＨＰＬＣ（方法１０Ｅ）：R_t＝４．４４分、＞９９．０％ｅｅ；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．３７－７．２９（ｍ，４Ｈ）、４．３０（ｑ，２Ｈ）、４．０１（ｄ，１Ｈ）、３．６８－３．５６（ｑ，７Ｈ）、３．１８（ｂｒｓ，４Ｈ）、３．０９－２．８６（ｍ，３Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、１．９５（ｑ，１Ｈ）、１．３５（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽
【０５５１】
実施例６９
（１，１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）｛３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）－フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１８８】



【０５５２】

７５.３ｍｇの実施例６７からのラセミ体を方法８Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、３１.４ｍｇの実施例６８からの表記化合物（エナンチオマー１）および３１.４ｍｇの実施例６９からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１.２４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＰＬＣ（方法１０Ｅ）：R_t＝６.６０分、＞９９.０％ｅｅ；

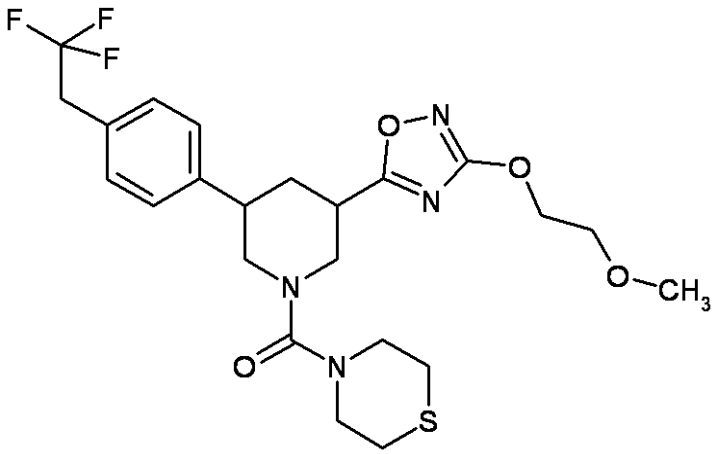
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.３７－７.２９（ｍ，４Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）、４.０１（ｄ，１Ｈ）、３.６８－３.５６（ｑ，７Ｈ）、３.１８（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.０９－２.８６（ｍ，３Ｈ）、２.２９（ｄ，１Ｈ）、１.９５（ｑ，１Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０５５３】

実施例７０

｛３－［３－（２－メトキシエトキシ）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（２,２,２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝－（チオモルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１８９】



【０５５４】

３００ｍｇ（０.７８３ミリモル）の実施例５６Ａのカルボン酸の１０.０ｍｌのＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド中溶液に、室温にて、３２９ｍｇ（０.８６４ミリモル）のＨＡＴＵおよび０.２８ｍｌ（２０５ｍｇ、１.５９ミリモル）のＮ,Ｎ’－ジイソプロピルエチルアミンを加え、該混合物を３０分間攪拌した。その後で、該混合物を１０６ｍｇ（０.７９２ミリモル）の実施例４４Ａからの２－メトキシエチルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメートと混合し、室温で一夜攪拌した。該反応溶液をその後で１２０℃で２時間攪拌

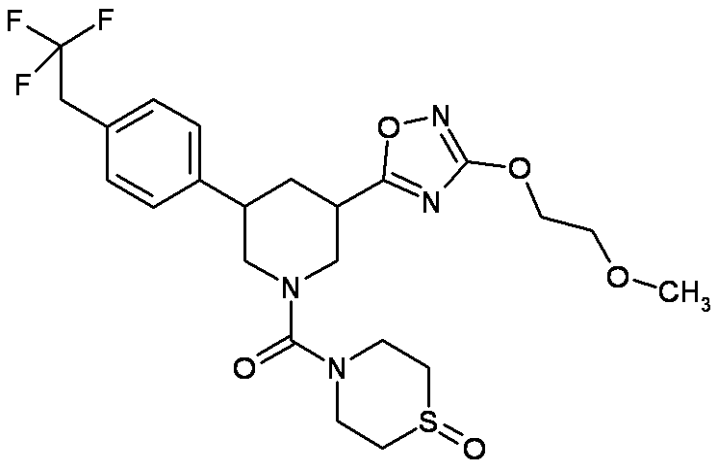
した。該反応溶液を分取性ＨＰＬＣの手段により直接精製した。収量：９８．０ｍｇ（理論値の２６％）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．１６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．３３（ｓ，４Ｈ）、４．３７（ｄｄ，２Ｈ）、３．９３（ｄ，１Ｈ）、３．６９－３．５２（ｍ，５Ｈ）、３．４５（ｂｒｓ，４Ｈ）、３．０４－２．８５（ｍ，３Ｈ）、２．５９（ｂｒｓ，４Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、１．９４（ｑ，１Ｈ）、４つのプロトンの遮蔽

【０５５５】

実施例７１

｛３－［３－（２－メトキシエトキシ）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝－（１－オキシドチオモルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１９０】



【０５５６】

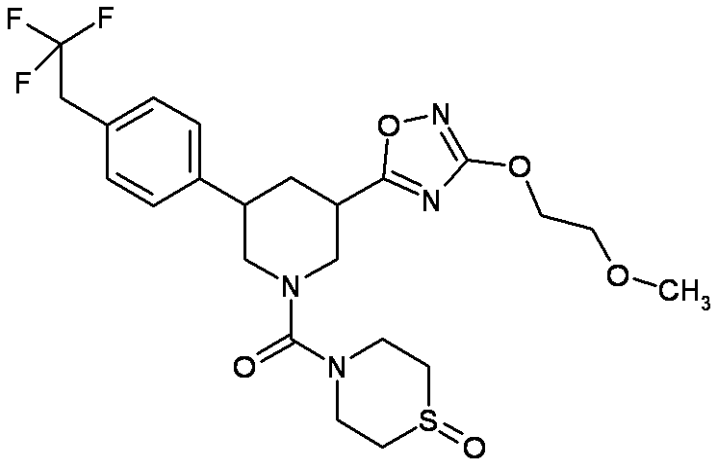
４６．７ｍｇ（０．０９１ミリモル）の実施例７０の化合物を、一般的方法２に従って、２８．２ｍｇ（０．０８２ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。収量：５２．８ｍｇ（理論値の１００％）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝０．９６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５５７】

実施例７２

｛３－［３－（２－メトキシエトキシ）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝－（１－オキシドチオモルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１９１】



【０５５８】

５２.８ｍｇの実施例７１からのラセミ体を方法８Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、２３.６ｍｇの実施例７２からの表記化合物（エナンチオマー１）および２１.２ｍｇの実施例７３からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝０.９６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＰＬＣ（方法１０Ｅ）：R_t＝５.８０分、＞９９.０％ｅｅ；

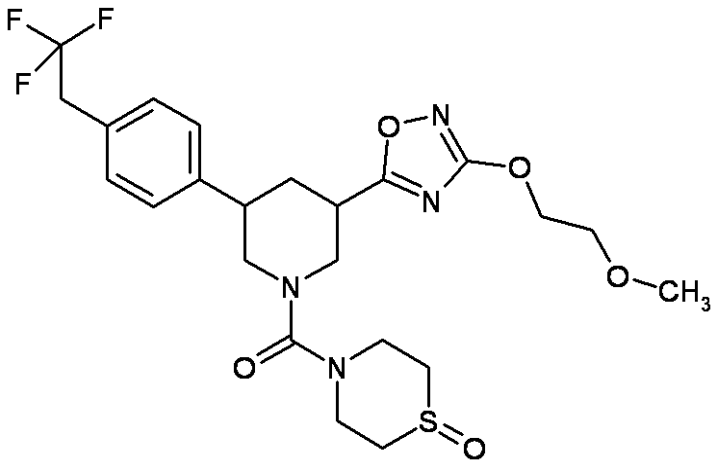
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.３３（ｂｒｓ，４Ｈ）、４.３７（ｂｒｓ，２Ｈ）、４.０１－３.９３（ｍ，１Ｈ）、３.７０－３.４６（ｍ，９Ｈ）、３.０７－２.８５（ｍ，５Ｈ）、２.７１（ｄ，２Ｈ）、２.２９（ｄ，１Ｈ）、１.９５（ｑ，１Ｈ）、４つのプロトンの遮蔽

【０５５９】

実施例７３

｛３－［３－（２－メトキシエトキシ）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（２,２,２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝－（１－オキシドチオモルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１９２】



【０５６０】

５２.８ｍｇの実施例７１からのラセミ体を方法８Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、２３.６ｍｇの実施例７２からの表記化合物（エナンチオマー１）および２１.２ｍｇの実施例７３からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝０.９６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

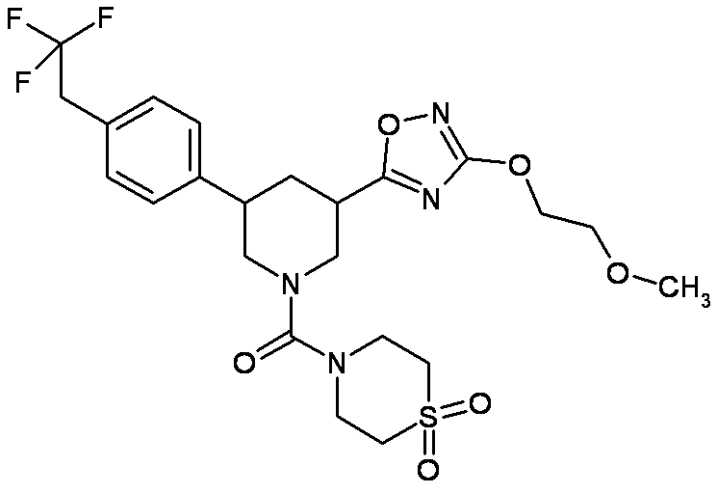
ＨＰＬＣ（方法１０Ｅ）：R_t＝８,９３９分、＞９９.０％ｅｅ；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.３３（ｂｒｓ，４Ｈ）、４.３７（ｂｒｓ，２Ｈ）、４.０１－３.９３（ｍ，１Ｈ）、３.７０－３.４６（ｍ，９Ｈ）、３.０７－２.８５（ｍ，５Ｈ）、２.７１（ｄ，２Ｈ）、２.２９（ｄ，１Ｈ）、１.９５（ｑ，１Ｈ）、４つのプロトンの遮蔽

【０５６１】

実施例７４

（１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）｛３－［３－（２－メトキシエトキシ）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（２,２,２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１９３】



【０５６２】

４６.７ｍｇ（０.０９１ミリモル）の実施例７０の化合物を、一般的方法３に従って、７８.３ｍｇ（０.２２７ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。収量：４１.８ｍｇ（理論値の８２％）

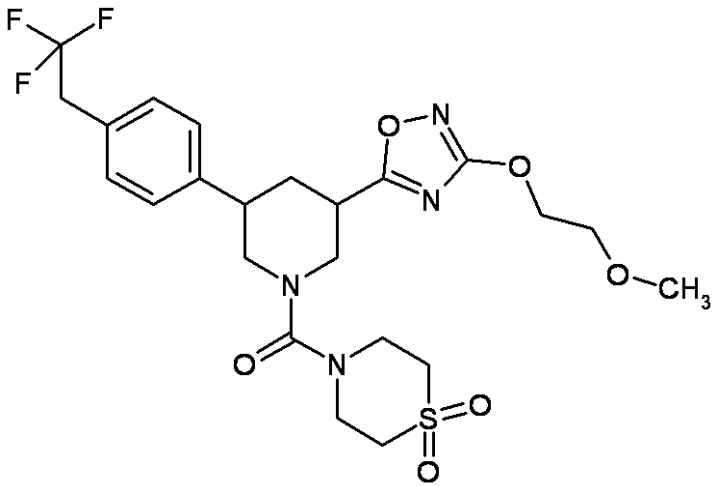
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.０３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５６３】

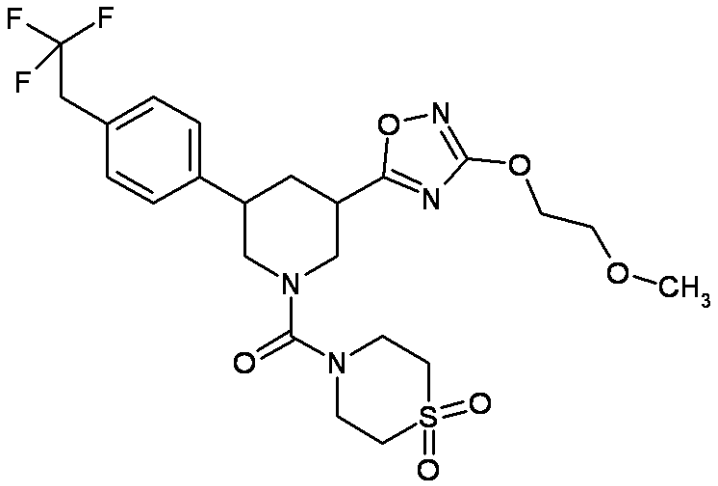
実施例７５

（１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）｛３－［３－（２－メトキシエトキシ）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（２,２,２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１９４】

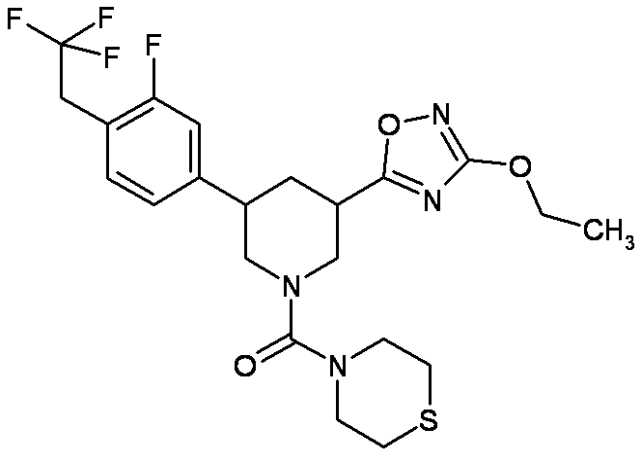


【０５６４】
４１.８ｍｇの実施例７４からのラセミ体を方法８Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１８.８ｍｇの実施例７５からの表記化合物（エナンチオマー１）および１８.３ｍｇの実施例７６からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.０３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
ＨＰＬＣ（方法１０Ｅ）：R_t＝４.８９分、＞９９.０％ｅｅ；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.３３（ｂｒｓ，４Ｈ）、４.３７（ｂｒｓ，２Ｈ）、４.０６－３.９４（ｍ，１Ｈ）、３.７２－３.５４（ｍ，９Ｈ）、３.１８（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.１０－２.８５（ｍ，３Ｈ）、２.２９（ｂｒｄ，１Ｈ）、１.９５（ｑ，１Ｈ）、４つのプロトンの遮蔽
【０５６５】
実施例７６
（１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）｛３－［３－（２－メトキシエトキシ）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（２,２,２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］
【化１９５】



【０５６６】
４１.８ｍｇの実施例７４からのラセミ体を方法８Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１８.８ｍｇの実施例７５からの表記化合物（エナンチオマー１）および１８.３ｍｇの実施例７６からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.０３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
ＨＰＬＣ（方法１０Ｅ）：R_t＝７.８２分、＞９９.０％ｅｅ；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.３３（ｂｒｓ，４Ｈ）、４.３７（ｂｒｓ，２Ｈ）、４.０６－３.９４（ｍ，１Ｈ）、３.７２－３.５４（ｍ，９Ｈ）、３.１８（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.１０－２.８５（ｍ，３Ｈ）、２.２９（ｂｒｄ，１Ｈ）、１.９５（ｑ，１Ｈ）、４つのプロトンの遮蔽
【０５６７】
実施例７７
｛３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［３－フルオロ－４－（２,２,２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝－（チオモルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化１９６】



【０５６８】

４００ｍｇ（０．７８３ミリモル、純度８５％）の実施例７９Ａのカルボン酸の１０．６ｍｌのＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド中溶液に、室温にて、３５７ｍｇ（０．９３９ミリモル）のＨＡＴＵおよび０．３０ｍｌ（１．７２ミリモル）のＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンを添加し、該混合物を３０分間攪拌した。その後で、該混合物を１１８ｍｇ（１．０２ミリモル、純度９０％）のエチルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメート［G. ZinnerおよびG. Nebel、Arch. Pharm. 1970、303、385-390］と混合し、室温で一夜攪拌した。反応溶液を１１ｍｌのＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミドで希釈し、ついで１４０℃で３時間攪拌した。反応溶液を分取性ＨＰＬＣの手段により直接精製した。収量：１１１ｍｇ（理論値の２８％）

ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１．４０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

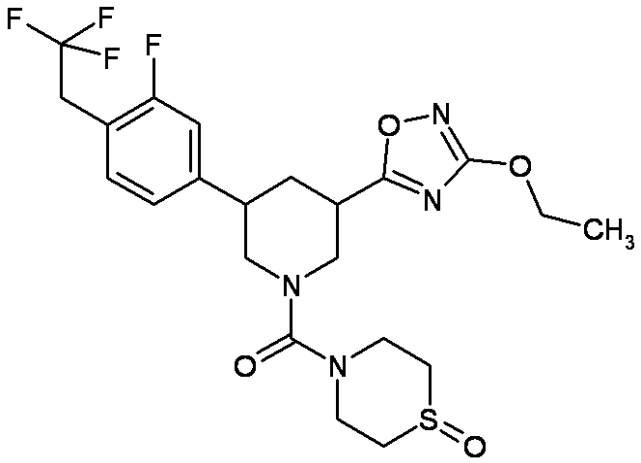
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．４１（ｔ，１Ｈ）、７．２７（ｄ，１Ｈ）、７．２０（ｄ，１Ｈ）、４．３０（ｑ，２Ｈ）、３．９２（ｄ，１Ｈ）、３．６７（ｑ，２Ｈ）、３．５５（ｄ，１Ｈ）、３．４５（ｂｒｓ，４Ｈ）、３．０５－２．９０（ｍ，３Ｈ）、２．５９（ｂｒｓ，４Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、２．０２－１．８８（ｍ，１Ｈ）、１．３５（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０５６９】

実施例７８

｛３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［３－フルオロ－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（１－オキシドチオモルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

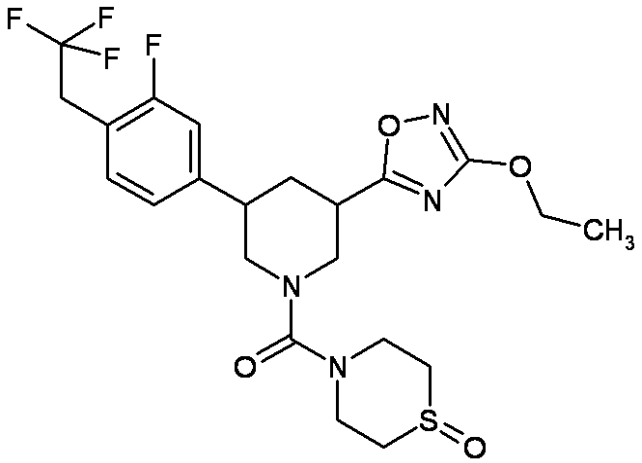
【化１９７】



【０５７０】

７６．０ｍｇ（０．１５１ミリモル）の実施例７７の化合物を、一般的方法２に従って、４７．０ｍｇ（０．１３６ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。収量：６０．５ｍｇ（理論値の７７％）
ＬＣ－ＭＳ（方法５Ｂ）：R_t＝２．１６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．４１（ｔ，１Ｈ）、７．２８（ｄ，１Ｈ）、７．２１（ｄ，１Ｈ）、４．３０（ｑ，２Ｈ）、３．９６（ｄ，１Ｈ）、３．７６－３．４５（ｍ，７Ｈ）、３．０８－２．８３（ｍ，５Ｈ）、２．７７－２．６８（ｍ，２Ｈ）、２．３０（ｄ，１Ｈ）、１．９６（ｑ，１Ｈ）、１．３５（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

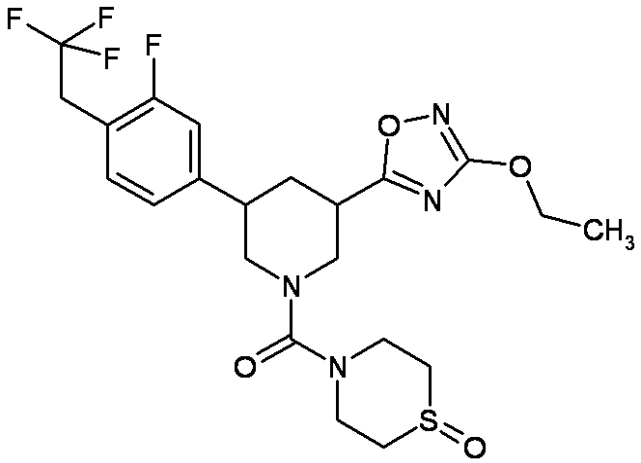
【０５７１】
実施例７９
｛３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［３－フルオロ－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（１－オキシドチオモルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］
【化１９８】



【０５７２】
６０．５ｍｇの実施例７８からのラセミ体を方法９Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、２３．０ｍｇの実施例７９からの表記化合物（エナンチオマー１）および２４．０ｍｇの実施例８０からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。
ＬＣ－ＭＳ（方法５Ｂ）：R_t＝２．１６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
ＨＰＬＣ（方法１２Ｅ）：R_t＝４．７８分、９９．５％ｅｅ；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．４１（ｔ，１Ｈ）、７．２８（ｄ，１Ｈ）、７．２１（ｄ，１Ｈ）、４．３０（ｑ，２Ｈ）、３．９６（ｄ，１Ｈ）、３．７６－３．４５（ｍ，７Ｈ）、３．０８－２．８３（ｍ，５Ｈ）、２．７７－２．６８（ｍ，２Ｈ）、２．３０（ｄ，１Ｈ）、１．９６（ｑ，１Ｈ）、１．３５（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０５７３】
実施例８０
｛３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［３－フルオロ－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（１－オキシドチオモルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化１９９】



【０５７４】

６０.５ｍｇの実施例７８からのラセミ体を方法９Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、２３.０ｍｇの実施例７９からの表記化合物（エナンチオマー１）および２４.０ｍｇの実施例８０からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＬＣ－ＭＳ（方法５Ｂ）：R_t＝２.１６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＰＬＣ（方法１２Ｅ）：R_t＝８.３５分、９９.４％ｅｅ；

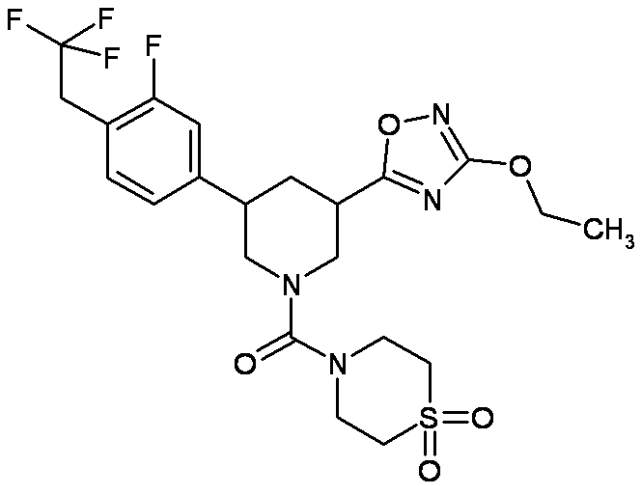
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.４１（ｔ，１Ｈ）、７.２８（ｄ，１Ｈ）、７.２１（ｄ，１Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）、３.９６（ｄ，１Ｈ）、３.７６－３.４５（ｍ，７Ｈ）、３.０８－２.８３（ｍ，５Ｈ）、２.７７－２.６８（ｍ，２Ｈ）、２.３０（ｄ，１Ｈ）、１.９６（ｑ，１Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０５７５】

実施例８１

（１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）｛３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［３－フルオロ－４－（２,２,２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化２００】



【０５７６】

１１７ｍｇ（０.２３３ミリモル）の実施例７７の化合物を、一般的方法３に従って、２０１ｍｇ（０.５８２ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。収量：６９.８ｍｇ（理論値の５６％）

ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１.２５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３５［

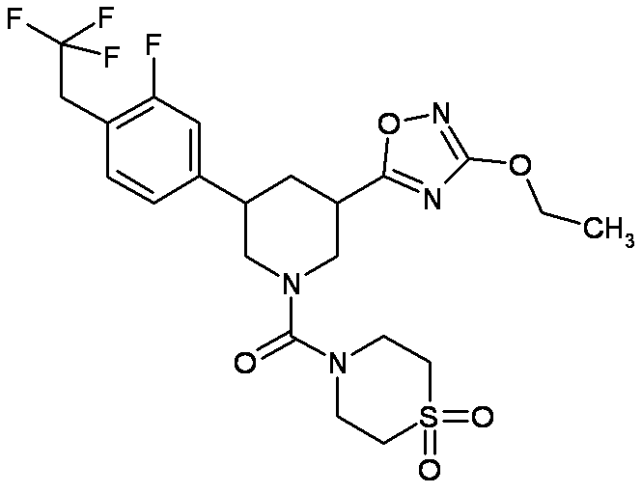
M＋H］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ＝７.４２（ｔ，１Ｈ）、７.２８（ｄ，１Ｈ）、７.２１（ｄ，１Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）、４.００（ｄ，１Ｈ）、３.７４－３.５４（ｍ，７Ｈ）、３.１８（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.０９－２.９０（ｍ，３Ｈ）、２.２９（ｄ，１Ｈ）、１.９５（ｑ，１Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０５７７】

実施例８２

（１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）｛３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［３－フルオロ－４－（２,２,２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化２０１】



【０５７８】

１４２ｍｇの実施例８１からのラセミ体を方法１０Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、５４.５ｍｇの実施例８２からの表記化合物（エナンチオマー１）および６０.３ｍｇの実施例８３からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

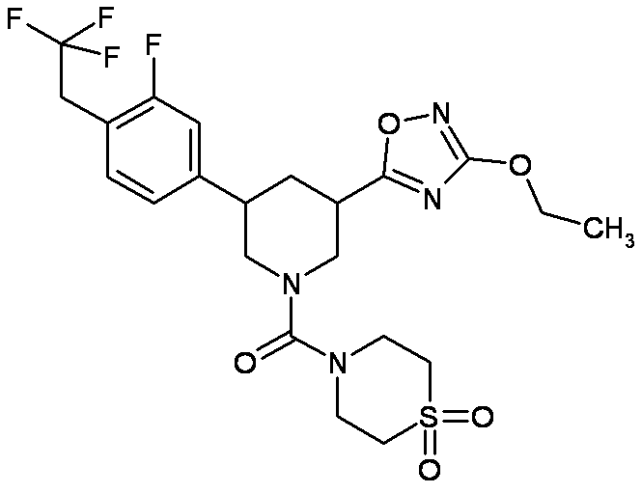
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：Ｒ$_{t}$＝１.２５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＰＬＣ（方法９Ｅ）：Ｒ$_{t}$＝４.４５分、９９.０％ｅｅ；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ＝７.４２（ｔ，１Ｈ）、７.２８（ｄ，１Ｈ）、７.２１（ｄ，１Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）、４.００（ｄ，１Ｈ）、３.７４－３.５４（ｍ，７Ｈ）、３.１８（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.０９－２.９０（ｍ，３Ｈ）、２.２９（ｄ，１Ｈ）、１.９５（ｑ，１Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０５７９】

実施例８３

（１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）｛３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［３－フルオロ－４－（２,２,２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化２０２】



【０５８０】

１４２ｍｇの実施例８１からのラセミ体を方法１０Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、５４.５ｍｇの実施例８２からの表記化合物（エナンチオマー１）および６０.３ｍｇの実施例８３からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１.２５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＰＬＣ（方法９Ｅ）：R_t＝７.８３分、９９.０％ｅｅ；

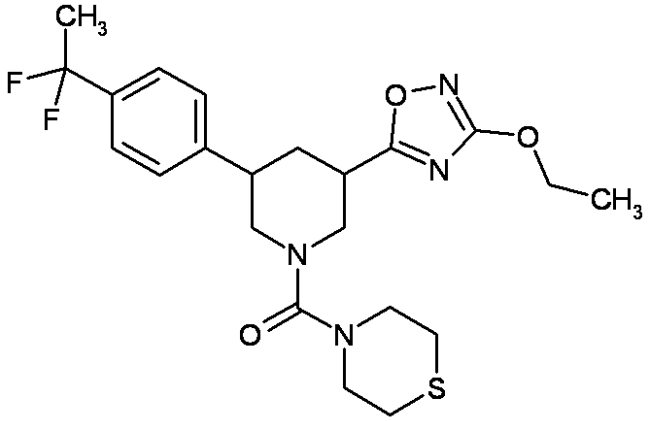
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.４２（ｔ，１Ｈ）、７.２８（ｄ，１Ｈ）、７.２１（ｄ，１Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）、４.００（ｄ，１Ｈ）、３.７４－３.５４（ｍ，７Ｈ）、３.１８（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.０９－２.９０（ｍ，３Ｈ）、２.２９（ｄ，１Ｈ）、１.９５（ｑ，１Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０５８１】

実施例８４

｛３－［４－（１,１－ジフルオロエチル）フェニル］－５－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル｝（チオモルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化２０３】



【０５８２】

１５０ｍｇ（０.３７６ミリモル、２：１ シス／トランス異性体の混合物）の実施例７３Ａのカルボン酸の５.２ｍｌのＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド中溶液に、室温にて、１７２ｍｇ（０.４５２ミリモル）のＨＡＴＵおよび０.１４ｍｌ（０.８３ミリモル）のＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンを添加し、該混合物を３０分間攪拌した。その後で、該混合物を４３.１ｍｇ（０.４１４ミリモル）のエチルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメート

［G. ZinnerおよびG. Nebel、Arch. Pharm. 1970、303、385-390］と混合し、ついで室温で２時間攪拌した。該反応溶液を分取性ＨＰＬＣの手段により直接精製した。得られた中間体（１１８ｍｇ）をトルエン（２４ｍｌ）に移し、４Åモレキュラーシーブと混合し、還流下で一夜攪拌した。該反応溶液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：５５．４ｍｇ（理論値の３２％）

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．１９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４６７［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

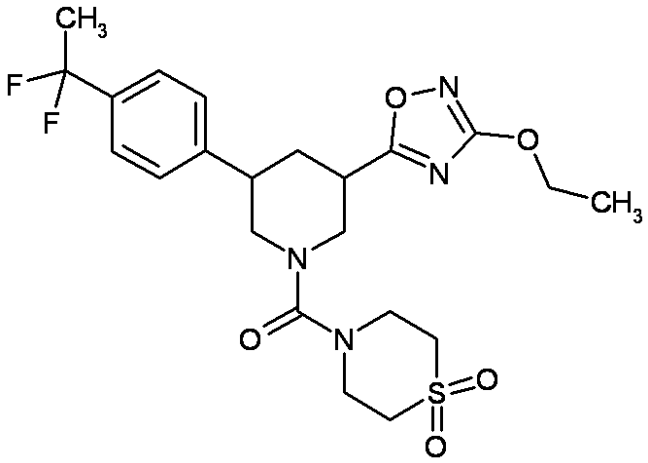
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．５３（ｄ，２Ｈ）、７．４４（ｄ，２Ｈ）、４．３０（ｑ，２Ｈ）、３．９３（ｄ，１Ｈ）、３．５５（ｄ，１Ｈ）、３．４９－３．４０（ｍ，４Ｈ）、３．０７－２．９１（ｍ，３Ｈ）、２．６３－２．５６（ｍ，４Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、２．０３－１．８９（ｍ，４Ｈ）、１．３５（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０５８３】

実施例８５

｛３－［４－（１，１－ジフルオロエチル）フェニル］－５－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル｝（１，１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化２０４】



【０５８４】

５０．０ｍｇ（０．１０７ミリモル）の実施例８４の化合物を、一般的方法３に従って、９２．５ｍｇ（０．２６８ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。収量：５２．５ｍｇ（理論値の９６％）

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．０６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

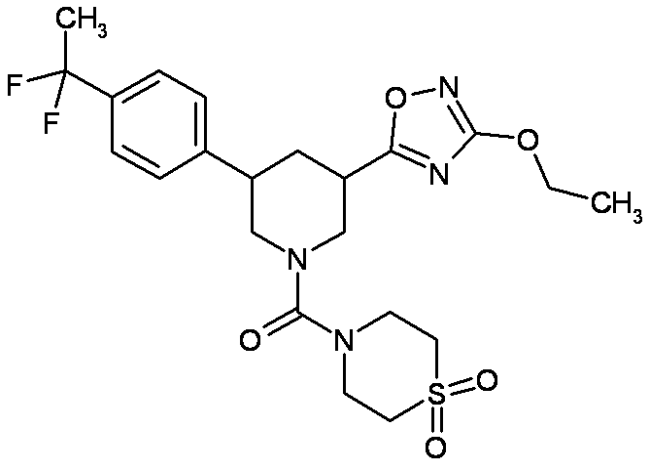
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．５３（ｄ，２Ｈ）、７．４５（ｄ，２Ｈ）、４．３０（ｑ，２Ｈ）、４．００（ｄ，１Ｈ）、３．６９－３．５５（ｍ，５Ｈ）、３．１８（ｂｒｓ，４Ｈ）、３．１１－２．９６（ｍ，３Ｈ）、２．３４－２．２５（ｍ，１Ｈ）、２．０３－１．８９（ｍ，４Ｈ）、１．３５（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０５８５】

実施例８６

｛３－［４－（１，１－ジフルオロエチル）フェニル］－５－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル｝（１，１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化２０５】



【０５８６】

４５.０ｍｇの実施例８５からのラセミ体を方法８Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、２１.０ｍｇの実施例８６からの表記化合物（エナンチオマー１）および２１.０ｍｇの実施例８７からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.０６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＰＬＣ（方法１０Ｅ）：R_t＝５.０７分、９９.０％ｅｅ；

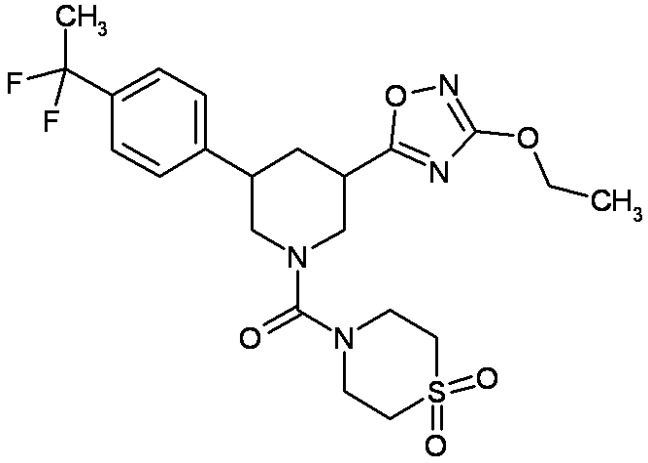
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.５３（ｄ，２Ｈ）、７.４５（ｄ，２Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）、４.００（ｄ，１Ｈ）、３.６９－３.５５（ｍ，５Ｈ）、３.１８（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.１１－２.９６（ｍ，３Ｈ）、２.３４－２.２５（ｍ，１Ｈ）、２.０３－１.８９（ｍ，４Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０５８７】

実施例８７

｛３－［４－（１,１－ジフルオロエチル）フェニル］－５－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル｝（１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化２０６】



【０５８８】

４５.０ｍｇの実施例８５からのラセミ体を方法８Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、２１.０ｍｇの実施例８６からの表記化合物（エナンチオマー１）および２１.０ｍｇの実施例８７からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.０６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９９［

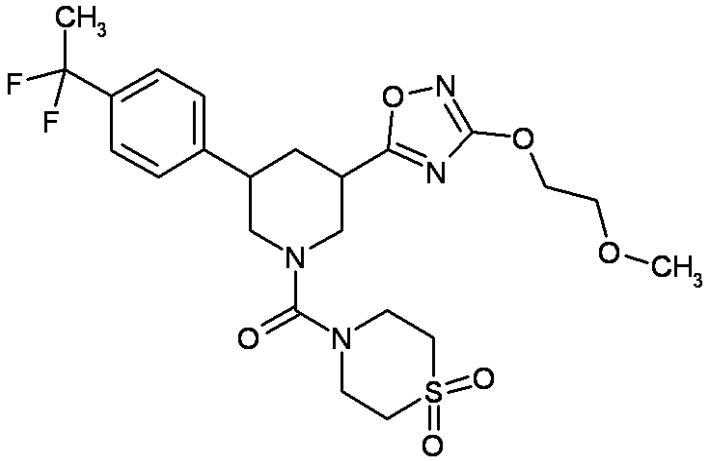
M＋H］$^{+}$；
ＨＰＬＣ（方法１０Ｅ）：R_t＝８.７４分、９９.０％ｅｅ；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.５３（ｄ，２Ｈ）、７.４５（ｄ，２Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）、４.００（ｄ，１Ｈ）、３.６９－３.５５（ｍ，５Ｈ）、３.１８（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.１１－２.９６（ｍ，３Ｈ）、２.３４－２.２５（ｍ，１Ｈ）、２.０３－１.８９（ｍ，４Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０５８９】

実施例８８

｛３－［４－（１,１－ジフルオロエチル）フェニル］－５－［３－（２－メトキシエトキシ）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル］ピペリジン－１－イル｝（１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化２０７】



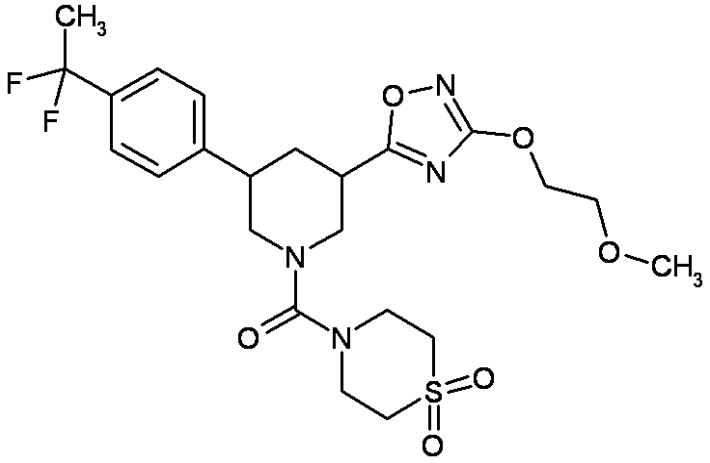
【０５９０】

１５７ｍｇ（０.３９４ミリモル、２：１　シス／トランス異性体の混合物）の実施例７３Ａのカルボン酸の５.５ｍｌのＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド中溶液に、室温にて、１８０ｍｇ（０.４７３ミリモル）のＨＡＴＵおよび０.１５ｍｌ（０.８７ミリモル）のＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンを加え、該混合物を３０分間攪拌した。その後で、該混合物を６４.６ｍｇ（０.４３３ミリモル；純度９０％）の実施例４４Ａの化合物と混合し、ついで室温で一夜攪拌した。該反応溶液を分取性ＨＰＬＣの手段により直接精製した。得られた中間体（３７ｍｇ）をトルエン（２５ｍｌ）に移し、４Åモレキュラーシーブと混合し、還流下で一夜攪拌した。該反応溶液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。こうして得られたオキサジアゾール（１５.８ｍｇ、純度８５％）を、一般的方法3に従って、２７.５ｍｇ（０.０８０ミリモル）のメタークロロ過安息香酸と反応させた。１７.０ｍｇのラセミ体を方法１０Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、５.４ｍｇの実施例８８からの表記化合物（エナンチオマー１）および６.８ｍｇの実施例８９からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

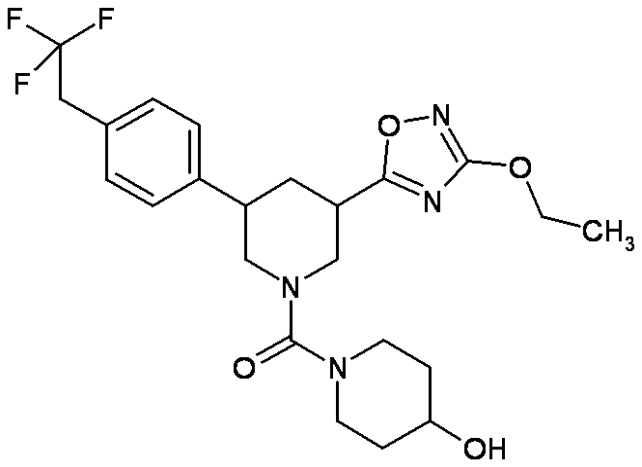
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１.１７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＰＬＣ（方法７Ｅ）：R_t＝４.８７分、９９.０％ｅｅ；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.５３（ｄ，２Ｈ）、７.４５（ｄ，２Ｈ）、４.４０－４.３４（ｍ，２Ｈ）、４.０１（ｄ，１Ｈ）、３.７０－３.６３（ｍ，３Ｈ）、３.６１（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.２９（ｓ，３Ｈ）、３.１８（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.０６（ｔ，１Ｈ）、３.０２－２.９４（ｍ，２Ｈ）、２.３０（ｄ，１Ｈ）、２.０３－１.９０（ｍ，４Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０５９１】

実施例８９
｛３－［４－（１,１－ジフルオロエチル）フェニル］－５－［３－（２－メトキシエトキシ）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル］ピペリジン－１－イル｝（１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］
【化２０８】



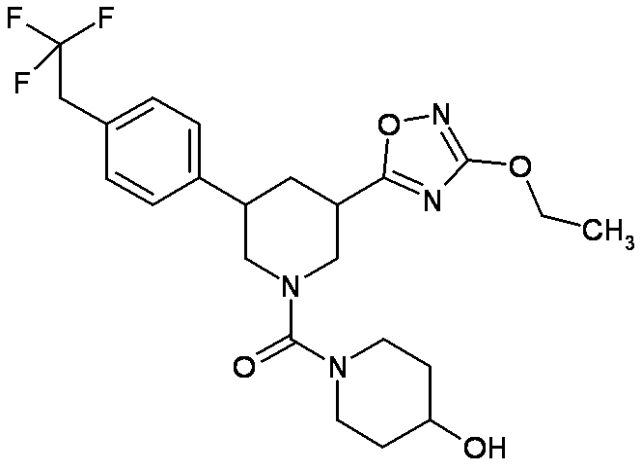
【０５９２】
１７.０ｍｇの実施例８８からのラセミ体を方法１０Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、５.４ｍｇの実施例８８からの表記化合物（エナンチオマー１）および６.８ｍｇの実施例８９からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１.１７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
ＨＰＬＣ（方法７Ｅ）：R_t＝８.５４分、９９.０％ｅｅ；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.５３（ｄ，２Ｈ）、７.４５（ｄ，２Ｈ）、４.４０－４.３４（ｍ，２Ｈ）、４.０１（ｄ，１Ｈ）、３.７０－３.６３（ｍ，３Ｈ）、３.６１（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.２９（ｓ，３Ｈ）、３.１８（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.０６（ｔ，１Ｈ）、３.０２－２.９４（ｍ，２Ｈ）、２.３０（ｄ，１Ｈ）、２.０３－１.９０（ｍ，４Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽
【０５９３】
実施例９０
｛３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（２,２,２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］
【化２０９】



【０５９４】
一般的方法１に従って、１５０ｍｇ（０．３６２ミリモル）の実施例５７Ａの化合物および４１．５ｍｇ（０．３９８ミリモル）のエチルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメート［G. ZinnerおよびG. Nebel、Arch. Pharm. 1970、303、385-390］を反応させた。収量：５８．４ｍｇ（理論値の３３％）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．０７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．３２（ｓ，４Ｈ）、４．６６（ｄ，１Ｈ）、４．３０（ｑ，２Ｈ）、３．９２（ｄ，１Ｈ）、３．６８－３．４３（ｍ，６Ｈ）、３．０２－２．８３（ｍ，５Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、１．９３（ｑ，１Ｈ）、１．７１（ｄ，２Ｈ）、１．３９－１．２５（ｍ，５Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０５９５】
実施例９１
｛３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

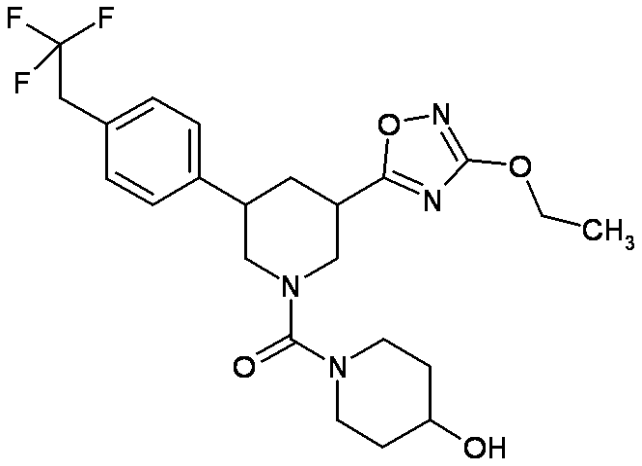
【化２１０】



【０５９６】
５８．４ｍｇの実施例９０からの化合物を方法７Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、２０．６ｍｇの実施例９１からの表記化合物（エナンチオマー１）および２３．１ｍｇの実施例９２からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．０５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
ＨＰＬＣ（方法９Ｅ）：R_t＝５．０８分、＞９９．０％ｅｅ；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．３２（ｓ，４Ｈ）、４．６６（ｄ，１Ｈ）、４．３０（ｑ，２Ｈ）、３．９２（ｄ，１Ｈ）、３．６８－３．４３（ｍ，６Ｈ）、３．０２－２．８３（ｍ，５Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、１．９３（ｑ，１Ｈ）、１．７１（ｄ，２Ｈ）、１．３９－１．２５（ｍ，５Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０５９７】
実施例９２
｛３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化２１１】



【０５９８】

５８.４ｍｇの実施例９０からの化合物を方法７Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、２０.６ｍｇの実施例９１からの表記化合物（エナンチオマー１）および２３.１ｍｇの実施例９２からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.０５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＰＬＣ（方法９Ｅ）：R_t＝１１.０５分、＞９９.０％ｅｅ；

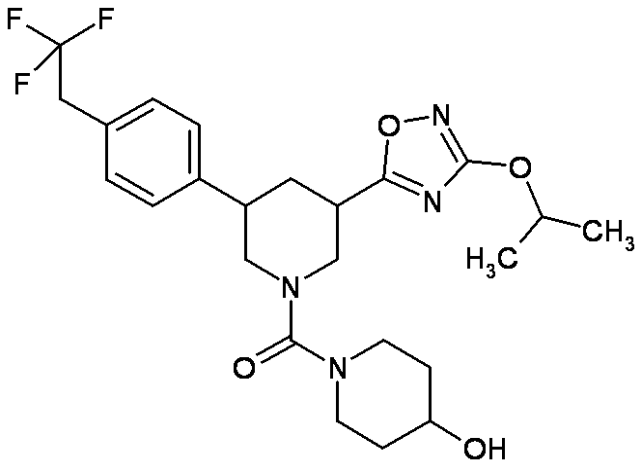
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.３２（ｓ，４Ｈ）、４.６６（ｄ，１Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）、３.９２（ｄ，１Ｈ）、３.６８－３.４３（ｍ，６Ｈ）、３.０２－２.８３（ｍ，５Ｈ）、２.２９（ｄ，１Ｈ）、１.９３（ｑ，１Ｈ）、１.７１（ｄ，２Ｈ）、１.３９－１.２５（ｍ，５Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０５９９】

実施例９３

（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）｛３－（３－イソプロポキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（２,２,２－トリフルオロエチル）－フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化２１２】



【０６００】

一般的方法１に従って、１５０ｍｇ（０.３６２ミリモル）の実施例５８Ａの化合物および６２.７ｍｇ（０.３９８ミリモル、純度７５％）のイソプロピルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメート［G. ZinnerおよびG. Nebel、Arch. Pharm. 1970、303、385-390］を反応させた。収量：４１.６ｍｇ（理論値の２３％）

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.１２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９７［

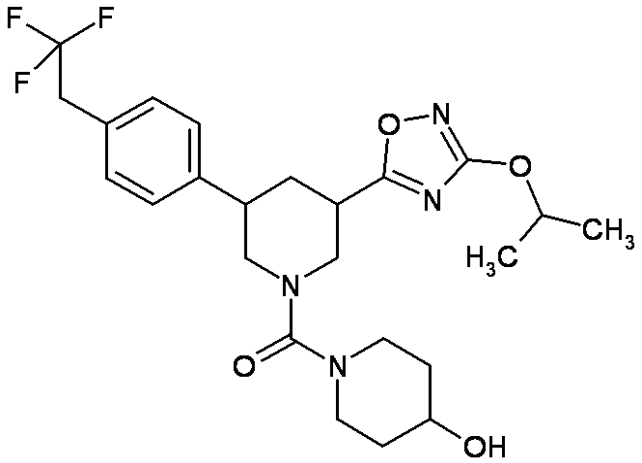
M＋H］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ＝７．３２（ｓ，４Ｈ）、４．８２（ｑ，１Ｈ）、３．９２（ｄ，１Ｈ）、３．６９－３．４３（ｍ，６Ｈ）、３．０３－２．８４（ｍ，５Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、１．９３（ｑ，１Ｈ）、１．７２（ｄ，２Ｈ）、１．３９－１．２４（ｍ，９Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０６０１】

実施例９４

（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）｛３－（３－イソプロポキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）－フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化２１３】



【０６０２】

４１．６ｍｇの実施例９３からのラセミ体を方法７Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１５．１ｍｇの実施例９４からの表記化合物（エナンチオマー１）および１５．９ｍｇの実施例９５からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：Ｒ$_{t}$＝１．１０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

ＨＰＬＣ（方法９Ｅ）：Ｒ$_{t}$＝５．０５分、＞９９．０％ｅｅ；

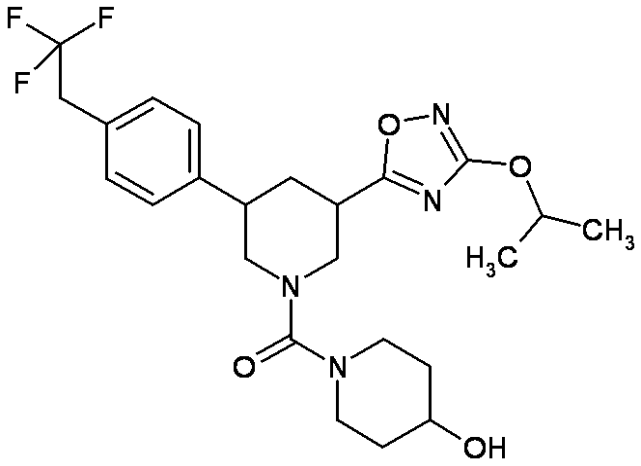
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ＝７．３２（ｓ，４Ｈ）、４．８２（ｑ，１Ｈ）、３．９２（ｄ，１Ｈ）、３．６９－３．４３（ｍ，６Ｈ）、３．０３－２．８４（ｍ，５Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、１．９３（ｑ，１Ｈ）、１．７２（ｄ，２Ｈ）、１．３９－１．２４（ｍ，９Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０６０３】

実施例９５

（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）｛３－（３－イソプロポキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）－フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化２１４】



【０６０４】

４１.６ｍｇの実施例９３からのラセミ体を方法７Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１５.１ｍｇの実施例９４からの表記化合物（エナンチオマー１）および１５.９ｍｇの実施例９５からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.１０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９７［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＰＬＣ（方法９Ｅ）：R_t＝１１.０６分、＞９９.０％ｅｅ；

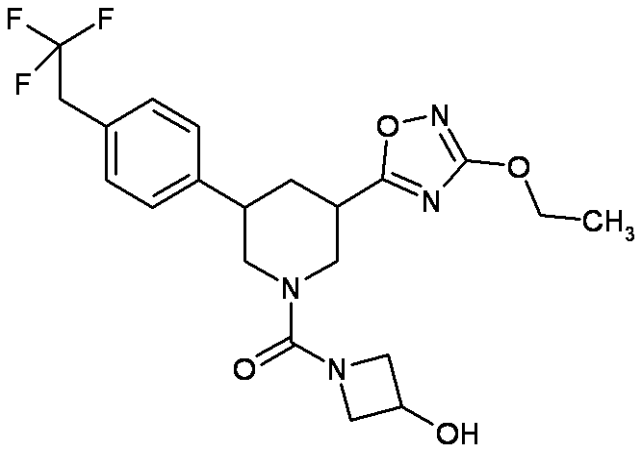
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.３２（ｓ，４Ｈ）、４.８２（ｑ，１Ｈ）、３.９２（ｄ，１Ｈ）、３.６９－３.４３（ｍ，６Ｈ）、３.０３－２.８４（ｍ，５Ｈ）、２.２９（ｄ，１Ｈ）、１.９３（ｑ，１Ｈ）、１.７２（ｄ，２Ｈ）、１.３９－１.２４（ｍ，９Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０６０５】

実施例９６

｛３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（３－ヒドロキシ－アゼチジン－１－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化２１５】



【０６０６】

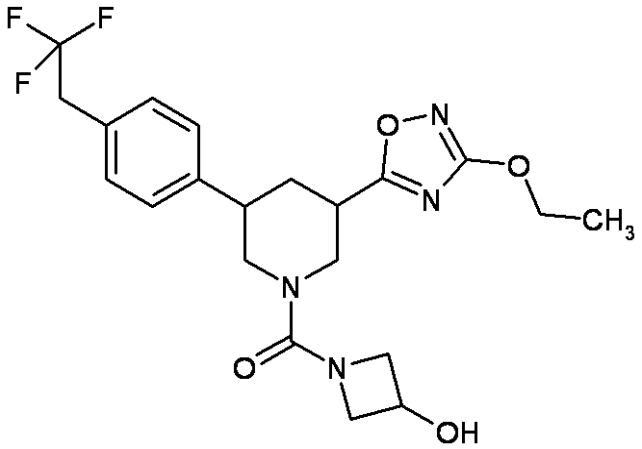
１１０ｍｇ（０.２１１ミリモル）の実施例６７Ａの化合物、６９.３ｍｇ（０.６３３ミリモル）の３－ヒドロキシアゼチジン塩酸塩および７２.９ｍｇ（０.５２７ミリモル）の炭酸カリウムを３.５ｍｌのＤＭＦに加え、シングルモードマイクロ波（Emrys Optimizer）にて１５０℃で２０分間加熱した。後処理に、反応混合物を合わせ、濾過し、残渣を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。４７.７ｍｇのラセミ体を方法８Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１４.７ｍｇの実施例９６からの表記化合物（エナンチオマー１）

および１７．１ｍｇの実施例９７からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。
ＬＣ－ＭＳ（方法１０Ｂ）：R_t＝２．１９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
ＨＰＬＣ（方法１１Ｅ）：R_t＝４．０９分、９９．０％ｅｅ；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．３２（ｓ，４Ｈ）、５．５７（ｄ，１Ｈ）、４．４３－４．３４（ｍ，１Ｈ）、４．３０（ｑ，２Ｈ）、４．１７－４．０４（ｍ，３Ｈ）、３．７８－３．５５（ｍ，５Ｈ）、３．２７－３．１６（ｍ，１Ｈ）、３．０２－２．８７（ｍ，２Ｈ）、２．８７－２．７７（ｍ，１Ｈ）、２．２７（ｄ，１Ｈ）、１．９６（ｑ，１Ｈ）、１．３５（ｔ，３Ｈ）

【０６０７】

実施例９７
｛３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（３－ヒドロキシ－アゼチジン－１－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化２１６】



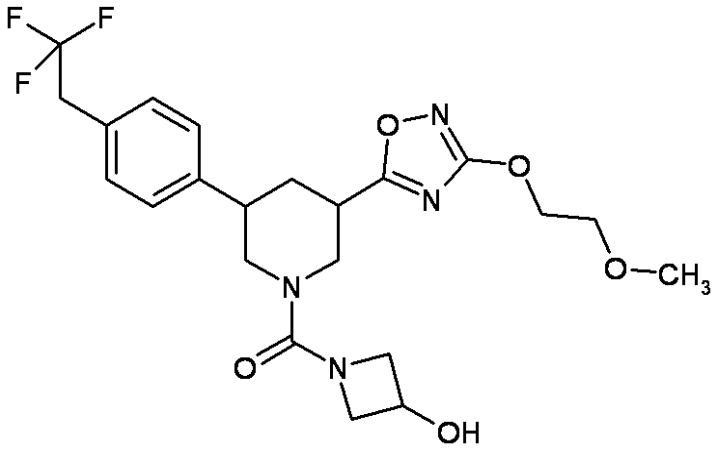
【０６０８】

４７．７ｍｇの実施例９６からのラセミ体を方法８Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１４．７ｍｇの実施例９６からの表記化合物（エナンチオマー１）および１７．１ｍｇの実施例９７からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。
ＬＣ－ＭＳ（方法１０Ｂ）：R_t＝２．１９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
ＨＰＬＣ（方法１１Ｅ）：R_t＝６．６８分、９６．０％ｅｅ；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．３２（ｓ，４Ｈ）、５．５７（ｄ，１Ｈ）、４．４３－４．３４（ｍ，１Ｈ）、４．３０（ｑ，２Ｈ）、４．１７－４．０４（ｍ，３Ｈ）、３．７８－３．５５（ｍ，５Ｈ）、３．２７－３．１６（ｍ，１Ｈ）、３．０２－２．８７（ｍ，２Ｈ）、２．８７－２．７７（ｍ，１Ｈ）、２．２７（ｄ，１Ｈ）、１．９６（ｑ，１Ｈ）、１．３５（ｔ，３Ｈ）

【０６０９】

実施例９８
（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）｛３－［３－（２－メトキシエトキシ）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化２１７】



【０６１０】

５０．５ｍｇ（０．０６４ミリモル、純度７０％）の実施例６７Ａの化合物、３０．２ｍｇ（０．２７５ミリモル）の３－ヒドロキシアゼチジン塩酸塩および３１．７ｍｇ（０．２２９ミリモル）の炭酸カリウムを２．１ｍｌのＤＭＦに加え、シングルモードマイクロ波（Emrys Optimizer）にて１５０℃で２０分間加熱した。後処理に、反応混合物を合わせ、濾過し、残渣を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。１００ｍｇのラセミ性粗生成物を方法８Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、７．８ｍｇの実施例９８からの表記化合物（エナンチオマー１）および８．０ｍｇの実施例９９からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＬＣ－ＭＳ（方法１０Ｂ）：R_t＝２．１０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＰＬＣ（方法１１Ｅ）：R_t＝５．０７分、＞９９．０％ｅｅ；

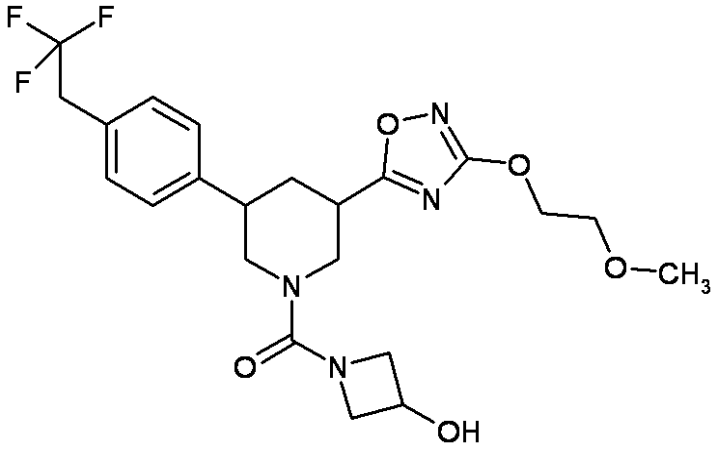
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．３２（ｓ，４Ｈ）、５．５７（ｄ，１Ｈ）、４．４４－４．３３（ｍ，３Ｈ）、４．１８－４．０３（ｍ，３Ｈ）、３．７９－３．５６（ｍ，７Ｈ）、３．２９（ｓ，３Ｈ）、３．２６－３．１７（ｍ，１Ｈ）、３．０４－２．７８（ｍ，３Ｈ）、２．２７（ｄ，１Ｈ）、１．９６（ｑ，１Ｈ）

【０６１１】

実施例９９

（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）｛３－［３－（２－メトキシエトキシ）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

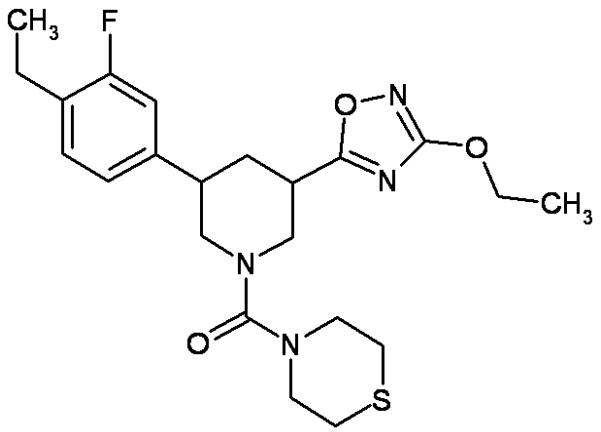
【化２１８】



【０６１２】

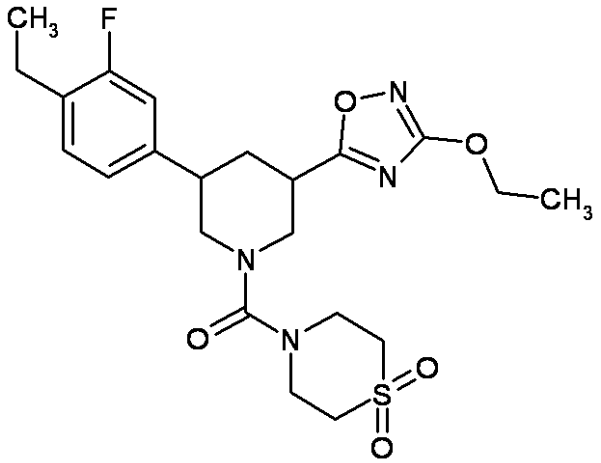
１００ｍｇの実施例９８からのラセミ性粗生成物を方法８Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、７．８ｍｇの実施例９８からの表記化合物（エナンチオマー１）および８．０ｍ

gの実施例９９からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。
ＬＣ－ＭＳ（方法１０Ｂ）：R_t＝２.０９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
ＨＰＬＣ（方法１１Ｅ）：R_t＝７.６６分、＞９８.６％ｅｅ；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.３２（ｓ，４Ｈ）、５.５７（ｄ，１Ｈ）、４.４４－４.３３（ｍ，３Ｈ）、４.１８－４.０３（ｍ，３Ｈ）、３.７９－３.５６（ｍ，７Ｈ）、３.２９（ｓ，３Ｈ）、３.２６－３.１７（ｍ，１Ｈ）、３.０４－２.７８（ｍ，３Ｈ）、２.２７（ｄ，１Ｈ）、１.９６（ｑ，１Ｈ）
【０６１３】
実施例１００
［３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－（４－エチル－３－フルオロフェニル）ピペリジン－１－イル］（チオモルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］
【化２１９】



【０６１４】
３０９ｍｇ（０.８１ミリモル）の実施例３６Ａの化合物および１６９ｍｇ（１.６２ミリモル）のエチルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメート［G. ZinnerおよびG. Nebel、Arch. Pharm. 1970、303、385-390］をまず３.１ｍｌのＤＭＦに充填し、４６３ｍｇ（１.２２ミリモル）のＨＡＴＵおよび０.４２ｍｌ（３１５ｍｇ、２.４４ミリモル）のＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンと反応させた。該混合物を室温で１５分間攪拌させ；該反応混合物を水と酢酸エチルの間に分配した。有機相を水で繰り返して洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を３.０ｍｌのＤＭＦに移し、マイクロ波（Emrys Optimizer）にて１８０℃で２分間変換させた。反応混合物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：１０８ｍｇ（理論値の３０％）
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１.４５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.２５（ｔ，１Ｈ）、７.１７－７.０１（ｍ，２Ｈ）、４.３６－４.２６（ｍ，２Ｈ）、４.０９（ｑ，２Ｈ）、３.９７－３.８６（ｍ，１Ｈ）、３.５８－３.４９（ｍ，１Ｈ）、３.４７－３.４０（ｍ，３Ｈ）、３.２９－３.２０（ｍ，１Ｈ）、３.０５－２.８０（ｍ，３Ｈ）、２.６４－２.５５（ｍ，５Ｈ）、２.２６（ｄ，１Ｈ）、１.９７－１.８１（ｍ，１Ｈ）、１.４０－１.２８（ｍ，２Ｈ）、１.２０－１.０８（ｍ，２Ｈ）、２つのプロトンの遮蔽
【０６１５】
実施例１０１
（１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）［３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－（４－エチル－３－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－イル］メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化２２０】



【０６１６】

９８ｍｇ（０．２２ミリモル）の実施例１００の化合物を、一般的方法３に従って、変換した。後処理に、該反応混合物をS tratoSphereカートリッジに通し、ジクロロメタンで洗浄し、溶出液を減圧下で濃縮した。収量：９９ｍｇ（理論値の８７％）

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．１１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

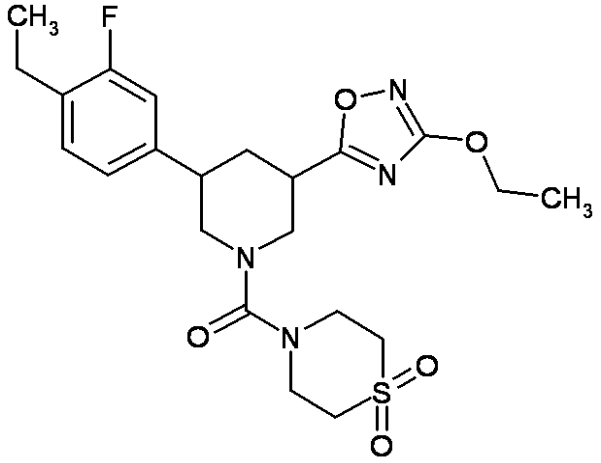
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．２９－７．２１（ｍ，１Ｈ）、７．１６－７．０４（ｍ，２Ｈ）、４．３０（ｑ，２Ｈ）、４．０９（ｑ，２Ｈ）、３．９９（ｄ，１Ｈ）、３．６３（ｄ，１Ｈ）、３．３５－３．２２（ｍ，４Ｈ）、３．１７（ｂｒｓ，１Ｈ）、３．１２－２．８４（ｍ，３Ｈ）、２．６２－２．５２（ｍ，５Ｈ）、２．３４－２．２４（ｍ，１Ｈ）、２．０１－１．８６（ｍ，１Ｈ）、１．４０－１．３２（ｍ，２Ｈ）、１．２６－１．１２（ｍ，２Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０６１７】

実施例１０２

（１，１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）［３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－（４－エチル－３－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－イル］メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化２２１】



【０６１８】

５３．６ｍｇの実施例１０１からのラセミ体を方法１０Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１６ｍｇの実施例１０２の化合物（エナンチオマー１）および１５ｍｇの実施例１０３の化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＨＰＬＣ（方法７Ｅ）：R_t＝４．６５分、＞９９．０％ｅｅ；

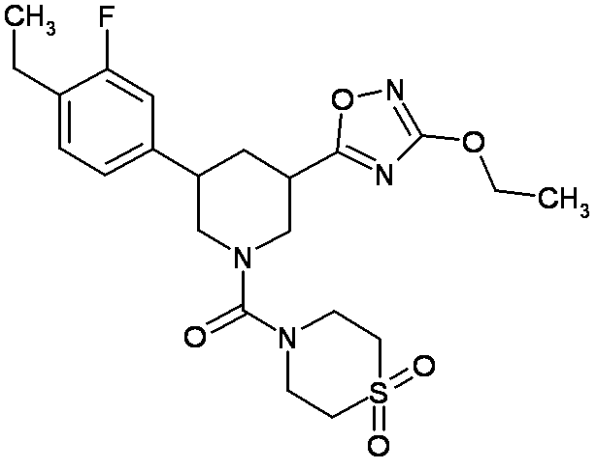
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．１０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０６１９】

実施例１０３

（１，１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）［３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－（４－エチル－３－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－イル］メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化２２２】



【０６２０】

５３．６ｍｇの実施例１０１からのラセミ体を方法１０Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１６ｍｇの実施例１０２の化合物（エナンチオマー１）および１５ｍｇの実施例１０３の化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＨＰＬＣ（方法７Ｅ）：R_t＝６．７９分、＞９９．０％ｅｅ；

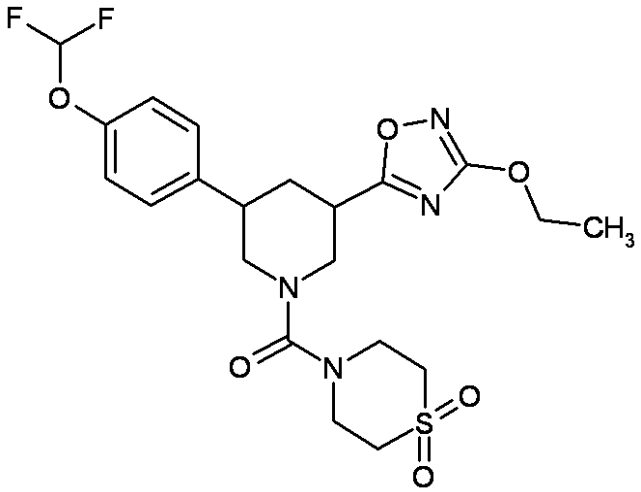
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．１０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０６２１】

実施例１０４

｛３－［４－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル｝（１，１－ジオキシドチオ－モルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化２２３】



【０６２２】

２２６ｍｇ（０．５２ミリモル）の実施例４０Ａの化合物および１０９ｍｇ（１．０５ミリモル）のエチルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメート［G. ZinnerおよびG. Nebel、Arc

h. Pharm. 1970、303、385-390］をまず２．０ｍｌのＤＭＦに充填し、２９８ｍｇ（０．８ミリモル）のＨＡＴＵおよび０．２７ｍｌ（２０３ｍｇ、１．６ミリモル）のＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンと反応させた。該混合物を室温で１５分間攪拌し、ついで該反応混合物を水と酢酸エチルの間に分配した。有機相を水で連続して洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を５．０ｍｌのジオキサンに移し、約１ｇの４Åモレキュラーシーブと混合した。該混合物を還流温度にて１６時間加熱し、該反応混合物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：８６ｍｇ（理論値の３０％）

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝０．９７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

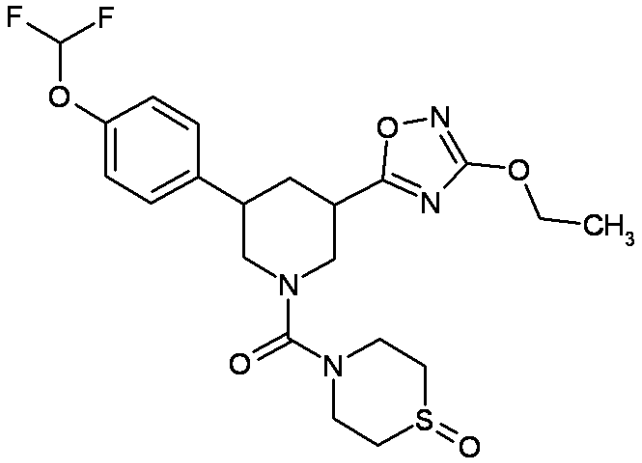
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．４２－７．３２（ｍ，２Ｈ）、７．１５（ｄ，２Ｈ）、４．３５－４．２６（ｍ，２Ｈ）、４．０６－３．９６（ｍ，１Ｈ）、３．６６－３．５３（ｍ，５Ｈ）、３．３７－３．２７（ｍ，１Ｈ）、３．２２－３．１４（ｍ，４Ｈ）、３．１２－２．８８（ｍ，３Ｈ）、２．３４－２．２３（ｍ，１Ｈ）、２．０１－１．８８（ｍ，１Ｈ）、１．３９－１．３０（ｍ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０６２３】

実施例１０５

｛３－［４－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル｝（１－オキシドチオ－モルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化２２４】



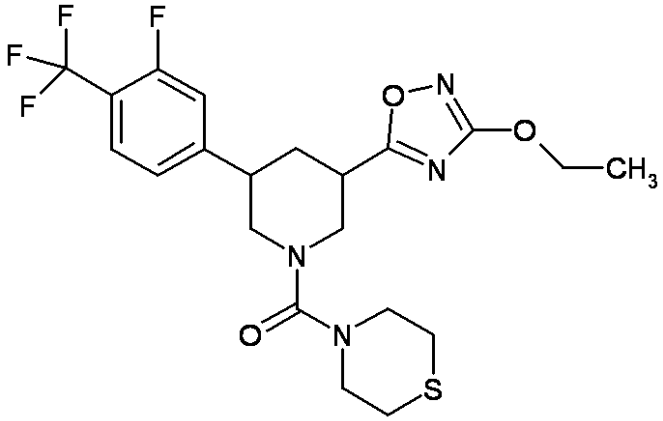
【０６２４】

１８５ｍｇ（０．３７ミリモル）の実施例４２Ａの化合物および５０ｍｇ（０．４８ミリモル）のエチルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメート［G. ZinnerおよびG. Nebel、Arch. Pharm. 1970、303、385-390］をまず１．０ｍｌのＤＭＦに充填し、２１０ｍｇ（０．５５ミリモル）のＨＡＴＵおよび０．１９ｍｌ（１４３ｍｇ、１．１ミリモル）のＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンと反応させた。該混合物を室温で１５分間攪拌し、ついで該反応混合物を水と酢酸エチルの間に分配した。有機相を水で連続して洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を２．０ｍｌの酢酸に溶かし、還流温度で１時間加熱した。該反応混合物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：６２ｍｇ（理論値の３３％）

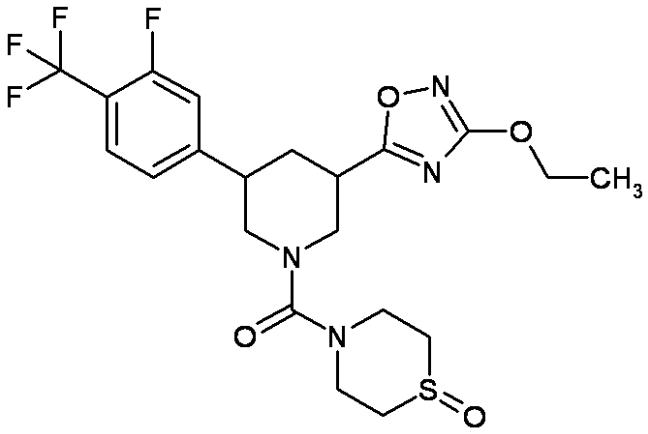
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝０．９４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．４３－７．３５（ｍ，２Ｈ）、７．１５（ｄ，２Ｈ）、４．３０（ｑ，２Ｈ）、４．０３－３．９１（ｂｒｄ，１Ｈ）、３．６８－３．４６（ｍ，４Ｈ）、３．４１－３．３５（ｍ，１Ｈ）、３．０８－２．８４（ｍ，４Ｈ）、２．７１（ｂｒｄ，２Ｈ）、２．５７－２．５２（ｍ，３Ｈ）、２．３４－２．２３（ｍ，１Ｈ）、２．０１－１．８８（ｍ，１Ｈ）、１．３５（ｔ，３Ｈ）

【０６２５】
実施例１０６
｛３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（チオモルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］
【化２２５】



【０６２６】
一般的方法４に従って、１５１ｍｇ（０．２８０ミリモル）の実施例８５Ａの化合物および４３ｍｇ（０．４２０ミリモル）のエチルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメート［G. ZinnerおよびG. Nebel、Arch. Pharm. 1970、303、385-390］を反応させた。収量：３８ｍｇ（理論値の２５％）
ＬＣ－ＭＳ（方法１０Ｂ）：R_t＝２．６６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．７５（ｔ，１Ｈ）、７．５３（ｄ，１Ｈ）、７．３９（ｄ，１Ｈ）、４．３０（ｑ，２Ｈ）、３．９１（ｄｍ，１Ｈ）、３．５６（ｄ，１Ｈ）、３．５０－３．４０（ｍ，４Ｈ）、３．０７－２．９７（ｍ，３Ｈ）、２．６２－２．５６（ｍ，４Ｈ）、２．３１（ｄｍ，１Ｈ）、１．９８（ｑ，１Ｈ）、１．３５（ｔ，３Ｈ）
【０６２７】
実施例１０７
｛３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（１－オキシドチオモルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］
【化２２６】



【０６２８】
一般的方法２に従って、１９ｍｇ（０．０４０ミリモル）の実施例１０６の化合物を反

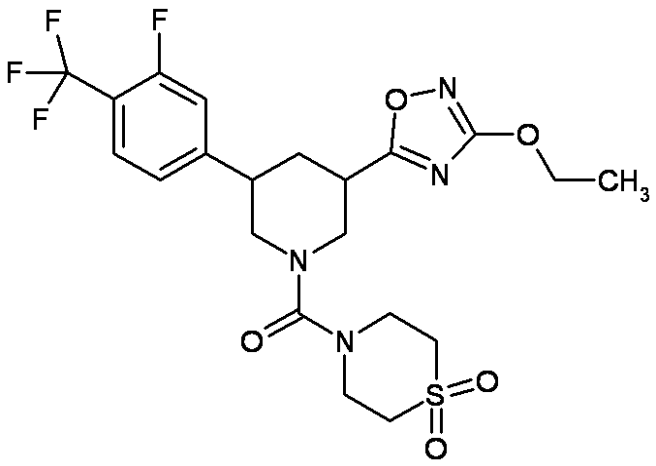
応させた。収量：１２ｍｇ（理論値の５７％）
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１.２０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.７５（ｔ，１Ｈ）、７.５４（ｄ，１Ｈ）、７.４０（ｄ，１Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）、３.９５（ｄｍ，１Ｈ）、３.６６－３.５０（ｍ，５Ｈ）、３.１０－３.０２（ｍ，３Ｈ）、２.９５－２.８５６（ｍ，２Ｈ）、２.７５－２.６５（ｍ，２Ｈ）、２.３１（ｄ，１Ｈ）、１.９９（ｑ，１Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）

【０６２９】

実施例１０８

（１,１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）｛３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化２２７】



【０６３０】

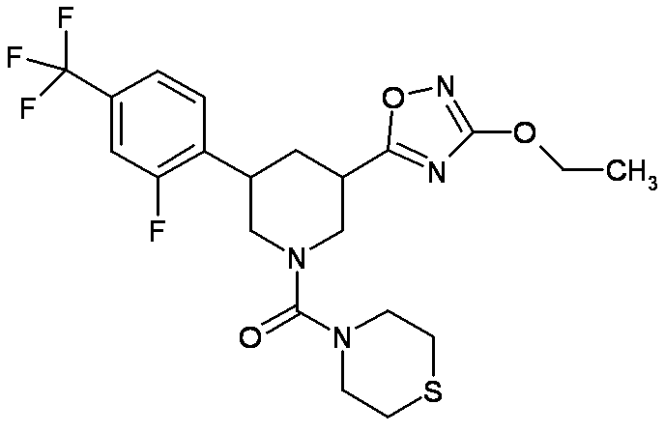
一般的方法３に従って、１５ｍｇ（０.０３１ミリモル）の実施例１０６の化合物を反応させた。収量：９ｍｇ（理論値の５１％）
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１.２８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.７５（ｔ，１Ｈ）、７.５４（ｄ，１Ｈ）、７.４０（ｄ，１Ｈ）、４.３０（ｑ，２Ｈ）、３.９９（ｄｍ，１Ｈ）、３.７０－３.５５（ｍ，５Ｈ）、３.２２－３.１３（ｍ，３Ｈ）、３.１０－３.００（ｍ，３Ｈ）、２.３１（ｄ，１Ｈ）、１.９９（ｑ，１Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）、１.０９（ｔ，１Ｈ）

【０６３１】

実施例１０９

｛３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝－（チオモルホリン－４－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化２２８】



【０６３２】

一般的方法４に従って、２５４ｍｇ（０．４０５ミリモル）の実施例９０Ａの化合物および６３ｍｇ（０．６０７ミリモル）のエチルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメート［G. ZinnerおよびG. Nebel、Arch. Pharm. 1970、303、385-390］を反応させた。収量：７０ｍｇ（理論値の３５％）

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．２５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

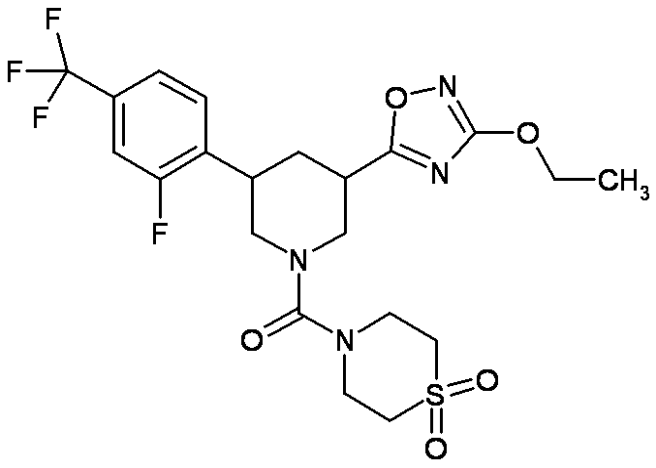
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．７１－７．６６（ｍ，２Ｈ）、７．５９（ｄ，１Ｈ）、４．３０（ｑ，２Ｈ）、３．９３（ｄｍ，１Ｈ）、３．５９（ｄｍ，１Ｈ）、３．４９－３．３５（ｍ，５Ｈ）、３．２４（ｄｍ，１Ｈ）、３．０５－２．９３（ｍ，２Ｈ）、２．６２－２．５８（ｍ，４Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、２．０８（ｑ，１Ｈ）、１．３５（ｔ，３Ｈ）

【０６３３】

実施例１１０

（１，１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）｛３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化２２９】



【０６３４】

一般的方法３に従って、５８．５ｍｇ（０．１２０ミリモル）の実施例１０９の化合物を、１０３ｍｇ（０．２９９ミリモル）のメタ－クロロ過安息香酸と反応させた。収量：４９．２ｍｇ（理論値の７９％）

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．１２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

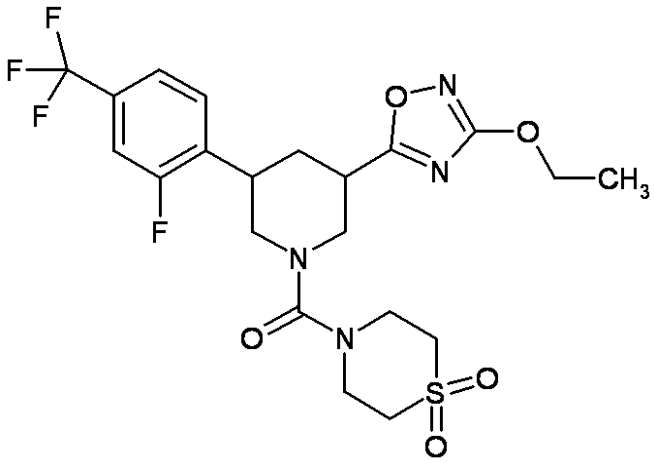
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ＝７．７４－７．６４（ｍ，２Ｈ）、７．５９（ｄ，１Ｈ）、４．３１（ｑ，２Ｈ）、４．００（ｄ，１Ｈ）、３．７０（ｄ，１Ｈ）、３．６１（ｂｒｓ，４Ｈ）、３．４５－３．３５（ｍ，１Ｈ）、３．１８（ｂｒｓ，４Ｈ）、３．１２－２．９５（ｍ，２Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、２．０７（ｑ，１Ｈ）、１．３５（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０６３５】

実施例１１１

（１，１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）｛３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化２３０】



【０６３６】

３９．０ｍｇの実施例１１０からのラセミ体を方法１１Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１４．０ｍｇの実施例１１１からの表記化合物（エナンチオマー１）および１５．６ｍｇの実施例１１２からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：Ｒ$_t$＝１．０９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＰＬＣ（方法１２Ｅ）：Ｒ$_t$＝４．２５分、＞９９．０％ｅｅ；

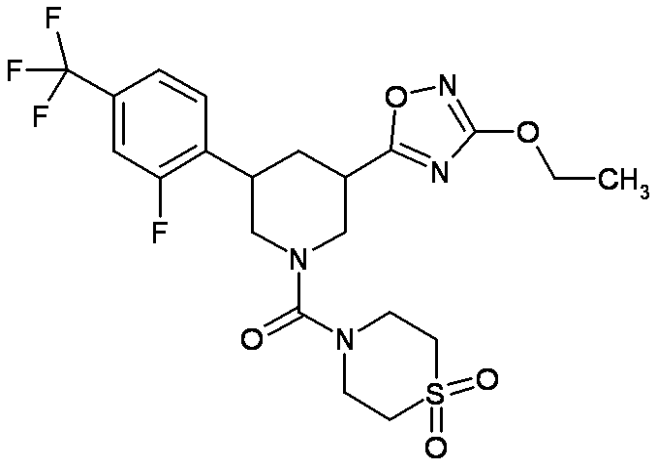
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ＝７．７４－７．６４（ｍ，２Ｈ）、７．５９（ｄ，１Ｈ）、４．３１（ｑ，２Ｈ）、４．００（ｄ，１Ｈ）、３．７０（ｄ，１Ｈ）、３．６１（ｂｒｓ，４Ｈ）、３．４５－３．３５（ｍ，１Ｈ）、３．１８（ｂｒｓ，４Ｈ）、３．１２－２．９５（ｍ，２Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、２．０７（ｑ，１Ｈ）、１．３５（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０６３７】

実施例１１２

（１，１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）｛３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化２３１】



【０６３８】

３９.０ｍｇの実施例１１０からのラセミ体を方法１１Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１４.０ｍｇの実施例１１１からの表記化合物（エナンチオマー１）および１５.６ｍｇの実施例１１２からの表記化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.０９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＰＬＣ（方法１２Ｅ）：R_t＝６.９８分、＞９９.０％ｅｅ；

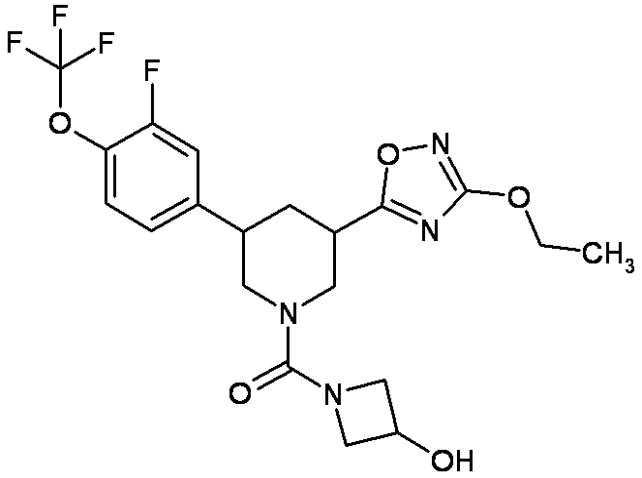
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７.７４－７.６４（ｍ，２Ｈ）、７.５９（ｄ，１Ｈ）、４.３１（ｑ，２Ｈ）、４.００（ｄ，１Ｈ）、３.７０（ｄ，１Ｈ）、３.６１（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.４５－３.３５（ｍ，１Ｈ）、３.１８（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.１２－２.９５（ｍ，２Ｈ）、２.２９（ｄ，１Ｈ）、２.０７（ｑ，１Ｈ）、１.３５（ｔ，３Ｈ）、１つのプロトンの遮蔽

【０６３９】

実施例１１３

｛３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）メタノン［ラセミ性シス異性体］

【化２３２】



【０６４０】

１４５ｍｇ（０.２３ミリモル）の実施例６５Ａの化合物、７６ｍｇ（０.６８ミリモル）の３－ヒドロキシアゼチジン塩酸塩および６２ｍｇ（０.４５ミリモル）の炭酸カリウムをまず４.５ｍｌのＤＭＦに充填し、マイクロ波にて１５０℃で１５分間反応させた。該反応混合物を分取性ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：４１ｍｇ（理論値の３６％）

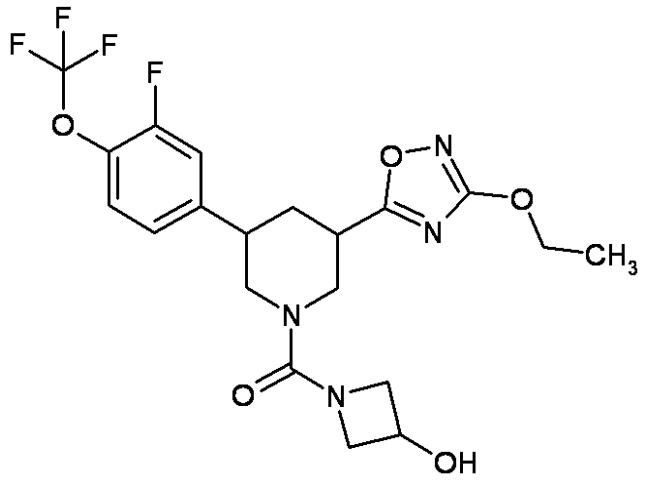
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．０９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．５７－７．４７（ｍ，２Ｈ）、７．３０－７．２４（ｍ，１Ｈ）、５．５７（ｄ，１Ｈ）、４．４１－４．３５（ｍ，１Ｈ）、４．３０（ｑ，２Ｈ）、４．１５－４．０５（ｍ，３Ｈ）、３．７７－３．６４（ｍ，３Ｈ）、３．２５－３．１６（ｍ，１Ｈ）、３．０３－２．８７（ｍ，３Ｈ）、２．２７（ｂｒｄ，１Ｈ）、１．９７（ｑ，１Ｈ）、１．３５（ｔ，３Ｈ）

【０６４１】

実施例１１４

｛３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化２３３】



【０６４２】

３０ｍｇの実施例１１３からのラセミ体を方法１０Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、１２ｍｇの実施例１１４の化合物（エナンチオマー１）および１１ｍｇの実施例１１５の化合物（エナンチオマー２）を得た。

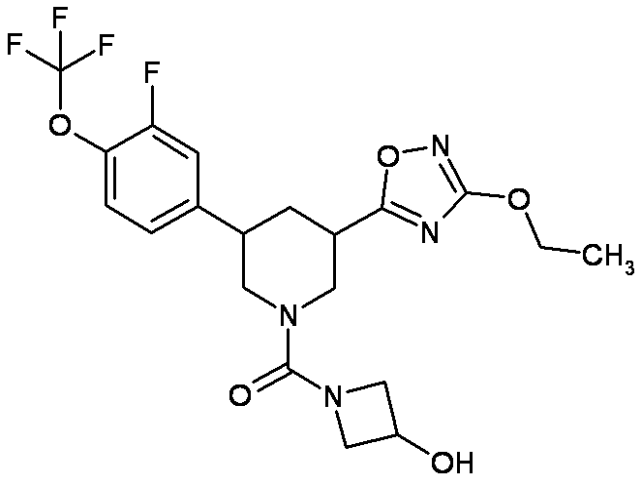
ＨＰＬＣ（方法７Ｅ）：R_t＝３．５５分、＞９９．０％ｅｅ；
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１．０９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０６４３】

実施例１１５

｛３－（３－エトキシ－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［３－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－１－イル｝（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）メタノン［エナンチオマーとして純粋なシス異性体］

【化２３４】



【０６４４】

１１７ｍｇの実施例１１３からの化合物を方法１０Ｄに従ってエナンチオマー分離に付し、４３ｍｇの実施例１１４の化合物（エナンチオマー１）および３８ｍｇの実施例１１５の化合物（エナンチオマー２）を得た。

ＨＰＬＣ（方法７Ｅ）：R_t＝５.６４分、＞９９.０％ｅｅ；

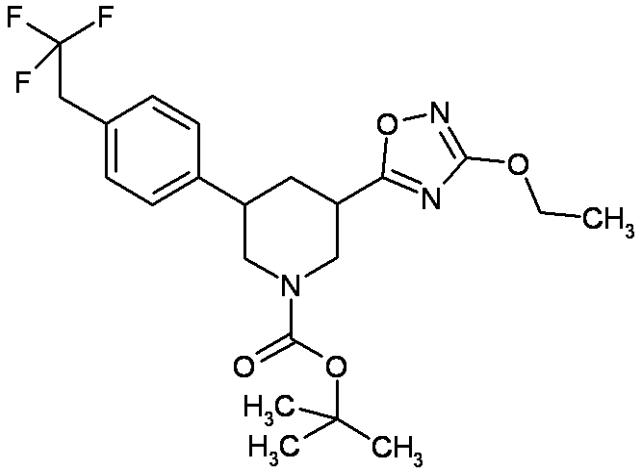
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.０９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０６４５】

実施例１１６

tert－ブチル３－（３－エトキシ－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－５－［４－（２,２,２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート［ラセミ性シス異性体］

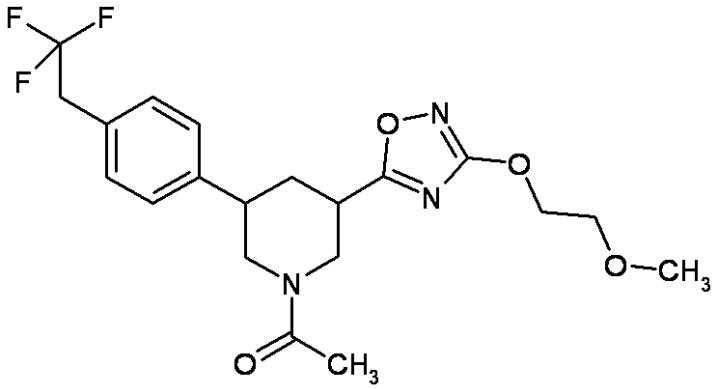
【化２３５】



【０６４６】

４５９ｍｇ（０.８８９ミリモル、純度７５％、２：１　シス／トランス異性体の混合物）の実施例５９Ａのカルボン酸の１９ｍｌのＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド中溶液に、室温で、５４１ｍｇ（１.４２ミリモル）のＨＡＴＵおよび０.４５ｍｌ（３３７ｍｇ、２.６１ミリモル）のＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンを添加し、該混合物を３０分間攪拌した。その後で、該混合物を１３６ｍｇ（１.３０ミリモル）のエチルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメート［G. ZinnerおよびG. Nebel、Arch. Pharm. 1970、303、385-390］と混合し、ついで室温で一夜攪拌した。該反応溶液を分取性ＨＰＬＣの手段により直接精製した。得られた中間体をトルエン（５０ｍｌ）に移し、４Åモレキュラーシーブと混合し、還流下で一夜攪拌した。該反応溶液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を分取性

ＨＰＬＣ手段により精製した。収量：１２４ｍｇ（理論値の３１％）
ＬＣ－ＭＳ（方法２Ｂ）：R_t＝１.５２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４００［Ｍ－C_4H_8］$^+$
【０６４７】
実施例１１７
１－｛３－［３－（２－メトキシエトキシ）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル］－５－［４－（２,２,２－トリフルオロエチル）フェニル］ピペリジン－１－イル｝－エタノン［ラセミ性シス異性体］
【化２３６】



【０６４８】
一般的方法８Ａに従って、２４０ｍｇ（０.７２９ミリモル）の実施例６４Ａの化合物および１０８ｍｇ（０.８０２ミリモル）の実施例４４Ａからの２－メトキシエチルＮ’－ヒドロキシイミドカルバメートを反応させた。収量：８０ｍｇ（理論値の２４％）
ＬＣ－ＭＳ（方法６Ｂ）：R_t＝１.０３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０６４９】
Ｂ）生理学的活性の評価
【表２】
略語：

ＢＳＡ	ウシ血清アルブミン
ＤＭＥＭ	ダルベッコ修飾イーグル培地
ＥＧＴＡ	エチレングリコール－ビス（２－アミノエチル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－四酢酸
ＦＣＳ	ウシ胎児血清
ＨＥＰＥＳ	４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸
［３Ｈ］ｈａＴＲＡＰ	トリチウム化高親和性トロンビン受容体活性化ペプチド
ＰＲＰ	血小板に富む血漿

【０６５０】
血栓寒栓性疾患を治療するための本願発明の化合物の適合性は、以下のアッセイ系において立証されうる：
【０６５１】
１．）インビトロアッセイ
１．ａ）細胞内機能的インビトロ試験
組換え細胞系を、ヒトプロテアーゼ活性化受容体１（ＰＡＲ－１）のアンタゴニストを同定し、本明細書に記載の物質の活性を定量化するために用いる。細胞は、元々、ヒト胚腎細胞（ＨＥＫ２９３；ＡＴＣＣ：アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション，Ma

nassas, VA 20108, USA）から由来する。試験細胞系は構成的に修飾形態のカルシウム感受性発光タンパク質エクオリンを発現し、それは、補因子セレンテラジンとの再構成の後、ミトコンドリアの内部分画中の遊離カルシウム濃度が増大すると発光する（Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T.；Nature 1992, 358, 325-327）。加えて、該細胞は、内因性ヒトＰＡＲ－１受容体および内因性プリン作動性受容体Ｐ２Ｙ２を安定して発現する。得られたＰＡＲ－１試験細胞は、カルシウムイオンの細胞内放出を伴う内因性ＰＡＲ－１またはＰ２Ｙ２受容体の刺激に応答し、それは得られたエクオリン発光を介して適当な照度計で定量化されうる（Milligan G, Marshall F, Rees S、Trends in Pharmacological Sciences 1996, 17, 235-237）。

【０６５２】

物質特異性の試験について、内因性ＰＡＲ－１受容体を活性化した後のその効果を、同一の細胞内シグナル経路を利用する内因性プリン作動性Ｐ２Ｙ２受容体を活性化した後の効果と比較する。

【０６５３】

試験操作：細胞を、試験するまで２日間（４８時間）、３８４ウェルマイクロタイタープレート中の培地（ＤＭＥＭ　Ｆ１２、１０％ＦＣＳ、２ｍＭグルタミン、２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、１．４ｍＭピルビン酸塩、０．１ｍｇ／ｍｌゲンタマイシン、０．１５％重炭酸Ｎａを補充；ＢｉｏＷｈｉｔｔａｋｅｒ　Ｃａｔ．＃　ＢＥ０４－６８７Ｑ；Ｂ－４８００　Ｖｅｒｖｉｅｒｓ，Ｂｅｌｇｉｕｍ）にプレートし、細胞インキュベーター中に保存する（大気湿度９６％、５％ｖ／ｖCO_2、３７℃）。試験日に、培地を、補因子セレンテラジン（２５μＭ）およびグルタチオン（４ｍＭ）を付加的に含有するタイロード液（単位ｍＭ：１４０　塩化ナトリウム、５　塩化カリウム、１　塩化マグネシウム、２　塩化カルシウム、２０　グルコース、２０　ＨＥＰＥＳ）と取り換え、ついで、マイクロタイタープレートをさらに３－４時間インキュベートする。ついで、試験物質をマイクロタイタープレート上にピペットで加え、試験物質をマイクロタイタープレートのウェルに移した５分後に、該プレートを照度計に移して、EC_{50}に対応する濃度のＰＡＲ－１アゴニストを加え、得られた光シグナルを照度計で直ちに測定する。アンタゴニスト物質作用と毒性作用を区別するために、内因性プリン作動性受容体をアゴニスト（ＡＴＰ、最終濃度１０μＭ）でその後すぐに活性化し、得られた光シグナルを測定する。結果を表Ａに示す：

【０６５４】

【表３】

実施例番号	IC_{50}［ｎＭ］
６	８．７
９	１４．３
１６	６９．４
３３	１．７
３５	３５．３
６３	２０．６
６６	６４．５
６７	１２．０
６９	２１．１
８０	５．１
１０１	６．３

【０６５５】

１．ｂ）ＰＡＲ－１受容体結合アッセイ

血小板細胞膜を、室温にて８０分間、バッファー（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ　ｐＨ７．５、

１０mM塩化マグネシウム、１mM　ＥＧＴＡ、０．１％ＢＳＡ）中、１２nM　［3Ｈ］ｈａＴＲＡＰおよび種々の濃度の試験物質と一緒にインキュベートする。ついで、該混合物をフィルタープレートに移し、バッファーで２回洗浄する。シンチレーション液を加えた後、フィルター上の放射能をβカウンターで測定する。

【０６５６】

１．ｃ）血漿中の血小板凝集

血小板凝集を測定するのに、最後の１０日間に血小板凝集に影響を及ぼす薬物を投与しなかった、男女の健常者からの血液を用いる。血液を、抗凝固剤として、クエン酸ナトリウム３．８％を含有する、モノベット（monovette）（Sarstedt、Numbrecht、Germany）に移す（クエン酸ナトリウム１部＋血液９部）。血小板に富む血漿を得るために、クエン酸処理された全血を２０分間１４０ｇで遠心分離に付す。

【０６５７】

凝集測定について、血小板に富む血漿のアリコートを、高濃度の試験物質と一緒に３７℃にて１０分間インキュベートする。その後、血小板凝集計にてトロンビン受容体アゴニスト（ＴＲＡＰ６、ＳＦＬＬＲＮ）を加えて凝集を引き起こし、Ｂｏｒｎ（Born, G.V.R., Cross M.J.、The Aggregation of Blood Platelets；J. Physiol. 1963, 168, 178-195）の比濁法を用いて３７℃にて測定する。最大凝集をもたらすＳＦＬＬＲＮ濃度を、必要に応じて、各ドナーについて個々に測定する。

【０６５８】

阻害効果を数字で表すために、光透過率（％単位での凝集曲線の振幅）の最大増加を試験物質の存在下および不在下においてアゴニストを添加した後に５分以内に測定し、阻害を算出する。阻害曲線を用いて、凝集を５０％まで阻害する濃度を算出する。結果を表Ｂに示す：

【０６５９】

【表４】

実施例番号	IC_{50}［ｎＭ］
６	０．６７
６３	０．２４
６６	０．５４
６９	０．２５
１０１	０．３０

【０６６０】

１．ｄ）バッファー中の血小板凝集

血小板凝集を測定するのに、最後の１０日間に血小板凝集に影響を及ぼす薬物を投与しなかった、男女の健常者からの血液を用いる。血液を、抗凝固剤として、クエン酸ナトリウム３．８％を含有する、モノベット（Sarstedt、Numbrecht、Germany）に移す（クエン酸ナトリウム１部＋血液９部）。血小板に富む血漿を得るために、クエン酸処理された全血を２０分間１４０ｇで遠心分離に付す。４分の１容量のＡＣＤバッファー（４４．８mMクエン酸ナトリウム、２０．９mMクエン酸、７４．１mMグルコースおよび４mM塩化カリウム）をＰＲＰに加え、混合物を１０００ｇで１０分間遠心分離する。血小板ペレットを洗浄バッファーに再懸濁させ、１０００ｇで１０分間遠心分離に付す。血小板をインキュベーションバッファーに再懸濁させ、２００００細胞／μｌに調整する。試験の開始前に、いずれの場合も最終濃度が２mMである塩化カルシウムおよび塩化マグネシウム（２Mストック溶液、希釈率１：１０００）を加える。注釈：ＡＤＰ誘発性凝集の場合には、塩化カルシウムだけを加える。以下のアゴニストを用いうる：ＴＲＡＰ６－トリフルオロ酢酸塩、コラーゲン、ヒトα－トロンビンおよびＵ－４６６１９。各ドナーについて、当該アゴニストの濃度を試験する。

【０６６１】

試験操作：９６ウェルマイクロタイタープレートを用いる。試験物質をＤＭＳＯで希釈し、最初に２μｌ／ウェルを充填する。１７８μｌの血小板懸濁液を加え、混合物を室温にて１０分間プレインキュベートする。２０μｌのアゴニストを加え、SpectramaxにてＯＤ４０５ｎｍの測定を直ちに開始する。動態を各１分の測定にて１１回測定し、測定の間、混合物を５５秒間振盪する。

【０６６２】

１．ｅ）フィブリノーゲン枯渇血漿中の血小板凝集

血小板凝集を測定するのに、最後の１０日間に血小板凝集に影響を及ぼす薬物を投与しなかった、男女の健常者からの血液を用いる。血液を、抗凝固剤として、クエン酸ナトリウム３．８％を含有する、モノベット（Sarstedt、Numbrecht、Germany）に移す（クエン酸ナトリウム１部＋血液９部）。

【０６６３】

フィブリノーゲン枯渇血漿の調製：血小板に乏しい血漿を得るために、クエン酸処理した全血を２０分間１４０ｇで遠心分離する。血小板に乏しい血漿を、１：２５の割合でレプチラーゼ（Roche Diagnostic, Germany）と混合し、慎重に反転させる。これを、つづいて、水浴中３７℃にて１０分間インキュベートし、その直ぐ後で、氷上で１０分間インキュベートする。血漿／レプチラーゼ混合物を１５分間１３００ｇで遠心分離に付し、上清（フィブリノーゲン枯渇血漿）を得る。

【０６６４】

血小板単離：血小板に富む血漿を得るために、クエン酸処理の全血を２０分間１４０ｇで遠心分離に付す。４分の１量のＡＣＤバッファー（４４．８ｍＭクエン酸ナトリウム、２０．９ｍＭクエン酸、７４．１ｍＭグルコースおよび４ｍＭ塩化カリウム）をＰＲＰに加え、その混合物を１０分間１３００ｇで遠心分離する。血小板ペレットを洗浄バッファーに再懸濁させ、１０分間１３００ｇで遠心分離に付す。血小板をインキュベーションバッファーに再懸濁させ、４０００００細胞／μｌに調整し、塩化カルシウム溶液を５ｍＭの最終濃度にて加える（希釈率１／２００）。

【０６６５】

凝集測定について、アリコート（９８μｌのフィブリノーゲン枯渇血漿および８０μｌの血小板懸濁液）を、高濃度の試験物質と一緒に室温にて１０分間インキュベートする。その後、血小板凝集計にてヒトαトロンビンを加えて凝集を引き起こし、Ｂｏｒｎ（Born, G.V.R., Cross M.J.、The Aggregation of Blood Platelets；J. Physiol. 1963, 168, 178-195）の比濁法を用いて３７℃にて測定する。正に最大凝集をもたらすアルファトロンビン濃度を各ドナーについて個々に測定する。

【０６６６】

阻害作用を数値で表すために、光透過率（％単位での凝集曲線の振幅）の最大増加を試験物質の存在下および不在下においてアゴニストを添加した後の５分以内に測定し、阻害率を算出する。阻害曲線を用いて、凝集を５０％まで阻害する濃度を算出する。

【０６６７】

１．ｆ）洗浄血小板の刺激およびフローサイトメトリー分析

洗浄血小板の単離：ボランティアドナーから静脈穿刺によってヒト全血を得、抗凝固剤としてクエン酸ナトリウムを含有するモノベット（Sarstedt, Numbrecht, Germany）に移す（クエン酸ナトリウム３．８％１部＋全血９部）。１分当たり９００回転および４℃にて、モノベットを２０分間遠心分離に付す（Heraeus Instrument, Germany；Megafuge 1.0RS）。血小板に富む血漿を慎重に取り出し、５０ｍｌのファルコンチューブに移す。ついで、ＡＣＤバッファー（４４ｍＭクエン酸ナトリウム、２０．９ｍＭクエン酸、７４．１ｍＭグルコース）を該血漿に加える。ＡＣＤバッファーの容量は４分の１の血漿容量に相当する。２５００ｒｐｍおよび４℃にて１０分間遠心分離に付し、血小板を沈殿させる。その後で、上清を慎重にデカントし、破棄する。沈殿した血小板を、最初に、慎重に１ミリリットルの洗浄バッファー（１１３ｍＭ塩化ナトリウム、４ｍＭリン酸水素二ナトリウム、２４ｍＭリン酸二水素ナトリウム、４ｍＭ塩化カリウム、０．２ｍＭエチレングリコ

ールービス（２－アミノエチル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’Ｎ’－四酢酸、０．１％グルコース）に再懸濁させ、ついで、洗浄バッファーを用いて血漿量の容量に相当する容量に調製する。洗浄操作を繰り返す。２５００ｒｐｍおよび４℃でのもう一つ別の遠心分離に１０分間付し、血小板を沈殿させ、ついで、１ミリリットルのインキュベーションバッファー（１３４ｍＭ塩化ナトリウム、１２ｍＭ炭酸水素ナトリウム、２．９ｍＭ塩化カリウム、０．３４ｍＭ炭酸二水素ナトリウム、５ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、５ｍＭグルコース、２ｍＭ塩化カルシウムおよび２ｍＭ塩化マグネシウム）に再懸濁させ、インキュベーションバッファーで３００００血小板／μｌの濃度に調整する。

【０６６８】

ＰＡＲ－１アンタゴニストの存在下または不在下におけるヒト血小板のヒトα－トロンビンでの染色および刺激：血小板懸濁液を試験される物質または適当な溶媒と一緒に３７℃で１０分間プレインキュベートする（Rppendorf, Germany；Thermomixer Comfort）。アゴニスト（０．５μＭまたは１μＭ　α－トロンビン；Kordia, The Netherlands, 3281 NIH単位／ｍｇ；または３０μｇ／ｍｌのトロンビン受容体活性化ペプチド（ＴＲＡＰ６）；Bachem, Switzerland）を３７℃で５００ｒｐｍにて振盪させながら添加することで、血小板の活性化が惹起される。０分、１分、２．５分、５分、１０分および１５分の各時点で、５０μｌの１つのアリコートを取り出し、１ミリリットルの個々に濃縮されたCellFix（登録商標）溶液（Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA）に移す。細胞を固定するのに、それらを４℃にて３０分間暗所にてインキュベートする。６００ｇおよび４℃にて１０分間遠心分離に付して血小板を沈殿させる。上清を捨て、血小板を４００μｌのCellWash（登録商標）（Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA）に再懸濁させる。１００μｌの１つのアリコートを新しいＦＡＣＳチューブに移す。１μｌの血小板識別抗体および１μｌの活性化状態検出抗体をCellWash（登録商標）で１００μｌの容量に調製する。ついで、該抗体溶液を血小板懸濁液に加え、４℃にて２０分間暗所にてインキュベートする。染色後、さらに４００μｌのCellWash（登録商標）を加えて、混合物の容量を増加させる。

【０６６９】

ヒト糖蛋白ＩＩｂ（ＣＤ４１）（Immunotech Coulter, France；Cat. No. 0649）に拮抗するフルオレセインイソチオシアネート接合抗体を用いて血小板を同定する。ヒト糖蛋白Ｐ－セレクチン（Immunotech Coulter, France；Cat. No. 1759）に拮抗するフィコエリトリン接合抗体と協力して、血小板の活性化状態を測定することが可能である。Ｐ－セレクチン（ＣＤ６２Ｐ）は、静止血小板のα顆粒中に局在する。しかしながら、インビトロまたはインビボ刺激の後、それは移行して細胞外膜に局在する。

【０６７０】

フローサイトメトリーおよびデータ評価：サンプルをBecton Dickinson Immunocytometry Systems, USAからのFACSCalibur（登録商標）フローサイトメトリーシステム装置で分析し、CellQuestソフトウェア，バージョン３．３（Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA）を用いて評価および図解を行う。血小板活性度を、ＣＤ６２Ｐ－陽性血小板（ＣＤ４１－陽性事象）の％で測定する。各サンプルから、１００００のＣＤ４１－陽性事象を計数する。

【０６７１】

試験される物質の抑制効果を、アゴニストによる活性化に関する血小板活性化の減少を介して算出する。

【０６７２】

１．ｇ）平行板フローチャンバーを用いる血小板凝集測定

血小板活性化を測定するのに、最後の１０日間に血小板凝集に影響を及ぼす薬物を投与しなかった、男女の健常者からの血液を用いる。血液を、抗凝固剤として、クエン酸ナトリウム３．８％を含有する、モノベット（Sarstedt、Numbrecht、Germany）（クエン酸ナトリウム１部＋血液９部）に移す。血小板に富む血漿を得るために、クエン酸処理された全血を２０分間１４０ｇで遠心分離に付す。４分の１容量のＡＣＤバッファー（４４．８

ｍＭクエン酸ナトリウム、２０．９ｍＭクエン酸、７４．１ｍＭグルコースおよび４ｍＭ塩化カリウム）をＰＲＰに加え、混合物を１０００ｇで１０分間遠心分離に付す。血小板ペレットを洗浄バッファーに再懸濁させ、１０００ｇで１０分間遠心分離に付す。灌流実験のために、４０％赤血球および６０％洗浄血小板（２０００００／μｌ）の混合物を調製し、ＨＥＰＥＳ－タイロードバッファーに懸濁させる。フロー条件下で、血小板凝集を、平行板フローチャンバーを用いて測定する（B. Nieswandtら、EMBO J. 2001, 20, 2120-2130；C. Weeterings, Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. 2006, 26, 670-675；JJ Sixma, Thromb. Res. 1998, 92, 43-46）。ガラススライドを４℃にて一夜１００μｌの（トリスバッファーに溶かした）ヒトα－トロンビン溶液（異なる濃度のα－トロンビン、例えば、１０～５０μｇ／ｍｌ）で湿潤させ、ついで２％ＢＳＡを用いて遮断する。

【０６７３】

再構成血液を、５分間一定の流速（例えば、３００／秒のせん断速度）でトロンビン湿潤スライドガラスを通過させ、顕微鏡ビデオシステムを用いて観察して、記録する。試験される物質の抑制作用を、血小板凝集体形成の減少を介して形態測定学的に測定する。あるいは、血小板活性化の阻害は、フローサイトメトリーによって、例えば、ｐ－セレクチン発現（ＣＤ６２ｐ）を介して測定されうる（方法１．ｆを参照）。

【０６７４】

１．ｈ）平行板フローチャンバーを用いる血小板凝集および活性化測定（抗凝集処理された血液、コラーゲン）

血小板活性化をフロー条件下で測定するのに、最後の１０日間に血小板凝集に影響を及ぼす薬物を投与しなかった、男女の健常者からの血液を用いる。血液を、抗凝固剤として、クエン酸ナトリウム３．８％を含有する、モノベット（Sarstedt、Numbrecht、Germany）（クエン酸ナトリウム１部＋血液９部）に移す。

【０６７５】

血小板活性化を、平行板フローチャンバーを用いて測定する（B. Nieswandtら、EMBO J. 2001, 20, 2120-2130；C. Weeterings, Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. 2006, 26, 670-675；JJ Sixma, Thromb. Res. 1998, 92, 43-46）。ガラススライドを４℃にて一夜２０μｌのコラーゲン懸濁液（コラーゲン試薬：Horm, Nycomed）（異なる濃度のＩ型コラーゲン、例えば、１～１０μｇ／ｍｌ）で湿潤させ、最終的に２％ＢＳＡを用いて遮断する。

【０６７６】

フィブリン血栓形成を防止するのに、クエン酸処理された全血をPefabloc FG（Pentapharm、最終濃度　３ｍＭ）と混合し、つづいてＣａＣｌ２溶液を混合し（最終Ｃａ＋＋濃度、５ｍＭ）、コラーゲン被覆したガラススライドを定常流速（例えば、１０００／秒の剪断速度）で５分間通過させ、顕微鏡ビデオシステムを用いて観察かつ記録する。試験される物質の阻害作用を血小板凝集形成の減少を介して形態計測により測定する。別法として、血小板活性化の阻害は、フローサイトメトリーによって、例えば、ｐ－セレクチン発現（ＣＤ６２ｐ）を介して測定されうる（方法１．ｆを参照）。

【０６７７】

１．ｉ）平行板フローチャンバーを用いる血小板凝集および活性化測定（抗凝集処理されていない血液、コラーゲン）

フロー条件下での血小板活性化を、最後の１０日間に血小板凝集に影響を及ぼす薬物を投与しなかった、男女の健常者からの血液を用いて測定する。血液を、いずれの抗凝固剤も含有しない、中性モノベット（Sarstedt、Numbrecht、Germany）に移し、直ちにPefabloc FG（Pentapharm、最終濃度３ｍＭ）と混合し、フィブリン血栓形成を防止する。ＤＭＳＯに溶かした試験物質をPefablock FGと同時に加え、さらにインキュベートすることなく、平行板フローチャンバーに入れる。血小板活性化の測定は、方法１．ｈ）に記載されるように、形態計測により、あるいはコラーゲン被覆した平行板フローチャンバーのフローサイトメトリーでなされる。

【０６７８】

２．）エクスビボアッセイ

２．ａ）血小板凝集（霊長類、モルモット）

覚醒または麻酔モルモットまたは霊長類を、適当な処方中の試験物質で経口、静脈内または腹腔内処置する。対照として、他のモルモットまたは霊長類を、対応するビヒクルで同一方法にて処置する。投与方法に応じて、血液を、深く麻酔された動物より、異なる時間に心臓または大動脈の穿刺によって得る。血液を、抗凝固剤として、クエン酸ナトリウム３．８％を含有する、モノベット（Sarstedt, Numbrecht, Germany）（クエン酸ナトリウム溶液１部＋血液９部）に移す。血小板に富む血漿を得るために、クエン酸処理した全血を２０分間１４０ｇで遠心分離に付す。

【０６７９】

血小板凝集計にてトロンビン受容体アゴニスト（ＴＲＡＰ６、ＳＦＬＬＲＮ、５０μｇ／ｍｌ；各実験において、動物種ごとに濃度を測定する）を加えて凝集を引き起こし、Ｂｏｒｎ（Born, G.V.R., Cross M.J.、The Aggregation of Blood Platelets；J. Physiol. 1963, 168, 178-195）の比濁法を用いて３７℃にて測定する。

【０６８０】

凝集を測定するのに、光透過率（％単位での凝集曲線の振幅）の最大増加を、アゴニストを添加した５分後に測定する。処置された動物における投与された試験物質の抑制効果を、対照動物の平均値に基づいて、凝集の減少を介して算出する。

【０６８１】

凝集の測定に加えて、血小板活性化の阻害は、フローサイトメトリーによって、例えば、ｐ－セレクチン発現（ＣＤ６２ｐ）を介して測定されうる（方法１．ｆを参照）。

【０６８２】

２．ｂ）平行板フローチャンバーにおける血小板凝集および活性化測定（霊長類）

意識のある、または麻酔した霊長類を、適当な処方の試験物質で経口、静脈内または腹腔内で処置する。対照として、他の動物を対応するベヒクルで同じように処置する。投与方法にしたがって、該動物から種々の時間で静脈穿刺法により血液を得る。血液を、抗凝固剤として、クエン酸ナトリウム３．８％を含有する、モノベット（Sarstedt, Numbrecht, Germany）（クエン酸ナトリウム溶液１部＋血液９部）に移す。別法として、抗凝集剤処理されていない血液を中性モノベット（Sarstedt）で処理することもできる。両方の場合で、血液をPefabloc FG（Pentapharm、最終濃度３ｍＭ）と混合し、フィブリン血栓形成を防止する。

【０６８３】

クエン酸塩処理された全血を、測定する前に、ＣａＣｌ２溶液（最終Ｃａ＋＋濃度、５ｍＭ）を添加して再石灰化させる。抗凝集剤処理されていない血液を測定のために平行板フローチャンバーに直接導入する。血小板活性化の測定は、方法１．ｈ）に記載されるように、形態計測、あるいはコラーゲン被覆した平行板フローチャンバーのフローサイトメトリーによって行われる。

【０６８４】

３．）インビボアッセイ

３．ａ）血栓モデル

本願発明の化合物を、トロンビン誘発性血小板凝集がＰＡＲ－１受容体を介して媒介する適当な動物種の血栓モデルにて試験しうる。適当な動物種は、モルモット、特に霊長類である（参照：Ｌｉｎｄａｈｌ，Ａ．Ｋ．，Ｓｃａｒｂｏｒｏｕｇｈ，Ｒ．Ｍ．，Ｎａｕｇｈｔｏｎ，Ｍ．Ａ．，Ｈａｒｋｅｒ，Ｌ．Ａ．，Ｈａｎｓｏｎ，Ｓ．Ｒ．，Ｔｈｒｏｍｂ Ｈａｅｍｏｓｔ １９９３，６９，１１９６；Ｃｏｏｋ ＪＪ，Ｓｉｔｋｏ ＧＲ，Ｂｅｄｎａｒ Ｂ，Ｃｏｎｄｒａ Ｃ，Ｍｅｌｌｏｔｔ ＭＪ，Ｆｅｎｇ Ｄ－Ｍ，Ｎｕｔｔ ＲＦ，Ｓｈａｇｅｒ ＪＡ，Ｇｏｕｌｄ ＲＪ，Ｃｏｎｎｏｌｌｙ ＴＭ，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ １９９５，９１，２９６１－２９７１；Ｋｏｇｕｓｈｉ Ｍ，Ｋｏｂａｙａｓｈｉ Ｈ，Ｍａｔｓｕｏｋａ Ｔ，Ｓｕｚｕｋｉ Ｓ，Ｋａｗａｈａｒａ Ｔ，Ｋａｊｉｗａｒａ Ａ，Ｈｉｓｈｉｎｕｍａ Ｉ，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ ２００３，

１０８ Ｓｕｐｐｌ．１７，ＩＶ－２８０；Ｄｅｒｉａｎ ＣＫ，Ｄａｍｉａｎｏ ＢＰ，Ａｄｄｏ ＭＦ，Ｄａｒｒｏｗ ＡＬ，Ｄ’Ａｎｄｒｅａ ＭＲ，Ｎｅｄｅｌｍａｎ Ｍ，Ｚｈａｎｇ Ｈ－Ｃ，Ｍａｒｙａｎｏｆｆ ＢＥ，Ａｎｄｒａｄｅ－Ｇｏｒｄｏｎ Ｐ，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．２００３，３０４，８５５－８６１）。あるいは、ＰＡＲ－３および／またはＰＡＲ－４の阻害薬（Ｌｅｇｅｒ ＡＪら，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ ２００６，１１３，１２４４－１２５４）で予め処置されているモルモットあるいはトランスジェニックＰＡＲ－３－および／またはＰＡＲ－４－ノックダウンモルモットを用いることが可能である。

【０６８５】

３．ｂ）凝固障害および播種性血管内凝固症候群（ＤＩＣ）の場合における臓器機能不全

本願発明の化合物は、適当な動物種におけるＤＩＣおよび／または敗血症のモデルにて試験されうる。適当な動物種は、モルモット、特に霊長類であり、また、内皮媒介効果の試験についてはマウスおよびラットである（比較：Ｋｏｇｕｓｈｉ Ｍ，Ｋｏｂａｙａｓｈｉ Ｈ，Ｍａｔｓｕｏｋａ Ｔ，Ｓｕｚｕｋｉ Ｓ，Ｋａｗａｈａｒａ Ｔ，Ｋａｊｉｗａｒａ Ａ，Ｈｉｓｈｉｎｕｍａ Ｉ，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ ２００３，１０８ Ｓｕｐｐｌ．１７，ＩＶ－２８０；Ｄｅｒｉａｎ ＣＫ，Ｄａｍｉａｎｏ ＢＰ，Ａｄｄｏ ＭＦ，Ｄａｒｒｏｗ ＡＬ，Ｄ’Ａｎｄｒｅａ ＭＲ，Ｎｅｄｅｌｍａｎ Ｍ，Ｚｈａｎｇ Ｈ－Ｃ，Ｍａｒｙａｎｏｆｆ ＢＥ，Ａｎｄｒａｄｅ－Ｇｏｒｄｏｎ Ｐ，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．２００３，３０４，８５５－８６１；Ｋａｎｅｉｄｅｒ ＮＣら，Ｎａｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ，２００７，８，１３０３－１２；Ｃａｍｅｒｅｒ Ｅら，Ｂｌｏｏｄ，２００６，１０７，３９１２－２１；Ｒｉｅｗａｌｄ Ｍら，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ，２００５，２８０，１９８０８－１４．）。あるいは、ＰＡＲ－３および／またはＰＡＲ－４（Ｌｅｇｅｒ ＡＪら，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ ２００６，１１３，１２４４－１２５４）の阻害薬で予め処置されたモルモットあるいはトランスジェニックＰＡＲ－３－および／またはＰＡＲ－４－ノックダウンモルモットを用いることが可能である。

【０６８６】

３．ｂ．１）トロンビン－アンチトロンビン複合体

トロンビン／アンチトロンビン複合体（以下、「ＴＡＴ」と称する）を、凝固活性によって内因性に形成されるトロンビンの尺度である。ＴＡＴを、ＥＬＩＳＡアッセイ（Ｅｎｚｙｇｎｏｓｔ ＴＡＴ ｍｉｃｒｏ、Ｄａｄｅ－Ｂｅｈｒｉｎｇ）を介して測定する。遠心分離してクエン酸血液から血漿を得る。５０μｌのＴＡＴサンプルバッファーを、５０μｌの血漿に加え、少し振盪して、室温にて１５分間インキュベートする。サンプルを吸引濾過し、ウェルを洗浄バッファー（３００μｌ／ウェル）で３回洗浄する。洗浄工程の間、プレートに穴を開け、残存洗浄バッファーを除去する。コンジュゲート溶液（１００μｌ）を加え、混合物を室温にて１５分間インキュベートする。サンプルを吸引濾過し、ウェルを洗浄バッファー（３００μｌ／ウェル）で３回洗浄する。次いで、発色基質（１００μｌ／ウェル）を加え、混合物を室温にて３０分間暗所でインキュベートし、停止溶液（１００μｌ／ｗウェル）を加えて、４９２ｎｍでの発色を測定する（Safire plate reader）。

【０６８７】

３．ｂ．２）臓器機能不全のパラメーター

ＬＰＳの投与による種々の内臓の機能制限に関して結論を導き出せるように、種々のパラメーターを測定し、試験物質の治療効果を評価しうる。クエン酸処置の血液、または適当な場合、ヘパリンリチウム血液を遠心分離し、パラメーターを測定するために血漿を用いる。典型的には、以下のパラメーターを測定する：クレアチニン、尿素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）、全ビリルビン、乳酸脱水素酵素（ＬＤＨ）、全タンパク質、全アルブミンおよびフィブリノーゲン。その値は、腎機能、肝機能、心血管機能および血管機能に関する情報を与える。

【０６８８】
３．ｂ．３）炎症のパラメーター
エンドトキシンが引き起こす炎症反応の程度は、血漿中の、炎症メディエーター、例えば、インターロイキン（１、６、８および１０）、腫瘍壊死因子αまたは単球遊走促進因子－１の増加によって決定されうる。ＥＬＩＳＡまたはＬｕｍｉｎｅｘシステムはこのために用いられうる。
【０６８９】
３．ｃ）抗腫瘍活性
本願発明の化合物を、癌のモデル、例えば、免疫不全マウスにおけるヒト乳癌モデルにて試験しうる（参照：Ｓ．Ｅｖｅｎ－Ｒａｍら，Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，１９８８，４，９０９－９１４）。
【０６９０】
３．ｄ）抗血管形成活性
本願発明の化合物を、血管形成のインビトロおよびインビボモデルにて試験しうる（参照：Ｃａｕｎｔら，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｔｈｒｏｍｂｏｓｉｓ ａｎｄ Ｈａｅｍｏｓｔａｓｉｓ，２００３，１０，２０９７－２１０２；Ｈａｒａｌａｂｏｐｏｕｌｏｓら，Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ，１９９７，Ｃ２３９－Ｃ２４５；Ｔｓｏｐａｎｏｇｌｏｕら，ＪＢＣ，１９９９，２７４，２３９６９－２３９７６；Ｚａｎｉａら，ＪＰＥＴ，２００６，３１８，２４６－２５４）。
【０６９１】
３．ｅ）血圧－およびパルス－調節活性
本願発明の化合物は、動脈圧および心拍数に対するその活性についてのインビボでのモデルにて試験されうる。該目的を達成するために、ラット（例えば、Ｗｉｓｔａｒ）に移植可能な遠隔測定装置を提供し、液体カテーテルと組み合わせた慢性的に移植可能な変換装置／送信装置からなる電子データ収集および保存システム（Ｄａｔａ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，ＭＮ，ＵＳＡ）を用いる。送信装置を腹腔に埋め込み、センサーカテーテルを下行大動脈の位置に付ける。本願発明の化合物は（例えば、経口または静脈内）投与されうる。処置の前に、未処置および処置動物の平均動脈圧および心拍数を測定し、それらが約１３１－１４２ｍｍＨｇおよび２７９－３２１／分の範囲内であることを確認する。ＰＡＲ－１－活性化ペプチド（ＳＦＬＬＲＮ；例えば、０．１～５ｍｇ／ｋｇの用量）を静脈内投与する。血圧および心拍数を、ＰＡＲ－１活性化ペプチドと共にまたは無しで、および本願発明の化合物の一つと共にまたは無しで、種々の間隔および期間で測定する（参照：Ｃｉｃａｌａ Ｃら，Ｔｈｅ ＦＡＳＥＢ Ｊｏｕｒｎａｌ，２００１，１５，１４３３－５；Ｓｔａｓｃｈ ＪＰら，Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ２００２，１３５，３４４－３５５）。
【０６９２】
３．ｆ）血栓形成モデル
本願発明の化合物の効能を測定するのに適する、さらなるインビボでの血栓形成アッセイが、Tucker EI, Marzec UM, White TC, Hurst S, Rugonyi S, McCarty OJT, Gailani D, Gruber A, Hanson SR: Prevention of vascular graft occlusion and thrombus-associated thrombin generation by inhibition of factor XI. Blood 2009, 113, 936-944に記載されている。
【０６９３】
４．）溶解度の測定
出発溶液（初期溶液）の調製：
少なくとも１．５ｍｇの試験物質を、スクリュー式キャップおよび隔膜で密封する広口１０ｍｍスクリュー式Ｖ－バイアル（Glastechnik Grafenroda GmbH製、Art.No. 8004-WM-H/V15u）に正確に検量する。ＤＭＳＯを５０ｍｇ／ｍｌの濃度になるまで加え、バイアルを３０分間ボルテックスする。
【０６９４】

キャリブレーション溶液の調製：

液体処理ロボットを用いて、１．２ｍｌの９６ウェルの深底ウェルプレート（ＤＷＰ）で必要なピペット操作工程を行う。用いられる溶媒はアセトニトリル／水　８：２の混合物である。

【０６９５】

キャリブレーション溶液のための出発溶液の調製（ストック溶液）：８３３μｌの溶媒混合物を１０μｌの初期溶液（濃度＝６００μｇ／ｍｌ）に加え、混合物をホモジナイズし、別々のＤＷＰにて１：１００希釈溶液を各試験物質から調製し、これらを順次ホモジナイズする。

【０６９６】

キャリブレーション溶液５（６００ｎｇ／ｍｌ）：２７０μｌの溶媒混合物を３０μｌのストック溶液に加え、混合物をホモジナイズする。

【０６９７】

キャリブレーション溶液４（６０ｎｇ／ｍｌ）：２７０μｌの溶媒混合物を３０μｌのキャリブレーション溶液５に加え、混合物をホモジナイズする。

【０６９８】

キャリブレーション溶液３（１２ｎｇ／ｍｌ）：４００μｌの溶媒混合物を１００μｌのキャリブレーション溶液４に加え、混合物をホモジナイズする。

【０６９９】

キャリブレーション溶液２（１．２ｎｇ／ｍｌ）：２７０μｌの溶媒混合物を３０μｌのキャリブレーション溶液３に加え、混合物をホモジナイズする。

【０７００】

キャリブレーション溶液１（０．６ｎｇ／ｍｌ）：１５０μｌの溶媒混合物を１５０μｌのキャリブレーション溶液２に加え、混合物をホモジナイズする。

【０７０１】

サンプル溶液の調製：

液体処理ロボットを用いて１．２ｍｌの９６ウェルＤＷＰにて必要なピペット操作工程を行う。１０００μｌのＰＢＳバッファーｐＨ６．５を、１０．１μｌのストック溶液に加える。（ＰＢＳバッファーｐＨ６．５：６１．８６ｇ塩化ナトリウム、３９．５４ｇリン酸二水素ナトリウムおよび８３．３５ｇ　１Ｎ水酸化ナトリウム溶液を１リットルの標準フラスコで秤量し、マークまで水で埋め合わせ、混合物を約１時間撹拌する。５００ｍｌの該溶液を５リットルの標準フラスコに導入し、マークまで水で埋め合わせる。１Ｎ水酸化ナトリウム溶液を用いてｐＨを６．５に調整する。）

【０７０２】

方法：

液体処理ロボットを用いて１．２ｍｌの９６ウェルＤＷＰにて必要なピペット操作工程を行う。該方法で調製されたサンプル溶液を、可変温度攪拌器を用いて２４時間２０℃にて１４００ｒｐｍで振盪する。これらの各溶液から１８０μｌを取り出し、Beckman Polyallomer遠心分離管に移す。これらの溶液を、１時間約２２３０００ｘｇで遠心分離する。各サンプル溶液より、１００μｌの上清を取り出し、ＰＢＳバッファー６．５で１：１０および１：１０００に希釈する。

【０７０３】

分析：

ＨＰＬＣ／ＭＳ－ＭＳを用いてサンプルを分析する。５点の検量線を用いて試験化合物を定量化する。溶解度をｍｇ／ｌで表す。分析配列：１）ブランク（溶媒混合物）；２）キャリブレーション溶液０．６ｎｇ／ｍｌ；３キャリブレーション溶液１．２ｎｇ／ｍｌ；４）キャリブレーション溶液１２ｎｇ／ｍｌ；５）キャリブレーション溶液６０ｎｇ／ｍｌ；６）キャリブレーション溶液６００ｎｇ／ｍｌ；７）ブランク（溶媒混合物）；８）サンプル溶液１：１０００；９）サンプル溶液１：１０。

【０７０４】

ＨＰＬＣ／ＭＳ－ＭＳ方法：
ＨＰＬＣ：Ａｇｉｌｅｎｔ １１００，ｑｕａｔ．ｐｕｍｐ（Ｇ１３１１Ａ）、オートサンプラーＣＴＣ ＨＴＳ ＰＡＬ，ｄｅｇａｓｓｅｒ（Ｇ１３２２Ａ）およびカラムサーモスタット（Ｇ１３１６Ａ）；カラム：Ｏａｓｉｓ ＨＬＢ ２０ｍｍｘ２．１ｍｍ＋０．５ｍｌのギ酸／ｌ；溶出液Ｂ：アセトニトリル＋０．５ｍｌのギ酸／ｌ；流速：２．５ｍｌ／分；停止時間１．５分；勾配：０分９５％Ａ、５％Ｂ；ランプ：０－０．５分５％Ａ、９５％Ｂ；０．５－０．８４分５％Ａ、９５％Ｂ；ランプ：０．８４－０．８５分９５％Ａ、５％Ｂ；０．８５－１．５分９５％Ａ、５％Ｂ。
ＭＳ／ＭＳ：ＷＡＴＥＲＳ Ｑｕａｔｔｒｏ Ｍｉｃｒｏ Ｔａｎｄｅｍ ＭＳ／ＭＳ；Ｚ－Ｓｐｒａｙ ＡＰＩ インターフェース；ＨＰＬＣ－ＭＳインレットスプリッター１：２０；ＥＳＩモードの測定。

【０７０５】
インビボ薬物動態の測定
インビボにおける薬物動態を測定するのに、試験物質を異なる処方媒体（例えば、血漿、エタノール、ＤＭＳＯ、ＰＥＧ４００等）またはこれら可溶化剤の混合液に溶かし、マウス、ラット、イヌまたはサルに静脈内または経口的に投与する。静脈内投与はボール（bole）または点滴のいずれかで行われる。投与用量は０．１ないし５ｍｇ／ｋｇの範囲にある。血液サンプルをカテーテルにより、あるいは犠牲（sacrifice）血漿として２６時間までの間の種々の時点で採取する。加えて、器官、組織および尿サンプルもまた採取する。個々のマトリックスにて確立されているキャリブレーションサンプルにより、試験サンプルにある該物質を定量する。該サンプルにある蛋白をアセトニトリルまたはメタノールを用いて沈殿させることで取り出す。その後で、該サンプルを２３００ＨＴＬＣシステム（Cohesive Technologies, Franklin, MA, USA）または逆相カラムを用いるＡｇｉｌｅｎｔ１２００（Boblingen, Germany）のＨＰＬＣを用いて分離する。ＨＰＬＣシステムはターボイオンスプレーインターフェースを介してＡＰＩ３０００または４０００トリプルクアドロポール質量分光計（Applied Biosystems, Darmstadt, Germany）に接続される。血漿濃度の時間に対するプロットを有効な動態評価プログラムを用いて評価する。

【０７０６】
Ｃ．医薬組成物の実施例
本願発明の物質は、以下のとおりに医薬製剤に変換されうる：

【０７０７】
錠剤：
組成：
１００ｍｇの実施例１の化合物、５０ｍｇのラクトース（一水和物）、５０ｍｇのトウモロコシ澱粉、１０ｍｇのポリビニルピロリドン（ＰＶＰ２５）（ＢＡＳＦ製，Germany）および２ｍｇのステアリン酸マグネシウム
錠剤の重量２１２ｍｇ、直径８ｍｍ、曲率半径１２ｍｍ
製造：
実施例１の化合物、ラクトースおよび澱粉の混合物を、ＰＶＰの水中５％溶液（ｍ／ｍ）で粒状にする。該顆粒を乾燥させ、ついでステアリン酸マグネシウムと５分間混合する。該混合物を汎用の打錠プレスで圧縮する（錠剤のフォーマットについては、上記参照）。

【０７０８】
経口懸濁液：
組成：
１０００ｍｇの実施例１の化合物、１０００ｍｇのエタノール（９６％）、４００ｍｇのＲｈｏｄｉｇｅｌ（キサンタンガム）（ＦＭＣ製、USA）および９９ｇの水
１００ｍｇの本願発明の化合物の単回量は、１０ｍｌの経口懸濁液に相当する。
製造：
Ｒｈｏｄｉｇｅｌをエタノール中に懸濁し、実施例１の化合物を懸濁液に加える。撹拌

しながら、水を加える。Ｒｈｏｄｉｇｅｌが膨張し終えるまで、該混合物を約６時間撹拌する。

【０７０９】

静脈内投与可能な液剤：

組成：

１ｍｇの実施例１の化合物、１５ｇのポリエチレングリコール４００および２５０ｇの注射用水

製造：

実施例１の化合物をポリエチレングリコール４００と一緒に水中で攪拌することで溶かす。該溶液を滅菌濾過（孔径０．２２μｍ）し、無菌条件下で加熱滅菌点滴ボトルに分配する。該ボトルを点滴ストッパーおよびクリップ式キャップで閉める。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
Ａ６１Ｐ	*7/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/02	
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ	*9/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/14	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｋ	*45/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/08	
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１

(74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝
(74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
(74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦
(74)代理人 100151448
弁理士 青木 孝博
(74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵
(74)代理人 100196483
弁理士 川嵜 洋祐
(74)代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和
(74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
(74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
(74)代理人 100062144
弁理士 青山 葆
(74)代理人 100101454
弁理士 山田 卓二
(74)代理人 100106518
弁理士 松谷 道子
(74)代理人 100067035
弁理士 岩崎 光隆
(72)発明者 ディルク・ハイムバッハ
ドイツ４０５４９デュッセルドルフ、シャンツェンシュトラーセ１２５番
(72)発明者 ズザンネ・レーリッヒ
ドイツ４０７２４ヒルデン、ディートリッヒ－ボンヘッファー－シュトラーセ６６番
(72)発明者 ヨランダ・カンチョ・グランデ
ドイツ５１３７３レーフエルクーゼン、クリスティアン－ヘス－シュトラーセ７９番
(72)発明者 エックハルト・ベンダー
ドイツ４０７６４ランゲンフェルト、ヴォーヌング９、グートルンシュトラーセ６番
(72)発明者 カトヤ・ツィンマーマン
ドイツ４０４８９デュッセルドルフ、ボックマー・シュトラーセ３７０ベー番
(72)発明者 アンヤ・ブーフミューラー
ドイツ４５２５９エッセン、バーダーヴェーク７２アー番
(72)発明者 クリストフ・ゲルデス
ドイツ５１０６３ケルン、デュッセルドルファー・シュトラーセ７５番

(72)発明者　マルク・イェアン・グノート
ドイツ４０８２２メットマン、アム・ハング５３番
(72)発明者　ケルステン・マティアス・ゲリッケ
ドイツ４２１１５ヴッパータール、フンクシュトラーセ５４番
(72)発明者　マリオ・イェスケ
ドイツ４２６９９ゾーリンゲン、シュネーバッハー・ヴェーク２０番

審査官　早川　裕之

(56)参考文献　特開２００７－００８９１３（ＪＰ，Ａ）
特表２００８－５０４２７５（ＪＰ，Ａ）
特表２００５－５３２２７２（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００９／０６８２１４（WO，Ａ１）
国際公開第２０１０／１０８６０８（WO，Ａ１）
国際公開第２０１０／１３６１２７（WO，Ａ１）
国際公開第２０１０／１３６１３８（WO，Ａ１）
独国特許出願公開第１０２００４０６１７５０（ＤＥ，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ　４１３／０４～１４
Ａ６１Ｋ　３１／４５４５～５４１
Ａ６１Ｋ　４５／０８
Ａ６１Ｐ　７／０２
Ａ６１Ｐ　９／００～１４
Ａ６１Ｐ　３５／００
Ａ６１Ｐ　４３／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）