

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4970290号
(P4970290)

(45) 発行日 平成24年7月4日 (2012.7.4)

(24) 登録日 平成24年4月13日 (2012.4.13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 413/12 (2006.01)

C O 7 D 413/12 C S P

C O 7 D 413/14 (2006.01)

C O 7 D 413/14

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04

請求項の数 11 (全 128 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-556671 (P2007-556671)
 (86) (22) 出願日 平成18年2月15日 (2006.2.15)
 (65) 公表番号 特表2008-531539 (P2008-531539A)
 (43) 公表日 平成20年8月14日 (2008.8.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2006/000313
 (87) 国際公開番号 W02006/090224
 (87) 国際公開日 平成18年8月31日 (2006.8.31)
 審査請求日 平成21年1月27日 (2009.1.27)
 (31) 優先権主張番号 60/656, 653
 (32) 優先日 平成17年2月25日 (2005.2.25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/715, 977
 (32) 優先日 平成17年9月9日 (2005.9.9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 310014816
 ファイザー株式会社
 東京都渋谷区代々木三丁目2番7号
 (74) 代理人 100096666
 弁理士 室伏 良信
 (74) 代理人 100131934
 弁理士 ▲高▼橋 宏次
 (74) 代理人 100137040
 弁理士 宮澤 純子
 (74) 代理人 100133927
 弁理士 四本 能尚
 (74) 代理人 100147186
 弁理士 佐藤 真紀
 (74) 代理人 100174447
 弁理士 龍田 美幸

早期審査対象出願

最終頁に続く

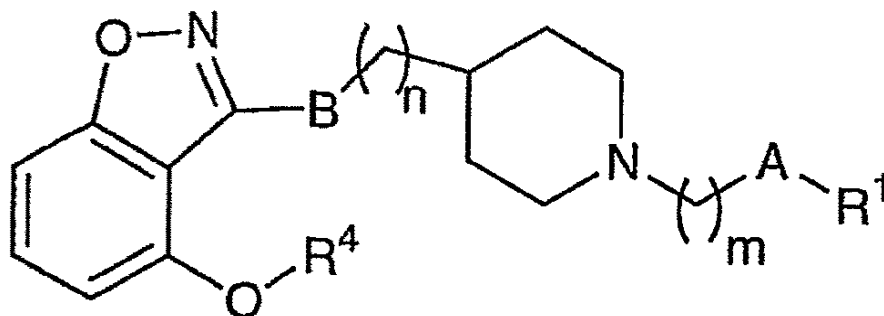
(54) 【発明の名称】 ベンズイソキサゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) の化合物

【化1】



(I)

または薬学的に許容できるその塩

[式中、

A は、 $-C(R^2)(R^3)-$ または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンであり、前記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンは、無置換であり、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アル

キル、および $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されており、

R^2 および R^3 は、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、無置換であり、またはハロゲン、ヒドロキシ、および $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されており、あるいは

R^2 および R^3 は、これらが結合している原子と一緒にあって、3 ~ 6 員環を形成し、前記環は、無置換であり、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、および $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されており、

B は、- O - または - N (H) - であり、

R^1 は、カルボキシ、テトラゾリル、5 - オキソ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、5 - オキソ - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル、またはヒドロキシであり、

R^4 は、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、および - CH_2 - R^5 からなる群から選択される基であり、前記 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルは、無置換であり、またはヒドロキシ、オキソ、および $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されており、

R^5 は、トリフルオロメチル、イソプロピル、および $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され、前記 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルは、無置換であり、またはヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、およびヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されており、

m は、1 または 2 であり、

n は、1 または 2 である]。

【請求項 2】

A が、- C (R^2) (R^3) - または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンであり、

R^2 および R^3 が、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、あるいは

R^2 および R^3 は、これらが結合している原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成し、前記 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは無置換であり、

R^1 が、カルボキシまたはヒドロキシであり、

R^4 が、トリフルオロエチル、イソブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチル、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル、(1 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル、2 - ヒドロキシシクロペンチル、2 - メトキシシクロペンチル、2 - オキソシクロペンチル、3 - ヒドロキシシクロペンチル、2 - ヒドロキシシクロヘキシル、4 - ヒドロキシシクロヘキシル、4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル、[1 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] メチル、および [1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] メチルからなる群から選択される基であり、

m が、1 または 2 であり、

n が 1 である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 3】

A が - C (R^2) (R^3) - であり、

R^2 および R^3 が、フルオロ、メチル、およびエチルからなる群からそれぞれ独立に選択され、あるいは

R^2 および R^3 は、これらが結合している原子と一緒にあって、

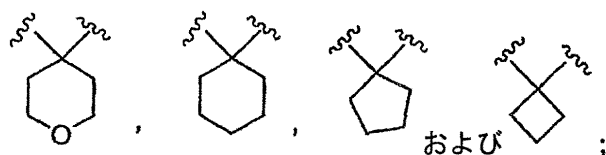
10

20

30

40

【化 2】



からなる群から選択される環を形成し、

B が - O - であり、

R¹ がカルボキシであり、

R⁴ がトリフルオロエチル、イソブチル、またはシクロブチルメチルであり、

m が 1 であり、

n が 1 である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 4】

4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸、

1 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } シクロブタン - カルボン酸、

2, 2 - ジメチル - 3 - [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] - プロパン酸、

トランス - 4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - シクロヘキサンカルボン酸、

4 - { 2 - [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] エチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸、

2, 2 - ジフルオロ - 3 - [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] プロパン酸、

4 - { [4 - (2 - { [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } エチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸、

4 - [(4 - { [(4 - イソブトキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸、

1 - [(4 - { [(4 - イソブトキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] シクロブタンカルボン酸、

4 - [2 - (4 - { [(4 - イソブトキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) エチル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸、

トランス - 4 - [(4 - { [(4 - イソブトキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] シクロヘキサンカルボン酸、

4 - [(4 - { [(4 - イソブトキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) アミノ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸、

4 - { [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラ

10

20

30

40

50

ン - 4 - カルボン酸、

3 - [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸、および

4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] アミノ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸、または

薬学的に許容できるこれらの塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸、

1 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } シクロブタン - カルボン酸、

2 , 2 - ジメチル - 3 - [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] - プロパン酸、

トランス - 4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - シクロヘキサンカルボン酸、

4 - { 2 - [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] エチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸、

4 - [(4 - { [(4 - イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸、

1 - [(4 - { [(4 - イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] シクロブタンカルボン酸、

4 - [2 - (4 - { [(4 - イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) エチル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸、

トランス - 4 - [(4 - { [(4 - イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] シクロヘキサンカルボン酸、

4 - [(4 - { [(4 - イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) アミノ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸、

4 - { [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸、

3 - [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸、および

4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] アミノ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸、または

薬学的に許容できるこれらの塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物もしくは薬学的に許容できるその塩と、薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 7】

薬理活性のある別の薬剤をさらに含む、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

ヒトを含む哺乳類対象における 5 - H T ₄ 受容体活性によって媒介される疾病治療のための請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記疾病が、胃食道逆流症、消化器疾患、胃の運動性障害、非潰瘍性消化不良、機能性消化不良、過敏性大腸症候群 (I B S)、便秘、消化不良、食道炎、胃食道疾患、悪心、中枢神経系疾患、アルツハイマー病、認知障害、催吐、偏頭痛、神経疾患、疼痛、心臓血管障害、心不全、心臓不整脈、糖尿病、または無呼吸症候群である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 10】

5 - H T ₄ 受容体活性によって媒介される状態の治療で使用するための、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 11】

5 - H T ₄ 受容体活性によって媒介される状態を治療する医薬を製造するための、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容できるその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、ベンズイソキサゾール誘導体に関する。これらの化合物は、選択的な 5 - H T ₄ 受容体アゴニスト活性を有する。本発明はまた、5 - H T ₄ 受容体活性、特に 5 - H T ₄ 受容体アゴニスト活性によって媒介される疾患状態を治療するための上記誘導体を含む医薬組成物、治療方法、および使用に関する。

【背景技術】

【0002】

一般に、5 - H T ₄ 受容体アゴニストは、胃食道逆流症、消化器疾患、胃の運動性障害、非潰瘍性消化不良、機能性消化不良、過敏性大腸症候群 (I B S)、便秘、消化不良、食道炎、胃食道疾患、悪心、中枢神経系疾患、アルツハイマー病、認知障害、催吐、偏頭痛、神経疾患、疼痛、心臓血管障害、心不全、心臓不整脈、糖尿病、無呼吸症候群などの様々な疾患の治療に有用であることがわかっている (T i P s、1992 年、第 13 巻、141 ページ; F o r d A . P . D . W . ら、M e d . R e s . R e v .、1993 年、第 13 巻、633 ページ; G u l l i k s o n G . W . ら、D r u g D e v . R e s .、1992 年、第 26 巻、405 ページ; R i c h a r d M . E g l e n ら、T i P S、1995 年、第 16 巻、391 ページ; B o c k a e r t J . ら、C N S D r u g s、第 1 巻、6 ページ; R o m a n e l l i M . N . ら、A r z h e i m F o r s c h . / D r u g R e s .、1993 年、第 43 巻、913 ページ; K a u m a n n A . ら、N a u n y n - S c h m i e d e b e r g ' s、1991 年、第 344 巻、150 ページ; および R o m a n e l l i M . N . ら、A r z h e i m F o r s c h . / D r u g R e s .、1993 年、第 43 巻、913 ページを参照されたい)。

30

40

【0003】

同様の化学構造および選択的な 5 - H T ₄ 受容体アゴニスト活性を有する化合物について述べている従来技術はない。

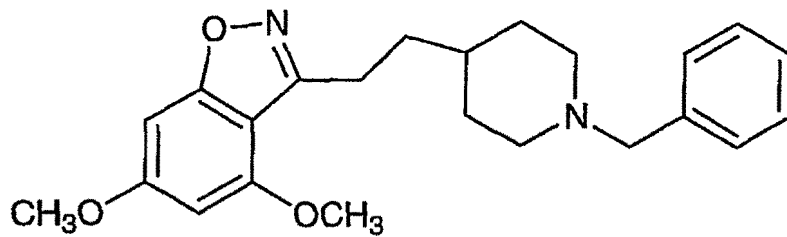
【0004】

そこで、同様の化学構造を有するベンズイソキサゾール化合物は、W O 93 / 04063 で開示されている。特に、次式によって表される化合物が、実施例 37 として開示されている。しかし、その化合物は、アセチルコリンエステラーゼ < A C h E > 阻害剤である。

【0005】

50

【化 1】



10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

好適な薬物となり得る新しい5-HT₄アゴニストを提供することが求められている。特に、好ましい化合物は、5-HT₄受容体に強力に結合する一方で、他の受容体に対してはほとんど親和性を示さず、アゴニストとしての機能活性を示すべきである。好ましい化合物は、消化管からよく吸収され、代謝安定性があり、好ましい薬物動態特性を有すべきである。中枢神経系の受容体に対して標的化されるとき、化合物は、血液脳関門を自由に通過すべきであり、末梢神経系の受容体に対して選択的に標的化されるとき、血液脳関門を通過すべきでない。化合物は、非毒性であり、副作用がほとんどないことを示すべきである。さらに、理想的な薬物候補は、安定性があり、非吸湿性であり、製剤しやすい物理形態で存在する。

20

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明では、今回驚いたことに、本発明の4-アルコキシ-1,2-ベンズイソキサゾール化合物が選択的な5-HT₄アゴニスト活性を有し、したがって、（特に、オピオイド投与によって引き起こされる）胃食道逆流症、消化器疾患、胃の運動性障害、非潰瘍性消化不良、機能性消化不良、過敏性大腸症候群（IBS）、便秘、消化不良、食道炎、胃食道疾患、悪心、中枢神経系疾患、アルツハイマー病、認知障害、催吐、偏頭痛、神経疾患、疼痛、心臓血管障害、心不全、心臓不整脈、糖尿病、および無呼吸症候群などの、5-HT₄活性によって媒介される疾患状態の治療に有用であることがわかった。

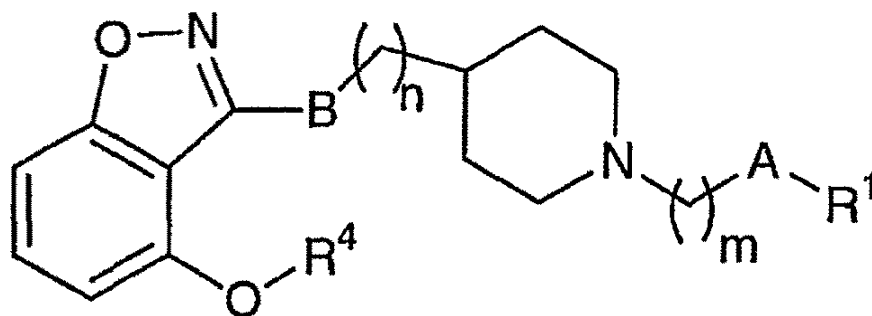
30

【0008】

本発明は、式(I)の化合物

【0009】

【化 2】



(I)

40

または薬学的に許容できるその塩〔式中、

Aは、-C(R²)(R³)-またはC₃~C₆シクロアルキレンであり、前記C₃~C₆シクロアルキレンは、無置換であり、またはハロゲン、ヒドロキシ、C₁~C₄アルキル、およびC₁~C₄アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1~4個の

50

置換基で置換されており、

R^2 および R^3 は、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、無置換であり、またはハロゲン、ヒドロキシ、および $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されており、あるいは

R^2 および R^3 は、これらが結合している原子と一緒にあって、3 ~ 6 員の環を形成し、前記環は、無置換であり、またはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、および $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されており、

B は、- O - または - N (H) - であり、

R^1 は、カルボキシ、テトラゾリル、5 - オキソ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、5 - オキソ - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル、またはヒドロキシであり、

R^4 は、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、および - CH_2 - R_5 からなる群から選択され、前記 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルは、無置換であり、またはヒドロキシ、オキソ、および $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されており、

R^5 は、トリフルオロメチル、イソプロピル、および $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され、前記 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルは、無置換であり、またはヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、およびヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されており、

m は、1 または 2 であり、

n は、1 または 2 である。] を提供する。

【 0 0 1 0 】

本発明は、5 - HT_4 受容体活性、特に、5 - HT_4 アゴニスト活性によって媒介される状態の治療で使用するための、それぞれ本明細書に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容できるその塩も提供する。

【 0 0 1 1 】

本発明は、5 - HT_4 受容体活性、特に 5 - HT_4 アゴニスト活性によって媒介される状態を治療する医薬を製造するための、それぞれ本明細書に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容できるその塩の使用も提供する。

【 0 0 1 2 】

本発明は、それぞれ本明細書に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容できるその塩と共に前記化合物用の薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物も提供する。

【 0 0 1 3 】

さらに、本発明は、哺乳類対象における 5 - HT_4 受容体活性によって媒介される状態の治療方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に、それぞれ本明細書に記載の治療有効量の式 (I) の化合物または薬学的に許容できるその塩を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 1 4 】

5 - HT_4 受容体活性によって媒介される状態の例には、その限りでないが、胃食道逆流症、消化器疾患、胃の運動性障害、非潰瘍性消化不良、機能的消化不良、過敏性大腸症候群 (I B S)、便秘、消化不良、食道炎、胃食道疾患、悪心、中枢神経系疾患、アルツハイマー病、認知障害、催吐、偏頭痛、神経疾患、疼痛、心臓血管障害、心不全、心臓不整脈、糖尿病、および無呼吸症候群が含まれる。

【 0 0 1 5 】

本発明の化合物は、毒性がより低く、良好な吸収、分布、良好な溶解性を示し、タンパク質結合親和性がより低く、薬物間相互作用がより弱く、良好な代謝安定性を示すものとなり得る。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【0016】

本発明の化合物において、

Aが $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンである場合、この $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンは、環中の2個の異なる炭素原子それぞれから1個の水素原子が除去されて得られる、3～6個の炭素原子を有する二価の環状炭化水素基を表し、この $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンは、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、およびシクロヘキシレンでよい。これらの中でも、シクロペンチレンおよびシクロヘキシレンが好ましく、シクロヘキシレンがより好ましい。

【0017】

R^2 もしくは R^3 、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンの置換基、または3～6員環の置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、この $C_1 \sim C_4$ アルキルは、1個～4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の基でよく、例には、その限りでないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、およびt-ブチルが含まれる。これらの中でも、メチルおよびエチルが好ましく、メチルがより好ましい。

10

【0018】

R^2 の置換基、 R^3 の置換基、 R^4 の置換基、 R^5 の置換基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンの置換基、または3～6員環の置換基が $C_1 \sim C_4$ アルコキシである場合、この $C_1 \sim C_4$ アルコキシは、上で規定したような前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されている酸素原子を表し、例には、その限りでないが、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブトキシ、イソブチルオキシ、s-ブチルオキシ、およびt-ブチルオキシが含まれる。これらの中でも、 $C_1 \sim C_2$ アルキルオキシが好ましく、メトキシがより好ましい。

20

【0019】

R^2 もしくは R^3 、または R^2 の置換基、 R^3 の置換基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンの置換基、または3～6員環の置換基は、ハロゲンであり、このハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素でよい。これらの中でも、フッ素および塩素が好ましい。

【0020】

R^2 および R^3 が、これらが結合している原子と一緒にあって、3～6員環を形成する場合、この3～6員環は、N、O、およびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む3～6員の環状炭素環または3～6員の複素環を表す。そのような環の例には、その限りでないが、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、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、およびテトラヒドロピラニルが含まれ、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、およびテトラヒドロピラニルが好ましく、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびテトラヒドロピラニルが最も好ましい。

30

【0021】

R^4 が $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルである場合、この $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルは、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルでよい。これらの中でも、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが好ましい。

【0022】

R^4 がヘテロシクリル基である場合、これは、N、O、およびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む3～6員環を表す。例には、その限りでないが、オキシラニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、3-テトラヒドロフラニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-ピペラジニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニルが含まれる。これらの中でも、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、およびテトラヒドロピラニルが好ましい。これらの中でも、テトラヒドロピラニルがより好ましい。

40

【0023】

R^5 の置換基がヒドロキシ- $C_1 \sim C_4$ アルキルである場合、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_4$ アルキルの $C_1 \sim C_4$ アルキル部分は、上で規定したとおりである。

50

【 0 0 2 4 】

用語「治療する」および「治療」とは、本明細書では、治癒的、姑息的、および予防的な治療を指し、このような用語が適用される障害もしくは状態、またはそのような障害もしくは状態の1種または複数の症状を逆転させ、緩和し、その進行を抑制し、または予防することを含む。

【 0 0 2 5 】

本明細書では、冠詞「a」または「an」は、別段の指摘がない限り、それが指す対象の単数形および複数形の両方の形を指す。

【 0 0 2 6 】

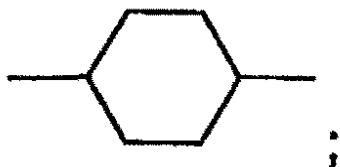
本発明の好ましい化合物は、

(A) Aが、 $-C(R^2)(R^3)-$ または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンであり、前記 R^2 および R^3 が、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、あるいは R^2 および R^3 は、これらが結合している原子と一緒にあって3～6員環を形成し、Bが $-O-$ または $-N(H)-$ であり、 R^1 がカルボキシまたはヒドロキシであり、 R^4 が、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、および $-CH_2-R^5$ からなる群から選択され、前記 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルは、無置換であり、またはヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1～2個の置換基で置換されており、 R^5 が、トリフルオロメチル、イソプロピル、および $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され、前記 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルは、無置換であり、またはヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、およびヒドロキシ- $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1～2個の置換基で置換されており、mが、1または2であり、nが1であり、

(B) Aが、 $-C(R^2)(R^3)-$ 、または

【 0 0 2 7 】

【 化 3 】

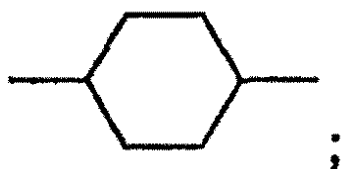


であり、前記 R^2 および R^3 が、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、あるいは R^2 および R^3 は、これらが結合している原子と一緒にあって3～6員環を形成し、Bが $-O-$ または $-N(H)-$ であり、 R^1 がカルボキシまたはヒドロキシであり、 R^4 が、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、および $-CH_2-R^5$ からなる群から選択され、前記 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルは、無置換であり、またはヒドロキシ、オキソ、および $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1～2個の置換基で置換されており、 R^5 は、トリフルオロメチル、イソプロピル、および $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され、前記 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルは、無置換であり、またはヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、およびヒドロキシ- $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1～2個の置換基で置換されており、mが、1または2であり、nが1であり、

(C) Aが、 $-C(R^2)(R^3)-$ 、または

【 0 0 2 8 】

【化 4】



であり、前記 R^2 および R^3 が、これらが結合している原子と一緒にあって 3 ~ 6 員環を形成し、B が - O - または - N (H) - であり、 R^1 がカルボキシまたはヒドロキシであり、 R^4 が、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、および - CH_2 - R^5 からなる群から選択され、前記 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルは、無置換であり、またはヒドロキシ、オキソ、および $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されており、 R^5 は、トリフルオロメチル、イソプロピル、および $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され、前記 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルは、無置換であり、またはヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、およびヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されており、m が、1 または 2 であり、n が 1 であり、

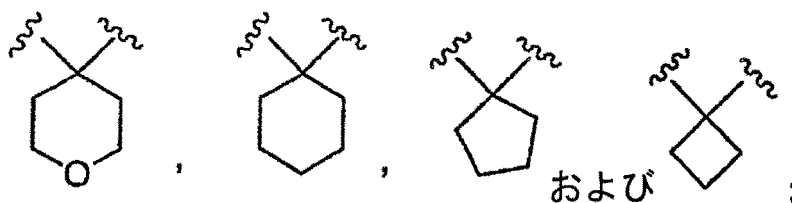
10

(D) A が - C (R^2) (R^3) - であり、 R^2 および R^3 が、フルオロ、メチル、およびエチルからなる群からそれぞれ独立に選択され、あるいは R^2 および R^3 は、これらが結合している原子と一緒にあって、

20

【 0 0 2 9 】

【化 5】



30

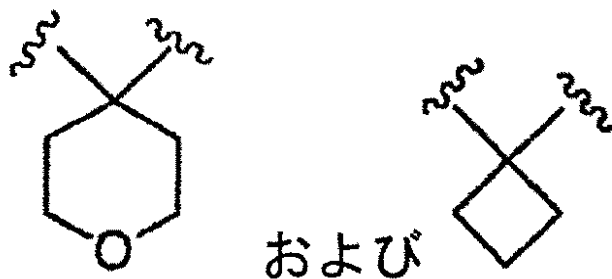
からなる群から選択される環を形成し、B が - O - または - N (H) - であり、 R^1 がカルボキシであり、 R^4 が、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、および - CH_2 - R^5 からなる群から選択され、前記 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルは、無置換であり、またはヒドロキシ、オキソ、および $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されており、 R^5 は、トリフルオロメチル、イソプロピル、および $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され、前記 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルは、無置換であり、またはヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、およびヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されており、m が 1 であり、n が 1 であり、

40

(E) A が - C (R^2) (R^3) - であり、 R^2 および R^3 が、フルオロおよびメチルからなる群からそれぞれ独立に選択され、あるいは R^2 および R^3 は、これらが結合している原子と一緒にあって、

【 0 0 3 0 】

【化6】



10

からなる群から選択される環を形成し、Bが-O-または-N(H)-であり、R¹がカルボキシであり、R⁴が、C₄~C₆シクロアルキル、ヘテロシクリル、および-CH₂-R⁵からなる群から選択され、前記C₄~C₆シクロアルキルは、無置換であり、またはヒドロキシ、オキソ、およびC₁~C₄アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1~2個の置換基で置換されており、R⁵は、トリフルオロメチル、イソプロピル、およびC₄~C₆シクロアルキルからなる群から選択され、前記C₄~C₆シクロアルキルは、無置換であり、またはヒドロキシ、オキソ、C₁~C₄アルコキシ、およびヒドロキシ-C₁~C₄アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1~2個の置換基で置換されており、mが1であり、nが1である、上述の式(I)の化合物または薬学的

20

【0031】

本発明の好ましい化合物は、

(a) Aが-C(R²)(R³)-であり、

(b) R²およびR³が、ハロゲンまたはC₁~C₄アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、あるいはR²およびR³は、これらが結合している原子と一緒にあって、3~6員の環を形成し、前記環は、無置換であり、またはハロゲン、ヒドロキシ、C₁~C₄アルキル、およびC₁~C₄アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1~4個の置換基で置換されており、

(c) R²およびR³が、これらが結合している原子と一緒にあって3~6員環を形成し、前記環は、無置換であり、またはハロゲン、ヒドロキシ、C₁~C₄アルキル、およびC₁~C₄アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1~4個の置換基で置換されており、

30

(d) R²およびR³が、これらが結合している原子と一緒にあって3~6員環を形成し、

(e) R²およびR³が、これらが結合している原子と一緒にあって4~6員環を形成し、

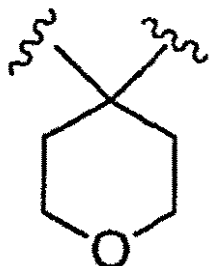
(f) R²およびR³が、これらが結合している原子と一緒にあって6員環を形成し、

(g) R²およびR³が、これらが結合している原子と一緒にあって、

【0032】

40

【化7】



50

を形成し、

(h) B が - O - であり、

(i) R¹ が、カルボキシまたはヒドロキシであり、

(j) R¹ がカルボキシであり、

(k) R⁴ が、C₄ ~ C₆ シクロアルキル、ヘテロシクリル、および - CH₂ - R⁵ からなる群から選択され、前記 C₄ ~ C₆ シクロアルキルは、無置換であり、またはヒドロキシ、オキソ、および C₁ ~ C₄ アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されており、

(l) R⁴ が、トリフルオロエチル、イソブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチル、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル、(1 - ヒドロキシシクロペンチル)メチル、2 - ヒドロキシシクロペンチル、2 - メトキシシクロペンチル、2 - オキソシクロペンチル、3 - ヒドロキシシクロペンチル、2 - ヒドロキシシクロヘキシル、4 - ヒドロキシシクロヘキシル、4 - (ヒドロキシメチル)シクロヘキシル、[1 - (ヒドロキシメチル)シクロブチル]メチル、および [1 - (ヒドロキシメチル)シクロペンチル]メチルからなる群から選択される基であり、

(m) R⁵ が、トリフルオロメチル、イソプロピル、および C₄ ~ C₆ シクロアルキルからなる群から選択され、前記 C₄ ~ C₆ シクロアルキルは、無置換であり、またはヒドロキシ、オキソ、C₁ ~ C₄ アルコキシ、およびヒドロキシ - C₁ ~ C₄ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されており、

(n) R⁵ が、トリフルオロメチル、イソプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1 - ヒドロキシシクロペンチル、1 - (ヒドロキシメチル)シクロブチル、および 1 - (ヒドロキシメチル)シクロペンチルからなる群から選択され、

(o) R⁵ が、トリフルオロメチル、イソプロピル、およびシクロブチルからなる群から選択される、上述の式 (I) の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【0033】

これらの化合物クラスの中で、(a) から (l) の中での任意の組合せも好ましい。

【0034】

本発明の一実施形態は、

4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸、

1 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } シクロブタンカルボン酸、

2, 2 - ジメチル - 3 - [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] プロパン酸、

トランス - 4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } シクロヘキサンカルボン酸、

4 - { 2 - [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] エチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸、

2, 2 - ジフルオロ - 3 - [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] プロパン酸、

4 - { [4 - (2 - { [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } エチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸、

4 - [(4 - { [(4 - イソブトキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オ

10

20

30

40

50

キシ]メチル}ピペリジン-1-イル)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、

1-[(4-{ [(4-イソブトキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)メチル]シクロブタンカルボン酸、

4-[2-(4-{ [(4-イソブトキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)エチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、

トランス-4-[(4-{ [(4-イソブトキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)メチル]シクロヘキサンカルボン酸、

4-[(4-{ [(4-イソブトキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)アミノ]メチル}ピペリジン-1-イル)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、

4-{ [4-({ [4-(シクロブチルメトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、

3-[4-({ [4-(シクロブチルメトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]-2,2-ジメチルプロパン酸、および

4-{ [4-({ [4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-イル]メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、または

薬学的に許容できるこれらの塩からなる群から選択される化合物を提供する。

【0035】

本発明の一実施形態は、

4-{ [4-({ [4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、

1-{ [4-({ [4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]メチル}シクロブタンカルボン酸、

2,2-ジメチル-3-[4-({ [4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]プロパン酸、

トランス-4-{ [4-({ [4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]メチル}シクロヘキサンカルボン酸、

4-{2-[4-({ [4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]エチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、

4-[(4-{ [(4-イソブトキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、

1-[(4-{ [(4-イソブトキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)メチル]シクロブタンカルボン酸、

4-[2-(4-{ [(4-イソブトキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)エチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、

トランス-4-[(4-{ [(4-イソブトキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)メチル]シクロヘキサンカルボン酸、

4-[(4-{ [(4-イソブトキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ア

10

20

30

40

50

ミノ]メチル}ピペリジン-1-イル)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、

4-{[4-({[4-(シクロブチルメトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、

3-[4-({[4-(シクロブチルメトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]-2,2-ジメチルプロパン酸、および

4-{[4-({[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-イル]メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、または

薬学的に許容できるこれらの塩からなる群から選択される化合物を提供する。

【0036】

式(I)の化合物の薬学的に許容できる塩には、その(二塩を含む)酸付加塩および塩基の塩が含まれる。

【0037】

適切な酸付加塩は、非毒性の塩を形成する酸から生成するものである。例には、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩/炭酸塩、重硫酸塩/硫酸塩、ホウ酸塩、カムシル酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒペンズ酸塩、塩酸塩/塩化物、臭化水素酸塩/臭化物、ヨウ化水素酸塩/ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシラート、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2-ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロト酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩/リン酸水素塩/リン酸二水素塩、サッカレート、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、およびトリフルオロ酢酸塩が含まれる。

【0038】

適切な塩基の塩は、非毒性の塩を形成する塩基から生成するものである。例には、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオールアミン、グリシン、リジン、マグネシウム、メグルミン、オールアミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、および亜鉛の塩が含まれる。

【0039】

適切な塩に関する総説については、StahlおよびWermuthの「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH、独Weinheim、2002年)を参照されたい。式(I)の化合物の薬学的に許容できる塩は、式(I)の化合物の溶液と所望の酸または塩基の溶液とを適宜混ぜ合わせて容易に調製することができる。塩は、溶液から析出し得るので、濾過によって収集してもよいし、または溶媒を蒸発させて回収してもよい。塩のイオン化の程度は、完全にイオン化したものからほとんどイオン化していないものまで様々でよい。

【0040】

本発明の化合物は、溶媒和していない形態および溶媒和した形態の両方で存在し得る。用語「溶媒和物」は、本明細書では、本発明の化合物と、1種または複数の薬学的に許容できる溶媒分子、例えばエタノールとを含む分子複合体について述べるのに使用する。用語「水和物」は、前記溶媒が水であるときに使用する。

【0041】

本発明による薬学的に許容できる溶媒和物には、結晶化の溶媒が、同位体で置換されており、例えばD₂O、d₆-アセトン、d₆-DMSOでよい水和物および溶媒和物が含まれる。

【0042】

10

20

30

40

50

本発明の範囲には、上述の溶媒和物とは対照的に、薬物およびホストが化学量論的または非化学量論的な量で存在する、クラスレート、すなわち薬物 - ホスト包接複合体などの複合体が含まれる。化学量論的な量でも非化学量論的な量でもよい2種以上の有機および/または無機の構成成分を含む薬物複合体も含まれる。得られる複合体は、イオン化したものでも、部分的にイオン化したものでも、イオン化していないものでもよい。このような複合体の総説については、HalleblanのJ Pharm Sci、第64巻(8)、1269~1288ページ(1975年8月)を参照されたい。

【0043】

以下では、式(I)の化合物への言及はすべて、その塩、溶媒和物、および複合体、ならびにその塩の溶媒和物および複合体への言及を含む。

10

【0044】

用語「本発明の化合物」とは、別段の指摘がない限り、上で規定した式(I)の化合物、その多形体、プロドラッグ、および以下で定義する(光学的、幾何的、および互変異性の異性体を含む)異性体、ならびに同位体標識された式(I)の化合物を指す。

【0045】

式(I)の化合物のいわゆる「プロドラッグ」も本発明の範囲内である。例えば、それ自体は薬理活性をほとんどまたはまったくもたなくてもよい式(I)の化合物のある種の誘導体は、身体に投与されたとき、例えば加水分解による切断によって、所望の活性を有する式(I)の化合物に変換され得る。このような誘導体を「プロドラッグ」と呼ぶ。プロドラッグの使用についてのそれ以上の情報は、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、ACS Symposium Series 第14巻(T HiguchiおよびW Stella)および「Bioreversible Carriers in Drug Design」、Pergamon Press、1987年(E B Roche編、American Pharmaceutical Association)で見ることができる。

20

【0046】

例えば、本発明によるプロドラッグは、例えばH Bundgaardの「Design of Prodrugs」(Elsevier、1985年)に記載されているように、式(I)の化合物中に存在する適切な官能基を、当業者に「pro-部分」として知られているある種の部分と交換して生成することができる。本発明によるプロドラッグの一部の例には、以下のものが含まれる。

30

(i) 式(I)の化合物がカルボン酸官能基(-COOH)を含む場合、その位置にアルキル基またはアリアル基を有していてもよいそのエステル、例えば、水素をアルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキル、フタリジル、または(2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)アルキル基で置換、

(ii) 式(I)の化合物がアルコール官能基(-OH)を含む場合、そのエーテル、例えば、水素をアシルオキシアルキル、1-(アルコキシカルボニルオキシ)アルキル、フタリジル、およびピパロイルオキシメチルオキシカルボニルなどのアシルオキシアルキルオキシカルボニルで置換。

【0047】

前述の例および他のプロドラッグタイプの例に従うそれ以上の置換基の例は、上述の参考文献で見ることができる。

40

【0048】

最後に、ある種の式(I)の化合物は、それ自体が他の式(I)の化合物のプロドラッグとして働く場合もある。

【0049】

1個または複数の不斉炭素原子を含む式(I)の化合物は、2種以上の立体異性体として存在し得る。式(I)の化合物がアルケニル基またはアルケニレン基を含む場合、シス/トランス(またはZ/E)幾何異性体が考えられる。化合物が、例えば、ケト基、オキシム基、または芳香族部分を含む場合、互変異性が起こり得る。これは、単一化合物が1

50

種類に留まらない異性を示し得るということである。

【0050】

1種類に留まらない異性を示す化合物およびこれら1種または複数の混合物を含めて、式(I)の化合物のすべての立体異性体、幾何異性体、および互変異性形態が、本発明の範囲内に含まれる。対イオンが光学活性を有する酸付加塩または塩基の塩、例えばD-乳酸塩またはL-リジン、あるいはラセミであり、例えばDL-酒石酸塩またはDL-アルギニンも含まれる。

【0051】

シス/トランス異性体は、当業界でよく知られている従来の技術、例えばクロマトグラフィーおよび分別再結晶によって分離することができる。

10

【0052】

個々の鏡像異性体を調製/単離するための従来の技術には、光学的に純粋な適切な前駆体からのキラル合成、あるいは例えばキラルな高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用するラセミ体(または塩もしくは誘導体のラセミ体)の分割が含まれる。

【0053】

あるいは、ラセミ化合物(またはラセミ前駆体)を、光学活性のある適切な化合物、例えばアルコール、または式(I)の化合物が酸性または塩基性の部分を含む場合、酒石酸もしくは1-フェニルエチルアミンなどの酸もしくは塩基と反応させることができる。得られるジアステレオ異性体混合物は、クロマトグラフィーおよび/または分別再結晶によって分離し、ジアステレオ異性体の一方または両方を、当業者によく知られている手段によって対応する純粋な鏡像異性体に変換することができる。

20

【0054】

本発明のキラルな化合物(およびそのキラルな前駆体)は、炭化水素、通常はヘプタンまたはヘキサンからなり、0~50%、通常は2~20%のイソプロパノール、および0~5%のアルキルアミン、通常は0.1%のジエチルアミンを含む移動相を用いる、不斉樹脂でのクロマトグラフィー、通常はHPLCを使用して、鏡像異性体を豊富に含む形で得ることができる。溶出液を濃縮すると、濃縮された混合物が得られる。

【0055】

立体異性体の集合体は、当業者に知られている従来の技術によって分離することができる。例えば、E. L. Elielによる「Stereochemistry of Organic Compounds」(Wiley、米ニューヨーク、1994年)を参照されたい。

30

【0056】

本発明は、1個または複数の原子が、原子番号が同じであるが、原子質量または質量数が通常自然界で見られる原子質量または質量数と異なる原子によって置換されている、薬学的に許容できるすべての同位体標識された式(I)の化合物を含む。

【0057】

本発明の化合物に含めるのに適する同位体の例には、 ^2H や ^3H などの水素、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C などの炭素、 ^{36}Cl などの塩素、 ^{18}F などのフッ素、 ^{123}I や ^{125}I などのヨウ素、 ^{13}N や ^{15}N などの窒素、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O などの酸素、 ^{32}P などのリン、および ^{35}S などの硫黄の同位体が含まれる。

40

【0058】

ある種の同位体標識された式(I)の化合物、例えば、放射性同位体が組み込まれているものは、薬物および/または基質の組織分布研究において有用である。放射性同位体のトリチウム、すなわち ^3H 、および炭素14、すなわち ^{14}C は、組込みが容易であり、検出手段が手近であることを考えて、この目的に特に有用である。

【0059】

ジュウテリウム、すなわち ^2H などのより重い同位体での置換は、より高い代謝安定性、例えば、インビボ半減期の延長または投与必要量の減少のために生じるある種の治療上の利点を提供する場合もあり、したがって状況によっては好ましいこともある。

50

【0060】

^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、 ^{13}N などの陽電子放射同位体での置換は、基質受容体占有率を調べるための陽電子放射断層撮影（PET）研究において有用となり得る。

【0061】

同位体標識された式（I）の化合物は、一般に、当業者に知られている従来の技術によって、または以前に使用した標識されていない試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を使用する、添付の実施例および調製例に記載のものと類似の方法によって調製することができる。

【0062】

式（I）の化合物はすべて、以下で提示する一般法に記載の手順によって、または実施例の項および調製例の項に記載の詳細な方法によって、あるいはこれらの常法どおりの変更形態によって調製することができる。本発明は、これらの式（I）の化合物だけでなく、そこで使用される任意の新規な中間体を調製するための任意の1種または複数の方法も含む。

【0063】

一般合成

本発明の化合物は、例えば以下の方法A～Fに示すような、この種類の化合物の調製についてよく知られている様々な方法によって調製することができる。

【0064】

以下の方法A～Cは、式（I）の化合物の調製を例示するものである。方法D～Fは、様々な中間体の調製を例示するものである。

【0065】

別段の指定がない限り、以下の方法におけるA、B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、m、およびnは、上で規定したとおりである。用語「保護基」とは、以下で使用するときに、T. W. Greeneら編の「Protective Groups in Organic Synthesis」（John Wiley & Sons、1999年）に記載の典型的なヒドロキシ、カルボキシ、またはアミノ保護基から選択されるヒドロキシ、カルボキシ、またはアミノ保護基を意味する。以下の一般合成におけるすべての出発材料は、市販されている場合もあり、またはEuropean Journal of Medicinal Chemistry、第12巻（1）、87～91ページ、1977年などの当業者に知られている従来の方法によって得てもよいが、この開示は参照により本明細書に援用される。

【0066】

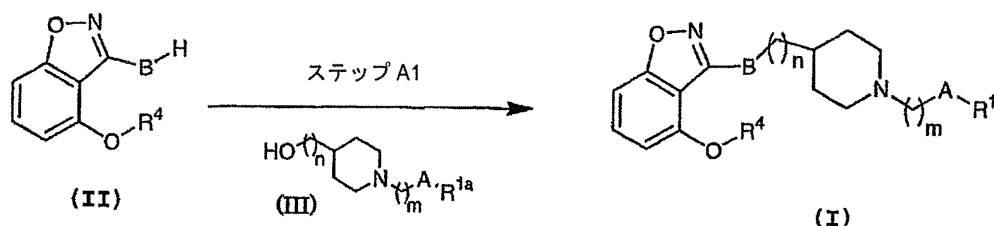
方法A

これは、式（I）の化合物の調製を例示するものである。

【0067】

【化8】

反応スキームA



反応スキームAにおいて、 R^{1a} は、上で規定したような R^1 、または式 $-\text{COOR}^6$ の基〔 R^6 はカルボキシ保護基である〕である。

【0068】

用語「カルボキシ保護基」とは、本明細書では、水素化分解、加水分解、電気分解、または光分解などの化学的手段によって切断することのできる保護基を意味し、そのような

カルボキシ保護基は、T. W. Greeneら編「Protective Groups in Organic Synthesis」(John Wiley & Sons、1999年)に記載されている。典型的なカルボキシ保護基には、その限りでないが、メチル、エチル、*t*-ブチル、メトキシメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、ベンジル、ジフェニルメチル、トリメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、およびアリルが含まれる。これらの基の中でも、*t*-ブチルまたはメチルが好ましい。

【0069】

ステップA1

このステップでは、本発明の式(I)の所望の化合物を、式(II)の化合物と式(III)の化合物の結合反応によって調製する。式(II)の化合物は、市販されており、またはOrganic Letters、2000年、第2巻(23)、3731~3734ページ、およびJ. Heterocyclic Chem. 1989年、第26巻、1293ページに記載のものなどの方法に従って調製することができる。式(III)の化合物は、以下に記載の方法D~Fに従って調製することができる。

【0070】

この反応は、試薬の存在下で実施する。同様に、使用する試薬の性質については特に限定されず、この種類の反応で一般に使用されるどんな試薬もここで等しく使用することができる。そのような試薬の例には、その限りでないが、

(a) (a1) アゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)、アゾジカルボン酸ジメチル(DMAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD)などのアゾジカルボン酸ジアルキルと、(a2) トリブチルホスフィン(TBP)などのトリアルキルホスフィンまたはトリフェニルホスフィン(TPP)などのトリアリールホスフィンの組合せ、

(b) (b1) N, N, N', N'-テトライソプロピルアゾジカルボキサミド(TIPA)やN, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド(TMAD)などのテトラアルキルアゾジカルボキサミドと、(b2) トリブチルホスフィン(TBP)などのトリアルキルホスフィンまたはトリフェニルホスフィン(TPP)などのトリアリールホスフィンの組合せ、

(c) シアノメチレントリブチルホスホラン(CMBP)、シアノメチレントリメチルホスホラン、(トリブチルホスホラニリデン)マロン酸ジメチル(DMTP)などのホスホランが含まれる。

【0071】

この結合反応は、広範囲な温度で実施することができ、正確な反応温度は本発明にとって重大ではない。好ましい反応温度は、使用する溶媒、出発材料、および試薬の性質などの要素に応じて決まる。試薬(a)では約-78~約25、試薬(b)および(c)では50~100の温度で反応を実施すると好都合である。反応に要する時間も、多くの要素、特に反応温度ならびに使用する出発材料および溶媒の性質に応じて広範に様々となり得る。しかし、上で概略を述べた好ましい条件下で反応を実施するという前提下で、約30分~約24時間の期間となる。

【0072】

この反応は、通常は溶媒の存在下で実施することが好ましい。使用する溶媒の性質については特に限定されないが、ただし、反応または使用する試薬に対する有害作用がないこと、ならびに試薬を少なくともある程度溶解させることができるものとする。適切な溶媒の例には、その限りでないが、ヘキサン、ヘプタン、石油エーテルなどの脂肪族炭化水素；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジメトキシエタン、ジオキサンのエーテル；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼンなどの芳香族化合物、ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、N, N

- ジメチルアニリン、N, N - ジエチルアニリンなどのアミン；アセトニトリルやベンゾニトリルなどのニトリル；ジメチルスルホキシドやスルホランなどのスルホキシドが含まれる。これらの溶媒の中でも、トルエン、ベンゼン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジクロロエタン、およびクロロホルムが好ましい。

【0073】

R^{1a} が式 - COOR⁶ の基である場合、その後脱保護を行ってカルボキシ基を得る。この反応は、T. W. Greeneら、「Protective Groups in Organic Synthesis」、369 ~ 453 ページ、(1999年)に詳述されており、この開示を参照により本明細書に援用する。以下では、保護基メチルが関与する典型的な反応を例示する。

10

【0074】

脱保護は、通常は溶媒の存在下で実施することが好ましい。使用する溶媒の性質については特に限定されないが、ただし、反応または使用する試薬に有害作用を及ぼさないこと、ならびに試薬を少なくともある程度溶解させることができるものとする。適切な溶媒の例には、その限りでないが、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサンなどのエーテル、およびメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールなどのアルコールが含まれる。これらの溶媒の中でも、THF およびメタノールが好ましい。

【0075】

20

脱保護は、塩基の存在下で実施する。同様に、使用する塩基の性質については特に限定されず、この種類の反応で一般に使用されるどんな塩基もここで等しく使用することができる。そのような塩基の例には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどのアルカリ金属水酸化物が含まれる。これらの中でも、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムが好ましい。

【0076】

脱保護は、広範囲な温度で行うことができ、正確な反応温度は本発明にとって不可欠でない。好ましい反応温度は、溶媒の性質や出発材料などの要素に応じて決まる。しかし、一般に、約 - 20 ~ 約 120、より好ましくは約 0 ~ 約 100 の温度で反応を実施すると好都合である。反応に要する時間も、多くの要素、特に反応温度ならびに使用する出発材料および溶媒の性質に応じて広範に様々となり得る。しかし、上で概略を述べた好ましい条件下で反応を実施するという前提で、約 30 分 ~ 約 48 時間の期間となる。

30

【0077】

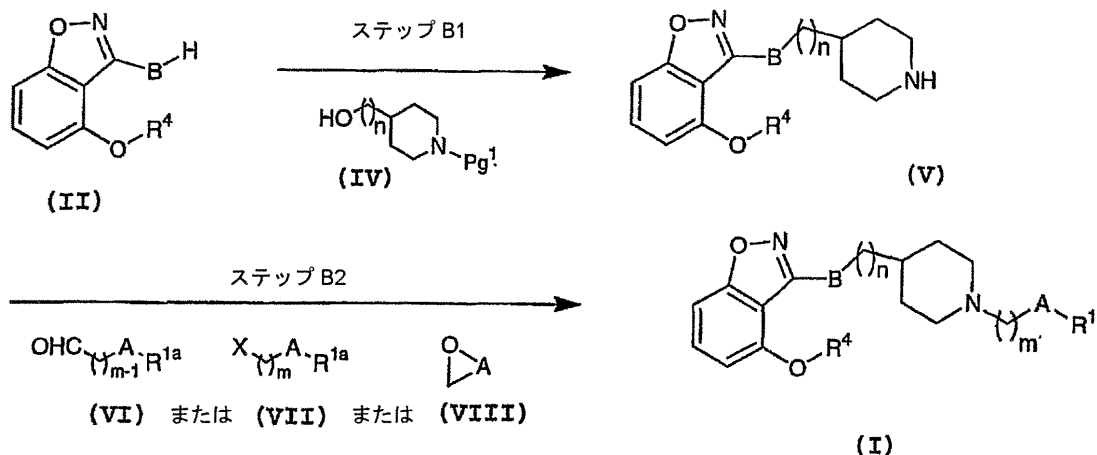
方法 B

これは、式 (I) の所望の化合物の代替調製法を例示するものである。

【0078】

【化 9】

反応スキーム B



反応スキーム Bにおいて、 R^{1a} は上で規定したとおりであり、 Pg^1 はアミノ保護基であり、 X は脱離基である。

【0079】

用語「アミノ保護基」とは、本明細書では、水素化分解、加水分解、電気分解、または光分解などの化学的手段によって切断することのできる保護基を意味し、そのようなアミノ保護基は、T. W. Greeneら編「Protective Groups in Organic Synthesis」(John Wiley & Sons、1999年)に記載されている。典型的なアミノ保護基には、ベンジル、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}(\text{C}=\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})-$ 、ベンジルオキシカルボニル、および t -ブトキシカルボニルが含まれる。これらの基の中でも、 t -ブトキシカルボニルが好ましい。

【0080】

用語「脱離基」とは、本明細書では、ヒドロキシ基、アミン、カルボアニオンなどの求核性の基によって置換され得る基を意味し、そのような脱離基の例には、ハロゲン原子、アルキルスルホニル基、およびアリールスルホニル基が含まれる。これらの中でも、ヨウ素原子、メタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、および4-メチルフェニルスルホニル基が好ましい。

【0081】

ステップ B 1

このステップでは、式 (II) の化合物と式 (IV) の化合物の結合反応 (B 1 - a) の後、 Pg^1 の脱保護 (B 1 - b) を行って、式 (V) の所望の化合物を調製する。

【0082】

(B 1 - a) 結合反応

結合反応は、ステップ A 1 に記載の同様の方法を用いて実施する。

【0083】

(B 1 - b) 脱保護

この脱保護方法は、T. W. Greeneら [Protective Groups in Organic Synthesis、494 ~ 653 ページ、(1999年)] によって詳述されており、この開示は参照により本明細書に援用される。以下は、保護基を t -ブトキシカルボニルとする典型的な方法である。

【0084】

脱保護は、酸の存在下で実施する。同様に使用する酸の性質については特に限定されず、この種類の反応で一般に使用されるどんな酸もここで等しく使用することができる。そのような酸の例には、その限りでないが、トリフルオロ酢酸やトリフルオロメタンスルホン酸などの酸、または HCl 、 HBr 、 HI などのハロゲン化水素が含まれる。

【 0 0 8 5 】

脱保護は、通常は溶媒の存在下で実施することが好ましい。使用する溶媒の性質については特に限定されないが、ただし、反応または使用する試薬に有害作用を及ぼさず、試薬を少なくともある程度溶解させることができるものとする。適切な溶媒の例には、その限りでないが、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジオキサンなどのエーテル、酢酸エチルなどのエステル、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールなどのアルコール、水、およびベンゼン、トルエン、ニトロベンゼンなどの芳香族化合物が含まれる。これらの溶媒の中でも、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、水、アルコール、ＴＨＦ、および酢酸エチルが好ましい。

10

【 0 0 8 6 】

ステップＢ２

このステップでは、（Ｂ２－ａ）還元的アルキル化、（Ｂ２－ｂ）アルキル化、または（Ｂ２－ｄ）アルキル化を使用して式（Ｉ）の所望の化合物を調製する。

【 0 0 8 7 】

（Ｂ２－ａ）還元的アルキル化

式（Ｖ）の化合物を式（ＶＩ）の化合物と結合させて、式（Ｉ）の所望の化合物を調製する。

【 0 0 8 8 】

この反応は、還元剤の存在下で実施する。同様に、使用する還元剤の性質については特に限定されず、この種類の反応で一般に使用されるどんな還元剤も、ここで等しく使用することができる。そのような還元剤の例には、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの金属水素化ホウ素塩；水素ガスやギ酸アンモニウムなどの水素供給源と、パラジウム－炭素、白金、ラネーニッケルなどの触媒の組合せ；ボラン－テトラヒドロフラン錯体、ボラン－ジメチルスルフィド錯体（ＢＭＳ）、９－ボラビシクロ〔３，３，１〕ノナン（９－ＢＢＮ）などのボラン試薬が含まれる。これらの薬品の中でも、シアノ水素化ホウ素ナトリウムおよびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムが好ましい。

20

【 0 0 8 9 】

この反応は、通常は溶媒の存在下で実施することが好ましい。使用する溶媒の性質については特に限定されないが、ただし、反応または使用する試薬に有害作用を及ぼさず、試薬を少なくともある程度溶解させることができるものとする。適切な溶媒の例には、その限りでないが、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジオキサンなどのエーテル、ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼンなどの芳香族化合物、ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールなどのアルコール、アセトニトリルやベンゾニトリルなどのニトリル、ジメチルスルホキシドやスルホランなどのスルホキシドが含まれる。これらの溶媒の中でも、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、アルコール、およびＴＨＦが好ましい。

30

40

【 0 0 9 0 】

この反応は、広範囲な温度で実施することができ、正確な反応温度は本発明にとって不可欠でない。好ましい反応温度は、溶媒の性質および出発材料などの要素に応じて決まる。しかし、一般に、約－７８～約１００、より好ましくは約０～約７０の温度で反応を実施すると好都合である。反応に要する時間も、多くの要素、特に反応温度ならびに使用する出発材料および溶媒の性質に応じて広範に様々となり得る。しかし、上で概略を述べた好ましい条件下で反応を実施するという前提で、約５分～約４８時間の期間となる。

50

【 0 0 9 1 】

(B 2 - b) アルキル化

式 (V) の化合物を式 (V I I) の化合物と結合させて、式 (I) の所望の化合物を調製する。

【 0 0 9 2 】

この反応は、塩基の存在下で実施する。同様に、使用する塩基の性質については特に限定されず、この種類の反応で一般に使用されるどんな塩基もここで等しく使用することができる。そのような塩基の例には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどのアルカリ金属水酸化物；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t* - ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩；N - メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルピペリジン、ピリジン、4 - ピロリジノピリジン、ピコリン、2, 6 - ジ (*t* - ブチル) - 4 - メチルピリジン、キノリン、N, N - ジメチルアニリン、N, N - ジエチルアニリン、1, 5 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 5 - エン (DBN)、1, 4 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (DABCO)、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (DBU)、ルチジン、コリジンなどのアミン；リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、カリウムビス (トリメチルシリル) アミドなどのアルカリ金属アミドが含まれる。これらの中でも、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (DBU)、1, 5 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 5 - エン (DBN)、1, 4 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (DABCO)、ピリジン、ルチジン、コリジン、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、および炭酸セシウムが好ましい。

【 0 0 9 3 】

この反応は、通常は溶媒の存在下で実施することが好ましい。使用する溶媒の性質については特に限定されないが、ただし、反応または使用する試薬に有害作用を及ぼさず、試薬を少なくともある程度溶解させることができるものとする。適切な溶媒の例には、その限りでないが、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサンなどのエーテル；ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼンなどの芳香族化合物；N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N - ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド；N - メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルピペリジン、ピリジン、4 - ピロリジノピリジン、N, N - ジメチルアニリン、N, N - ジエチルアニリンなどのアミン；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールなどのアルコール；アセトニトリルやベンゾニトリルなどのニトリル；ジメチルスルホキシド (DMSO) やスルホランなどのスルホキシド；アセトンやジエチルケトンなどのケトンが含まれる。これらの中でも、その限りでないが、DMF、DMSO、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジクロロエタン、およびクロロホルムを含む溶媒が好ましい。

【 0 0 9 4 】

この反応は、広範囲な温度で実施することができ、正確な反応温度は本発明にとって不可欠でない。好ましい反応温度は、溶媒の性質および出発材料などの要素に応じて決まる。しかし、一般に、約 - 20 ~ 約 150、より好ましくは約 0 ~ 約 70 の温度で反応を実施すると好都合である。反応に要する時間も、多くの要素、特に反応温度ならび

10

20

30

40

50

に使用する出発材料および溶媒の性質に応じて広範に様々となり得る。しかし、上で概略を述べた好ましい条件下で反応を実施するという前提で、約5分～約48時間の期間となる。

【0095】

(B2 - c) 脱保護

R^{1a} が式 - COOR⁶ の基である場合、その後ステップ A1 に記載の同様の方法を使用する脱保護を行ってカルボキシ基を得る。

【0096】

(B2 - d) アルキル化

式 (V) の化合物を式 (VII) の化合物と結合させて、 $m = 1$ であり、 $R^1 = OH$ である式 (I) の所望の化合物を調製する。

【0097】

この反応は、塩基の存在下で実施する。同様に、使用する塩基の性質については特に限定されないが、この種類の反応で一般に使用されるどんな塩基もここで等しく使用することができる。そのような塩基の例には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどのアルカリ金属水酸化物；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、2,6-ジ(*t*-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、ルチジン、コリジンなどのアミン；リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドなどのアルカリ金属アミドが含まれる。これらの中でも、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、ピリジン、ルチジン、コリジン、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、および炭酸セシウムが好ましい。

【0098】

この反応は、通常は溶媒の存在下で実施することが好ましい。使用する溶媒の性質については特に限定されないが、ただし、反応または使用する試薬に有害作用を及ぼさず、試薬を少なくともある程度溶解させることができるものとする。適切な溶媒の例には、その限りでないが、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサンなどのエーテル；ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼンなどの芳香族化合物；N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリンなどのアミン；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールなどのアルコール；アセトニトリルやベンゾニトリルなどのニトリル；ジメチルスルホキシド(DMSO)やスルホランなどのスルホキシド；アセトンやジエチルケトンなどのケトンが含まれる。これらの中でも、その限りでないが、DMF、DMSO、THF、メタノール、およびエタノールを含む溶媒が好ましい。

【 0 0 9 9 】

この反応は、広範囲な温度で実施することができ、正確な反応温度は本発明にとって不可欠でない。好ましい反応温度は、溶媒の性質および出発材料などの要素に応じて決まる。しかし、一般に、約 - 2 0 ~ 約 1 5 0 、より好ましくは約 2 0 ~ 約 7 0 の温度で反応を実施すると好都合である。反応に要する時間も、多くの要素、特に反応温度ならびに使用する出発材料および溶媒の性質に応じて広範に様々となり得る。しかし、上で概略を述べた好ましい条件下で反応を実施するという前提で、約 5 分 ~ 約 4 8 時間の期間となる。

【 0 1 0 0 】

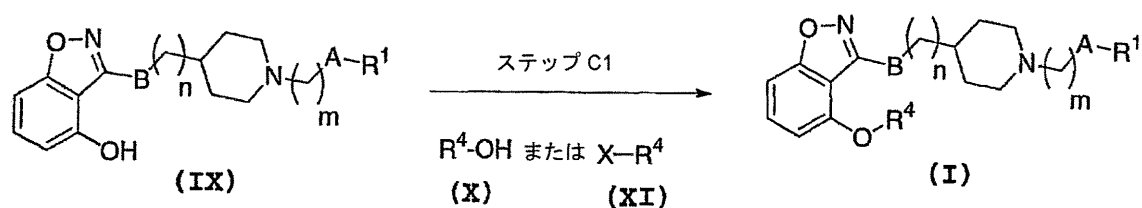
方法 C

これは、式 (I) の所望の化合物の代替調製法を例示するものである。

【 0 1 0 1 】

【 化 1 0 】

反応スキーム C



反応スキーム C において、X は上で規定したとおりである。

【 0 1 0 2 】

ステップ C 1

このステップでは、式 (I X) の化合物と式 (X) もしくは (X I) の化合物の結合反応によって、本発明の式 (I) の所望の化合物を調製する。式 (I X) の化合物は、上述の方法 A または B に類似した方法に従って調製することができる。

【 0 1 0 3 】

(C 1 - a) 式 (X) との結合反応

この結合反応は、ステップ A 1 に記載の同様の方法によって実施する。

【 0 1 0 4 】

(C 1 - b) 式 (X I) との結合反応

この結合反応は、ステップ B 2 - b に記載の同様の方法によって実施する。

【 0 1 0 5 】

方法 D

これは、式 (I I I) の中間体の調製を例示するものである。

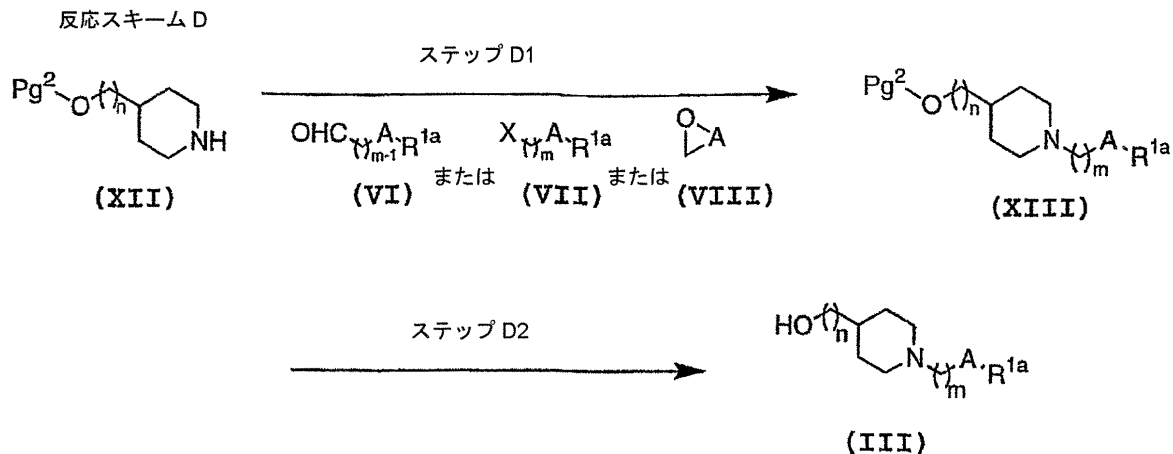
【 0 1 0 6 】

10

20

30

【化 1 1】



10

反応スキーム Dにおいて、 Pg^2 はヒドロキシ保護基であり、 R^{1a} および X は上で規定したとおりである。

【0107】

用語「ヒドロキシ保護基」とは、本明細書では、水素化分解、加水分解、電気分解、または光分解などの化学的手段によって切断することのできる保護基を意味し、そのようなヒドロキシ保護基は、T. W. Greeneら編の「Protective Groups in Organic Synthesis」(John Wiley & Sons、1999年)に記載されている。典型的なヒドロキシ-保護基には、その限りでないが、メチル、 CH_3OCH_2- 、 CH_3SCH_2- 、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、ベンゾイル、アセチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、および *t*-ブチルジフェニルシリルが含まれる。これらの基の中でも、*t*-ブチルジメチルシリルおよび *t*-ブチルジフェニルシリルが好ましい。

20

【0108】

ステップ D 1

このステップでは、(D 1 - a) 還元的アルキル化、(D 1 - b) アルキル化、または (D 1 - c) アルキル化を使用して、式 (X I I I) の所望の化合物を調製する。

30

【0109】

(D 1 - a) 還元的アルキル化

ステップ B 2 - a に記載の同様の方法を使用する、式 (X I I) の化合物と式 (V I) の化合物の結合反応によって、式 (X I I I) の所望の化合物を調製する。式 (X I I) の化合物は、市販されており、または J. Comb. Chem. 2000 年、第 2 巻、441 ページおよび WO 98 / 11086 に記載のものなどの方法に従って調製することができる。

【0110】

(D 1 - b) アルキル化

ステップ B 2 - b に記載の同様の方法を使用する、式 (X I I) の化合物と式 (V I I) の化合物の結合反応によって式 (X I I I) の所望の化合物を調製する。

40

【0111】

(D 1 - c) アルキル化

ステップ B 2 - d に記載の同様の方法を使用する、式 (X I I) の化合物と式 (V I I I) の化合物の結合反応によって、 $m = 1$ であり、 $\text{R}^{1a} = \text{OH}$ である式 (X I I I) の所望の化合物を調製する。

【0112】

ステップ D 2

このステップでは、式 (X I I I) の化合物の脱保護によって式 (I I I) の所望の化合物を調製する。

50

【0113】

この脱保護方法は、T. W. Greeneら [Protective Groups in Organic Synthesis, 17~245ページ、(1999年)] によって詳述されており、この開示は参照により本明細書に援用される。以下は、保護基を t - ブチルジメチルシリルとする典型的な方法である。

【0114】

この脱保護は、試薬の存在下で実施する。同様に、使用する試薬の性質については特に限定されず、この種類の反応で一般に使用されるどんな試薬もここで等しく使用することができる。そのような試薬の例には、その限りでないが、塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの酸、および H F やフッ化テトラブチルアンモニウム (T B A F) などのフッ化物が含まれる。

10

【0115】

この反応は、通常は溶媒の存在下で実施することが好ましい。使用する溶媒の性質については特に限定されないが、ただし、反応または使用する試薬に有害作用を及ぼさず、試薬を少なくともある程度溶解させることができるものとする。適切な溶媒の例には、その限りでないが、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン (T H F) 、ジオキサンなどのエーテル；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼンなどの芳香族化合物；ホルムアミド、N , N - ジメチルホルムアミド (D M F) 、N , N - ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド；N - メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルピペリジン、ピリジン、4 - ピロリジノピリジン、N , N - ジメチルアニリン、N , N - ジエチルアニリンなどのアミン；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールなどのアルコール；アセトニトリルやベンゾニトリルなどのニトリル；ジメチルスルホキシド (D M S O) やスルホランなどのスルホキシド；アセトンやジエチルケトンなどのケトンが含まれる。これらの溶媒の中でも、アルコール、T H F、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1 , 4 - ジオキサン、グリム、ジグリム、D M F、D M S O、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、炭素四塩化、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ピリジン、ルチジン、コリジン、およびアセトニトリルが好ましい。

20

30

【0116】

この反応は、広範囲な温度で実施することができ、正確な反応温度は本発明にとって不可欠でない。好ましい反応温度は、溶媒の性質および出発材料などの要素に応じて決まる。しかし、一般に、約 - 20 ~ 約 100 、より好ましくは約 0 ~ 約 50 の温度で反応を実施すると好都合である。反応に要する時間も、多くの要素、特に反応温度ならびに使用する出発材料および溶媒の性質に応じて広範に様々となり得る。しかし、上で概略を述べた好ましい条件下で反応を実施するという前提で、約 5 分 ~ 約 24 時間の期間となる。

【0117】

方法 E

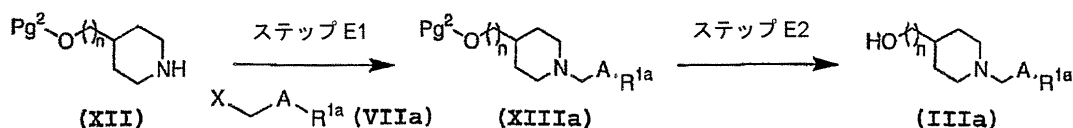
これは、m = 1 である式 (I I I) の化合物の調製を例示するものである。

40

【0118】

【化 1 2】

反応スキーム E



反応スキーム E において、 Pg^2 、 R^{1a} 、および X は上で規定したとおりである。

【0119】

10

ステップ E 1

このステップでは、式 (XII) の化合物、1H-ベンズトリアゾール-1-メタノール、および式 (VIIa) の化合物を使用して、Tetrahedron Lett.、1998年、第39巻、7063~7066ページに記載の方法に類似したKatritzky反応によって式 (XIIIa) の化合物を調製する。

【0120】

この反応は、通常は溶媒の存在下で実施することが好ましい。使用する溶媒の性質については特に限定されないが、ただし、反応または使用する試薬に有害作用を及ぼさず、試薬を少なくともある程度溶解させることができるものとする。適切な溶媒の例には、その限りでないが、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、石油エーテルなどの脂肪族炭化水素；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサンなどのエーテル；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼンなどの芳香族化合物；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリンなどのアミン；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、グリム、ジグリムなどのアルコール；アセトニトリルやベンゾニトリルなどのニトリル；ジメチルスルホキシドやスルホランなどのスルホキシド；アセトンやジエチルケトンなどのケトンが含まれる。これらの溶媒の中でも、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、グリム、ジグリム、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンが好ましい。

20

30

【0121】

この反応は、広範囲な温度で実施することができ、正確な反応温度は本発明にとって不可欠でない。好ましい反応温度は、溶媒の性質および出発材料などの要素に応じて決まる。しかし、一般に、約 0 ~ 約 100、より好ましくは約 25 ~ 約 80 の温度で反応を実施すると好都合である。反応に要する時間も、多くの要素、特に反応温度ならびに使用する出発材料および溶媒の性質に応じて広範に様々となり得る。しかし、上で概略を述べた好ましい条件下で反応を実施するという前提で、約 30 分 ~ 約 6 時間の期間となる。

40

【0122】

ステップ E 2

このステップでは、ステップ C 2 に記載の同様の方法を使用する式 (XIIIa) の化合物の脱保護によって、式 (IIIa) の所望の化合物を調製する。

【0123】

方法 F

これは、 R^{1a} が $-COOR^6$ であり、 A が $-C(R^2)(R^3)-$ であり、 $m = 1$ で

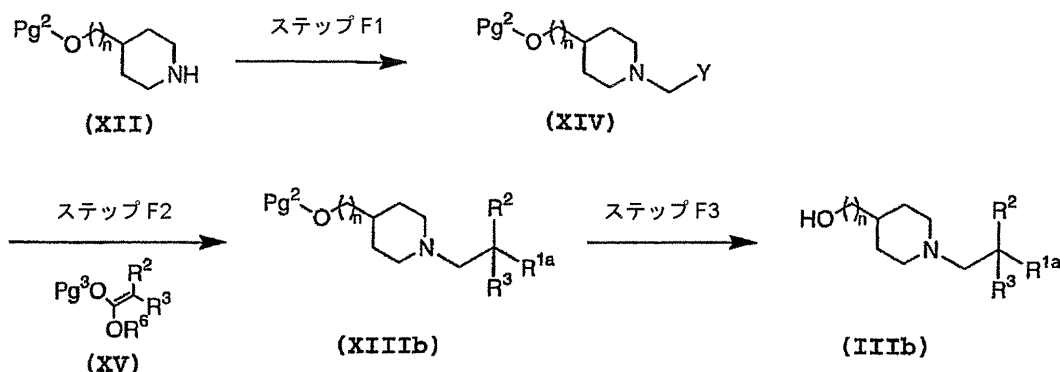
50

ある式 (I I I b) の化合物の調製を例示するものである。

【 0 1 2 4 】

【 化 1 3 】

反応スキーム F



反応スキーム F において、 Pg^2 および R^6 は上で規定したとおりであり、 Pg^3 は、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリル、トリエチルシリル、トリメチルシリルなどのシリル基を表し、 Y は、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基、イミダゾリル基、またはフタルイミジル基を表す。

【 0 1 2 5 】

ステップ F 1

このステップでは、パラホルムアルデヒドの存在下で式 (X I I) の化合物を HY と縮合させて、式 (X I V) の化合物を調製する。

【 0 1 2 6 】

Y がアルコキシ基である場合、塩基の存在下で反応を実施する。同様に、使用する塩基の性質については特に限定されず、この種類の反応で一般に使用されるどんな塩基もここで等しく使用することができる。そのような塩基の例には、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩；*N*-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(*N*, *N*-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(*t*-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、*N*, *N*-ジメチルアニリン、*N*, *N*-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン (DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU)、ピリジン、ルチジン、コリジンなどのアミン；リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドなどのアルカリ金属アミドが含まれる。これらの中でも、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU)、1, 5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン (DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (DABCO)、ピリジン、ルチジン、コリジン、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、および炭酸セシウムが好ましい。

【 0 1 2 7 】

Y がアルコキシ基でない場合、反応は、通常は溶媒の存在下で実施することが好ましい。使用する溶媒の性質については特に限定されないが、ただし、反応または使用する試薬に有害作用を及ぼさず、試薬を少なくともある程度溶解させることができるものとする。適切な溶媒の例には、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラ

ン (THF)、ジオキサンなどのエーテル；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼンなどの芳香族化合物；ホルムアミド、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N - ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド；メタノール、エタノール、プロパノール、2 - プロパノール、ブタノール、グリム、ジグリムなどのアルコール；アセトニトリルやベンゾニトリルなどのニトリル；ジメチルスルホキシドやスルホランなどのスルホキシド；アセトンやジエチルケトンなどのケトンが含まれる。これらの溶媒の中でも、DMF、THF、ジクロロメタン、メタノールが好ましい。この反応は、広範囲な温度で実施することができ、正確な反応温度は本発明にとって不可欠でない。好ましい反応温度は、溶媒の性質および出発材料などの要素に応じて決まる。しかし、一般に、0 ~ 70 の温度で反応を実施すると好都合であることを我々は発見した。反応に要する時間も、多くの要素、特に、反応温度ならびに使用する出発材料および溶媒の性質に応じて広範に様々となり得る。しかし、上で概略を述べた好ましい条件下で反応を実施するという前提で、5分 ~ 48時間の期間で通常は十分となる。

10

【0128】

ステップ F2

このステップでは、式 (XIV) の化合物と式 (XV) の化合物の Mannich 反応によって式 (XIIIb) の化合物を調製する。

【0129】

この反応は、通常は溶媒の存在下で実施することが好ましい。使用する溶媒の性質については特に限定されないが、ただし、反応または使用する試薬に有害作用を及ぼさず、試薬を少なくともある程度溶解させることができるものとする。適切な溶媒の例には、その限りでないが、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサンなどのエーテル；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼンなどの芳香族化合物；ホルムアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド；N - メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルピペリジン、ピリジン、4 - ピロリジノピリジン、N, N - ジメチルアニリン、N, N - ジエチルアニリンなどのアミン；アセトニトリルやベンゾニトリルなどのニトリル；ジメチルスルホキシドやスルホランなどのスルホキシドが含まれる。これらの溶媒の中でも、THF およびアセトニトリルが好ましい。

20

30

【0130】

この反応は、ルイス酸の存在下で実施する。使用するルイス酸の性質については特に限定されず、この種類の反応で一般に使用されるどんなルイス酸もここで等しく使用することができる。そのようなルイス酸の例には、 BF_3 、 AlCl_3 、 FeCl_3 、 AgCl 、 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ 、 $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ 、 SnCl_4 、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (TMSOTf)、 ZnCl_2 、 MgCl_2 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$ 、およびチタネートライソプロポキシド ($\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$) が含まれる。これらの中でも、TMSOTf、 ZnCl_2 、 MgCl_2 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$ 、および $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ が好ましい。

40

【0131】

この反応は、広範囲な温度で実施することができ、正確な反応温度は本発明にとって不可欠でない。好ましい反応温度は、溶媒の性質および出発材料などの要素に応じて決まる。しかし、一般に、約 - 20 ~ 約 100、より好ましくは約 0 ~ 約 50 の温度で反応を実施すると好都合である。反応に要する時間も、多くの要素、特に、反応温度ならびに使用する出発材料および溶媒の性質に応じて広範に様々となり得る。しかし、上で概略を述べた好ましい条件下で反応を実施するという前提で、約 30分 ~ 約 24時間の期間となる。

50

【0132】

ステップF3

このステップでは、ステップC2に記載の同様の方法を使用する式(XIIIIb)の化合物の脱保護によって、式(IIIIb)の所望の化合物を調製する。

【0133】

式(I)の化合物、および上記調製方法の中間体は、蒸留、再結晶、クロマトグラフィー精製などの従来の手順によって単離および精製することができる。

【0134】

医薬としての使用を目的とする本発明の化合物は、結晶性または無定形の生成物として投与することができる。そのような本発明の化合物は、例えば、沈殿、結晶化、凍結乾燥、噴霧乾燥、蒸発乾燥などの方法によって、固体充填物、粉末、またはフィルムとして得ることができる。この目的のためにマイクロ波または高周波乾燥を使用してもよい。

10

【0135】

本発明の化合物は、単独で、1種または複数の他の本発明の化合物と組み合わせて、または1種または複数の他の薬物と組み合わせて(またはこれらの任意の組合せとして)投与することができる。一般にこれらは、1種または複数の薬学的に許容できる担体または賦形剤と共同した、医薬組成物または製剤として投与される。用語「担体」または「賦形剤」は、本明細書では、本発明の化合物以外の任意の成分について述べるのに使用する。担体または賦形剤の選択は、大部分は、特定の投与方式、賦形剤が溶解性および安定性に与える効果、剤形の性質などの要素に応じて決まる。

20

【0136】

本発明の化合物の送達に適する医薬組成物およびその調製方法は、当業者には言うまでもない。そのような組成物およびその調製方法は、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、第19版(Mack Publishing Company、1995年)で見ることができる。

【0137】

経口投与

本発明の化合物は、経口投与することができる。経口投与は、化合物が消化管に入るように飲み込むものでもよいし、あるいは化合物が口から直接血流に入る頬側または舌下投与を使用してもよい。

30

【0138】

経口投与に適する製剤には、例えば、錠剤；微粒子、液体、または粉末を含むカプセル剤；(液体充填型を含む)ロゼンジ；咀嚼剤などの固体制剤、多粒子およびナノ粒子、ゲル、固溶体、リポソーム、(粘膜付着性のものを含む)フィルム、腔坐剤、スプレー、ならびに液体製剤が含まれる。

【0139】

液体製剤には、例えば、懸濁液、溶液、シロップ、およびエリキシルが含まれる。このような製剤は、軟もしくは硬カプセル中に充填剤として使用することもでき、通常は、担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または適切な油、ならびに1種または複数の乳化剤および/または懸濁化剤を含む。液体製剤は、例えば小袋から出した固体を再形成して調製することもできる。

40

【0140】

本発明の化合物は、LiangおよびChen(2001)によるExpert Opinion in Therapeutic Patents、第11巻(6)、981~986ページに記載のものなどの、急速溶解急速崩壊型の剤形にして使用してもよい。

【0141】

錠剤剤形では、用量に応じて、薬物は、剤形の約1wt%~約80wt%、より典型的な例では剤形の約5wt%~約60wt%を占めていてよい。薬物に加え、錠剤は一般に崩壊剤を含む。崩壊剤の例には、ナトリウムデンプングリコラート、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナト

50

リウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶セルロース、低級アルキル置換されたヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、化デンプン、およびアルギン酸ナトリウムが含まれる。一般に、崩壊剤は、剤形の約1wt%～約25wt%、好ましくは約5wt%～約20wt%を占めることになる。

【0142】

錠剤製剤に粘着性の性質を付与するために、結合剤が一般に使用される。適切な結合剤には、微結晶セルロース、ゼラチン、糖類、ポリエチレングリコール、天然および合成のゴム、ポリビニルピロリドン、化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースが含まれる。錠剤は、ラクトース（一水和物、噴霧乾燥一水和物、無水物など）、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微結晶セルロース、デンプン、第二リン酸カルシウム二水和物などの希釈剤を含有していてもよい。

10

【0143】

錠剤は、ラウリル硫酸ナトリウムやポリソルベート80などの界面活性剤、および二酸化ケイ素やタルクなどの滑剤を場合により含んでもよい。存在するとき、界面活性剤は、錠剤の約0.2wt%～約5wt%を占めてよく、滑剤は、錠剤の約0.2wt%～約1wt%を占めてよい。

【0144】

錠剤は、一般に、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムの混合物などの滑沢剤も含む。滑沢剤は一般に、錠剤の約0.25wt%～約10wt%、好ましくは約0.5wt%～約3wt%を占める。

20

【0145】

他の考えられる成分としては、抗酸化剤、着色剤、着香剤、保存剤、および矯味剤が挙げられる。

【0146】

好例となる錠剤は、約80%までの薬物、約10wt%～約90wt%の結合剤、約0wt%～約85wt%の希釈剤、約2wt%～約10wt%の崩壊剤、および約0.25wt%～約10wt%の滑沢剤を含む。

【0147】

錠剤ブレンドを直接またはローラーによって圧縮して、錠剤を生成することができる。あるいは、錠剤ブレンドまたはブレンドの一部を、打錠前に、湿式、乾式、もしくは熔融造粒、溶融凝固、または押出しの処理にかけてもよい。最終製剤は、1つまたは複数の層を含んでもよく、コーティングされていても、されていなくてもよい上に、カプセル封入されていてもよい。

30

【0148】

錠剤の製剤については、H. LiebermanおよびL. Lachmanによる「Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets」第1巻、Marcel Dekker、米ニューヨーク州ニューヨーク、1980年（ISBN 0-8247-6918-X）で論じられている。

40

【0149】

経口投与用の固体製剤は、即時型および/または調節型の放出がなされるように製剤することができる。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的指向性放出、およびプログラム放出が含まれる。

【0150】

本発明の目的に適する放出調節製剤は、米国特許第6106864号に記載されている。高エネルギー分散、浸透性粒子、被覆粒子などの他の適切な放出技術の詳細は、Vermaら、Pharmaceutical Technology On-line、第25巻（2）、1～14ページ（2001年）で見られる。制御放出を実現するためのチューインガムの使用は、WO 00/35298に記載されている。

50

【 0 1 5 1 】

非経口投与

本発明の化合物は、血流、筋肉、または内臓に直接投与してもよい。非経口投与に適する手段には、静脈内、動脈内、腹腔内、くも膜下腔内、側脳室内、尿道内、胸骨内、脳内、筋肉内、および皮下が含まれる。非経口投与に適する装置には、（微細針を含む）針注射器、無針注射器、および注入技術が含まれる。

【 0 1 5 2 】

非経口製剤は、通常は、塩類、炭水化物、および緩衝剤（好ましくはpH約3～約9まで）などの賦形剤を含んでいてよい水溶液であるが、一部の適用例では、無菌の非水性溶液として、または発熱物質を含まない無菌水などの適切な媒体と共に使用する乾燥形態として、より適切に製剤してもよい。

10

【 0 1 5 3 】

例えば凍結乾燥による、無菌条件下での非経口製剤の調製は、当業界でよく知られている標準の製薬技術を使用して容易に実現することができる。

【 0 1 5 4 】

非経口溶液の調製で使用する式（I）の化合物の溶解性は、溶解性改善剤を混ぜるなどの適切な製剤技術を使用して増大させることができる。

【 0 1 5 5 】

非経口投与用の製剤は、即時型および/または調節型の放出がなされるように製剤することができる。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的指向性放出、およびプログラム放出が含まれる。したがって、本発明の化合物は、活性化合物の調節型放出をもたらす移植デポ剤として投与するための固体、半固体、または揺変性液体として製剤することができる。そのような製剤の例には、薬物でコートされたステントおよびPGLAミクロスフェアが含まれる。

20

【 0 1 5 6 】

局所投与

本発明の化合物は、皮膚または粘膜に局所的に、すなわち、皮膚上にまたは経皮的に投与してもよい。この目的のための典型的な製剤には、ゲル、ヒドロゲル、ローション、溶液、クリーム、軟膏、散粉剤、包帯剤、フォーム、フィルム、皮膚パッチ、ウェハ、植込錠、スポンジ、繊維、絆創膏、およびマイクロエマルジョンが含まれる。リポソームを使用してもよい。典型的な担体には、アルコール、水、鉱油、流動パラフィン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールが含まれる。浸透性改善剤を混ぜてもよい。例えば、FinninおよびMorganのJ. Pharm. Sci.、第88巻（10）、955～958ページ（1999年10月）を参照されたい。

30

【 0 1 5 7 】

局所投与の他の手段には、電気穿孔法、イオン導入法、音波泳動法、超音波導入法、ならびに微細針または無針（例えば、Powderject（商標）、Bioject（商標）など）注射による送達が含まれる。

【 0 1 5 8 】

局所投与のための製剤は、即時型および/または調節型の放出がなされるように製剤することができる。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的指向性放出、およびプログラム放出が含まれる。

40

【 0 1 5 9 】

吸入投与 / 鼻腔内投与

本発明の化合物は、通常は、（単独で、例えばラクトースとの乾燥ブレンドにした混合物として、または例えばホスファチジルコリンなどのリン脂質と混合した混合型成分粒子としての）乾燥粉末の形で乾燥粉末吸入器から、あるいは加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー（好ましくは電気水力学を使用して微細な霧を生成するアトマイザー）、またはネブライザーから、1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタンや1, 1, 1, 2, 3,

50

3, 3 - ヘプタフルオロプロパンなどの適切な噴射剤を使用しまたは使用せずにエアロゾルスプレーとして、鼻腔内に、または吸入によって投与することもできる。鼻腔内の使用では、粉末は、生体接着剤、例えばキトサンまたはシクロデキストリンを含んでよい。

【0160】

加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー、またはネブライザーは、例えば、エタノール、エタノール水溶液、または活性物を分散させ、可溶化し、もしくはその放出を延長するのに適する別の薬品、溶媒としての噴射剤、ならびにトリオレイン酸ソルビタン、オレイン酸、オリゴ乳酸などの任意選択の界面活性剤を含む、本発明の化合物の溶液または懸濁液を含む。

【0161】

乾燥粉末または懸濁液製剤中に使用する前に、薬物製品は、吸入による送達に適する大きさ（通常は5ミクロン未満）に超微粉碎される。これは、スパイラルジェット粉碎、流動層ジェット粉碎、ナノ粒子を生成する超臨界流体処理、高圧ホモジナイズ、噴霧乾燥などの任意の適切な微粉碎法によって実現することができる。

【0162】

吸入器または注入器に入れて使用するためのカプセル（例えば、ゼラチンまたはHPMCでできたもの）、プリスター、およびカートリッジは、本発明の化合物の粉末混合物、ラクトースやデンプンなどの適切な粉末基剤、およびL-ロイシン、マンニトール、ステアリン酸マグネシウムなどの性能調節剤を含むように製剤することができる。ラクトースは、無水でも一水和物の形でよいが、後者が好ましい。他の適切な賦形剤には、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロース、およびトレハロースが含まれる。

【0163】

電気水力学を使用して微細な霧を生成するアトマイザーに入れて使用するのに適する溶液製剤は、1回の動作あたり約1μg～約20mgの本発明の化合物を含有していてよく、動作体積は、約1μl～約100μlと様々でよい。典型的な製剤は、式(I)の化合物、プロピレングリコール、滅菌水、エタノール、および塩化ナトリウムを含んでよい。プロピレングリコールの代わりに使用することのできる別の溶媒には、グリセリンおよびポリエチレングリコールが含まれる。

【0164】

メントールやL-メントールなどの適切な着香剤、またはサッカリンやサッカリンナトリウムなどの甘味剤を、吸入投与/鼻腔内投与予定の本発明の製剤に加えてもよい。吸入投与/鼻腔内投与用の製剤は、例えばDL-乳酸-グリコール酸共重合体(PGLA)を使用して、即時型および/または調節型の放出がなされるように製剤することができる。放出調節剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的指向性放出、およびプログラム放出が含まれる。

【0165】

乾燥粉末吸入器およびエアロゾルの場合、投与量単位は、計量された量を送達する弁によって決定される。本発明による単位は通常、約1～約100μgの式(I)の化合物を含む計量された用量または「ひと吹き」を投与するように整えられる。全体としての1日量は、通常は約50μg～約20mgの範囲にあり、これを1回で、またはより普通にはその日を通して数回に分けて投与することができる。

【0166】

直腸/腔内投与

本発明の化合物は、例えば、坐剤、腔坐剤、または浣腸の形で直腸または腔に投与することができる。カカオ脂が伝統的な坐剤基剤であるが、様々な選択肢を適宜使用することができる。

【0167】

直腸/経腔投与用の製剤は、即時型および/または調節型の放出がなされるように製剤することができる。放出調節剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標

10

20

30

40

50

的指向性放出、およびプログラム放出が含まれる。

【0168】

眼／耳への投与

本発明の化合物は、通常は、pH調整された等張性の無菌生理食塩水の微粒子化懸濁液または溶液の液滴の形で眼または耳に直接に投与してもよい。眼および耳への投与に適する他の製剤には、軟膏、生分解性（例えば、吸収性のゲルスポンジ、コラーゲン）および非生分解性（例えばケイ素樹脂）の植込錠、ウェハ、レンズ、ならびにニオソームやリボソームなどの粒子系もしくはベシクル系が含まれる。架橋ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸などのポリマー、セルロース系ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、もしくはメチルセルロース、またはヘテロ多糖ポリマー、例えばゲランガムを、塩化ベンザルコニウムなどの保存剤と共に混ぜてもよい。このような製剤は、イオン導入法によって送達してもよい。

10

【0169】

眼／耳への投与用の製剤は、即時型および／または調節型の放出がなされるように製剤することができる。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的指向性放出、またはプログラム放出が含まれる。

【0170】

他の技術

本発明の化合物は、上述の投与方式のいずれかでの使用に向けて、その溶解性、溶解速度、矯味、生体利用度、および／または安定性を向上させるために、シクロデキストリンおよびその適切な誘導体またはポリエチレングリコール含有ポリマーなどの可溶性の高分子実在物と組み合わせることができる。

20

【0171】

例えば、薬物 - シクロデキストリン複合体は、一般にほとんどの剤形および投与経路に有用であることがわかっている。包接および非包接の両方の複合体を使用することができる。薬物との直接の複合体形成に代わるものとして、シクロデキストリンは、補助添加剤として、すなわち担体、希釈剤、または可溶化剤として使用してもよい。これらの目的のために最も一般に使用されるのは、 α 、 β 、および γ シクロデキストリンであり、その例は、国際特許出願WO 91 / 11172、同WO 94 / 02518、および同WO 98 / 55148で見ることができる。

30

【0172】

部分キット

例えばある特定の疾患または状態を治療する目的のために、活性化合物の組合せを投与することが望ましい場合もあるので、その少なくとも1種が本発明による化合物を含む2種以上の医薬組成物を、組成物の共投与に適するキットの形で好都合に組み合わせてよいことは、本発明の範囲内である。

【0173】

したがって、本発明のキットは、その少なくとも1種が本発明による式(I)の化合物を含む2種以上の別個の医薬組成物と、容器、分割されたボトル、分割されたホイル製袋などの、前記組成物を別々に保持する手段とを含む。このようなキットの例は、錠剤、カプセル剤などの包装に使用される見慣れたブリスターパックである。

40

【0174】

本発明のキットは、異なる剤形、例えば経口および非経口の剤形を投与する、別個の組成物を異なる投与間隔で投与する、または別個の組成物を互いに対して滴定するのに特に適する。服薬遵守を援助するために、キットは通常、投与の説明書を含み、いわゆるメモリーエイドを添えてもよい。

【0175】

投与量

ヒト患者への投与については、本発明の化合物の合計1日量は通常、当然のことながら投与方式に応じて、約0.05 mg ~ 約100 mg の範囲、好ましくは約0.1 mg ~ 約

50

50 mg の範囲、より好ましくは約 0.5 mg ~ 約 20 mg の範囲にある。例えば、経口投与には、約 1 mg ~ 約 20 mg の合計 1 日量が必要となり得るが、静脈内の用量には、約 0.5 mg ~ 約 10 mg しか必要となり得ない。合計 1 日量は、1 回で、または数回に分けて投与することができる。

【0176】

これらの投与量は、体重が約 65 kg ~ 約 70 kg の平均的なヒト対象に基づくものである。医師ならば、小児や高齢者などの、体重がこの範囲外にある対象の用量を容易に決定することができる。

【0177】

上述のように、本発明の化合物は、5-HT₄ アゴニスト活性を示す。本発明の 5-HT₄ アゴニストは、特に胃食道逆流症の治療において、少なくとも 1 種の他の薬理活性のある薬剤または化合物と組み合わせると有用な場合もある。例えば、5-HT₄ アゴニスト、特に上で規定したような式 (I) の化合物または薬学的に許容できるその塩は、以下のものから選択される 1 種または複数の薬理活性のある薬剤と組み合わせ、同時、逐次、または別々に投与することができる。

(i) ヒスタミン H₂ 受容体アンタゴニスト、例えば、ラニチジン、ラフチジン、ニザチジン、シメチジン、ファモチジン、およびロキサチジン、

(ii) プロトンポンプ阻害剤、例えば、オメプラゾール、エソメプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、テナトプラゾール、イラプラゾール (ilaprazole)、およびランソプラゾール、

(iii) 酸ポンプアンタゴニスト、例えば、ソラプラザン (soraprazan)、レバプラザン (revaprazan) (YH-1885)、AZD-0865、CS-526、AU-2064、および YJA-20379-8、

(iv) 経口制酸剤混合物、例えば、Maalox (登録商標)、Aludrox (登録商標)、および Gaviscon (登録商標)、

(v) 粘膜保護剤、例えば、ボラブレジンク、エカベトナトリウム、レバミピド、テブレノン、セトラキサート、スクラルファート、クロロフィリン銅、およびブラウノール、

(vi) GABAB アゴニスト、例えば、バクロフェン、および AZD-3355、

(vii) 2 アゴニスト、例えば、クロニジン、メデトミジン、ロフェキシジン (lofexidine)、モキシソニジン、チザニジン、グアンファシン、グアナベンズ、タリペキソール、およびデクスメドミジン、

(viii) キサンチン誘導体、例えば、テオフィリン、アミノフィリン、およびドキソフィリン、

(ix) カルシウムチャネルアンタゴニスト、例えば、アラニジピン、ラシジピン、フェロジピン、アゼルニジピン、シルニジピン、ロメリジン、ジルチアゼム、ガロパミル、エホニジピン、ニソルジピン、アムロジピン、レルカニジピン、ベバントロール、ニカルジピン、イスラジピン、ベニジピン、ベラパミル、ニトレンジピン、バルニジピン、プロパフェノン、マニジピン、ペプリジル、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、およびファスジル、

(x) ベンゾジアゼピンアゴニスト、例えば、ジアゼパム、ザレプロン、ゾルピデム、ハロキサゾラム、クロナゼパム、プラゼパム、クアゼパム、フルタゾラム、トリアゾラム、ロルメタゼパム、ミダゾラム、トフィソパム、クロバザム、フルニトラゼパム、およびフルトラゼパム、

(xi) プロスタグランジン類似体、例えば、プロスタグランジン、ミソプロストール、トレプロスチニル、エソプロステノール (esoprosteno1)、ラタノプロスト、イロプロスト、ベラプロスト、エンプロスチル、イブジラスト、およびオザグレル、

(xii) ヒスタミン H₃ アゴニスト、例えば、R- -メチルヒスタミンおよび BP-294、

(xiii) 抗ガストリン薬剤、例えば、アンチガストリンワクチン (Anti-ga

10

20

30

40

50

strin vaccine)、イトリグルミド(itriglumide)、およびZ-360、

(xiv) 5-HT₃ アンタゴニスト、例えば、ドラセトロン、パロノセトロン、アロセトロン、アザセトロン、ラモセトロン、ミトラザピン、グラニセトロン、トロピセトロン、E-3620、オンダンセトロン、およびインジセトロン、

(xv) 三環系抗うつ薬、例えば、イミプラミン、アミトリプチリン、クロミプラミン、アモキサピン、およびロフェブラミン、

(xvi) GABA アゴニスト、例えば、ギャバペンチン、トピラメート、シノラゼパム(cinolazepam)、クロナゼパム、プロガビド、プロチゾラム、ゾピクロン、プレガバリン、およびエスゾピクロン、

10

(xvii) オピオイド鎮痛薬、例えば、モルヒネ、ヘロイン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、レボルファノール、レバロルファン、メサドン、メペリジン、フェンタニル、コカイン、コデイン、ジヒドロコデイン、オキシコドン、ハイドロコドン、プロボキシフェン、ナルメフェン、ナロルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ナルブフィン、およびペンタゾシン、

(xviii) ソマトスタチン類似体、例えば、オクトレオチド、AN-238、およびPTR-3173、

(xix) Clチャンネル活性化剤：例えば、ルビプロストン、

(xx) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬、例えば、セルトラリン、エスシタロプラム、フルオキセチン、ネファゾドン、フルボキサミン、シタロプラム、ミルナシبران、パロキセチン、ベンラフェキシン、トラマドール、シブトラミン、デュロキセチン、デスベンラファキシン、およびダボキセチン、

20

(xxi) 抗コリン作用薬、例えば、ジサイクロミンおよびヒヨスシアミン、

(xxii) 下剤、例えば、Trifyba(登録商標)、Fybogel(登録商標)、Konsyl(登録商標)、Isogel(登録商標)、Regulan(登録商標)、Celevac(登録商標)、およびNormacol(登録商標)、

(xxiii) 繊維製品、例えば、Metamucil(登録商標)、

(xxiv) 鎮痙薬、例えば：メベペリン、

(xxv) ドーパミンアンタゴニスト、例えば、メトクロプラミド、ドンペリドン、およびレボスルピリド、

30

(xxvi) コリン作用薬、例えば、ネオスチグミン、

(xxvii) AChE 阻害剤、例えば、ガランタミン、メトリホナート、リバスチグミン、イトブリド、およびドネペジル、

(xxviii) タキキニン(NK) アンタゴニスト、特にNK-3、NK-2、およびNK-1 アンタゴニスト、例えば、ネパズタント(nepadutant)、サレズタント(saredutant)、タルネタント(talnetant)、(R,9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8,9,10,11-テトラヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-7H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフトリジン-6-13-ジオン(TAK-637)、5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ-3-(4-フルオロフェニル)-4-モホリニル]メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(MK-869)、レーンピットアリ、ダピタント(dapitant)、および3-[[2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)-フェニル]メチルアミノ]-2-フェニル-ピペリジン(2S,3S)。

40

【0178】

生物活性の評価方法：

本発明の化合物の5-HT₄ 受容体結合親和性は、以下の手順によって決定される。

【0179】

ヒト5-HT₄ 結合(1)

ヒト5-HT₄ (d) をトランスフェクトしたHEK293細胞を社内で調製し、増殖

50

させた。収集した細胞を、プロテアーゼ阻害剤カクテル (Boehringer、1:1000希釈) を補充した50 mMのHEPES (4 でpH 7.4) に懸濁させ、全出力にセットした手持ち式のPolytron PT1200 ディスラプターを使用して氷上で30秒間ホモジナイズした。ホモジネートを4 で30分間、40000×gで遠心分離した。次いで、ペレットを50 mMのHEPES (4 でpH 7.4) に再懸濁し、もう一度同じようにして遠心分離した。最終ペレットを適切な体積の50 mM HEPES (25 でpH 7.4) に再懸濁し、ホモジナイズし、等分し、使用するまで-80 で貯蔵した。一分割量の膜画分を、BCAタンパク質アッセイキット (PIERCE) およびARVOs x プレートリーダー (Wallac) を使用するタンパク質濃度測定に使用した。

10

【0180】

この結合実験では、25 µlの試験化合物を、25 µlの[³H]-GR113808 (Amersham、最終0.2 nM)、ならびに150 µlの膜ホモジネートとWGA-SPAビーズ (Amersham) の懸濁溶液 (10 µgのタンパク質および1 mgのSPAビーズ/ウェル) と共に室温で60分間インキュベートした。非特異的な結合を、1 µMのGR113808 (Tocris) によって最終濃度で測定した。1000 rpmでの遠心分離によってインキュベートを終了した。

【0181】

受容体によって結合された放射能を、MicroBetaプレート計数器 (Wallac) でカウントして数量化した。

20

【0182】

実施例のすべての化合物が5-HT₄受容体への親和性を示した。

【0183】

ヒト5-HT₄結合(2)

ヒト5-HT₄(_d)をトランスフェクトしたHEK293細胞を社内で調製し、増殖させた。収集した細胞を、プロテアーゼ阻害剤カクテル (Boehringer、1:1000希釈) を補充した50 mMのトリス緩衝液 (4 でpH 7.4) に懸濁させ、全出力にセットした手持ち式のPolytron PT1200 ディスラプターを使用して氷上で30秒間ホモジナイズした。ホモジネートを4 で10分間、40000×gで遠心分離した。次いで、ペレットを50 mMのトリス緩衝液 (4 でpH 7.4) に再懸濁し、もう一度同じようにして遠心分離した。最終ペレットを、10 mMのMgCl₂を含む適切な体積の50 mMトリス緩衝液 (25 でpH 7.4) に再懸濁し、ホモジナイズし、等分し、使用するまで-80 で貯蔵した。一分割量の膜画分を、BCAタンパク質アッセイキット (PIERCE) およびARVOs x プレートリーダー (Wallac) を使用するタンパク質濃度測定に使用した。

30

【0184】

結合実験では、50 µlの試験化合物を、50 µlの[³H]5-HT (Amersham、最終8.0 nM) および400 µlの膜ホモジネート (300 µgのタンパク質/試験管) と共に、室温で60分間インキュベートした。非特異的な結合を、50 µMのGR113808 (Tocris) によって最終濃度で測定した。BRANDELハーベスターを使用し、0.2%のPEIに浸漬したガラス繊維濾紙での急速減圧濾過にかけてすべてのインキュベートを終了した後、50 mMのトリス緩衝液 (25 でpH 7.4) で3回洗浄した。受容体によって結合された放射能を、Packard LS計数器を使用する液体シンチレーション計数によって数量化した。

40

【0185】

実施例のすべての化合物が5-HT₄受容体親和性を示した。

【0186】

ヒト5-HT₄(_d)をトランスフェクトしたHEK293細胞においてアゴニストによって誘発されるcAMPの増加

ヒト5-HT₄(_d)をトランスフェクトしたHEK293細胞を社内で樹立した。3

50

7 の5%CO₂ 中において、10%のFCS、20mMのHEPES (pH7.4)、200μg/mlのハイグロマイシンB (Gibco)、100単位/mlのペニシリン、および100μg/mlのストレプトマイシンを補充したDMEM中で細胞を増殖させた。

【0187】

細胞を60~80%の集密度に増殖させた。化合物での処理より前の日に、通常のFCSの代わりに透析FCS (Gibco) を用い、細胞を終夜インキュベートした。

【0188】

化合物を96ウェルプレート中に準備した(12.5μl/ウェル)。細胞をPBS/1mM EDTAと共に収集し、遠心分離し、およびPBSで洗浄した。アッセイの始めに、細胞ペレットを、20mMのHEPES、10μMのパーズリン (Sigma)、および1mMの3-イソブチル-1-メチルキサンチン (Sigma) を補充したDMEMに、 1.6×10^5 細胞/mlの濃度で再懸濁し、15分間室温で放置した。プレートに細胞を加えて(12.5μl/ウェル) 反応を開始した。室温で15分間インキュベートした後、1%のトリトンX-100を加えて反応を停止し(25μl/ウェル)、プレートを室温で30分間放置した。均一時間分解蛍光に基づくcAMP (Schering) 検出を、製造者の指示書に従って行った。HTRF (励起320nm、発光665nm/620nm、遅延時間0μs、ウィンドウ時間400μs) の測定にはARVOs x 多標識計数器 (Wallac) を使用した。

【0189】

620nmおよび665nmでの各ウェルの蛍光強度の比に基づいてデータを解析した後、cAMPの検量線を使用してcAMPを定量化した。各化合物によって誘発されるcAMP産生の亢進を、1000nMのセロトニン (Sigma) によって産生されるcAMP量を標準として比較した。

【0190】

以下の表によって示すように、実施例のすべての化合物が5-HT₄ 受容体アゴニスト活性を示した。

【0191】

10

20

【表 1】

ヒト5-HT₄においてアゴニストによって誘発されるcAMPの増加

実施例番号	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	実施例番号	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
1	1.5	69	28	6.6	78
2	0.51	47	29	11	70
3	0.69	34	30	19	88
4	1.2	77	31	27	31
5	2.7	70	32	1.6	40
6	20	30	33	3.3	51
7	48	35	34	2.7	46
8	2.6	39	35	1.4	56
9	2.9	36	36	1.9	52
10	3.1	45	37	8.8	50
11	1.4	29	38	0.84	40
12	2.3	45	39	1.3	56
13	2.7	54	40	16	42
14	2.0	41	41	3.0	44
15	39	32	42	18	67
16	1.6	55	43	3.3	49
17	3.6	41	44	2.4	55
18	2.0	52	45	3.8	42
19	0.16	45	46	5.5	45
20	0.24	50	47	5.3	71
21	5.3	61	48	4.3	43
22	4.4	73	49	65	40
23	22	77	50	98	50
24	1.4	52	51	27	33
25	3.0	41	52	30	41
26	6.5	49	53	2.8	59
27	11	71			

【0192】

ヒトドフェチリド結合

ヒトHERGをトランスフェクトしたHEK293S細胞を社内で調製し、増殖させた。収集した細胞を50mMのトリス-HCl(4でpH7.4)に懸濁させ、全出力にセットした手持ち式のPolytron PT1200ディスラプターを使用して氷上で20秒間ホモジナイズした。ホモジネートを4で20分間、48000×gで遠心分離した。次いで、ペレットを再懸濁し、ホモジナイズし、もう一度同じようにして遠心分離した。最終ペレットを適切な体積の50mMトリス-HCl、10mM KCl、1mM MgCl₂(4でpH7.4)に再懸濁し、ホモジナイズし、等分し、使用するまで-80で貯蔵した。一分割量の膜画分を、BCAタンパク質アッセイキット(PIERCE)およびARVOs xプレートリーダー(Wallac)を使用するタンパク質濃度測定に使用した。

【0193】

結合実験を96ウェルプレートにおいて総体積200μlで行った。20μlの試験化合物を、20μlの[³H]-ドフェチリド(Amersham、最終5nM)および1

60 μ l の膜ホモジネート (25 μ g のタンパク質) と共に室温で 60 分間インキュベートした。非特異的な結合を、10 μ M のドフェチリドによって最終濃度で測定した。Skatron 細胞ハーベスターを使用し、50 mM のトリス - HCl、10 mM の KCl、1 mM の $MgCl_2$ 、4 で pH 7.4 と共に 0.5 % 予浸 GF/B Betaplate フィルターでの急速減圧濾過にかけて、インキュベートを終了した。フィルターを乾燥させ、サンプルバッグに入れ、Betaplate Scint で満たした。フィルターに結合した放射能を Wallac Betaplate 計数器でカウントした。

【0194】

Caco-2 透過性

Shi Yin Yee、Pharmaceutical Research、第 763 巻 (1997 年) に記載の方法に従って、Caco-2 透過性を測定した。

10

【0195】

Caco-2 細胞をフィルター支持体 (Falcon HTS マルチウェル挿入システム) 上で 14 日間増殖させた。アピカル側およびバソラテラル側の両区画から培地を除去し、単層を、予め温められた 0.3 mL のアピカル側緩衝液および 1.0 mL のバソラテラル側緩衝液と共に 37 で 0.5 時間、振盪水浴中にて 50 サイクル / 分でプレインキュベートした。アピカル側緩衝液は、ハanks 平衡塩溶液、25 mM の D - グルコース水和物、20 mM の MES Biological Buffer、1.25 mM の $CaCl_2$ 、および 0.5 mM の $MgCl_2$ (pH 6.5) からなるものであった。バソラテラル側緩衝液は、ハanks 平衡塩溶液、25 mM の D - グルコース水和物、20 mM の HEPES Biological Buffer、1.25 mM の $CaCl_2$ 、および 0.5 mM の $MgCl_2$ (pH 7.4) からなるものであった。プレインキュベートの終わりに、培地を除去し、緩衝液中の試験化合物溶液 (10 μ M) をアピカル側区画に加えた。1 時間の時点で、挿入物を新鮮なバソラテラル側緩衝液を含むウェルに移した。緩衝液中の薬物濃度を LC / MS 分析によって測定した。

20

【0196】

受取り側での基体 (substrate) の累積的な出現の勾配から流出速度 (F、質量 / 時間) を算出し、見かけ上の透過係数 (P_{app}) を以下の式から算出した。

$$P_{app} \text{ (cm / 秒)} = (F * VD) / (SA * MD)$$

[式中、SA は、輸送表面積 (0.3 cm^2) であり、VD はドナー体積 (0.3 mL) であり、MD は $t = 0$ でのドナー側の薬物総量である。] すべてのデータは、2 挿入物の平均値を表す。単層の完全性は、ルシファーイエローの輸送によって決定した。

30

【0197】

ヒト肝ミクロソーム (HLM) における半減期

96 深型ウェルプレートの 100 mM のリン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4) 中で、試験化合物 (1 μ M) を、3.3 mM の $MgCl_2$ および 0.78 mg / mL の HLM (H101) と共に 37 でインキュベートした。反応混合物を非 P450 群および P450 群の 2 群に分割した。NADPH を P450 群の反応混合物にのみ加えた。0 分の時点で P450 群の反応混合物に NADPH を加えた時間を示す場合の、0、10、30、および 60 分の時点で、P450 群のサンプルの一定分量を収集した。非 P450 群サンプルの一定分量は、- 10 分および 65 分の時点で収集した。収集した各一定分量を、内標準を含有するアセトニトリル溶液で抽出した。沈殿したタンパク質を遠心機で遠沈した (2000 rpm、15 分)。上清中の化合物濃度を LC / MS / MS 系によって測定した。

40

【0198】

化合物 / 内標準対時間のピーク面積比の自然対数をプロットして、半減期の値を得た。点全体を通して最もよく一致する線の勾配が代謝速度 (k) となる。これを、次式を使用して半減期の値に変換した。

$$\text{半減期} = \ln 2 / k$$

【実施例】

50

【 0 1 9 9 】

本発明を以下の非限定的な実施例で例示するが、別段の記述がない限り、すべての試薬は市販されており、すべての操作は室温または周囲温度、すなわち約 18 ~ 25 の範囲で実施した。溶媒の蒸発は、減圧下でロータリーエバポレーターを使用し、約 60 までの浴温度で実施した。反応は薄層クロマトグラフィー (t l c) によってモニターしたが、反応時間は例示のために示すにすぎない。示した融点 (融点) は補正していない (多形が異なる融点をもたらす場合もある) 。単離されたすべての化合物の構造および純度は、以下の技術、すなわち、 t l c (M e r c k シリカゲル 60 F₂₅₄ プレコーティッド T L C プレート、または M e r c k N H₂ F_{254s} プレコーティッド H P T L C プレート) 、質量分析、核磁気共鳴 (N M R) 、赤外線吸収スペクトル (I R) 、または微量分析のうちの少なくとも 1 つによって確認した。収率は例示目的のために示すにすぎない。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、M e r c k シリカゲル 60 (230 ~ 400 メッシュ A S T M) または富士シリシア C h r o m a t o r e x (登録商標) D U 3050 (A m i n o T y p e 、 30 ~ 50 μ m) を使用して実施した。低分解能質量スペクトルデータ (E I) は、I n t e g r i t y (W a t e r s) 質量分析計または A u t o m a s s 120 (J E O L) 質量分析計によって得た。低分解能質量スペクトルデータ (E S I) は、Z M D 2 (W a t e r s) 質量分析計または Q u a t t r o I I (M i c r o m a s s) 質量分析計によって得た。N M R データは、別段の指摘がない限り重水素化されたクロロホルム (99 . 8 % D) またはジメチルスルホキシド (99 . 9 % D) を溶媒として使用し、テトラメチルシラン (T M S) を内標準とする百万分率 (p p m) で、270 M H z (J E O L J N M - L A 270 分光計) または 300 M H z (J E O L J N M - L A 300) で測定した。使用した従来の略語は、s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、m = 多重線、b r . = ブロードなどである。I R スペクトルは、S h i m a z u 赤外線分光計 (I R - 470) によって測定した。旋光は、J A S C O D I P - 370 D i g i t a l P o l a r i m e t e r (日本分光株式会社) を使用して測定した。化学記号は、その通常の意味を有し、b . p . (沸点) 、m . p . (融点) 、L (リットル) 、m L (ミリリットル) 、g (グラム) 、m g (ミリグラム) 、m o l (モル) 、m m o l (ミリモル) である。

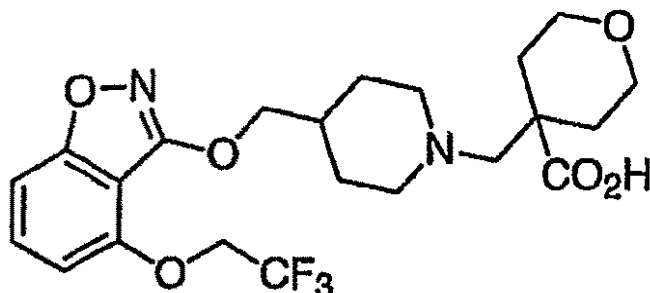
【 0 2 0 0 】

(実施例 1)

4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

【 0 2 0 1 】

【 化 1 4 】



ステップ 1 . 2 - ヒドロキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) 安息香酸メチル

5 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - 1 , 3 - ベンゾダイオキシ - 4 - オン (123 g 、 633 m m o l 、 S y n t h . C o m m u n . 1994 年、第 24 巻、1025 ページ) 、炭酸カリウム (262 g 、 1 . 9 m o l) 、およびトリフルオロメタンスル

ホン酸 2, 2, 2 - トリフルオロエチルエステル (95.8 mL、665 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (600 mL) に混ぜた混合物を、50 で 30 分間攪拌した。次いで、メタノール (300 mL) をその混合物に加え、その温度で 5 時間攪拌を続けた。室温に冷却した後、混合物を水 (500 mL) で希釈し、2 N 塩酸で中和した。生成物を酢酸エチル - ヘキサンの混合物 (5 : 1、500 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせて水 (500 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残りの固体をメタノール - 水から再結晶化して、125 g (79%) の所望の生成物を無色の結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 11.47 (1H, s)、7.36 (1H, t, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、6.72 (1H, dd, $J = 1.1, 8.4 \text{ Hz}$)、6.38 (1H, q, $J = 8.1 \text{ Hz}$)、4.36 (2H, q, $J = 8.0 \text{ Hz}$)、3.96 (3H, s)。
MS (ESI) m/z : 251 ($M+H$)⁺、249 ($M-H$)⁻。

【0202】

ステップ 2.4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - オール

硫酸ヒドロキシルアミン (120 g、732 mmol) の水 (360 mL) 溶液に、0 で炭酸カリウム (121 g、875 mmol) を加えた。30 分間攪拌した後、混合物に、亜硫酸ナトリウム (3.74 g、29.7 mmol) および 2 - ヒドロキシル - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) 安息香酸メチルのメタノール溶液 (360 mL のメタノール中 36.4 g、146 mmol、実施例 1、ステップ 1) を加えた。次いで、混合物を 50 に温め、30 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を部分的に濃縮して約 2/3 の体積とし、2 N 塩酸で酸性化した。生成物を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、所望の生成物を結晶固体として得た。粗生成物 (36.3 g) をそれ以上精製せずに次のステップに使用した。

【0203】

上述の粗生成物 (5.56 g、22.14 mmol) をテトラヒドロフラン (22.0 mL) に懸濁させ、50 で加熱した。懸濁液に 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (7.54 g、46.48 mmol) を 50 で加えた。加えた後、混合物を 50 で 14 時間攪拌し、混合物を室温に冷却した。混合物に 2 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% の炭酸カリウム水溶液 (100 mL × 5) で抽出した。水層を 2 N 塩酸で酸性化し、酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出した。抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、褐色の固体を得る。その残りの固体を酢酸エチル / ヘキサンから再結晶化して、3.21 g (61%) の表題化合物を無色の針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.53 (1H, t, $J = 8.5 \text{ Hz}$)、7.14 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$)、6.73 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$)、4.63 (2H, q, $J = 8.0 \text{ Hz}$)、3.83 (1H, br)。

MS (ESI) m/z : 234 ($M+H$)⁺、232 ($M-H$)⁻。

【0204】

ステップ 3. [メトキシ (テトラヒドロ - 4H - ピラン - 4 - イリデン) メトキシ] (トリメチル) シラン

ジイソプロピルアミン (5.2 mL、37 mmol) をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶かした攪拌溶液に、0 で n - ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M、21 mL、34 mmol) を滴下し、20 分間攪拌した。その混合物に、-40 でテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (4.5 g、31 mmol) と塩化トリメチルシリル (4.3 mL、34 mmol) の混合物を加え、次いでこの混合物に塩化トリメチルシリル (0.4 mL、0.3 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。揮発性の構成成分を蒸発によって除去し、残りの混合物をヘキサンで洗浄しながらセライトパッドで濾過した。濾液を蒸発にかけて、6.9 g (定量的) の表題化合物を透明な黄色の油

10

20

30

40

50

状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.64 - 3.59 (4H, m)、3.52 (3H, s)、2.24 (2H, t, $J = 5.6\text{ Hz}$)、2.15 (2H, t, $J = 5.4\text{ Hz}$)、0.22 (9H, s)。

【0205】

ステップ4. 4 - { [4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル

ピペリジン - 4 - イルメタノール (5.0 g、43.4 mmol)、塩化 *t* - ブチルジメチルシリル (7.2 g、47.8 mmol)、およびトリエチルアミン (7.3 mL、52.1 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に混ぜて攪拌した混合物に、0 で4 - ジメチルアミノピリジン (530 mg、4.3 mmol) を加えた。0 で2時間攪拌した後、混合物に50 mLの水を加えた。混合物をジクロロメタン (50 mL \times 3) で抽出し、抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、10.2 gの未精製の油状物を得た。その残りの油状物を86 mLのエタノールで溶解させ、溶液に炭酸カリウム (7.2 g、52.1 mmol) およびパラホルムアルデヒド (1.56 g、52.1 mmol) を加えた。室温で2日間攪拌した後、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、黄色の油状物を得た。その残りの油状物を45 mLのアセトニトリルで溶解させ、溶液に塩化マグネシウム (414 mg、4.3 mmol) を加えた。混合物に0 [メトキシ (テトラヒドロ - 4H - ピラン - 4 - イリデン) メトキシ] (トリメチル) シラン (11.3 g、52.1 mmol、実施例1、ステップ3) を加えた。0 で20時間攪拌した後、混合物に100 mLの2N塩酸を加えた。混合物を30分間攪拌し、ジエチルエーテル (100 mL \times 2) で洗浄した。水層をアンモニア水溶液で中和し、酢酸エチル (100 mL \times 2) で抽出した。抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色の油状物を得た。その残りの油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール/アンモニア水溶液 400 : 10 : 1) によって精製して、6.8 g (41%) の表題化合物を無色の蠟様固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.75 ~ 3.90 (2H, m)、3.71 (3H, s)、3.40 ~ 3.55 (4H, m)、2.73 (2H, m)、2.49 (2H, m)、2.10 ~ 2.25 (2H, m)、1.95 ~ 2.10 (2H, m)、1.50 ~ 1.70 (4H, m)、1.30 ~ 1.50 (2H, m)、1.10 ~ 1.30 (2H, m)。

$\text{MS} (\text{ESI}) m/z$: 272 ($M + H$)⁺。

【0206】

ステップ5. 4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル

4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - オール (230 mg、1 mmol、実施例1、ステップ2)、4 - { [4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (270 mg、1 mmol、実施例1、ステップ4)、およびシアノメチルトリブチルホスホラン (400 mg、1.5 mmol) をトルエン (1.0 mL) に混ぜた混合物を100 で16時間攪拌した。冷却した後、混合物を真空中で濃縮して、暗褐色の油状物を得た。その残りの油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2 : 1) によって精製して、250 mg (51%) の表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.44 (1H, dd, $J = 7.9, 8.4\text{ Hz}$)、7.12 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.61 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.49 (2H, q, $J = 8.1\text{ Hz}$)、4.24 (2H, d, $J = 6.4\text{ Hz}$)、3.88 ~ 3.78 (2H, m)、3.72 (3H, s)、3.54 ~ 3.41 (2H, m)、2.83 ~ 2.71 (2H, m)、2.52 (2H, s)、2.35 ~ 1.29 (11H, m)。

m)。

MS (ESI) m/z : 487 (M + H)⁺。

【0207】

ステップ6. 4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (89 mg, 0.18 mmol、実施例1、ステップ5) をテトラヒドロフラン (1 mL)、メタノール (1 mL)、および 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) に混ぜた混合物を 70 ° で 17 時間攪拌した。混合物を 2 N 塩酸 (1 mL) で中和し、生成した沈殿を濾過した。その沈殿をジエチルエーテルで摩砕して、50 mg (58 %) の表題化合物を白色固体として得た。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 7.59 (1H, dd, J = 8.1, 8.4 Hz)、7.25 (1H, d, J = 8.4 Hz)、6.94 (1H, d, J = 8.1 Hz)、4.93 (2H, q, J = 8.7 Hz)、4.19 (2H, d, J = 5.9 Hz)、3.75 ~ 3.62 (2H, m)、3.48 ~ 3.30 (2H, m)、2.90 ~ 2.74 (2H, m)、2.50 (2H, s)、2.29 ~ 2.13 (2H, m)、1.94 ~ 1.23 (9H, m)。

CO₂H によるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 473 (M + H)⁺、471 (M - H)⁻。

融点 : 171.7 °C。

IR (KBr) : 2950、1617、1527、1188、1113 cm⁻¹。

C₂₂H₂₇N₂O₆F₃ の解析的計算値 : C, 55.93、H, 5.76、N, 5.93。実測値 : C, 55.72、H, 5.78、N, 5.80。

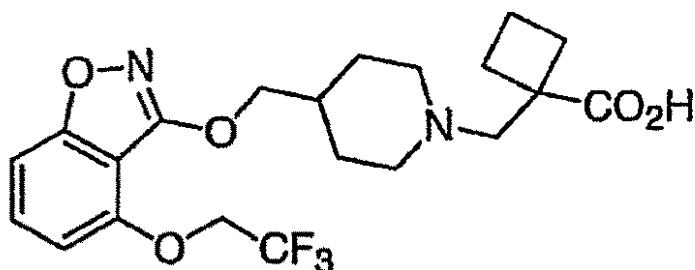
【0208】

(実施例2)

1 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - シクロブタンカルボン酸

【0209】

【化15】



ステップ1. 4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - オール (0.12 g, 0.50 mmol、実施例1、ステップ2)、4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (0.13 g, 0.60 mmol)、および (トリブチルホスホラニリデン) マロン酸ジメチル (0.32 g, 1.0 mmol、J. Org. Chem. 2003 年、第 68 巻、1597 ~ 1600 ページ) をトルエン (0.5 mL) に混ぜた混合物を 80 ° で 16 時間攪拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 4 : 1) によって精製して、0.14 g (65 %

）の表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.45 (1H, dd, $J = 7.9, 8.6 \text{ Hz}$)、7.12 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、6.60 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$)、4.48 (2H, q, $J = 7.9 \text{ Hz}$)、4.33 ~ 4.06 (4H, m)、2.85 ~ 2.68 (2H, m)、2.18 ~ 1.97 (1H, m)、1.89 ~ 1.77 (2H, m)、1.47 (9H, s)、1.44 ~ 1.22 (2H, m)。

MS (ESI) m/z : 331 ($\text{M} - \text{CO}_2\text{Bu}^t + \text{H}$) $^+$ 。

TLC Rf: 0.2 (酢酸エチル/ヘキサン 4:1)

【0210】

ステップ2. 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール

4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (3.0 g、6.96 mmol、実施例2、ステップ1) を10%のメタノール中塩化水素 (100 mL) に混ぜて攪拌した混合物に、周囲温度で塩酸 (3.0 mL) を加えた。室温で2時間攪拌した後、混合物を真空中で濃縮して、固体を得た。その残りの固体を水およびジクロロメタンで溶解させた。混合物に飽和アンモニア水溶液を加え、ジクロロメタン (100 mL \times 3) で抽出した。抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、2.31 g (定量的) の表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.44 (1H, t, $J = 8.5 \text{ Hz}$)、7.13 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$)、6.61 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$)、4.50 (2H, q, $J = 7.9 \text{ Hz}$)、4.26 (2H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$)、3.15 (2H, br)、2.67 (2H, m)、2.05 (1H, m) 1.73 ~ 1.93 (3H, m)、1.33 (2H, m)。

MS (ESI) m/z : 331 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0211】

ステップ3. 1 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - シクロブタンカルボン酸メチル

3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール (0.33 g、1.0 mmol、実施例2、ステップ2) および 1 - ホルミルシクロブタンカルボン酸メチル (0.17 g、1.2 mmol、*J. Org. Chem.* 1993年、第58巻、6843 ~ 6850ページ) をジクロロメタン (5 mL) に混ぜて攪拌した混合物に、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.42 g、2.0 mmol) を加えた。室温で16時間攪拌した後、混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加えた。混合物をジクロロメタン (30 mL \times 2) で抽出した。抽出物を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、0.46 g (定量的) の表題化合物を無色の油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.43 (1H, dd, $J = 7.9, 8.4 \text{ Hz}$)、7.12 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、6.61 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$)、4.49 (2H, q, $J = 8.1 \text{ Hz}$)、4.23 (2H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$)、3.88 ~ 3.78 (2H, m)、3.71 (3H, s)、2.89 ~ 2.77 (2H, m)、2.72 (2H, s)、2.51 ~ 1.69 (9H, m)、1.45 ~ 1.25 (2H, m)。

【0212】

ステップ4. 1 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - シクロブタンカルボン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル

}テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 1 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - シクロブタンカルボン酸メチル (0 . 4 6 g 、 1 . 0 m m o l 、 実施例 2 、 ステップ 3) を使用して、実施例 1 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 7 . 5 9 (1 H , d d , $J = 8 . 1 , 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 7 . 2 5 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 6 . 9 4 (1 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) 、 4 . 9 3 (2 H , q , $J = 8 . 7 \text{ Hz}$) 、 4 . 2 0 (2 H , d , $J = 6 . 3 \text{ Hz}$) 、 2 . 9 6 ~ 2 . 8 2 (2 H , m) 、 2 . 7 3 (2 H , s) 、 2 . 3 7 ~ 2 . 1 1 (4 H , m) 、 2 . 0 2 ~ 1 . 7 0 (7 H , m) 、 1 . 4 2 ~ 1 . 2 0 (2 H , m) 。

10

CO₂Hによるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 443 (M + H)⁺、441 (M - H)⁻。

融点 : 164 . 9 。

IR (KBr) : 3404、2951、1617、1534、1161、1117 cm^{-1} 。

C₂₁H₂₅N₂O₅F₃・H₂Oの解析的計算値 : C , 54 . 78、H , 5 . 91、N , 6 . 08。実測値 : C , 54 . 61、H , 5 . 90、N , 6 . 14。

【0213】

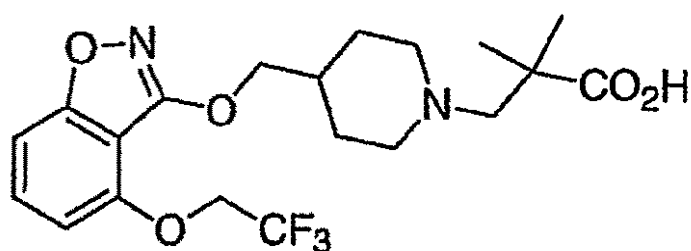
(実施例3)

2 , 2 - ジメチル - 3 - [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) - ピペリジン - 1 - イル] プロパン酸

20

【0214】

【化16】



30

ステップ1 . 2 , 2 - ジメチル - 3 - [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) - ピペリジン - 1 - イル] プロパン酸メチル

表題化合物は、1 - ホルミルシクロブタンカルボン酸メチルの代わりに 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキシプロパン酸メチル (0 . 1 6 g 、 1 . 2 m m o l 、 Tetrahedron Asymmetry 2003年、第14巻、3371 ~ 3378ページ) を使用して、実施例2のステップ3に記載の手順に従って調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 7 . 4 3 (1 H , d d , $J = 7 . 9 , 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 7 . 1 2 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 6 . 6 1 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) 、 4 . 4 9 (2 H , q , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) 、 4 . 2 4 (2 H , d , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$) 、 3 . 6 6 (3 H , s) 、 2 . 8 8 ~ 2 . 7 7 (2 H , m) 、 2 . 4 9 (2 H , s) 、 2 . 3 0 ~ 1 . 6 7 (5 H , m) 、 1 . 5 1 ~ 1 . 3 1 (2 H , m) 、 1 . 1 7 (6 H , s) 。

【0215】

ステップ2 . 2 , 2 - ジメチル - 3 - [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) - ピペリジン -

50

1 - イル] プロパン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 2 , 2 - ジメチル - 3 - [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) - ピペリジン - 1 - イル] プロパン酸メチル (0 . 4 0 g 、 1 . 0 m m o l 、 実施例 3 、 ステップ 1) を使用して、実施例 1 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (DMSO - d_6) : 7 . 5 9 (1 H , d d , $J = 8 . 1 , 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 7 . 2 5 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 6 . 9 4 (1 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) 、 4 . 9 3 (2 H , q , $J = 8 . 7 \text{ Hz}$) 、 4 . 2 0 (2 H , d , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$) 、 2 . 9 4 ~ 2 . 8 1 (2 H , m) 、 2 . 4 6 (2 H , s) 、 2 . 3 2 ~ 2 . 1 5 (2 H , m) 、 1 . 8 9 ~ 1 . 6 4 (3 H , m) 、 1 . 4 9 ~ 1 . 2 6 (2 H , m) 、 1 . 0 7 (6 H , s) 。

CO_2H によるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 431 ($M+H$) $^+$ 、 429 ($M-H$) $^-$ 。

融点 : 129 . 2 。

IR (KBr) : 3395、2961、1617、1534、1160、1116 cm^{-1} 。

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ の解析的計算値 : C , 53 . 57、H , 6 . 07、N , 6 . 25。実測値 : C , 53 . 66、H , 6 . 07、N , 6 . 33。

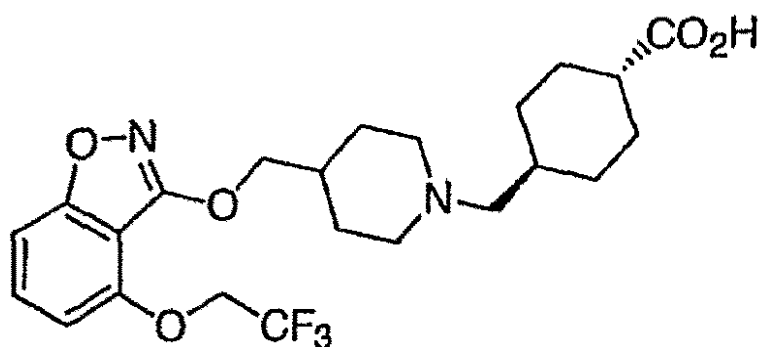
【0216】

(実施例 4)

トランス - 4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) - ピペリジン - 1 - イル] メチル } シクロヘキサンカルボン酸

【0217】

【化17】



ステップ 1 . トランス - 4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) - ピペリジン - 1 - イル] メチル } シクロヘキサンカルボン酸メチル

表題化合物は、1 - ホルミルシクロブタンカルボン酸メチルの代わりにトランス - 4 - ホルミルシクロヘキサンカルボン酸メチル (0 . 24 g 、 1 . 4 m m o l 、 J P 4 9 0 4 8 6 3 9) を使用して、実施例 2 のステップ 3 に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (CDCl_3) : 7 . 4 4 (1 H , d d , $J = 7 . 9 , 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 7 . 1 2 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 6 . 6 1 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) 、 4 . 4 9 (2 H , q , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) 、 4 . 2 6 (2 H , d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$) 、 3 . 6 6 (3 H , s) 、 3 . 0 2 ~ 2 . 8 4 (2 H , m) 、 2 . 3 6 ~ 1 . 3 3 (17 H , m) 、

1.11 ~ 1.82 (2H, m)。

【0218】

ステップ2. トランス-4-{[4-({[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)-ピペリジン-1-イル]メチル}シクロヘキサンカルボン酸

表題化合物は、4-{[4-({[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチルの代わりにトランス-4-{[4-({[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)-ピペリジン-1-イル]メチル}シクロヘキサンカルボン酸メチル(1.0 mmol、実施例4、ステップ1)を使用して、実施例1のステップ6に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 7.59 (1H, dd, $J = 8.1, 8.4\text{ Hz}$)、7.25 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.94 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$)、4.93 (2H, q, $J = 8.7\text{ Hz}$)、4.20 (2H, d, $J = 5.8\text{ Hz}$)、2.91 ~ 2.75 (2H, m)、2.17 ~ 1.99 (3H, m)、1.95 ~ 1.65 (9H, m)、1.56 ~ 1.16 (5H, m)、0.95 ~ 0.72 (2H, m)。

CO_2H によるシグナルは認めなかった。

MS (ESI) m/z : 471 ($M+H$) $^+$ 、469 ($M-H$) $^-$ 。

融点 : 158.0。

IR (KBr) : 3422、2934、1617、1534、1161、1114 cm^{-1} 。

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_3$ の解析的計算値 : C, 58.27、H, 6.25、N, 5.91。実測値 : C, 58.00、H, 6.21、N, 5.84。

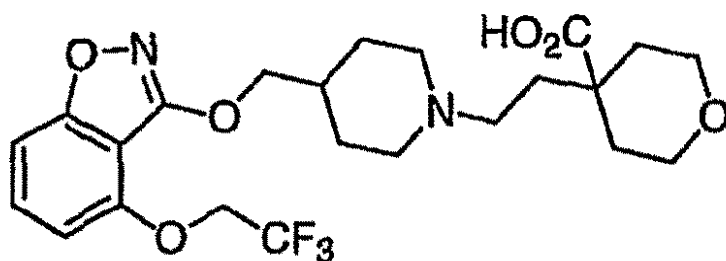
【0219】

(実施例5)

4-{2-[4-({[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]エチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸

【0220】

【化18】



ステップ1. 4-{2-[4-({[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]エチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチル

表題化合物は、1-ホルミルシクロブタンカルボン酸メチルの代わりに4-(2-オキソエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチル(0.29 g、1.6 mmol、WO2004/043958)を使用して、実施例2のステップ3に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.43 (1H, dd, $J = 7.9, 8.4\text{ Hz}$)、7.12 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.61 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.49 (2H, q, $J = 8.1\text{ Hz}$)、4.25 (2H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$)、3.92 ~

3.70 (5H, m)、3.55 ~ 3.38 (2H, m)、3.05 ~ 2.89 (2H, m)、2.38 ~ 1.34 (15H, m)。

【0221】

ステップ2. 4 - { 2 - [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] エチル } - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに4 - { 2 - [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] エチル } テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (1.0 mmol、実施例5、ステップ1) を使用して、実施例1のステップ6に記載の手順に従って調製した。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 7.59 (1H, dd, J = 8.1, 8.4 Hz)、7.25 (1H, d, J = 8.4 Hz)、6.94 (1H, d, J = 8.1 Hz)、4.93 (2H, q, J = 8.7 Hz)、4.20 (2H, d, J = 6.3 Hz)、3.78 ~ 3.60 (2H, m)、3.45 ~ 3.30 (2H, m)、3.00 ~ 2.86 (2H, m)、2.38 ~ 2.23 (2H, m)、2.08 ~ 1.60 (9H, m)、1.52 ~ 1.21 (4H, m)。

CO₂Hによるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 487 (M + H)⁺、485 (M - H)⁻。

融点 : 220.5 。

IR (KBr) : 3414、2934、1617、1560、1160、1118 cm⁻¹。

C₂₃H₂₉N₂O₆F₃の解析的計算値 : C, 56.78、H, 6.01、N, 5.76。実測値 : C, 56.64、H, 6.02、N, 5.69。

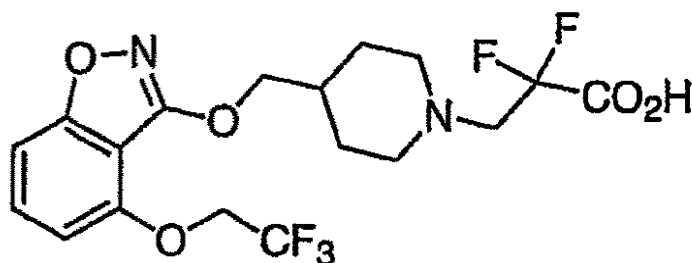
【0222】

(実施例6)

2, 2 - ジフルオロ - 3 - [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) - ピペリジン - 1 - イル] プロパン酸

【0223】

【化19】



ステップ1. 2, 2 - ジフルオロ - 3 - [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] プロパン酸エチル

3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール (0.51 g、1.5 mmol、実施例2、ステップ2) および 1H - ベンズトリアゾール - 1 - メタノール (0.22 g、1.5 mmol) を

エタノール（6 mL）に混ぜた混合物を50 で20分間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、固体を得た。その残りの固体をテトラヒドロフラン（2 mL）で溶解させ、この溶液を、亜鉛粉末（0.20 g、3.0 mmol）、塩化トリメチルシリル（0.19 mL、1.5 mmol）、およびプロモジフルオロ酢酸エチル（0.46 g、2.3 mmol）をテトラヒドロフラン（6 mL）に混ぜた混合物に室温に加えた。混合物を2時間還流させ、次いで室温に冷却した。混合物を濾過し、濾液を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（30 mL）で希釈した。混合物を酢酸エチル（50 mL × 2）で抽出し、ブラインで洗浄した。抽出物を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、油状物を得た。その残りの油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル4：1）によって精製して、0.34 g（49%）の表題化合物を無色の油状物として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.44 (1H, dd, $J = 7.9, 8.4 \text{ Hz}$)、7.12 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、6.61 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$)、4.48 (2H, q, $J = 7.9 \text{ Hz}$)、4.35 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$)、4.23 (2H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$)、3.08 ~ 2.92 (4H, m)、2.39 ~ 2.24 (2H, m)、2.00 ~ 1.74 (3H, m)、1.46 ~ 1.22 (5H, m)。

$\text{MS}(\text{ESI}) m/z$: 467 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0224】

ステップ2.2, 2-ジフルオロ-3-[4-({ [4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル] オキシ } メチル) ピペリジン-1-イル] プロパン酸

20

表題化合物は、4-{ [4-({ [4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル] オキシ } メチル) ピペリジン-1-イル] メチル } テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチルの代わりに2,2-ジフルオロ-3-[4-({ [4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル] オキシ } メチル) -ピペリジン-1-イル] プロパン酸エチル（0.43 g、0.92 mmol、実施例6、ステップ1）を使用して、実施例1のステップ6に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 7.60 (1H, dd, $J = 8.1, 8.4 \text{ Hz}$)、7.26 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、6.95 (1H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$)、4.95 (2H, q, $J = 8.7 \text{ Hz}$)、4.24 (2H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$)、3.46 ~ 3.19 (4H, m)、2.83 ~ 2.67 (2H, m)、2.09 ~ 1.79 (3H, m)、1.58 ~ 1.35 (2H, m)。

30

CO_2H によるシグナルは認められなかった。

$\text{MS}(\text{ESI}) m/z$: 439 ($\text{M} + \text{H}$)⁺、437 ($\text{M} - \text{H}$)⁻。

融点：227.1。

$\text{IR}(\text{KBr})$: 3414、2969、1669、1540、1189、1154 cm^{-1} 。

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_5$ の解析的計算値：C, 49.32、H, 4.37、N, 6.39、実測値：C, 48.93、H, 4.32、N, 6.23。

40

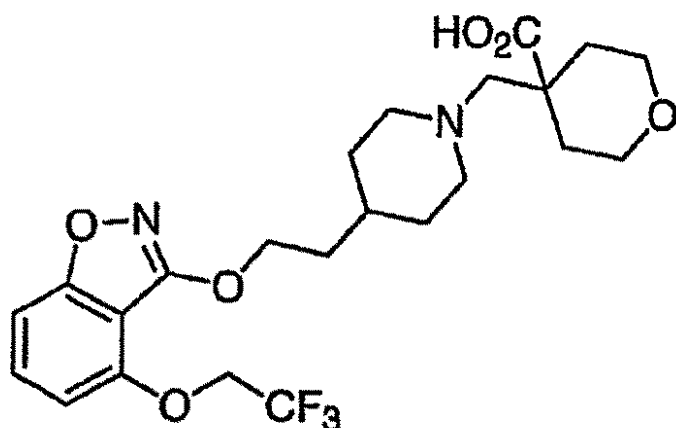
【0225】

(実施例7)

4-{ [4-(2-{ [4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル] オキシ } エチル) ピペリジン-1-イル] メチル } テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸

【0226】

【化 20】



10

ステップ 1 . 4 - (ベンジルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - オール
表題化合物は、2 - ヒドロキシル - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 安息
香酸メチルの代わりに 2 - (ベンジルオキシ) - 6 - ヒドロキシ安息香酸メチルを使用し
て、実施例 1 のステップ 2 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 12 . 19 (1 H , b r)、7 . 3 ~ 7 . 6 (6 H , m)、7 . 10 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$)、6 . 90 (1 H , t , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$)、5 . 28 (2 H , s)。

$\text{MS (ESI)} m/z$: 240 (M-H^+)。

【 0 2 2 7 】

ステップ 2 . 4 - (2 - { [4 - (ベンジルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } エチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

4 - (ベンジルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - オール (2 . 7 g、1
1 mmol、実施例 7、ステップ 1)、4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 -
カルボン酸 t - ブチル (3 . 1 g、14 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (4
. 3 g、17 mmol) をトルエン (11 mL) に混ぜた混合物に、0 でアゾジカルボ
ン酸ジイソプロピル (3 . 2 mL、17 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪
拌し、真空中で濃縮して、黄色の油状物を得た。その残りの油状物をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 4 : 1) によって精製して、3 . 8 g (76 %
) の表題化合物を無色の油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 55 ~ 7 . 30 (6 H , m)、7 . 02 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$)、6 . 68 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$)、5 . 21 (2 H , s)、4 . 47 (2 H , t , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$)、4 . 20 ~ 3 . 95 (2 H , m)、2 . 72 ~ 2 . 54 (2 H , m)、1 . 88 ~ 1 . 61 (5 H , m)、1 . 46 (9 H , s)、1 . 34 ~ 1 . 05 (2 H , m)。

【 0 2 2 8 】

ステップ 3 . 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (2 - ピペリジン - 4 - イルエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール

表題化合物は、4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベン
ズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル
の代わりに 4 - (2 - { [4 - (ベンジルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3
- イル] オキシ } エチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルを使用して、実施例 2
のステップ 2 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 55 ~ 7 . 30 (6 H , m)、7 . 02 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$)、6 . 68 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$)、5 . 20 (2 H , s)、4 . 47 (2 H , t , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$)、3 . 20 ~ 3 . 08 (2 H , m)、2 . 67

50

~ 2.52 (2H, m)、1.90 ~ 1.61 (5H, m)、1.43 ~ 1.22 (2H, m)。

NHによるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 353 (M + H)⁺。

【0229】

ステップ4. 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - { 2 - [1 - (エトキシメチル) ピペリジン - 4 - イル] エトキシ } - 1, 2 - ベンズイソキサゾール

4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (2 - ピペリジン - 4 - イルエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール (3.1 g、8.4 mmol、実施例7、ステップ3) および炭酸カリウム (1.2 g、8.4 mmol) をエタノール (16.0 mL) に混ぜて攪拌した混合物に、周囲温度でパラホルムアルデヒド (0.28 g、9.2 mmol) を加えた。室温で14時間攪拌した後、混合物を濾過した。濾液を真空中で濃縮して、3.4 g (定量的) の表題化合物を無色の油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.54 ~ 7.30 (6H, m)、7.02 (1H, d, J = 8.8 Hz)、6.67 (1H, d, J = 8.1 Hz)、5.22 (2H, s)、4.47 (2H, t, J = 5.9 Hz)、4.07 (2H, s)、3.50 (2H, q, J = 7.3 Hz)、2.95 ~ 2.83 (2H, m)、2.50 ~ 2.35 (2H, m)、1.96 ~ 1.48 (5H, m)、1.38 ~ 1.10 (5H, m)。

【0230】

ステップ5. 4 - { [4 - (2 - { [4 - (ベンジルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } エチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル

4 - (ベンジルオキシ) - 3 - { 2 - [1 - (エトキシメチル) ピペリジン - 4 - イル] エトキシ } - 1, 2 - ベンズイソキサゾール (3.4 g、8.4 mmol、実施例7、ステップ4) および塩化マグネシウム (40 mg、0.42 mmol) をアセトニトリル (16.0 mL) に混ぜた混合物に、周囲温度で [メトキシ (テトラヒドロ - 4H - ピラン - 4 - イリデン) メトキシ] (トリメチル) シラン (2.2 g、10.0 mmol、実施例1、ステップ3) を加えた。室温で3時間攪拌した後、混合物を真空中で濃縮して、油状物を得た。その残りの油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン 2 : 3) によって精製して、3.2 g (75%) の表題化合物を無色の油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.53 ~ 7.28 (6H, m)、7.02 (1H, d, J = 8.6 Hz)、6.67 (1H, d, J = 7.9 Hz)、5.22 (2H, s)、4.45 (2H, t, J = 6.6 Hz)、3.87 ~ 3.76 (2H, m)、3.70 (3H, s)、3.54 ~ 3.39 (2H, m)、2.73 ~ 2.63 (2H, m)、2.46 (2H, s)、2.20 ~ 1.97 (4H, m)、1.86 ~ 1.17 (9H, m)。

MS (ESI) m/z : 509 (M + H)⁺。

【0231】

ステップ6. 4 - [(4 - { 2 - [(4 - ヒドロキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] エチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル

4 - { [4 - (2 - { [4 - (ベンジルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } エチル) ピペリジン - 1 - イル] - メチル } テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (3.2 g、6.3 mmol、実施例7、ステップ5) および10% Pd - C (0.30 g) をテトラヒドロフラン (20 mL) およびメタノール (40 mL) に混ぜた混合物を水素雰囲気中にて室温で10分間攪拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮して、油状物を得た。その残りの油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 3 : 1 ~ 3 : 2) によって精製して、2.2 g (83%) の表題化合物を淡黄色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.39 (1H, t, $J = 7.9\text{ Hz}$)、6.96 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、6.65 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.50 (2H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$)、3.89 ~ 3.76 (2H, m)、3.72 (3H, s)、3.55 ~ 3.40 (2H, m)、2.78 ~ 2.65 (2H, m)、2.48 (2H, s)、2.27 ~ 1.97 (4H, m)、1.89 ~ 1.17 (9H, m)。

OHによるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 419 ($M+H$)⁺、417 ($M-H$)⁻。

【0232】

ステップ7. 4 - { [4 - (2 - { [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } エチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル

10

4 - [(4 - { 2 - [(4 - ヒドロキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] エチル } ピペリジン - 1 - イル) - メチル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (0.63 g、1.5 mmol、実施例7、ステップ6) および炭酸カリウムをN, N - ジメチルホルムアミド (3.0 mL) に混ぜて攪拌した混合物に、70 でトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2 - トリフルオロエチル (0.26 mL、1.8 mmol) を加えた。70 で3時間攪拌した後、混合物を室温に冷却した。この混合物を酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出し、水およびブラインで洗浄した。抽出物を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色の油状物を得た。その残りの油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 2 : 1) によって精製して、0.69 g (92%) の表題化合物を無色の粘稠性油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.44 (1H, dd, $J = 7.9, 8.6\text{ Hz}$)、7.12 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$)、6.61 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.57 ~ 4.40 (4H, m)、3.89 ~ 3.77 (2H, m)、3.71 (3H, s)、3.54 ~ 3.39 (2H, m)、2.77 ~ 2.65 (2H, m)、2.48 (2H, s)、2.26 ~ 1.99 (4H, m)、1.84 ~ 1.18 (9H, m)。

MS (ESI) m/z : 501 ($M+H$)⁺。

【0233】

ステップ8. 4 - { [4 - (2 - { [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } エチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

30

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに4 - { [4 - (2 - { [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } エチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (0.69 g、1.4 mmol、実施例7、ステップ7) を使用して、実施例1のステップ6に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 7.59 (1H, dd, $J = 7.9, 8.6\text{ Hz}$)、7.25 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$)、6.94 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$)、4.93 (2H, q, $J = 8.6\text{ Hz}$)、4.38 (2H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$)、3.75 ~ 3.61 (2H, m)、3.47 ~ 3.32 (2H, m)、2.86 ~ 2.73 (2H, m)、2.47 (2H, s)、2.23 ~ 2.07 (2H, m)、1.90 ~ 1.11 (11H, m)。

40

CO₂Hによるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 487 ($M+H$)⁺、485 ($M-H$)⁻。

融点: 176.6。

IR (KBr) : 2954、1617、1536、1262、1108 cm^{-1} 。

C₂₃H₂₉N₂O₆F₃の解析的計算値: C, 56.78、H, 6.01、N, 5.76。実測値: C, 56.69、H, 6.07、N, 5.83。

50

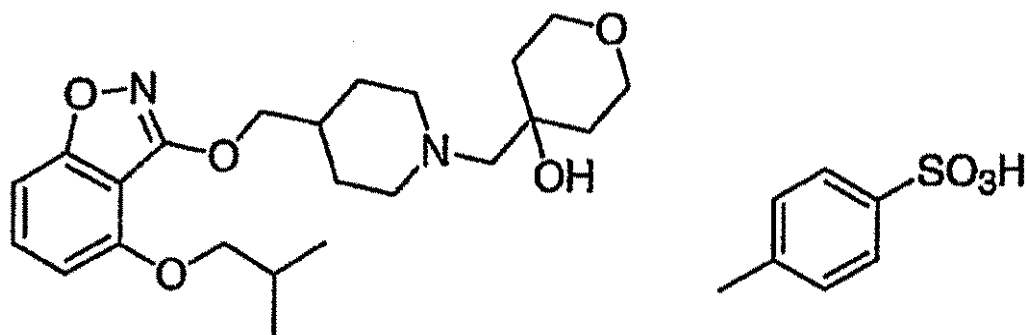
【 0 2 3 4 】

(実施例 8)

1 - [(4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 4 - { [(4 - イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } - ピペリジニウムおよびその p - トルエンスルホン酸塩

【 0 2 3 5 】

【 化 2 1 】



10

ステップ 1 . 2 - ヒドロキシ - 6 - イソブトキシ安息香酸メチル

5 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - 1 , 3 - ベンゾダイオキシ - 4 - オン (880 mg、4.53 mmol)、炭酸カリウム (1.89 g、13.7 mmol)、およびヨウ化イソブチル (0.52 mL、4.6 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (5 mL) に混ぜた封管中の混合物を 80 で攪拌した。8 時間攪拌した後、混合物に追加の試薬 (炭酸カリウム : 2.0 g、14 mmol、臭化イソブチル : 1.0 mL、9.2 mmol) を加え、混合物を 130 で 10 時間攪拌した。80 に冷却した後、混合物にメタノール (3 mL) を加え、混合物をさらに 15 時間攪拌した。次いで、混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、836 mg (82 %) の表題化合物を固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 11.50 (1 H , s)、7.30 (1 H , t , $J = 8.3 \text{ Hz}$)、6.57 (1 H , dd , $J = 8.3, 0.9 \text{ Hz}$)、6.38 (1 H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$)、3.94 (3 H , s)、3.76 (2 H , d , $J = 6.3 \text{ Hz}$)、2.12 (1 H , 九重線 , $J = 6.6 \text{ Hz}$)、1.06 (6 H , d , $J = 6.8 \text{ Hz}$)。

30

TLC (シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン 1 : 4) R_f : 0.67。

【 0 2 3 6 】

ステップ 2 . 4 - イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - オール

2 - ヒドロキシ - 6 - イソブトキシ安息香酸メチル (836 mg、3.73 mmol、実施例 8、ステップ 1) および塩酸ヒドロキシルアミン (412 mg、5.93 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に、室温で水酸化カリウム (1.03 g、18.4 mmol) を加えた。終夜攪拌した後、混合物に追加の試薬 (塩酸ヒドロキシルアミン : 506 mg、7.28 mmol、水酸化カリウム : 442 mg、7.88 mmol) を加え、2 日間攪拌を続けた。溶媒を蒸発させ、残りの固体を 2 N 塩酸で酸性化した。混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、850 mg の粗生成物を得、それを次のステップにそれ以上精製せずに使用した。

40

【 0 2 3 7 】

前述の粗生成物 (850 mg、3.77 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、テトラヒドロフラン (4 mL) 懸濁液としての 1 , 1' - カルボニルジイミダゾール (1.32 g、8.14 mmol) を 70 で加えた。5 時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却した。溶媒を蒸発させ、残りの固体を酢酸エチルに溶解させた。生成物を 5 % 炭酸カリウムおよび 5 % 炭酸水素ナトリウムの水溶液で 5 回抽出した。水溶液を合わ

50

せて2 N塩酸で酸性化し、混合物を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、および真空中で濃縮して、表題化合物(327 mg、42%)を淡黄色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.45 (1H, t, $J = 8.2 \text{ Hz}$)、6.96 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、6.61 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$)、3.91 (2H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$)、2.23 (1H, 九重線, $J = 6.6 \text{ Hz}$)、1.09 (6H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$)。

OHによるシグナルは認められなかった。

TL C (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン1:2) Rf: 0.36。

【0238】

ステップ3. 4 - { [(4 - イソブトキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

表題化合物は、4 - (ベンジルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - オールおよび4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに4 - イソブトキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - オール (実施例8、ステップ2) および4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルを使用して、実施例7のステップ2に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.39 (1H, t, $J = 8.2 \text{ Hz}$)、6.97 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、6.56 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$)、4.28 (2H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$)、4.17 (2H, br d, $J = 12.2 \text{ Hz}$)、3.85 (2H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$)、2.76 (2H, br t, $J = 12.4 \text{ Hz}$)、2.20 ~ 1.95 (2H, m)、1.85 (2H, br d, $J = 12.2 \text{ Hz}$)、1.47 (9H, s)、1.40 (2H, m)、1.07 (6H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$)。

TL C (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン1:2) Rf: 0.71。

【0239】

ステップ4. 塩化4 - { [(イソブトキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジニウム

4 - { [(4 - イソブトキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (98.2 mg、0.24 mmol、実施例1、ステップ3) を含むフラスコに、室温で塩化水素の4 N酢酸エチル溶液 (1 mL) を加えた。2時間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、残りの固体を酢酸エチルで洗浄して、表題化合物 (62.4 mg、75%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.40 (1H, t, $J = 8.2 \text{ Hz}$)、6.97 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、6.56 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$)、4.32 (2H, d, $J = 7.1 \text{ Hz}$)、3.85 (2H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$)、3.57 (2H, br d, $J = 12.7 \text{ Hz}$)、2.94 (2H, dt, $J = 12.5 \text{ Hz}$, 2.5 Hz)、2.35 ~ 2.05 (4H, m)、1.82 (2H, m)、1.06 (6H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$)。

NHおよびHClによるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z: 305 (M-Cl^+)。

IR (KBr) : 2963、1612、1533、1433、1369、1286、1096、1082、995 cm^{-1} 。

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.2 \text{ H}_2\text{O}$ の解析的計算値: C, 59.28、H, 7.43、N, 8.13。実測値: C, 59.14、H, 7.24、N, 7.98。

【0240】

ステップ5. 4 - [(4 - { [(4 - イソブトキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - オール

塩化4 - { [(イソブトキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジニウム (40.9 mg、0.120 mmol、実施例8、ステップ4)、

10

20

30

40

50

1, 6 - ジオキサスピロ [2 . 5] オクタン (30 . 4 mg、0 . 266 mmol、Phosphorus and Sulfur and Related Elements 1984 年、第 19 巻、113 ページ)、および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 10 mL、0 . 58 mmol) のエタノール (1 mL) 溶液を室温で終夜攪拌した。溶媒を蒸発させ、残りの油状物を NH ゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 4 : 1) によって精製して、34 . 0 mg (68 %) の表題化合物を無色の油状物として得た。

^1H - NMR (CDCl_3) : 7 . 39 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6 . 97 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6 . 56 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$)、4 . 27 (2H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$)、3 . 86 (2H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$)、3 . 82 ~ 3 . 72 (4H, m)、2 . 93 (2H, brd, $J = 11.4\text{ Hz}$)、2 . 42 (2H, td, $J = 11.5\text{ Hz}$, 1.5 Hz)、2 . 34 (2H, s)、2 . 15 (1H, 九重線, $J = 6.6\text{ Hz}$)、2 . 00 ~ 1 . 75 (3H, m)、1 . 65 ~ 1 . 40 (6H, m)、1 . 09 (6H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$)。

【 0241 】

ステップ 6 . 1 - [(4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 4 - { [(4 - イソブトキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] - メチル } ピペリジニウム p - トルエンスルホン酸

4 - [(4 - { [(4 - イソブトキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール (34 . 0 mg、0 . 0812 mmol、実施例 8、ステップ 5) を酢酸エチル (約 0 . 3 mL) に溶解させた。この溶液に、p - トルエンスルホン酸一水和物 (21 . 7 mg、0 . 11 mmol) の酢酸エチル (2 mL) 溶液を室温に加えた。30 分間攪拌した後、得られる白色の沈殿を濾過し、酢酸エチルで洗浄して、45 mg (93 %) の表題化合物を白色の粉状固体として得た。

CDCl_3 での ^1H - NMR では、二組のシグナルが約 3 : 1 の比で示された。

^1H - NMR (CDCl_3) : 10 . 0 (0 . 2 H, brs)、9 . 80 (0 . 7 H, brs)、7 . 76 (2H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$)、7 . 40 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、7 . 18 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6 . 98 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6 . 56 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$)、5 . 64 (1H, brs)、4 . 38 (0 . 5 H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$)、4 . 25 (1 . 5 H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$)、4 . 00 ~ 3 . 53 (8H, m)、3 . 32 (0 . 5 H, s)、3 . 03 (2H, s)、2 . 90 ~ 2 . 70 (1 . 5 H, m)、2 . 34 (3H, s)、2 . 30 ~ 1 . 55 (10H, m)、1 . 04 (6H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$)。

MS (ESI) m/z : 419 (M - TsO)⁺、171 (TsO)⁻。

融点 : 161 . 8 。

IR (KBr) : 3513、3028、2959、1614、1533、1435、1371、1285、1094、1037、1013、783 cm^{-1} 。

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ の解析的計算値 : C, 59 . 19、H, 7 . 29、N, 4 . 60。実測値 : C, 58 . 89、H, 7 . 23、N, 4 . 57。

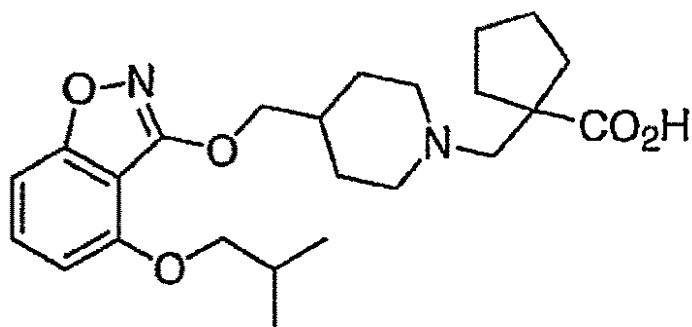
【 0242 】

(実施例 9)

1 - [(4 - { [(4 - イソブトキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] シクロペンタン - カルボン酸

【 0243 】

【化 2 2】



10

ステップ 1 . 2 - ヒドロキシ - 6 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] 安息香酸メチル

表題化合物は、トリフルオロメタンスルホン酸 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルの代わりに塩化 4 - メトキシベンジルを使用して、実施例 1 のステップ 1 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 11.48 (1 H , s)、7.39 (2 H , d , $J = 8.9 \text{ Hz}$)、7.33 (1 H , t , $J = 8.4 \text{ Hz}$)、6.93 (2 H , d , $J = 8.7 \text{ Hz}$)、6.61 (1 H , dd , $J = 8.4$, 1.0 Hz)、6.49 (1 H , d , $J = 8.2 \text{ Hz}$)、5.05 (2 H , s)、3.93 (3 H , s)、3.83 (3 H , s)

20

。 T L C (シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン 1 : 4) R f : 0.44。

【 0 2 4 4 】

ステップ 2 . 4 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - オール

表題化合物は、2 - ヒドロキシ - 6 - イソブトキシ安息香酸メチルの代わりに 2 - ヒドロキシ - 6 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] 安息香酸メチル (実施例 9、ステップ 1) を使用して、実施例 8 のステップ 2 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 7.48 (1 H , t , $J = 8.2 \text{ Hz}$)、7.43 (2 H , d , $J = 8.7 \text{ Hz}$)、7.06 (1 H , d , $J = 8.4 \text{ Hz}$)、6.97 (2 H , d , $J = 8.6 \text{ Hz}$)、6.85 (1 H , d , $J = 8.1 \text{ Hz}$)、5.18 (2 H , s)、3.76 (3 H , s)。

30

O H によるシグナルは認められなかった。

T L C (シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン 1 : 1) R f : 0.28。

【 0 2 4 5 】

ステップ 3 . 1 - { [4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } シクロペンタンカルボン酸メチル

表題化合物は、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾールおよび 1 - ホルミルシクロブタンカルボン酸メチルの代わりにピペリジン - 4 - イルメタノールおよび 1 - ホルミルシクロペンタンカルボン酸 (Synthesis、1997 年、第 32 巻) を使用して、実施例 2 のステップ 3 に記載の手順に従って調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.66 (3 H , s)、3.46 (2 H , d , $J = 6.4 \text{ Hz}$)、2.81 ~ 2.77 (2 H , m)、2.56 (2 H , s)、2.11 ~ 2.02 (4 H , m)、1.71 ~ 1.51 (8 H , m)、1.50 ~ 1.11 (3 H , m)

。 O H によるシグナルは認められなかった。

M S (E S I) m / z : 256 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【 0 2 4 6 】

ステップ 4 . 1 - ({ 4 - [({ 4 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 , 2 -

50

ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) - シクロペンタンカルボン酸メチル

4 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - オール (100 mg、0.369 mmol、実施例 9、ステップ 2) および 1 - { [4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } シクロペンタンカルボン酸メチル (141 mg、0.553 mmol、実施例 9、ステップ 3) のトルエン (2.5 mL) 溶液に、室温でシアノメチレントリブチルホスホラン (178 mg、0.737 mmol) を加えた。反応混合物を 100 で 20 時間加熱した。冷却した後、混合物を真空中で濃縮して、暗褐色の油状物を得た。その残りの油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 5 : 2 ~ 3 : 2) によって精製して、116 mg (62%) の表題化合物を白色固体として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.42 ~ 7.37 (3 H, m)、7.00 (1 H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、6.94 ~ 6.89 (2 H, m)、6.66 (1 H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$)、4.21 (2 H, d, $J = 7.0 \text{ Hz}$)、3.84 (3 H, s)、3.67 (3 H, s)、2.82 ~ 2.78 (2 H, m)、2.58 (2 H, s)、2.13 ~ 2.05 (4 H, m)、1.93 ~ 1.70 (4 H, m)、1.65 ~ 1.53 (7 H, m)、1.38 ~ 1.24 (2 H, m)。

TLC (シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン 1 : 3) Rf : 0.35。

【 0247 】

ステップ 5 . 1 - [(4 - { [(4 - ヒドロキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] シクロペンタン - カルボン酸メチル

20

表題化合物は、4 - { [4 - (2 - { [4 - (ベンジルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } エチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 1 - ({ 4 - [({ 4 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) シクロペンタンカルボン酸メチル (実施例 9、ステップ 4) を使用して、実施例 7 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.39 (1 H, dd, $J = 7.9, 8.4 \text{ Hz}$)、6.96 (1 H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、6.56 (1 H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$)、4.30 (2 H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$)、3.67 (3 H, s)、2.89 ~ 2.78 (2 H, m)、2.59 (2 H, s)、2.20 ~ 1.22 (15 H, m)。

30

OH によるシグナルは認められなかった。

【 0248 】

ステップ 6 . 1 - [(4 - { [(4 - イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] シクロペンタン - カルボン酸メチル

表題化合物は、4 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - オールおよび 1 - { [4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } シクロペンタンカルボン酸メチルの代わりに、1 - [(4 - { [(4 - ヒドロキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] シクロペンタンカルボン酸メチル (実施例 9、ステップ 5) およびイソブチルアルコールを使用して、実施例 9 のステップ 4 に記載の手順に従って調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.38 (1 H, dd, $J = 7.9, 8.4 \text{ Hz}$)、6.97 (1 H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、6.55 (1 H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$)、4.22 (2 H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$)、3.84 (2 H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$)、3.67 (3 H, s)、2.87 ~ 2.77 (2 H, m)、2.58 (2 H, s)、2.21 ~ 2.01 (5 H, m)、1.95 ~ 1.24 (11 H, m)、1.08 (6 H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$)。

MS (ESI) m / z : 445 (M + H)⁺。

50

【 0 2 4 9 】

ステップ 7 . 1 - [(4 - { [(4 - イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] シクロペンタンカルボン酸表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 1 - [(4 - { [(4 - イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] シクロペンタンカルボン酸メチル (実施例 9 、 ステップ 6) を使用して、実施例 1 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 7 . 5 1 (1 H , d d , $J = 8 . 1 , 8 . 4 \text{ Hz}$)、7 . 1 0 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$)、6 . 7 7 (1 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$)、4 . 2 0 (2 H , d , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$)、3 . 9 0 (2 H , d , $J = 6 . 1 \text{ Hz}$)、2 . 9 8 ~ 2 . 8 7 (2 H , m)、2 . 5 9 (s , 2 H)、2 . 2 7 ~ 1 . 2 0 (1 6 H , m)、1 . 0 3 (6 H , d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$)。

CO_2H によるシグナルは認められなかった。

$\text{MS (ESI)} m/z$: 4 3 1 ($\text{M} + \text{H}^+$)、4 2 9 ($\text{M} - \text{H}^-$)。

融点 : 1 5 6 . 3 .

IR (KBr) : 3 4 4 9、2 9 5 1、1 6 1 1、1 5 2 9、1 3 6 9 cm^{-1} 。

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ の解析的計算値 : C , 6 4 . 2 6、H , 8 . 0 9、N , 6 . 2 5。実測値 : C , 6 4 . 4 8、H , 8 . 3 1、N , 6 . 2 5。

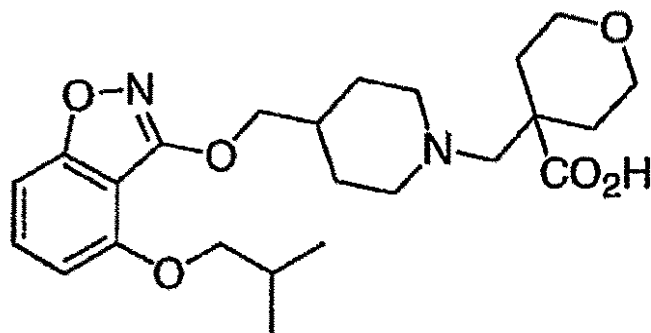
【 0 2 5 0 】

(実施例 1 0)

4 - [(4 - { [(4 - イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

【 0 2 5 1 】

【 化 2 3 】



ステップ 1 . 4 - イソブトキシ - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール

表題化合物は、4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* - ブチルの代わりに 4 - { [(4 - イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* - ブチル (実施例 8 、 ステップ 3) を使用して、実施例 2 のステップ 2 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 3 9 (1 H , d d , $J = 7 . 9 , 8 . 4 \text{ Hz}$)、6 . 9 7 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$)、6 . 5 6 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$)、4 . 2 5 (2 H , d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$)、3 . 8 6 (2 H , d , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$)、3 . 2 0 ~ 3 . 0 9 (2 H , m)、2 . 7 5 ~ 2 . 6 0 (2 H , m)、2 . 2 5 ~ 1 . 8 2 (4 H , m)、1 . 4 2 ~ 1 . 2 3 (2 H , m)、1 . 0 8 (6 H , d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$)。

NH によるシグナルは認められなかった。

【0252】

ステップ2. 3 - { [1 - (エトキシメチル) ピペリジン - 4 - イル] メトキシ } - 4 - イソプトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール

表題化合物は、4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (2 - ピペリジン - 4 - イルエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾールの代わりに4 - イソプトキシ - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール (実施例10、ステップ1) を使用して、実施例7のステップ4に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 7.38 (1H, dd, $J = 7.9, 8.6\text{ Hz}$)、6.97 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$)、6.55 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.25 (2H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$)、4.11 (2H, s)、3.85 (2H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$)、3.52 (2H, q, $J = 6.6\text{ Hz}$)、3.03 ~ 2.88 (2H, m)、2.60 ~ 2.41 (2H, m)、2.23 ~ 1.14 (9H, m)、1.08 (6H, d, $J = 7.3\text{ Hz}$)。

10

【0253】

ステップ3. 4 - [(4 - { [(4 - イソプトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル

表題化合物は、4 - (ベンジルオキシ) - 3 - { 2 - [1 - (エトキシメチル) ピペリジン - 4 - イル] エトキシ } - 1 , 2 - ベンズイソキサゾールの代わりに3 - { [1 - (エトキシメチル) ピペリジン - 4 - イル] メトキシ } - 4 - イソプトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール (実施例10、ステップ2) を使用して、実施例7のステップ5に記載の手順に従って調製した。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 7.38 (1H, dd, $J = 7.9, 8.6\text{ Hz}$)、6.97 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$)、6.55 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.22 (2H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$)、3.89 ~ 3.78 (4H, m)、3.72 (3H, s)、3.54 ~ 3.40 (2H, m)、2.82 ~ 2.70 (2H, m)、2.51 (2H, s)、2.30 ~ 2.00 (5H, m)、1.93 ~ 1.30 (7H, m)、1.08 (6H, d, $J = 7.3\text{ Hz}$)。

【0254】

ステップ4. 4 - [(4 - { [(4 - イソプトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸

30

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに4 - [(4 - { [(4 - イソプトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (実施例10、ステップ3) を使用して、実施例1のステップ6に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) : 7.51 (1H, dd, $J = 7.9, 8.6\text{ Hz}$)、7.10 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$)、6.77 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.18 (2H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$)、3.89 (2H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$)、3.76 ~ 3.74 (2H, m)、3.50 ~ 3.25 (2H, m)、2.89 ~ 2.77 (2H, m)、2.50 (2H, s)、2.28 ~ 1.29 (12H, m)、1.03 (6H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$)。

40

CO₂Hによるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 447 (M+H)⁺、445 (M-H)⁺。

融点 : 153.4。

IR (KBr) : 2951、1617、1526、1376 cm⁻¹。

C₂₄H₃₄N₂O₆の解析的計算値 : C, 64.55、H, 7.67、N, 6.27。実測値 : C, 64.50、H, 7.82、N, 6.16。

50

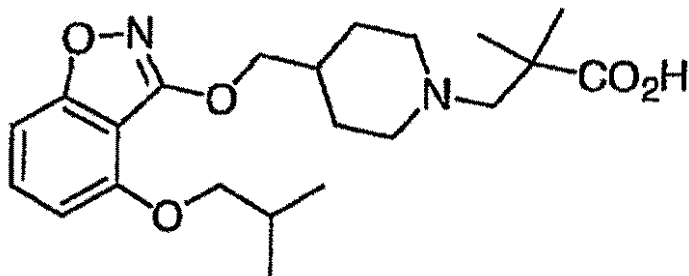
【 0 2 5 5 】

(実施例 1 1)

3 - (4 - { [(4 - イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸

【 0 2 5 6 】

【 化 2 4 】



10

ステップ 1 . 3 - (4 - { [(4 - イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸メチル
表題化合物は、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフル
オロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾールおよび 1 - ホルミルシクロブタンカルボ
ン酸メチルの代わりに、4 - イソブトキシ - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1
20 , 2 - ベンズイソキサゾール (実施例 1 0 、ステップ 1) および 2 , 2 - ジメチル - 3 -
オキソプロパン酸メチル (0 . 9 6 m g 、 0 . 7 4 m m o l 、 T e t r a h e d r o n
A s y m m e t r y 2 0 0 3 年、第 1 4 巻、3 3 7 1 ~ 3 3 7 8 ページ) を使用して、
実施例 2 のステップ 3 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 3 8 (1 H , d d , $J = 7 . 9 , 8 . 4 \text{ Hz}$) 、
6 . 9 7 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 6 . 5 5 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) 、 4 .
2 3 (2 H , d , $J = 6 . 2 \text{ Hz}$) 、 3 . 8 5 (2 H , d , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$) 、 3 . 6 6
(3 H , s) 、 2 . 8 6 ~ 2 . 7 6 (2 H , m) 、 2 . 4 9 (2 H , s) 、 2 . 2 8 ~ 2 .
0 8 (3 H , m) 、 1 . 9 4 ~ 1 . 6 8 (3 H , m) 、 1 . 5 2 ~ 1 . 3 3 (2 H , m) 、
1 . 1 7 (6 H , s) 、 1 . 0 8 (6 H , d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$) 。

30

$\text{MS (ESI)} m/z$: 4 1 9 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【 0 2 5 7 】

ステップ 2 . 3 - (4 - { [(4 - イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 ,
2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } - メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチ
ル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 3 - (4 - { [(4
- イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジ
ン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸メチル (実施例 1 1 、ステップ 1) を使用
して、実施例 1 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 7 . 5 1 (1 H , d d , $J = 8 . 1 , 8 . 4 \text{ Hz}$) 、
7 . 1 0 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 6 . 7 8 (1 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) 、
4 . 1 9 (2 H , d , $J = 5 . 4 \text{ Hz}$) 、 3 . 8 9 (2 H , d , $J = 6 . 1 \text{ Hz}$) 、 2 .
9 4 ~ 2 . 8 2 (2 H , m) 、 2 . 4 6 (2 H , s) 、 2 . 3 0 ~ 1 . 9 8 (3 H , m)
、 1 . 8 7 ~ 1 . 6 4 (3 H , m) 、 1 . 5 4 ~ 1 . 3 1 (2 H , m) 、 1 . 0 7 (6 H
、 s) 、 1 . 0 3 (6 H , d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$) 。

CO_2H によるシグナルは認められなかった。

$\text{MS (ESI)} m/z$: 4 0 5 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 、 4 0 3 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$ 。

融点 : 1 2 3 . 7 。

IR (KBr) : 3 4 1 4 、 2 9 6 6 、 1 6 1 2 、 1 5 3 5 、 1 3 5 0 cm^{-1} 。

50

$C_{22}H_{32}N_2O_5 \cdot 0.37H_2O$ の解析的計算値：C, 64.27、H, 8.03、N, 6.81。実測値：C, 64.65、H, 8.43、N, 6.68。

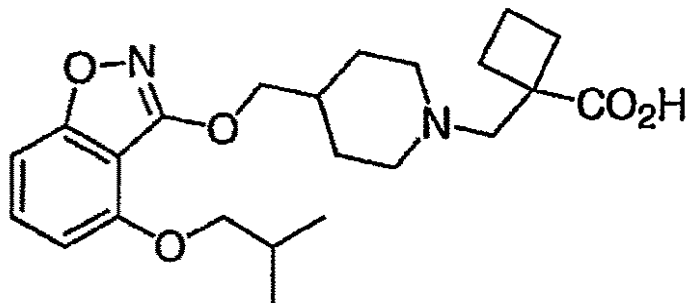
【0258】

(実施例12)

1 - [(4 - { [(4 - イソプトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] シクロブタンカルボン酸

【0259】

【化25】



10

ステップ1. 1 - [(4 - { [(4 - イソプトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] シクロブタンカルボン酸メチル

20

表題化合物は、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾールの代わりに4 - イソプトキシ - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール (実施例10、ステップ1) を使用して、実施例2のステップ3に記載の手順に従って調製した。

1H -NMR ($CDCl_3$) : 7.38 (1H , dd , $J = 7.9, 8.4$ Hz)、6.97 (1H , d , $J = 8.4$ Hz)、6.55 (1H , d , $J = 7.9$ Hz)、4.22 (2H , d , $J = 6.6$ Hz)、3.85 (2H , d , $J = 6.4$ Hz)、3.71 (3H , s)、2.86 ~ 2.75 (2H , m)、2.71 (2H , s)、2.50 ~ 2.36 (2H , m)、2.23 ~ 1.70 (10H , m)、1.46 ~ 1.25 (2H , m)、1.07 (6H , d , $J = 6.8$ Hz)。

30

MS (ESI) m/z : 431 ($M+H$)⁺。

【0260】

ステップ2. 1 - [(4 - { [(4 - イソプトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] シクロブタンカルボン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに1 - [(4 - { [(4 - イソプトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] シクロブタン - カルボン酸メチル (実施例12、ステップ1) を使用して、実施例1のステップ6に記載の手順に従って調製した。

40

1H -NMR ($DMSO-d_6$) : 7.51 (1H , dd , $J = 8.1, 8.4$ Hz)、7.10 (1H , d , $J = 8.4$ Hz)、6.78 (1H , d , $J = 8.1$ Hz)、4.19 (2H , d , $J = 5.9$ Hz)、3.89 (2H , d , $J = 6.1$ Hz)、2.96 ~ 2.83 (2H , m)、2.73 (2H , s)、2.36 ~ 1.70 (12H , m)、1.47 ~ 1.26 (2H , m)、1.02 (6H , d , $J = 6.8$ Hz)。

CO_2H によるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 417 ($M+H$)⁺、415 ($M-H$)⁻。

融点 : 168.8 。

IR (KBr) : 3423、2938、1603、1530、1341 cm^{-1} 。

50

$C_{23}H_{32}N_2O_5 \cdot 1.1H_2O$ の解析的計算値：C，63.31、H，7.90、N，6.42。実測値：C，63.49、H，8.30、N，6.35。

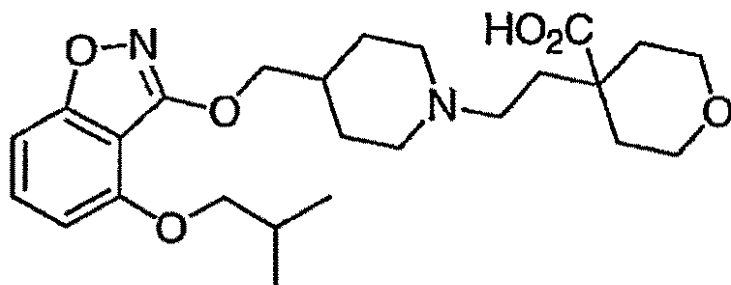
【0261】

(実施例13)

4-[2-(4-{[(4-イソブトキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)エチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸

【0262】

【化26】



10

ステップ1. 4-[2-(4-{[(4-イソブトキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)エチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチル

20

表題化合物は、3-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾールおよび1-ホルミルシクロペンタンカルボン酸メチルの代わりに、4-イソブトキシ-3-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール(実施例10、ステップ1)および4-(2-オキソエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチル(WO2004/043958)を使用して、実施例2のステップ3に記載の手順に従って調製した。

1H -NMR($CDCl_3$) : 7.38(1H, dd, $J = 8.1, 8.4$ Hz)、6.97(1H, d, $J = 8.4$ Hz)、6.55(1H, d, $J = 7.9$ Hz)、4.23(2H, d, $J = 6.6$ Hz)、3.90~3.76(4H, m)、3.72(3H, s)、3.52~3.38(2H, m)、2.99~2.86(2H, m)、2.33~1.22(16H, m) 1.07(6H, d, $J = 6.8$ Hz)。

30

MS(ESI)m/z : 475($M+H$)⁺。

【0263】

ステップ2. 4-[2-(4-{[(4-イソブトキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)エチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸

表題化合物は、4-{[4-(4-{[(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチルの代わりに4-[2-(4-{[(4-イソブトキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)エチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチル(実施例13、ステップ1)を使用して、実施例1のステップ6に記載の手順に従って調製した。

40

1H -NMR($DMSO-d_6$) : 7.51(1H, dd, $J = 8.1, 8.2$ Hz)、7.10(1H, d, $J = 8.2$ Hz)、6.77(1H, d, $J = 8.1$ Hz)、4.18(2H, d, $J = 6.1$ Hz)、3.90(2H, d, $J = 6.1$ Hz)、3.76~3.61(2H, m)、3.45~3.29(2H, m)、3.00~2.85(2H, m)、2.38~2.23(2H, m)、2.14~1.61(10H, m)、1

50

・ 5.0 ~ 1.23 (4H, m)、1.03 (6H, d, J = 6.8 Hz)。

CO₂Hによるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 461 (M+H)⁺、459 (M-H)⁻。

融点 : 213.8。

IR (KBr) : 3431、2930、1611、1529、1433、1287 cm⁻¹。

C₂₅H₃₆N₂O₆ 解析的計算値 : C, 65.20、H, 7.88、N, 6.08。
実測値 : C, 64.82、H, 7.81、N, 6.01。

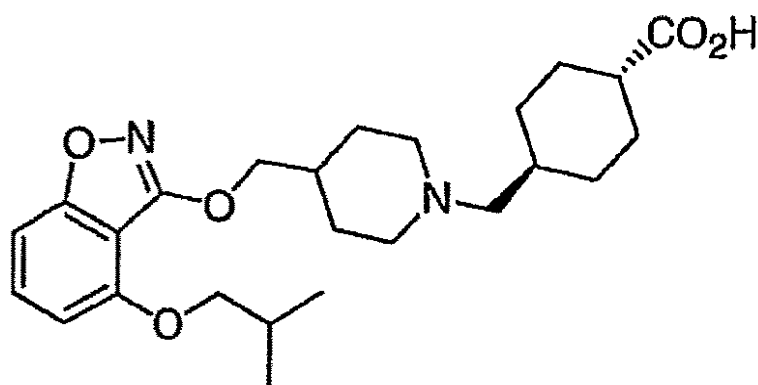
【0264】

(実施例14)

トランス-4-[(4-{ (4-イソブトキシ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) オキシ } メチル) ピペリジン-1-イル) メチル] シクロヘキサン-カルボン酸

【0265】

【化27】



ステップ1. トランス-4-[(4-{ (4-イソブトキシ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) オキシ } メチル) ピペリジン-1-イル) メチル] -シクロヘキサンカルボン酸メチル

表題化合物は、3-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾールおよび1-ホルミルシクロペンタンカルボン酸メチルの代わりに、4-イソブトキシ-3-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール(実施例10、ステップ1)およびトランス-4-ホルミルシクロヘキサンカルボン酸メチル(JP49048639)を使用して、実施例2のステップ3に記載の手順に従って調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.38 (1H, t, J = 7.9 Hz)、6.97 (1H, d, J = 7.9 Hz)、6.55 (1H, d, J = 7.9 Hz)、4.25 (2H, d, J = 5.9 Hz)、3.85 (2H, d, J = 5.9 Hz)、3.67 (3H, s)、2.95 ~ 2.81 (2H, m)、2.33 ~ 1.77 (13H, m)、1.57 ~ 1.32 (5H, m)、1.08 (6H, d, J = 6.6 Hz)、1.03 ~ 0.80 (2H, m)。

【0266】

ステップ2. トランス-4-[(4-{ (4-イソブトキシ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) オキシ } メチル) ピペリジン-1-イル) メチル] シクロヘキサンカルボン酸

表題化合物は、4-{ [4-({ [4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル] オキシ } メチル) ピペリジン-1-イル] メチル } テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチルの代わりにトランス-4-[(4-{ (4-イソブトキシ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) オキシ } メチル) ピペリジン-1-イル) メチル] -シクロヘキサンカルボン酸メチル(実施例14、ス

10

20

30

40

50

テップ 1) を使用して、実施例 1 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 7.51 (1H, dd, $J = 7.9, 8.6 \text{ Hz}$)、7.10 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、6.77 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$)、4.19 (2H, d, $J = 5.3 \text{ Hz}$)、3.89 (2H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$)、2.91 ~ 2.78 (2H, m)、2.20 ~ 1.65 (13H, m)、1.55 ~ 1.17 (5H, m)、1.03 (6H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$)、0.96 ~ 0.74 (2H, m)。

CO_2H によるシグナルは認められなかった。

$\text{MS (ESI)} m/z$: 445 ($\text{M} + \text{H}$)⁺、443 ($\text{M} - \text{H}$)⁻。

融点 : 103.3。

IR (KBr) : 3368、2928、1613、1531、1375 cm^{-1} 。

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ の解析的計算値 : C, 61.33、H, 8.44、N, 5.72。実測値 : C, 61.72、H, 8.18、N, 5.68。

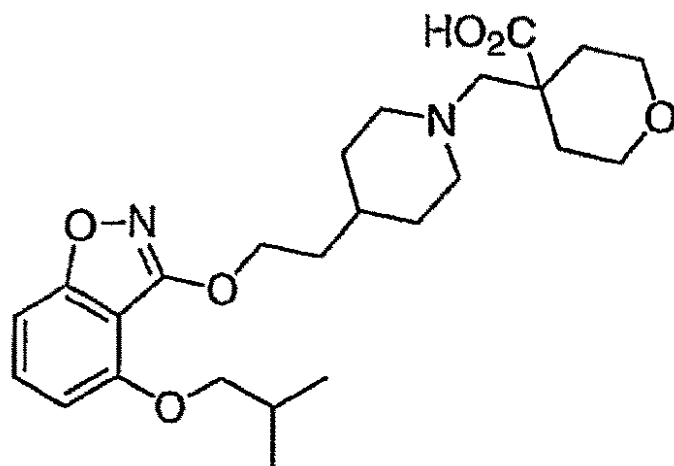
【0267】

(実施例 15)

4 - [(4 - { 2 - [(4 - イソブトキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] エチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸

【0268】

【化28】



ステップ 1 . 4 - [(4 - { 2 - [(4 - イソブトキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] エチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル

表題化合物は、トリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2 - トリフルオロエチルの代わりに臭化イソブチルを使用して、実施例 7 のステップ 7 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.39 (1H, dd, $J = 8.6, 7.9 \text{ Hz}$)、6.97 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、6.56 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$)、4.42 (2H, t, $J = 5.9 \text{ Hz}$)、3.89 ~ 3.77 (4H, m)、3.71 (3H, s)、3.53 ~ 3.39 (2H, m)、2.76 ~ 2.65 (2H, m)、2.48 (2H, s)、2.23 ~ 1.99 (5H, m)、1.83 ~ 1.44 (7H, m)、1.36 ~ 1.17 (2H, m)、1.08 (6H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$)。

$\text{MS (ESI)} m/z$: 475 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0269】

ステップ 2 . 4 - [(4 - { 2 - [(4 - イソブトキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] エチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2H -

ピラン - 4 - カルボン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 4 - [(4 - { 2 - [(4 - イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] エチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (実施例 15、ステップ 1) を使用して、実施例 1 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (DMSO - d_6) : 7 . 51 (1 H , d d , J = 7 . 9 , 8 . 6 Hz)、7 . 10 (1 H , d , J = 8 . 6 Hz)、6 . 77 (1 H , d , J = 7 . 9 Hz)、4 . 36 (2 H , t , J = 5 . 9 Hz)、3 . 90 (2 H , d , J = 6 . 6 Hz)、3 . 74 ~ 3 . 61 (2 H , m)、3 . 48 ~ 3 . 31 (2 H , m)、2 . 86 ~ 2 . 72 (2 H , m)、2 . 47 (2 H , s)、2 . 22 ~ 1 . 10 (14 H , m)、1 . 03 (6 H , d , J = 6 . 6 Hz)。

10

CO_2H によるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 461 ($M+H$)⁺、459 ($M-H$)⁻。

融点 : 117 . 8 。

IR (KBr) : 3431、2912、1612、1534、1433、1355 cm^{-1} 。

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ の解析的計算値 : C , 65 . 20、H , 7 . 88、N , 6 . 08
。実測値 : C , 65 . 19、H , 7 . 83、N , 6 . 02。

20

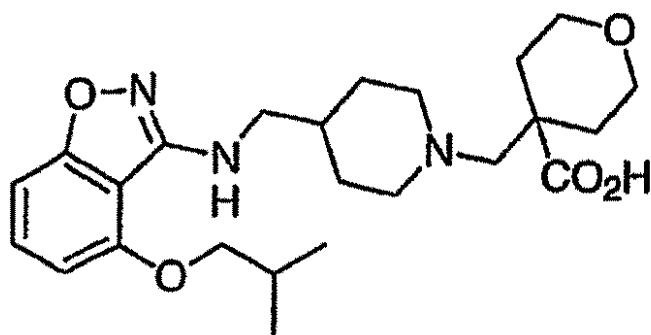
【 0270 】

(実施例 16)

4 - [(4 - { [(4 - イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) アミノ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

【 0271 】

【 化 29 】



30

ステップ 1 . 1 - フルオロ - 3 - イソブトキシベンゼン

40

表題化合物は、4 - [(4 - { 2 - [(4 - ヒドロキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] エチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルおよびトリフルオロメタンスルホン酸 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルの代わりに 3 - フルオロフェノールおよび臭化イソブチルを使用して、実施例 7 のステップ 7 に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (CDCl_3) : 7 . 25 ~ 7 . 15 (1 H , m)、6 . 71 ~ 6 . 57 (3 H , m)、3 . 70 (2 H , d , J = 6 . 6 Hz)、2 . 15 ~ 2 . 00 (1 H , m)、1 . 02 (6 H , d , J = 6 . 8 Hz)。

融点 : 80 ~ 85 / 15 mmHg

【 0272 】

50

ステップ 2 . 2 - フルオロ - 6 - イソプトキシベンズアルデヒド

1 - フルオロ - 3 - イソプトキシベンゼン (1 . 7 g、10 mmol、実施例 16、ステップ 1) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に、窒素雰囲気中にて - 78 °C で s - BuLi (シクロヘキサン中 0 . 99 M、12 mL、12 mmol) を滴下し、混合物を 1 時間攪拌した。混合物に N , N - ジメチルホルムアミド (1 . 2 mL、15 mmol) を加え、混合物を - 20 °C に温めた。 - 20 °C で 1 時間攪拌した後、混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で失活させた。混合物を酢酸エチル (60 mL) で抽出し、水 (30 mL) で洗浄した。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、油状物を得た。その残りの油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 30 : 1) によって精製して、1 . 2 g (61 %) の表題化合物を無色の油状物として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 10 . 50 (1 H , s)、7 . 52 ~ 7 . 40 (1 H , m)、6 . 79 ~ 6 . 66 (2 H , m)、3 . 84 (2 H , d , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$)、2 . 25 ~ 2 . 08 (1 H , m)、1 . 06 (6 H , d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$)。

【 0273 】

ステップ 3 . 2 - フルオロ - 6 - イソプトキシベンズアルデヒドオキシム

2 - フルオロ - 6 - イソプトキシベンズアルデヒド (1 . 2 g、6 . 1 mmol、実施例 16、ステップ 2) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (0 . 47 g、6 . 7 mmol) をエタノール (24 mL) および水 (48 mL) に混ぜた混合物に、0 °C で 50 % の水酸化ナトリウム水溶液 (1 . 2 mL、15 . 0 mmol) を加えた。混合物を室温に温め、3 時間攪拌した。混合物を 2 N 塩酸で中和し、ジクロロメタン (100 mL \times 2) で抽出した。抽出物を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、固体を得た。その残りの固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1 ~ 6 : 1) によって精製して、0 . 99 g (77 %) の表題化合物を白色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 11 . 45 (1 H , s)、8 . 21 (1 H , s)、7 . 41 ~ 7 . 29 (1 H , m)、6 . 95 ~ 6 . 80 (2 H , m)、3 . 83 (2 H , d , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$)、2 . 15 ~ 1 . 95 (1 H , m)、0 . 99 (6 H , d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$)。

【 0274 】

ステップ 4 . 塩化 2 - フルオロ - N - ヒドロキシ - 6 - イソプトキシベンゼンカルボキシイミドイル

30

2 - フルオロ - 6 - イソプトキシベンズアルデヒドオキシム (0 . 99 g、6 . 1 mmol、実施例 16、ステップ 3) の N , N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、0 °C で N - クロロスクシンイミド (0 . 63 g、4 . 7 mmol) を加えた。混合物を 50 °C で 1 時間加熱し、室温に冷却した。混合物を酢酸エチル (30 mL) およびヘキサン (30 mL) で希釈した。有機層を水 (30 mL \times 2) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、油状物を得た。その残りの油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1 ~ 4 : 1) によって精製して、1 . 04 g (90 %) の表題化合物を淡黄色の油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8 . 13 ~ 8 . 04 (1 H , m)、7 . 43 ~ 7 . 28 (1 H , m)、6 . 81 ~ 6 . 63 (2 H , m)、3 . 86 ~ 3 . 73 (2 H , m)、2 . 25 ~ 2 . 02 (1 H , m)、1 . 12 ~ 0 . 97 (6 H , m)。

40

【 0275 】

ステップ 5 . { [1 - (エトキシメチル) ピペリジン - 4 - イル] メチル } カルバミン酸 t - ブチル

表題化合物は、4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (2 - ピペリジン - 4 - イルエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾールの代わりに (ピペリジン - 4 - イルメチル) カルバミン酸 t - ブチルを使用して、実施例 7 のステップ 4 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 4 . 60 (1 H , br s)、4 . 07 (2 H , s)、3 . 49 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$)、3 . 08 ~ 2 . 83 (4 H , m)、2 . 50 ~

50

2.36 (2H, m)、1.75 ~ 1.60 (2H, m)、1.44 (9H, s)、1.52 ~ 1.35 (1H, m)、1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz)、1.31 ~ 1.12 (2H, m)。

【0276】

ステップ6. 4 - [(4 - { [(t - ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル

表題化合物は、4 - (ベンジルオキシ) - 3 - { 2 - [1 - (エトキシメチル) ピペリジン - 4 - イル] エトキシ } - 1, 2 - ベンズイソキサゾールの代わりに { [1 - (エトキシメチル) ピペリジン - 4 - イル] メチル } カルバミン酸 t - ブチル (実施例16、ステップ5) を使用して、実施例7のステップ5に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 4.57 (1H, br s)、3.84 ~ 3.78 (2H, m)、3.70 (3H, s)、3.49 ~ 3.41 (2H, m)、2.99 ~ 2.95 (2H, m)、2.73 ~ 2.68 (2H, m)、2.47 (2H, s)、2.19 ~ 2.11 (2H, m)、2.06 ~ 2.01 (2H, m)、1.61 ~ 1.51 (5H, m)、1.44 (9H, s)、1.24 ~ 1.11 (2H, m)。

MS (ESI) m/z : 371 (M+H)⁺。

【0277】

ステップ7. 4 - { [4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル

表題化合物は、4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに 4 - [(4 - { [(t - ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (実施例16、ステップ6) を使用して、実施例2のステップ2に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 3.88 ~ 3.75 (2H, m)、3.71 (3H, s)、3.54 ~ 3.88 (2H, m)、2.78 ~ 2.65 (2H, m)、2.57 ~ 2.45 (2H, m)、2.24 ~ 1.98 (4H, m)、1.66 ~ 1.07 (9H, m)。

NH₂ によるシグナルは認められなかった。

【0278】

ステップ8. 4 - { [4 - ({ [(2 - フルオロ - 6 - イソブトキシフェニル) (ヒドロキシイミノ) メチル] アミノ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] - メチル } テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル

4 - { [4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (1.3 g、4.8 mmol、実施例16、ステップ7) およびトリエチルアミン (0.67 mL、4.8 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に、室温で塩化2 - フルオロ - N - ヒドロキシ - 6 - イソブトキシベンゼンカルボキシイミジル (0.77 g、3.1 mmol、実施例16、ステップ4) を加えた。1.5時間攪拌した後、混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を加えた。混合物をジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出した。抽出物を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、油状物を得た。その残りの油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン / 酢酸エチル 3 : 2 ~ 1 : 4) によって精製して、0.84 g (57%) の表題化合物を無色の粘稠性油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 7.37 ~ 7.23 (1H, m)、6.78 ~ 6.62 (2H, m)、5.43 ~ 5.28 (1H, m)、3.87 ~ 3.70 (4H, m)、3.68 (3H, s)、3.51 ~ 3.37 (2H, m)、2.77 ~ 2.58 (4H, m)、2.45 (2H, s)、2.18 ~ 1.94 (6H, m)、1.62 ~ 0.90 (12H, m)。

OH によるシグナルは認められなかった。

【0279】

ステップ9. 4 - [(4 - { [(4 - イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) アミノ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル

4 - { [4 - ({ [(2 - フルオロ - 6 - イソブトキシフェニル) (ヒドロキシイミノ) メチル] アミノ } メチル) - ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (0 . 8 4 g 、 1 . 8 m m o l 、 実施例 1 6 、 ステップ 8) の N - メチルピロリドン (9 . 0 m L) 溶液に、室温でカリウム t - ブトキシド (0 . 2 2 g 、 2 . 0 m m o l) を加えた。混合物を 1 0 0 で 5 時間加熱し、室温に冷却した。混合物を水 (5 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (5 0 m L × 2) で抽出し、水 (5 0 m L) で洗浄した。抽出物を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、油状物を得た。その残りの油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 ~ 1 : 2) によって精製して、0 . 3 0 g (3 6 %) の表題化合物を無色の粘稠性油状物として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 3 3 (1 H , d d , $J = 7 . 9 , 8 . 6 \text{ Hz}$) 、 6 . 9 4 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) 、 6 . 5 0 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) 、 5 . 1 1 ~ 4 . 9 9 (1 H , m) 、 3 . 9 7 ~ 3 . 6 5 (7 H , m) 、 3 . 5 6 ~ 3 . 3 8 (2 H , m) 、 3 . 3 3 ~ 3 . 1 9 (2 H , m) 、 2 . 8 3 ~ 2 . 6 5 (2 H , m) 、 2 . 4 9 (2 H , s) 、 2 . 3 1 ~ 0 . 9 5 (1 8 H , m) 。

【 0 2 8 0 】

ステップ10. 4 - [(4 - { [(4 - イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) アミノ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

20

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 4 - [(4 - { [(4 - イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) アミノ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (実施例 1 6 、 ステップ 9) を使用して、実施例 1 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 7 . 4 2 (1 H , t , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$) 、 6 . 9 9 (1 H , d , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$) 、 6 . 7 2 (1 H , d , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$) 、 5 . 4 6 (1 H , t , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$) 、 3 . 9 3 (2 H , d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$) 、 3 . 7 4 ~ 3 . 6 2 (2 H , m) 、 3 . 4 7 ~ 3 . 3 0 (2 H , m) 、 3 . 1 9 ~ 3 . 1 0 (2 H , m) 、 2 . 8 6 ~ 2 . 7 4 (2 H , m) 、 2 . 5 0 (2 H , s) 、 2 . 2 7 ~ 2 . 0 6 (3 H , m) 、 1 . 9 3 ~ 1 . 1 0 (9 H , m) 、 1 . 0 1 (6 H , d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$) 。

30

CO_2H によるシグナルは認められなかった。

$\text{MS}(\text{ESI}) m/z$: 4 4 6 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 、 4 4 4 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$ 。

融点 : 1 7 8 . 2 。

$\text{IR}(\text{KBr})$: 3 4 2 1 、 2 9 5 1 、 1 6 0 3 、 1 0 9 1 cm^{-1} 。

$\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ の解析的計算値 : C , 6 4 . 1 8 、 H , 7 . 9 4 、 N , 9 . 3 6 。 実測値 : C , 6 4 . 2 8 、 H , 7 . 8 8 、 N , 9 . 3 6 。

40

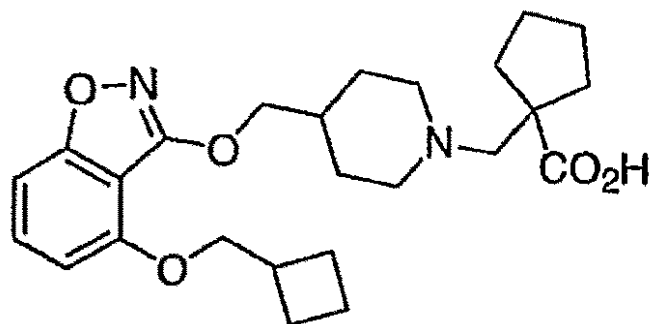
【 0 2 8 1 】

(実施例 1 7)

1 - { [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } シクロ - ペンタンカルボン酸

【 0 2 8 2 】

【化 30】



10

ステップ 1. 4 - ({ [4 - (ベンジルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

表題化合物は、4 - (ベンジルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - オールおよび 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに、4 - (ベンジルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - オール (実施例 7、ステップ 1) および 4 - (ヒドロキシメチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルを使用して、実施例 8 のステップ 3 に記載の手順に従って調製した。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.50 ~ 7.30 (6 H , m)、7.03 (1 H , d , $J = 8.5 \text{ Hz}$)、6.68 (1 H , d , $J = 7.9 \text{ Hz}$)、5.20 (2 H , s)、4.26 (2 H , brd , $J = 6.1 \text{ Hz}$)、4.14 (2 H , br)、2.72 (2 H , m)、2.05 (1 H , m)、1.81 (2 H , m)、1.47 (9 H , s)、1.20 ~ 1.40 (2 H , m)。

$\text{MS (ESI)} m/z$: 339 ($\text{M} + \text{H} - \text{CO}_2\text{Bu}^t$) $^+$ 。

TLC (シリカゲル、ヘキサン / 酢酸エチル 3 : 1) R_f : 0.7。

【 0 2 8 3 】

ステップ 2. 4 - { [(4 - ヒドロキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

30

表題化合物は、4 - { [4 - (2 - { [4 - (ベンジルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } エチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 4 - ({ [4 - (ベンジルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 17、ステップ 1) を使用して、実施例 7 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 7.38 (1 H , t , $J = 8.3 \text{ Hz}$)、6.94 (1 H , d , $J = 7.9 \text{ Hz}$)、6.64 (1 H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$)、4.21 (2 H , brd , $J = 6.6 \text{ Hz}$)、3.99 (2 H , m)、2.76 (2 H , br)、2.05 (1 H , br)、1.76 (2 H , m)、1.40 (9 H , s)、1.05 ~ 1.30 (2 H , m)。

40

OH によるシグナルは認められなかった。

$\text{MS (ESI)} m/z$: 347 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$ 。

【 0 2 8 4 】

ステップ 3. 4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

表題化合物は、4 - [(4 - { 2 - [(4 - ヒドロキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] エチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルおよびトリフルオロメタンスルホン酸 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル (実施例 7 のステップ 7) の代わりに、4 - { [(4 - ヒドロキシ - 1 , 2

50

- ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル} ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 17、ステップ 2) および (プロモメチル) シクロブタンを使用して、実施例 7 のステップ 7 に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (CDCl₃) : 7.39 (1H, t, J = 8.2 Hz)、6.98 (1H, d, J = 8.2 Hz)、6.57 (1H, d, J = 8.2 Hz)、4.27 (2H, d, J = 6.2 Hz)、4.03 (2H, d, J = 5.9 Hz)、2.91 ~ 2.65 (3H, m) 2.17 ~ 1.91 (8H, m)、1.91 ~ 1.78 (2H, m)、1.47 (9H, s)、1.44 ~ 1.30 (2H, m)。

MS (ESI) m/z : 417 (M + H)⁺。

【0285】

ステップ 4. 4 - (シクロブチルメトキシ) - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール

表題化合物は、4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] - オキシ} メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに 4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ} メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 17、ステップ 3) を使用して、実施例 2 のステップ 2 に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (CDCl₃) : 7.38 (1H, t, J = 8.2 Hz)、6.97 (1H, d, J = 8.2 Hz)、6.56 (1H, d, J = 8.2 Hz)、4.24 (2H, d, J = 6.6 Hz)、4.03 (2H, d, J = 5.9 Hz)、3.24 ~ 3.03 (2H, m) 2.92 ~ 2.74 (1H, m)、2.74 ~ 2.58 (2H, m)、2.20 ~ 1.80 (9H, m)、1.40 ~ 1.23 (2H, m)。

NH によるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 317 (M + H)⁺。

【0286】

ステップ 5. 1 - { [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ} メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル} - シクロペンタンカルボン酸メチル

表題化合物は、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾールおよび 1 - ホルミルシクロブタンカルボン酸メチルの代わりに 4 - (シクロブチルメトキシ) - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール (実施例 17、ステップ 4) および 1 - ホルミルシクロペンタンカルボン酸メチル (Synthesis 1997 年、32 ~ 34 ページ) を使用して、実施例 2 のステップ 3 に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (CDCl₃) : 7.38 (1H, t, J = 8.3 Hz)、6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz)、6.56 (1H, d, J = 8.1 Hz)、4.22 (2H, d, J = 6.4 Hz)、4.02 (2H, d, J = 5.9 Hz)、3.67 (3H, s)、2.85 ~ 2.80 (3H, m)、2.16 ~ 1.54 (21H, m)、1.45 ~ 1.31 (2H, m)。

MS (ESI) m/z : 457 (M + H)⁺。

【0287】

ステップ 6. 1 - { [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ} メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル} シクロペンタンカルボン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ} メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル} テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 1 - { [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ} メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル} - シクロペンタンカルボン酸メチル (実施例 17、ステップ 5) を使用して、実施例 1 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 7.51 (1H, t, $J = 8.3\text{ Hz}$)、7.10 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.78 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$)、4.19 (2H, d, $J = 5.5\text{ Hz}$)、4.05 (2H, d, $J = 5.7\text{ Hz}$)、2.96 ~ 2.88 (2H, m)、2.82 ~ 2.72 (1H, m)、2.58 (2H, s)、2.22 ~ 1.70 (13H, m)、1.60 ~ 1.31 (8H, m)。

CO_2H によるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 443 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 、441 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$ 。

融点: 173.8。

IR (KBr) : 2942、1612、1532、1434、1369、1292 cm^{-1} 。

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$ の解析的計算値: C, 64.94、H, 7.89、N, 6.06。実測値: C, 64.58、H, 7.71、N, 5.99。

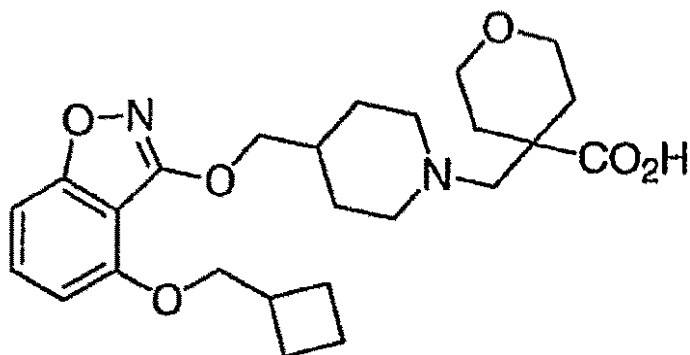
【0288】

(実施例18)

4 - { [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

【0289】

【化31】



ステップ1. 4 - ホルミルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル
テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4, 4 - ジカルボン酸ジメチル (3.9 g、19.3 mmol) のジクロロメタン (38 mL) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.01 M トルエン溶液 (38.2 mL、38.6 mmol) を -78℃ で 30 分間かけて滴下した。この温度で 3 時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液および 2 N 塩酸を加えて混合物を失活させた。混合物を室温に温め、セライトパッドで濾過した。濾液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、油状物を得た。その残りの油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5 : 1) によって精製して、2.14 g (64%) の表題化合物を無色の油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 9.57 (1H, s)、3.80 (3H, s)、3.69 (4H, t, $J = 5.1\text{ Hz}$)、2.19 ~ 2.11 (2H, m)、2.07 ~ 1.98 (2H, m)。

【0290】

ステップ2. 4 - { [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] - メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル

表題化合物は、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾールおよび 1 - ホルミルシクロブタンカルボン酸メチルの代わりに、4 - (シクロブチルメトキシ) - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメ

トキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール (実施例 17、ステップ 4) および 4 - ホルミルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (実施例 18、ステップ 1) を使用して、実施例 2 のステップ 3 に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (CDCl₃) : 7.38 (1H, t, J = 8.2 Hz)、6.97 (1H, d, J = 8.2 Hz)、6.56 (1H, d, J = 8.2 Hz)、4.22 (2H, d, J = 6.4 Hz)、4.03 (2H, d, J = 5.7 Hz) 3.82 (2H, dt, J = 11.6, 3.3, 3.3 Hz)、3.72 (3H, s)、3.47 (2H, td, 11.6, 11.6, 2.2 Hz)、2.89 ~ 2.70 (3H, m)、2.51 (2H, s)、2.30 ~ 2.16 (2H, m)、2.15 ~ 1.70 (11H, m)、1.66 ~ 1.50 (2H, m)、1.48 ~ 1.30 (2H, m)。

MS (ESI) m/z : 473 (M + H)⁺。

【0291】

ステップ 3. 4 - { [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] - メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 4 - { [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (実施例 18、ステップ 2) を使用して、実施例 1 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (CDCl₃) : 7.40 (1H, t, J = 8.1 Hz)、6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz)、6.58 (1H, d, J = 8.1 Hz)、4.29 (2H, d, J = 6.1 Hz)、4.04 (2H, d, J = 5.9 Hz) 3.96 ~ 3.74 (4H, m)、3.22 ~ 3.07 (2H, m)、2.94 ~ 2.74 (1H, m)、2.66 ~ 2.48 (2H, m)、2.60 (2H, s)、2.21 ~ 1.84 (11H, m)、1.72 ~ 1.40 (4H, m)。

CO₂H によるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 459 (M + H)⁺、457 (M - H)⁻。

融点 : 175.5 。

IR (KBr) : 2942、1611、1533、1431、1368、1284、1096、976、787 cm⁻¹。

C₂₅H₃₄N₂O₆ の解析的計算値 : C, 65.48、H, 7.47、N, 6.11、実測値 : C, 65.55、H, 7.57、N, 6.01。

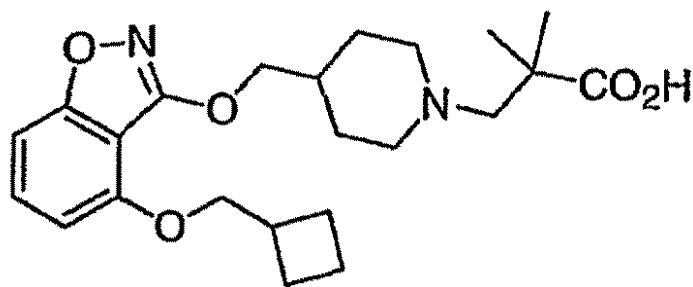
【0292】

(実施例 19)

3 - [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロパン酸

【0293】

【化 3 2】



10

ステップ 1. 3 - [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸メチル

表題化合物は、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾールおよび 1 - ホルミルシクロブタン - カルボン酸メチルの代わりに、4 - (シクロブチルメトキシ) - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール (実施例 17、ステップ 4) および 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソプロパン酸メチル (Tetrahedron Asymmetry 2003 年、第 14 巻、3371 ~ 3378 ページ) を使用して、実施例 2 のステップ 3 に記載の手順に従って調製した。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.38 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6.97 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6.56 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$)、4.23 (2H, d, $J = 6.4\text{ Hz}$)、4.03 (2H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$)、3.66 (3H, s)、2.90 ~ 2.74 (3H, m) 2.49 (2H, s)、2.30 ~ 1.68 (11H, m)、1.60 ~ 1.31 (2H, m)、1.17 (6H, s)。

$\text{MS (ESI)} m/z$: 431 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【 0 2 9 4 】

ステップ 2. 3 - [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸

30

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 3 - [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸メチル (実施例 19、ステップ 1) を使用して、実施例 1 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.40 (1H, t, $J = 8.3\text{ Hz}$)、6.98 (1H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$)、6.58 (1H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$)、4.29 (2H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$)、4.04 (2H, d, $J = 6.1\text{ Hz}$) 3.25 ~ 3.10 (2H, m)、2.95 ~ 2.75 (1H, m)、2.58 (2H, s)、2.65 ~ 2.40 (2H, m)、2.20 ~ 1.80 (9H, m)、1.70 ~ 1.45 (2H, m)、1.25 (6H, s)。

40

CO_2H によるシグナルは認められなかった。

$\text{MS (ESI)} m/z$: 417 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 、415 ($\text{M} + \text{H}$) $^-$ 。

融点 : 139.8。

IR (KBr) : 2930、1600、1531、1436、1374、1343、1291、1114、1089、786 cm^{-1}

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ 解析的計算値 : C, 65.20、H, 7.80、

50

N, 6.61。実測値：C, 65.00、H, 7.95、N, 6.48。

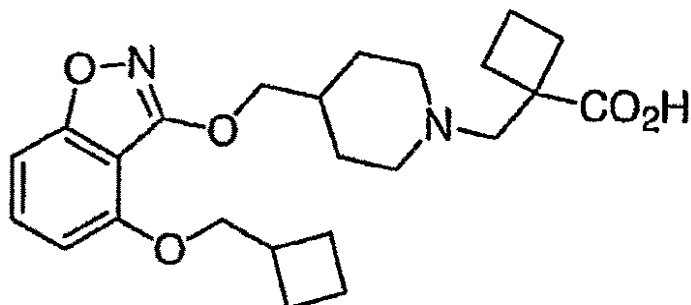
【0295】

(実施例20)

1 - { [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } シクロ - ブタンカルボン酸

【0296】

【化33】



10

ステップ1. 1 - { [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - シクロブタンカルボン酸メチル

20

表題化合物は、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾールの代わりに4 - (シクロブチルメトキシ) - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール(実施例17、ステップ4)を使用して、実施例2のステップ3に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.38 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6.97 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6.56 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$)、4.21 (2H, d, $J = 6.4\text{ Hz}$)、4.02 (2H, d, $J = 5.8\text{ Hz}$)、3.71 (3H, s)、2.87 ~ 2.73 (3H, m) 2.71 (2H, s)、2.55 ~ 2.35 (3H, m)、2.20 ~ 1.65 (14H, m)、1.46 ~ 1.23 (2H, m)。

30

$\text{MS (ESI)} m/z$: 443 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0297】

ステップ2. 1 - { [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } シクロ - ブタンカルボン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに1 - { [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - シクロブタンカルボン酸メチル(実施例20、ステップ1)を使用して、実施例1のステップ6に記載の手順に従って調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.40 (1H, t, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.98 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.57 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、4.28 (2H, d, $J = 6.2\text{ Hz}$)、4.04 (2H, d, $J = 6.1\text{ Hz}$) 3.14 ~ 3.00 (2H, m)、2.90 ~ 2.73 (1H, m)、2.79 (2H, s)、2.61 ~ 2.52 (2H, m)、2.46 ~ 2.25 (2H, m)、2.20 ~ 1.83 (13H, m)、1.67 ~ 1.43 (2H, m)。

CO_2H によるシグナルは認められなかった。

$\text{MS (ESI)} m/z$: 429 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 、427 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$ 。

融点：176.9。

50

IR (KBr) : 2942、1614、1533、1436、1369、1295、1118、1080、787 cm^{-1} 。

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.35\text{H}_2\text{CO}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ の解析的計算値：C, 64.44、H, 7.35、N, 6.17。実測値：C, 64.16、H, 7.20、N, 6.18。

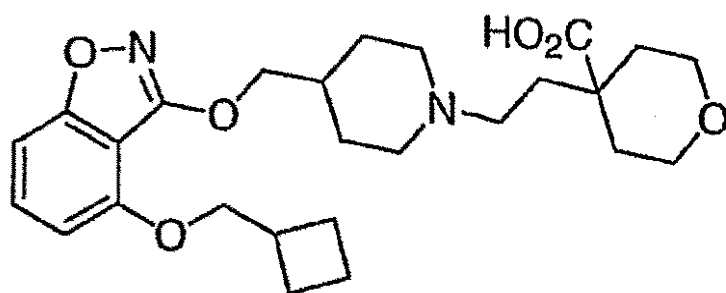
【0298】

(実施例21)

4 - { 2 - [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] エチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

【0299】

【化34】



ステップ1. 4 - { 2 - [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] エチル } - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル

表題化合物は、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾールおよび1 - ホルミルシクロブタンカルボン酸メチルの代わりに、4 - (シクロブチルメトキシ) - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール (実施例17、ステップ4) および4 - (2 - オキシエチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (WO2004/043958) を使用して、実施例2のステップ3に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (CDCl_3) : 7.39 (1H, dd, $J = 8.4, 7.9\text{ Hz}$)、6.97 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.56 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.23 (2H, d, $J = 6.4\text{ Hz}$)、4.03 (2H, d, $J = 5.6\text{ Hz}$)、3.89 ~ 3.77 (2H, m)、3.72 (3H, s)、3.52 ~ 3.38 (2H, m)、3.00 ~ 2.75 (2H, m)、2.34 ~ 1.29 (22H, m)。

MS (ESI) m/z : 475 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0300】

ステップ2. 4 - { 2 - [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] エチル } - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに4 - { 2 - [4 - ({ [4 - (シクロブチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] エチル } - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (実施例21、ステップ1) を使用して、実施例1のステップ6に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 7.51 (1H, dd, $J = 8.1, 8.4\text{ Hz}$)

)、7.10 (1H, d, J = 8.4 Hz)、6.77 (1H, d, J = 8.1 Hz)、4.18 (2H, d, J = 5.9 Hz)、4.05 (2H, d, J = 5.6 Hz)、3.75 ~ 3.63 (2H, m)、3.44 ~ 3.30 (2H, m)、2.99 ~ 2.71 (2H, m)、2.35 ~ 2.24 (2H, m)、2.14 ~ 1.61 (16H, m)、1.49 ~ 1.26 (4H, m)。

CO₂Hによるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 473 (M+H)⁺、471 (M-H)⁻。

融点 : 223.2。

IR (KBr) : 3431、2939、1613、1528、1434、1374 cm⁻¹。

C₂₆H₃₆N₂O₆の解析的計算値 : C, 66.08、H, 7.68、N, 5.93。実測値 : C, 66.00、H, 7.73、N, 5.83。

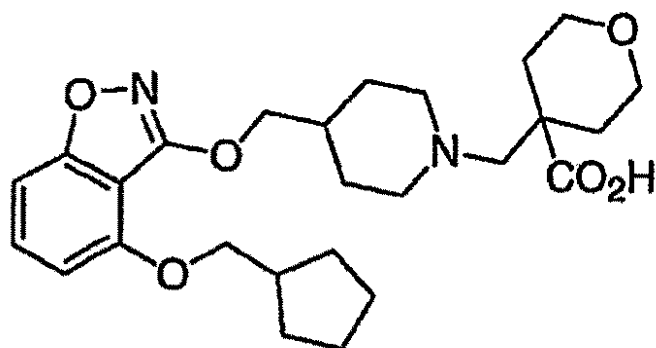
【0301】

(実施例22)

4 - { [4 - ({ [4 - (シクロペンチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸

【0302】

【化35】



ステップ1. 4 - ({ [4 - (シクロペンチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

表題化合物は、4 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - オールおよび 1 - { [4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } シクロペンタンカルボン酸メチルの代わりに、4 - { [(4 - ヒドロキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例17、ステップ2) およびシクロペンチルメタノールを使用して、実施例9のステップ4に記載の手順に従って調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.42 ~ 7.36 (1H, m)、6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz)、6.57 (1H, d, J = 7.9 Hz)、4.28 ~ 4.05 (4H, m)、3.97 (2H, d, J = 6.4 Hz)、2.82 ~ 2.71 (2H, m)、2.47 ~ 2.36 (1H, m)、2.14 ~ 2.01 (1H, m)、1.93 ~ 1.76 (4H, m)、1.71 ~ 1.56 (5H, m)、1.47 (9H, s)、1.43 ~ 1.23 (3H, m)。

TL C (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン1:1) R_f : 0.67。

【0303】

ステップ2. 4 - (シクロペンチルメトキシ) - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール

表題化合物は、4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

の代わりに 4 - ({ [4 - (シクロペンチルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 22、ステップ 1) を使用して、実施例 2 のステップ 2 に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (CDCl_3) : 7.41 ~ 7.36 (1 H , m)、6.97 (1 H , d , J = 8.4 Hz)、6.57 (1 H , d , J = 8.1 Hz)、4.24 (2 H , d , J = 6.8 Hz)、3.98 (2 H , d , J = 6.4 Hz)、3.17 ~ 3.12 (2 H , m)、2.71 ~ 2.62 (2 H , m)、2.47 ~ 2.36 (1 H , m)、2.16 ~ 1.98 (1 H , m)、1.96 ~ 1.79 (4 H , m)、1.77 ~ 1.56 (6 H , m)、1.38 ~ 1.24 (2 H , m)。

NH によるシグナルは認められなかった。

TLC (シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン 1 : 1) R_f : 0.1。

【 0304 】

ステップ 3 . 4 - { [4 - ({ [4 - (シクロペンチルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] - メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル

表題化合物は、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾールおよび 1 - ホルミルシクロブタンカルボン酸メチルの代わりに、4 - (シクロペンチルメトキシ) - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール (実施例 22、ステップ 2) および 4 - ホルミルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (実施例 18、ステップ 1) を使用して、実施例 2 のステップ 3 に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (CDCl_3) : 7.40 ~ 7.35 (1 H , m)、6.96 (1 H , d , J = 8.4 Hz)、6.56 (1 H , d , J = 8.1 Hz)、4.21 (2 H , d , J = 6.6 Hz)、3.97 (2 H , d , J = 6.4 Hz)、3.85 ~ 3.66 (4 H , m)、3.72 (3 H , s)、3.51 ~ 3.43 (2 H , m)、2.79 ~ 2.75 (2 H , m)、2.52 (2 H , s)、2.46 ~ 2.04 (5 H , m)、1.89 ~ 1.31 (13 H , m)。

TLC (シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン 1 : 1) R_f : 0.52。

【 0305 】

ステップ 4 . 4 - { [4 - ({ [4 - (シクロペンチルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 4 - { [4 - ({ [4 - (シクロペンチルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (実施例 22、ステップ 3) を使用して、実施例 1 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (CDCl_3) : 7.43 ~ 7.37 (1 H , m)、6.98 (1 H , d , J = 8.4 Hz)、6.58 (1 H , d , J = 8.1 Hz)、4.28 (2 H , d , J = 6.4 Hz)、3.98 ~ 3.93 (2 H , m)、3.91 ~ 3.77 (4 H , m)、3.18 ~ 3.11 (2 H , m)、2.59 ~ 2.38 (5 H , m)、2.14 ~ 1.76 (7 H , m)、1.71 ~ 1.36 (10 H , m)。

CO_2H によるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m / z : 473 ($\text{M} + \text{H}$)⁺、471 ($\text{M} - \text{H}$)⁻。

融点 : 185.6 。

IR (KBr) : 2942、1734、1611、1533、1504、1435、1342、1285、1217、1200、1177、1096、1057、1030、991、918、868、829、787、745、658 cm^{-1} 。

$C_{26}H_{36}N_2O_6 \cdot 0.5H_2O$ の解析的計算値：C，64.84、H，7.74、N，5.82。実測値：C，64.49、H，7.62、N，5.47。

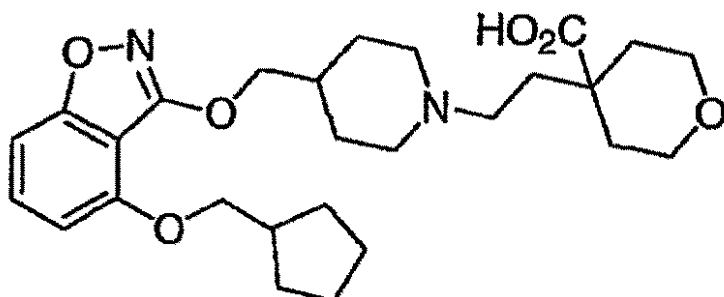
【0306】

(実施例23)

4 - { 2 - [4 - ({ [4 - (シクロペンチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] エチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

【0307】

【化36】



ステップ1. 4 - { 2 - [4 - ({ [4 - (シクロペンチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] エチル } - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル

表題化合物は、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾールおよび1 - ホルミルシクロブタンカルボン酸メチルの代わりに、4 - (シクロペンチルメトキシ) - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール(実施例22、ステップ2)および4 - (2 - オキシエチル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル(WO2004/043958)を使用して、実施例2のステップ3に記載の手順に従って調製した。

1H -NMR($CDCl_3$) : 7.38(1H, dd, $J = 7.9, 8.4$ Hz)、6.96(1H, d, $J = 8.4$ Hz)、6.56(1H, d, $J = 7.9$ Hz)、4.23(2H, d, $J = 6.6$ Hz)、3.98(2H, d, $J = 6.4$ Hz)、3.89 ~ 3.77(2H, m)、3.72(s, 3H)、3.52 ~ 3.38(2H, m)、3.00 ~ 2.83(2H, m)、2.52 ~ 1.22(24H, m)。

【0308】

ステップ2. 4 - { 2 - [4 - ({ [4 - (シクロペンチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] エチル } - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに4 - { 2 - [4 - ({ [4 - (シクロペンチルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] エチル } - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル(実施例23、ステップ1)を使用して、実施例1のステップ6に記載の手順に従って調製した。

1H -NMR($DMSO-d_6$) : 7.51(1H, dd, $J = 8.1, 8.4$ Hz)、7.10(1H, d, $J = 8.4$ Hz)、6.79(1H, d, $J = 8.1$ Hz)、4.17(2H, d, $J = 5.6$ Hz)、4.01(2H, d, $J = 5.9$ Hz)、3.75 ~ 3.62(2H, m)、3.45 ~ 3.27(2H, m)、2.98 ~ 2.85(2H, m)、2.41 ~ 2.22(3H, m)、2.04 ~ 1.26(21H, m)。

CO_2H によるシグナルは認められなかった。

MS(ESI) m/z : 487($M+H$)⁺、485($M-H$)⁻。

融点：212.5。

IR (KBr) : 3404、2951、1612、1094 cm^{-1} 。

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ の解析的計算値：C, 66.64、H, 7.87、N, 5.76。
。実測値：C, 66.67、H, 7.78、N, 5.49。

【0309】

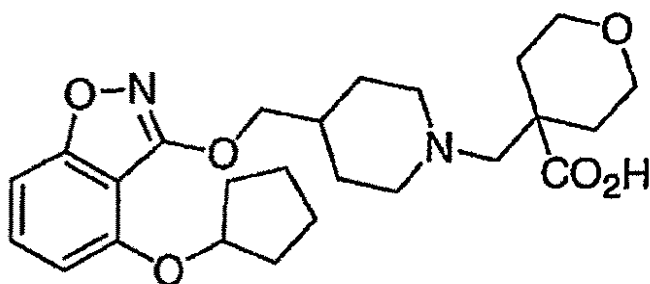
(実施例24)

4 - { [4 - ({ [4 - (シクロペンチルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸

【0310】

【化37】

10



20

ステップ1. 4 - ({ [4 - (シクロペンチルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

表題化合物は、4 - (ベンジルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - オールおよび4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに、4 - { [(4 - ヒドロキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例17、ステップ2) およびシクロペンタノールを使用して、実施例7のステップ2に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (CDCl_3) : 7.38 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6.95 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.57 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.90 (1H, 五重線, $J = 3.8\text{ Hz}$)、4.26 (2H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$)、4.18 (2H, br m)、2.77 (2H, br t, $J = 12.0\text{ Hz}$)、2.10 ~ 1.30 (2H, m, 1.47 ppmで一重線を含む)。

30

【0311】

ステップ2. 4 - (シクロペンチルオキシ) - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール

表題化合物は、4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに4 - ({ [4 - (シクロペンチルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例24、ステップ1) を使用して、実施例2のステップ2に記載の手順に従って調製した。

40

^1H - NMR (CDCl_3) : 7.38 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6.95 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.57 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.90 (1H, 五重線, $J = 3.9\text{ Hz}$)、4.25 (2H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$)、3.67 (1H, br)、3.25 (2H, dt, $J = 12.5, 3.0\text{ Hz}$)、2.74 (2H, td, $J = 12.4, 2.6\text{ Hz}$)、2.10 (1H, m)、2.00 ~ 1.59 (10H, m)、1.44 (2H, qd, $J = 12.5, 3.9\text{ Hz}$)。

【0312】

ステップ3. 4 - { [4 - ({ [4 - (シクロペンチルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ

50

- 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル

表題化合物は、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾールおよび1 - ホルミルシクロブタンカルボン酸メチルの代わりに、4 - (シクロペンチルオキシ) - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール (実施例 24、ステップ 2) および 4 - ホルミルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (実施例 18、ステップ 1) を使用して、実施例 2 のステップ 3 に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (CDCl_3) : 7.37 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6.94 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.56 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.90 (1H, 五重線, $J = 3.9\text{ Hz}$)、4.21 (2H, d, $J = 6.2\text{ Hz}$)、3.82 (2H, brd, $J = 11.5\text{ Hz}$)、3.71 (3H, s)、3.47 (2H, t, $J = 11.6\text{ Hz}$)、2.77 (2H, brd, $J = 11.4\text{ Hz}$)、2.52 (2H, s)、2.24 (2H, t, $J = 11.6\text{ Hz}$)、2.08 (2H, m)、1.94 ~ 1.41 (15H, m)。

TLC (シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン 1 : 4) R_f : 0.15。

【0313】

ステップ 4 . 4 - { [4 - ({ [4 - (シクロペンチルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 4 - { [4 - ({ [4 - (シクロペンチルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (実施例 24、ステップ 3) を使用して、実施例 1 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (CDCl_3) : 7.38 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6.95 (1H, dd, $J = 8.4, 0.5\text{ Hz}$)、6.57 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.90 (1H, 五重線, $J = 4.0\text{ Hz}$)、4.28 (2H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$)、3.93 ~ 3.84 (4H, m)、3.15 (2H, brd, $J = 12.2\text{ Hz}$)、2.59 ~ 2.53 (4H, m)、2.05 ~ 1.46 (17H, m)。

MS (ESI) m/z : 459 ($M + H$)⁺、457 ($M - H$)⁻。

融点 : 177.7。

IR (KBr) : 2950、1609、1533、1433、1367、1283、1088 cm^{-1} 。

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ の解析的計算値 : C, 64.22、H, 7.55、N, 5.99。実測値 : C, 64.52、H, 7.50、N, 5.99。

【0314】

(実施例 25)

4 - { 2 - [4 - ({ [4 - (シクロペンチルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] エチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

【0315】

O=C1OC2C(=O)N1C3=CC=CC=C3O2C4CCCC4OCC5CCN(CC5)CC6CC(C(=O)O)CCO6

10

20

20

30

30

40

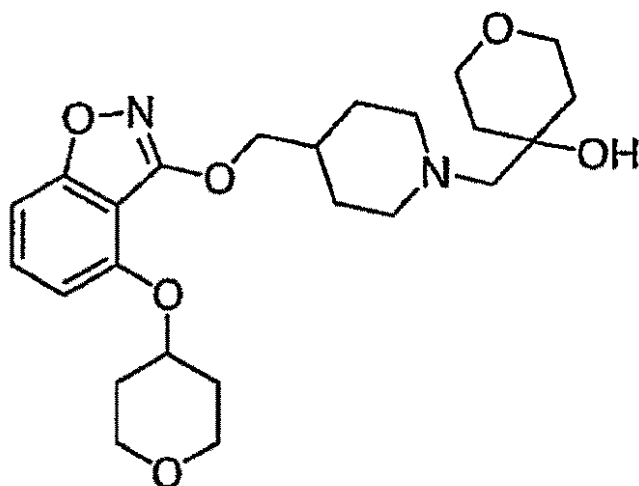
40

40

40

【 0 3 1 8 】

【化 3 9】



10

ステップ 1 . 4 - ({ [4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

表題化合物は、4 - (ベンジルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - オール
および 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに
、 4 - { [(4 - ヒドロキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル }
ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 1 7 、 ステップ 2) およびテトラヒ
ドロ - 2 H - ピラン - 4 - オールを使用して、実施例 7 のステップ 2 に記載の手順に従っ
て調製した。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 3 9 (1 H , t , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 7 . 0 0 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 6 . 6 1 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 4 . 7 6 ~ 4 . 6 2 (1 H , m) 、 4 . 2 8 (2 H , d , $J = 6 . 2 \text{ Hz}$) 、 4 . 2 5 ~ 3 . 8 5 (3 H , m) 、 3 . 7 1 ~ 3 . 5 4 (2 H , m) 、 2 . 9 0 ~ 2 . 6 0 (2 H , m) 、 2 . 2 0 ~ 1 . 9 4 (4 H , m) 、 1 . 9 3 ~ 1 . 7 5 (4 H , m) 、 1 . 4 7 (9 H , s) 、 1 . 4 5 ~ 1 . 2 5 (2 H , m) 。

30

【 0 3 1 9 】

ステップ 2 . 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール塩酸塩

表題化合物は、4 - { [(4 - イソブチルオキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) - オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに 4 - ({ [4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 2 6 、 ステップ 1) を使用して、実施例 8 のステップ 4 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 4 0 (1 H , t , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 7 . 0 0 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 6 . 6 2 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 4 . 7 6 ~ 4 . 6 5 (1 H , m) 、 4 . 3 4 (2 H , d , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) 4 . 0 5 ~ 3 . 9 1 (2 H , m) 、 3 . 7 1 ~ 3 . 5 0 (4 H , m) 、 3 . 0 5 ~ 2 . 8 5 (2 H , m) 、 2 . 3 7 ~ 1 . 9 9 (5 H , m) 、 1 . 9 5 ~ 1 . 7 5 (4 H , m) 。

40

NH および HCl によるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 333 ($\text{M} - \text{Cl}$) $^+$ 。

【 0 3 2 0 】

ステップ 3 . 4 - { [4 - ({ [4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール

50

表題化合物は、4 - { [(イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジニウム塩化物の代わりに 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール塩酸塩 (実施例 26、ステップ 2) を使用して、実施例 8 のステップ 5 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.39 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、7.00 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6.62 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$)、4.79 ~ 4.68 (1H, m)、4.28 (2H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$)、4.08 ~ 3.96 (2H, m)、3.88 ~ 3.73 (4H, m)、3.71 ~ 3.60 (2H, m)、3.01 ~ 2.88 (2H, m)、2.42 (2H, dt, $J = 11.7, 2.1\text{ Hz}$)、2.35 (2H, s)、2.14 ~ 1.98 (2H, m)、1.96 ~ 1.75 (5H, m)、1.72 ~ 1.41 (7H, m)。

MS (ESI) m/z : 447 ($M+H$)⁺。

IR (KBr) : 3445、2943、1611、1535、1433、1286、1088、984、783 cm^{-1} 。

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ の解析的計算値: C, 64.04、H, 7.70、N, 6.22。実測値: C, 63.71、H, 7.30、N, 6.13。

融点: 107.4。

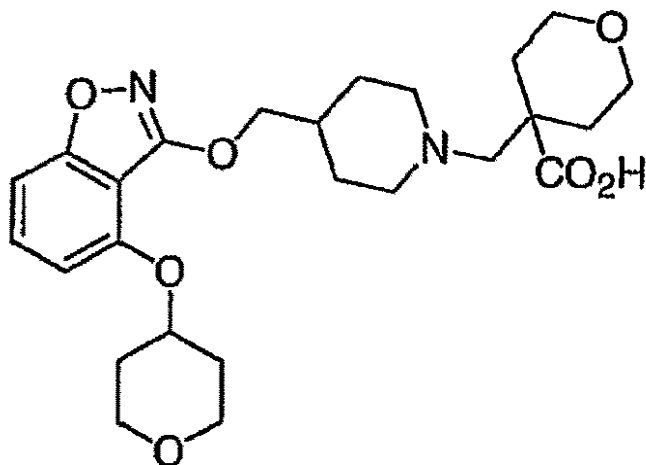
【0321】

(実施例 27)

4 - { [4 - ({ [4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

【0322】

【化40】



ステップ 1 . 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール

表題化合物は、4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* - ブチルの代わりに 4 - ({ [4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* - ブチル (実施例 26、ステップ 1) を使用して、実施例 2 のステップ 2 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.42 ~ 7.36 (1H, m)、7.00 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.62 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.75 ~ 4.69 (1H, m)、4.26 (2H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$)、4.05 ~ 3.98 (2H, m)

、3.69～3.62 (2H, m)、3.18～3.12 (2H, m)、2.68 (2H, dt, J = 12.1, 2.8 Hz)、2.10～2.01 (3H, m)、1.93～1.84 (4H, m)、1.39～1.25 (2H, m)。

NHによるシグナルは認められなかった。

TLC (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1:1) Rf: 0.1。

【0323】

ステップ2. 4 - { [4 - ({ [4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ} メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル} テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル

表題化合物は、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾールおよび1 - ホルミルシクロブタンカルボン酸メチルの代わりに、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール (実施例27、ステップ1) および4 - ホルミルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (実施例18、ステップ1) を使用して、実施例2のステップ3に記載の手順に従って調製した。

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.41～7.36 (1H, m)、6.99 (1H, d, J = 8.4 Hz)、6.62 (1H, d, J = 8.1 Hz)、4.75～4.68 (1H, m)、4.24 (2H, d, J = 6.2 Hz)、4.04～3.96 (2H, m)、3.87～3.78 (3H, m)、3.72 (3H, s)、3.69～3.61 (3H, m)、3.58～3.42 (3H, m)、2.79～2.76 (2H, m)、2.52 (2H, s)、2.29～1.36 (12H, m)。

TLC (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1:1) Rf: 0.45。

【0324】

ステップ3. 4 - { [4 - ({ [4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ} メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル} テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ} メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル} テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに4 - { [4 - ({ [4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ} メチル) ピペリジン - 1 - イル] - メチル} テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (実施例27、ステップ2) を使用して、実施例1のステップ6に記載の手順に従って調製した。

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.43～7.37 (1H, m)、7.01 (1H, d, J = 8.4 Hz)、6.63 (1H, d, J = 8.1 Hz)、4.76～4.68 (1H, m)、4.31 (2H, d, J = 6.3 Hz)、4.05～3.96 (2H, m)、3.91～3.78 (4H, m)、3.70～3.62 (2H, m)、3.18～3.14 (2H, m)、2.59 (2H, s)、2.58～2.51 (2H, m)、2.12～1.81 (9H, m)、1.71～1.46 (4H, m)。

CO₂Hによるシグナルは認められなかった。

TLC (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/25%水酸化アンモニウム 10:1:0.2) Rf: 0.25。

MS (ESI) m/z: 475 (M+H)⁺、473 (M-H)⁻。

C₂₅H₃₄N₂O₇・1.0H₂O 解析的計算値: C, 60.96、H, 7.37、N, 5.69。実測値: C, 61.19、H, 7.24、N, 5.62。

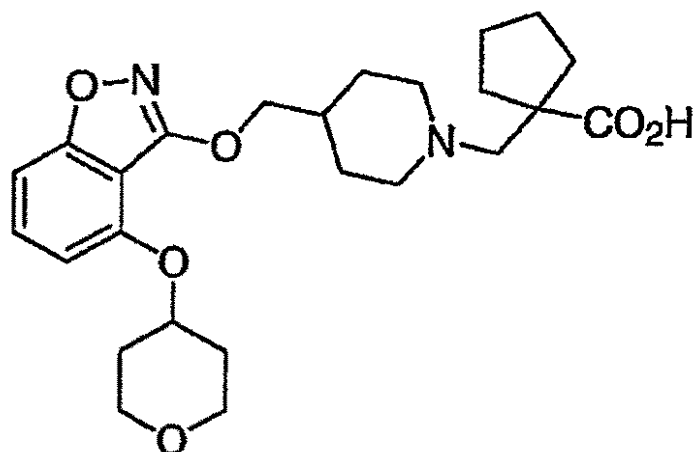
【0325】

(実施例28)

1 - { [4 - ({ [4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ} メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル} - シクロペンタンカルボン酸

【 0 3 2 6 】

【 化 4 1 】



10

ステップ 1 . 1 - { [4 - ({ [4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] - メチル } シクロペンタンカルボン酸メチル

表題化合物は、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾールおよび 1 - ホルミルシクロブタンカルボン酸メチルの代わりに、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール (実施例 2 7 、ステップ 1) および 1 - ホルミルシクロペンタンカルボン酸メチル (Synthesis 、 1 9 9 7 年、第 3 2 巻) を使用して、実施例 2 のステップ 3 に記載の手順に従って調製した。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 3 8 (1 H , d d , $J = 8 . 1 , 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 6 . 9 9 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 6 . 6 1 (1 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) 、 4 . 7 6 ~ 4 . 6 7 (1 H , m) 、 4 . 2 3 (2 H , d , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$) 、 4 . 0 6 ~ 3 . 9 5 (2 H , m) 、 3 . 7 0 ~ 3 . 6 0 (5 H , m) 、 2 . 8 9 ~ 2 . 7 7 (2 H , m) 、 2 . 5 9 (2 H , s) 、 2 . 2 0 ~ 1 . 3 0 (1 9 H , m) 。

30

【 0 3 2 7 】

ステップ 2 . 1 - { [4 - ({ [4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } シクロペンタンカルボン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 1 - { [4 - ({ [4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] - メチル } シクロペンタンカルボン酸メチル (実施例 2 8 、ステップ 1) を使用して、実施例 1 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 7 . 5 1 (1 H , t , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$) 、 7 . 1 0 (1 H , d , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$) 、 6 . 9 0 (1 H , d , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$) 、 4 . 8 7 ~ 4 . 7 6 (1 H , m) 、 4 . 2 0 (2 H , d , $J = 5 . 7 \text{ Hz}$) 、 3 . 9 0 ~ 3 . 7 0 (2 H , m) 、 3 . 6 0 ~ 3 . 4 9 (2 H , m) 、 2 . 9 8 ~ 2 . 8 5 (2 H , m) 、 2 . 5 9 (2 H , s) 、 2 . 2 7 ~ 2 . 1 3 (2 H , m) 、 2 . 0 5 ~ 1 . 3 0 (1 7 H , m) 。

CO_2H によるシグナルは認められなかった。

$\text{MS}(\text{ESI}) m/z$: 4 5 9 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 、 4 5 7 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$ 。

融点 : 1 7 2 . 9 。

50

IR (KBr) : 3414、2932、1612 cm^{-1} 。

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ の解析的計算値：C, 65.23、H, 7.49、N, 6.09。実測値：C, 64.83、H, 7.44、N, 5.93。

【0328】

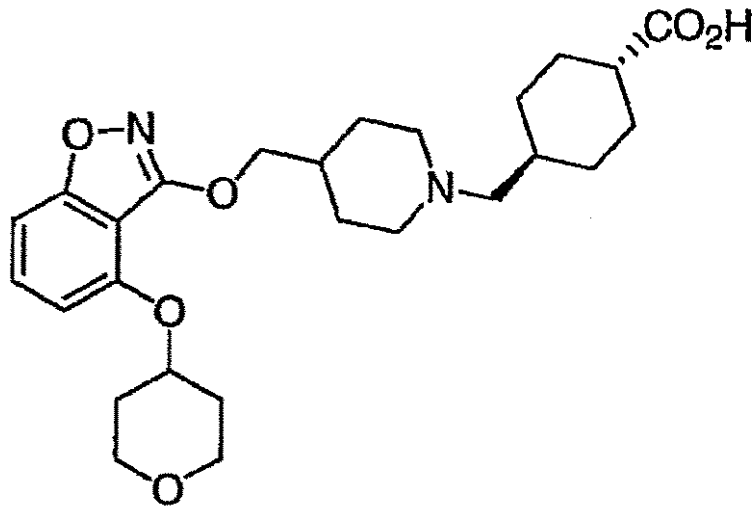
(実施例29)

トランス-4- {[4-({[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]メチル}シクロヘキサンカルボン酸

【0329】

【化42】

10



20

ステップ1. トランス-4- {[4-({[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]メチル}シクロヘキサンカルボン酸メチル

表題化合物は、3-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾールおよび1-ホルミルシクロブタンカルボン酸メチルの代わりに、3-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール(実施例27、ステップ1)およびトランス-4-ホルミルシクロヘキサンカルボン酸メチル(JP49-48639)を使用して、実施例2のステップ3に記載の手順に従って調製した。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.39 (1H, d, $J = 8.1, 8.4\text{ Hz}$)、7.00 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.61 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$)、4.77~4.68 (1H, m)、4.26 (2H, d, $J = 6.4\text{ Hz}$)、4.06~3.95 (2H, m)、3.73~3.59 (5H, m)、2.96~2.83 (2H, m)、2.33~0.80 (23H, m)。

【0330】

40

ステップ2. トランス-4- {[4-({[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]メチル}シクロヘキサンカルボン酸

表題化合物は、4- {[4-({[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチルの代わりにトランス-4- {[4-({[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]メチル}シクロヘキサンカルボン酸メチル(実施例29、ステップ1)を使用して、実施例1のステップ6に記載の手順に従って調製した。

50

^1H -NMR (DMSO- d_6) : 7.51 (1H, dd, $J = 8.1, 8.4$ Hz)、7.11 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)、6.89 (1H, d, $J = 8.1$ Hz)、4.87~4.77 (1H, m)、4.20 (2H, d, $J = 5.5$ Hz)、3.90~3.78 (2H, m)、3.60~3.49 (2H, m)、2.90~2.79 (2H, m)、2.18~1.19 (21H, m)、0.93~0.75 (2H, m)。

CO₂Hによるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 473 ($M+H$)⁺、471 ($M-H$)⁻。

融点 : 154.6。

IR (KBr) : 3414、2932、1612 cm^{-1} 。

C₂₆H₃₆N₂O₆ · 1.5 H₂Oの解析的計算値 : C, 62.51、H, 7.87、N, 5.61。実測値 : C, 62.60、H, 8.02、N, 5.37。 10

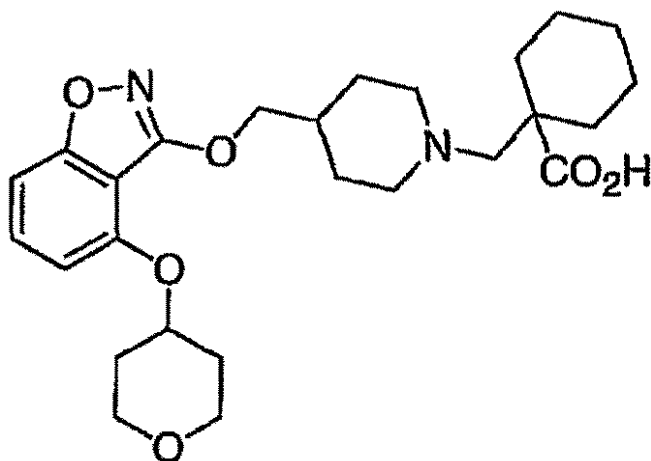
【0331】

(実施例30)

1 - { [4 - ({ [4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - シクロヘキサンカルボン酸

【0332】

【化43】



20

ステップ1. 3 - { [1 - (エトキシメチル) ピペリジン - 4 - イル] メトキシ } - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール
表題化合物は、4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (2 - ピペリジン - 4 - イルエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾールの代わりに3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール (実施例27、ステップ1) を使用して、実施例7のステップ4に記載の手順に従って調製した。

^1H -NMR (CDCl₃) : 7.39 (1H, dd, $J = 7.9, 8.4$ Hz)、6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)、6.61 (1H, d, $J = 7.9$ Hz)、4.76~4.67 (1H, m)、4.27 (2H, d, $J = 6.3$ Hz)、4.11 (2H, s)、4.07~3.93 (2H, m)、3.75~3.45 (4H, m)、3.07~2.90 (2H, m)、2.61~2.44 (2H, m)、2.13~1.78 (7H, m)、1.52~1.14 (5H, m)。 40

【0333】

ステップ2. 1 - { [4 - ({ [4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] - メチル } シクロヘキサンカルボン酸メチル

表題化合物は、4 - (ベンジルオキシ) - 3 - { 2 - [1 - (エトキシメチル) ピペリ 50

ジン - 4 - イル] エトキシ } - 1, 2 - ベンズイソキサゾールおよび [メトキシ (テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - イリデン) メトキシ] (トリメチル) シランの代わりに、3 - { [1 - (エトキシメチル) ピペリジン - 4 - イル] メトキシ } - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール (実施例 30、ステップ 1) および [シクロヘキシリデン (メトキシ) メトキシ] (トリメチル) シラン (Tetrahedron 2004 年、第 60 巻、8957 ~ 8966 ページ) を使用して、実施例 7 のステップ 5 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.38 (1H, dd, $J = 7.9, 8.4 \text{ Hz}$)、6.99 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、6.61 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$)、4.77 ~ 4.66 (1H, m)、4.24 (2H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$)、4.07 ~ 3.95 (2H, m)、3.70 ~ 3.60 (5H, m)、2.84 ~ 2.72 (2H, m)、2.47 (2H, s)、2.29 ~ 1.18 (21H, m)。

10

【0334】

ステップ 3. 1 - { [4 - ({ [4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] - メチル } シクロヘキサカルボン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 1 - { [4 - ({ [4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] - メチル } シクロヘキサカルボン酸メチル (実施例 30、ステップ 2) を使用して、実施例 1 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 7.51 (1H, dd, $J = 8.1, 8.4 \text{ Hz}$)、7.11 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、6.90 (1H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$)、4.87 ~ 4.77 (1H, m)、4.19 (2H, d, $J = 5.7 \text{ Hz}$)、3.91 ~ 3.79 (2H, m)、3.61 ~ 3.49 (2H, m)、2.89 ~ 2.77 (2H, m)、2.45 (2H, s)、2.26 ~ 2.12 (2H, m)、2.05 ~ 1.14 (19H, m)。

CO_2H によるシグナルは認められなかった。

30

$\text{MS (ESI)} m/z$: 473 ($\text{M} + \text{H}$)⁺、471 ($\text{M} - \text{H}$)⁻。

融点 : 157.1。

IR (KBr) : 3429、2926、1611、1528 cm^{-1} 。

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ の解析的計算値 : C, 64.84、H, 7.74、N, 5.82。実測値 : C, 64.86、H, 7.77、N, 5.69。

【0335】

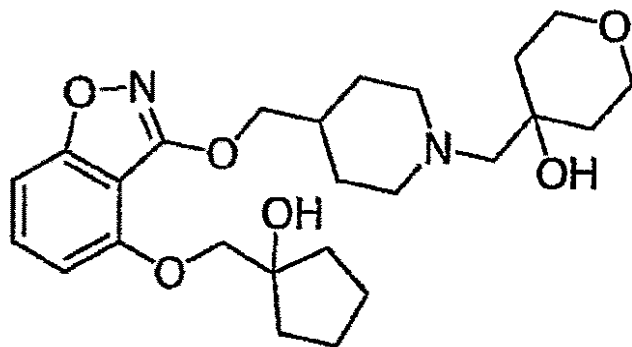
(実施例 31)

4 - ({ 4 - [({ 4 - [(1 - ヒドロキシシクロペンチル) メトキシ] - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } - メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール

40

【0336】

【化 4 4】



10

ステップ 1. 4 - [({ 4 - [(1 - ヒドロキシシクロペンチル) メトキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

4 - { [(4 - ヒドロキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (100 mg、0.287 mmol、実施例 17、ステップ 2)、1 - オキサスピロ [2.4] ヘプタン (59.7 mg、0.609 mmol)、および炭酸カリウム (156 mg、1.13 mmol) をエタノール (2 mL) に混ぜた混合物を、80 で 5 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を酢酸エチル (3 mL) で希釈し、その混合物に 5 % の塩化ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、固体を得た。その残りの固体を NH ゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン 1 : 2) によって精製して、95 mg (74 %) の表題化合物を白色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.41 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、7.02 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$)、6.60 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.27 (2H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$)、4.16 (2H, br m)、4.05 (2H, s)、2.76 (2H, br t, $J = 12.5\text{ Hz}$)、2.36 (1H, s)、2.05 (1H, m)、1.91 ~ 1.61 (10H, m)、1.51 ~ 1.25 (11H, m, 1.47 ppm で一重線を含む)。

30

TLC (NH ゲル、酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 1) Rf : 0.55。

【 0 3 3 7 】

ステップ 2. 1 - ({ [3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 4 - イル] オキシ } メチル) シクロペンタノール塩酸塩

表題化合物は、4 - { [(4 - イソブチルオキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) - オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに 4 - [({ 4 - [(1 - ヒドロキシシクロペンチル) メトキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 31、ステップ 1) を使用して、実施例 8 のステップ 4 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 9.08 (1H, br)、8.70 (1H, br)、7.53 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、7.12 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.82 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.65 (1H, br)、4.22 (2H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$)、4.00 (2H, s)、3.31 (2H, m)、2.90 (2H, m)、2.16 (1H, m)、2.00 ~ 1.48 (12H, m)。

40

MS (ESI) m/z : 347 ($\text{M} - \text{Cl}$)⁺。

融点 : 210.8 。

IR (KBr) : 3406、2953、1612、1537、1431、1366、1097 cm^{-1} 。

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ の解析的計算値 : C, 59.32、H, 7.13、N, 7.28。実測値 : C, 59.18、H, 7.24、N, 7.22。

50

【0338】

ステップ3. 4 - ({ 4 - [({ 4 - [(1 - ヒドロキシシクロペンチル) メトキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール

表題化合物は、塩化 4 - { [(イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジニウムの代わりに 1 - ({ [3 - (ピペリジン - 4 - イル メトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 4 - イル] オキシ } メチル) シクロペンタノール塩酸塩 (実施例 3 1、ステップ 2) を使用して、実施例 8 のステップ 5 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.41 (1H, t, $J = 8.1\text{ Hz}$)、7.02 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$)、6.59 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.29 (2H, d, $J = 5.1\text{ Hz}$)、4.04 (2H, s)、3.85 ~ 3.76 (4H, m)、2.94 (2H, brd, $J = 11.5\text{ Hz}$)、2.62 (1H, brs)、2.39 (2H, m)、2.33 (2H, s)、1.92 ~ 1.47 (17H, m)。

MS (ESI) m/z : 461 ($M+H$)⁺。

融点 : 136.5 。

IR (KBr) : 3456、3406、2949、1612、1531、1433、1103 cm^{-1} 。

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ の解析的計算値 : C, 65.20、H, 7.88、N, 6.08 。実測値 : C, 64.97、H, 7.71、N, 5.79。

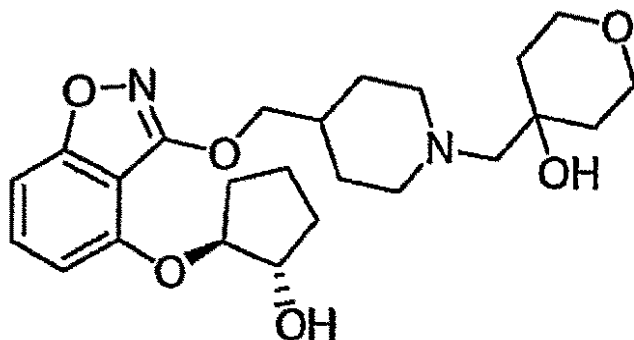
【0339】

(実施例 3 2)

4 - ({ 4 - [({ 4 - [(トランス - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } - メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール

【0340】

【化 4 5】



ステップ1. 4 - [({ 4 - [(トランス - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

表題化合物は、1 - オキサスピロ [2 . 4] ヘプタンの代わりにシクロペンテンオキシドを使用して、実施例 3 1 のステップ 1 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.39 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6.98 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.66 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$)、4.66 (1H, m)、4.37 (1H, m)、4.26 (2H, d, $J = 6.1\text{ Hz}$)、4.16 (2H, br)、2.77 (2H, brt, $J = 12.8\text{ Hz}$)、2.23 ~ 2.07 (2H, m)、1.85 ~ 1.62 (7H, m)、1.47 (9H, s)、1.41 (2H, m)。

TLC (NHゲル、酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 1) Rf : 0.63。

【0341】

ステップ2、トランス-2-〔〔3-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-4-イル〕オキシ〕シクロペンタノール塩酸塩

表題化合物は、4-〔〔(4-イソブチルオキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ〕-メチル〕ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルの代わりに4-〔〔4-〔(トランス-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ〕-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル〕オキシ〕メチル〕ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチル(実施例32、ステップ1)を使用して、実施例8のステップ4に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 7.53 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、7.11 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.89 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$)、5.07 (1H, m)、4.64 (1H, m)、4.23 (2H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$)、4.11 (1H, br)、3.3 (水とオーバーラップした)、2.92 (2H, br t, $J = 11.7\text{ Hz}$)、2.15 (2H, m)、1.96~1.48 (9H, m)。

MS (ESI) m/z : 333 (M-Cl) $^+$ 。

IR (KBr) : 3410、2937、1611、1533、1433、1097 cm^{-1} 。

【0342】

ステップ3、4-〔〔4-〔〔4-〔(トランス-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ〕-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル〕オキシ〕メチル〕-ピペリジン-1-イル〕メチル〕テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール

表題化合物は、塩化4-〔〔(イソブトキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ〕メチル〕ピペリジニウムの代わりにトランス-2-〔〔3-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-4-イル〕オキシ〕シクロペンタノール塩酸塩(実施例32、ステップ2)を使用して、実施例8のステップ5に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 7.39 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6.99 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.64 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.66 (1H, m)、4.41 (1H, m)、4.31 (1H, dd, $J = 9.9, 4.6\text{ Hz}$)、4.25 (1H, dd, $J = 10.1, 5.0\text{ Hz}$)、3.81 (5H, m)、2.94 (2H, m)、2.40 (2H, m)、2.36 (2H, s)、2.22~2.05 (3H, m)、1.87~1.45 (12H, m)。

MS (ESI) m/z : 447 (M+H) $^+$ 。

IR (KBr) : 3379、2937、1614、1533、1431、1099 cm^{-1} 。

C $_{24}$ H $_{34}$ N $_2$ O $_6$ の解析的計算値: C, 64.55、H, 7.67、N, 6.27。実測値: C, 64.85、H, 7.76、N, 5.98。

【0343】

(実施例33)

1-〔〔4-〔〔4-〔(トランス-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ〕-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル〕オキシ〕メチル〕ピペリジン-1-イル〕メチル〕シクロペンタンカルボン酸

【0344】

O=C(O)C1(CCN(C1)CC2OCC3C(=O)Nc4ccccc4O3)[C@H]2C[C@@H](O)C5OC6C(=O)Nc7ccccc7O65

ステップ 1 . 1 - (ヨードメチル)シクロペンタンカルボン酸メチル

20

【 0 3 4 5 】

30

40

【 0 3 4 6 】

50

アミン (0.12 mL、0.70 mmol) を N-メチルピロリドン (3.0 mL) に混ぜた混合物を 120 で 14 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、その混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。混合物を酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出し、ブラインで洗浄した。抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、褐色の固体を得た。残りの固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:2) によって精製して、12 mg (11%) の表題化合物を無色の粘稠性油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.38 (1H, t, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、6.97 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、6.63 (1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$)、4.66 (1H, m)、4.41 (1H, m)、4.24 (2H, m)、3.68 (3H, s)、2.84 (2H, br)、2.59 (2H, q AB, $J = 13.4 \text{ Hz}$)、2.25 ~ 2.20 (7H, m)、1.85 (4H, m)、1.75 ~ 1.45 (11H, m)。

MS (ESI) m/z : 473 ($M+H$)⁺。

【0347】

ステップ 4. 1 - ({ 4 - [({ 4 - [(トランス - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ] - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } - メチル) シクロペンタンカルボン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 1 - ({ 4 - [({ 4 - [(トランス - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ] - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) シクロペンタンカルボン酸メチル (実施例 33、ステップ 3) を使用して、実施例 1 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 7.52 (1H, t, $J = 8.9 \text{ Hz}$)、7.28 (1H, br)、7.10 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$)、6.88 (1H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$)、4.65 (1H, br)、4.18 (2H, br)、4.11 (1H, br)、3.07 (2H, br)、2.79 (2H, br)、2.46 (2H, br)、2.20 ~ 1.40 (11H, m)。

MS (ESI) m/z : 459 ($M+H$)⁺、457 ($M-H$)⁻。

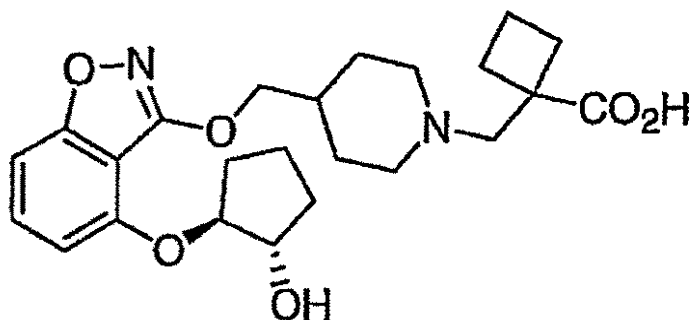
【0348】

(実施例 34)

1 - ({ 4 - [({ 4 - [(トランス - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ] - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } - メチル) シクロブタンカルボン酸

【0349】

【化 47】



ステップ 1. 1 - ({ 4 - [({ 4 - [(トランス - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ] - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } - メチル) シクロブタンカルボン酸メチル

表題化合物は、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾールの代わりにトランス - 2 - { [3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 4 - イル] オキシ } シクロペンタノール (実施例 33、ステップ 2) を使用して、実施例 2 のステップ 3 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.41 ~ 7.35 (1H, m)、6.98 (1H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$)、6.63 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.70 ~ 4.61 (1H, m)、4.44 ~ 4.35 (1H, m)、4.28 ~ 4.19 (2H, m)、3.78 ~ 3.72 (1H, m)、3.71 (3H, s)、2.88 ~ 2.77 (2H, m)、2.72 (2H, s)、2.51 ~ 2.34 (3H, m)、2.23 ~ 1.77 (11H, m)、1.75 ~ 1.43 (5H, m)。

$\text{MS (ESI)} m/z$: 459 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0350】

ステップ 2. 1 - ({ 4 - [({ 4 - [(トランス - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ] - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) シクロブタンカルボン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 1 - ({ 4 - [({ 4 - [(トランス - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ] - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) シクロブタンカルボン酸メチル (実施例 34、ステップ 1) を使用して、実施例 1 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.42 ~ 7.37 (1H, m)、6.97 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.64 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$)、4.69 ~ 4.65 (1H, m)、4.44 ~ 4.25 (4H, m)、3.49 (2H, s)、3.16 ~ 3.12 (2H, m)、2.83 (2H, s)、2.62 ~ 2.04 (7H, m)、2.03 ~ 1.65 (9H, m)。

CO_2H によるシグナルは認められなかった。

$\text{MS (ESI)} m/z$: 445 ($\text{M} + \text{H}$)⁺、443 ($\text{M} - \text{H}$)⁻。

IR (KBr) : 2941、2883、1612、1578、1533、1501、1433、1375、1342、1281、1244、1146、1101、1086、1055、993、953、914、791、662 cm^{-1} 。

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ の解析的計算値 : C, 61.13、H, 7.48、N, 5.94。実測値 : C, 61.30、H, 7.28、N, 5.72。

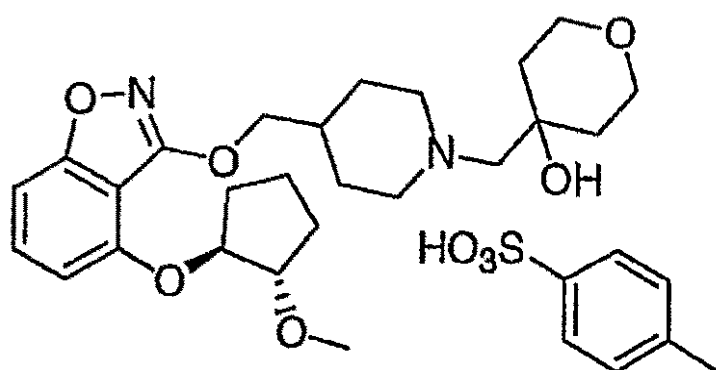
【0351】

(実施例 35)

4 - ({ 4 - [({ 4 - [(トランス - 2 - メトキシシクロペンチル) オキシ] - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } - メチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - オールおよびその 4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

【0352】

【化 4 8】



10

ステップ 1 . 4 - { [(4 - { [トランス - 2 - メトキシシクロペンチル] オキシ } - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

水素化ナトリウム (6 0 % 油中分散液 1 1 m g 、 0 . 2 7 7 m m o l) のテトラヒドロフラン (5 . 0 m L) 懸濁液に、窒素中にて 0 で 4 - { [(4 - { [トランス - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] オキシ } - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (8 0 m g 、 0 . 1 8 5 m m o l 、 実施例 3 2 、 ステップ 1) のテトラヒドロフラン (2 . 0 m L) 溶液を加えた。0 で 3 0 分間攪拌した後、混合物にヨウ化メチル (1 4 μ L 、 0 . 2 2 2 m m o l) を加えた。混合物を 0 で 3 時間攪拌し、混合物に水を加えた。混合物を酢酸エチル (3 0 m L × 2) で抽出し、ブラインで洗浄した。抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、油状物を得た。その残りの油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 5 : 1 ~ 4 : 1) によって精製して、7 8 m g (9 4 %) の表題化合物を無色の粘稠性油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 4 0 (1 H , t , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 6 . 9 9 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 6 . 6 6 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) 、 4 . 7 3 (1 H , m) 、 4 . 2 7 (2 H , d , $J = 6 . 2 \text{ Hz}$) 、 4 . 1 8 (2 H , br) 、 3 . 8 8 (1 H , m) 、 3 . 3 7 (3 H , s) 、 2 . 7 8 (2 H , m) 、 2 . 2 5 ~ 1 . 9 5 (3 H , m) 、 1 . 9 5 ~ 1 . 6 5 (6 H , m) 、 1 . 6 0 ~ 1 . 2 5 (2 H , m) 、 1 . 4 7 (9 H , s) 。

30

MS (ESI) m/z : 4 4 7 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 、 4 4 5 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$ 。

【 0 3 5 3 】

ステップ 2 . 4 - [(トランス - 2 - メトキシシクロペンチル) オキシ] - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール

表題化合物は、4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに 4 - { [(4 - { [トランス - 2 - メトキシシクロペンチル] オキシ } - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 3 5 、 ステップ 1) を使用して、実施例 2 のステップ 2 に記載の手順に従って調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 4 0 (1 H , t , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 6 . 9 9 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 6 . 6 5 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) 、 4 . 7 4 (1 H , br d , $J = 6 . 0 \text{ Hz}$) 、 4 . 2 3 (2 H , d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$) 、 3 . 9 0 (1 H , m) 、 3 . 3 7 (3 H , s) 、 3 . 1 5 (2 H , m) 、 2 . 6 7 (2 H , m) 、 2 . 2 5 ~ 1 . 9 5 (3 H , m) 、 1 . 9 0 ~ 1 . 6 0 (7 H , m) 、 1 . 3 2 (2 H , m) 。

【 0 3 5 4 】

50

ステップ 3 . 4 - ({ 4 - [({ 4 - [(トランス - 2 - メトキシシクロペンチル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } - メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール

表題化合物は、塩化 4 - { [(イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジニウムの代わりに 4 - [(トランス - 2 - メトキシシクロペンチル) オキシ] - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール (実施例 3 5 、 ステップ 2) を使用して、実施例 8 のステップ 5 に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (CDCl_3) : 7 . 4 0 (1 H , t , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$)、6 . 9 9 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$)、6 . 6 6 (1 H , d , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$)、4 . 7 4 (1 H , brd , $J = 6 . 2 \text{ Hz}$)、4 . 2 5 (2 H , 6 . 0 \text{ Hz})、3 . 8 9 (1 H , br)、3 . 8 5 ~ 3 . 7 0 (4 H , m)、3 . 3 7 (3 H , s)、2 . 9 4 (2 H , brd , $J = 1 1 . 5 \text{ Hz}$)、2 . 4 2 (2 H , m)、2 . 3 5 (2 H , s)、2 . 2 5 ~ 1 . 9 5 (2 H , m)、1 . 9 5 ~ 1 . 4 0 (1 4 H , m)。

【 0 3 5 5 】

ステップ 4 . 4 - ({ 4 - [({ 4 - [(トランス - 2 - メトキシシクロペンチル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } - メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール 4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

表題化合物は、4 - [(4 - { [(4 - イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オールの代わりに 4 - ({ 4 - [({ 4 - [(トランス - 2 - メトキシシクロペンチル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } - メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール (実施例 3 5 、 ステップ 3) を使用して、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (CDCl_3) : 7 . 7 8 (2 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$)、7 . 4 2 (1 H , t , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$)、7 . 2 0 (2 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$)、7 . 0 0 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$)、6 . 6 7 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$)、4 . 7 2 (1 H , br)、4 . 2 7 (2 H , d , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$)、4 . 0 5 ~ 3 . 7 0 (6 H , m)、3 . 3 6 (3 H , s)、3 . 0 4 (2 H , d , $J = 4 . 8 \text{ Hz}$)、2 . 8 0 (2 H , m)、2 . 3 5 (3 H , s)、2 . 3 0 ~ 1 . 5 5 (1 7 H , m)。

SO_3H によるシグナルは認められなかった。

融点 : 1 6 0 . 2 。

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ の解析的計算値 : C , 6 0 . 7 4、H , 7 . 0 1、N , 4 . 4 3。実測値 : C , 6 0 . 4 7、H , 7 . 2 1、N , 4 . 3 4。

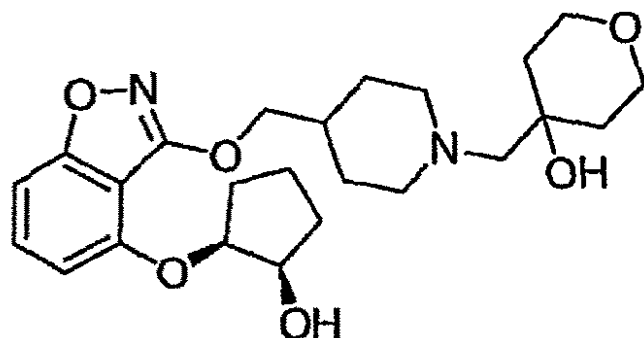
【 0 3 5 6 】

(実施例 3 6)

4 - ({ 4 - [({ 4 - [(シス - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール

【 0 3 5 7 】

【化 49】



10

ステップ1. 4 - [({ 4 - [(2 - オキシシクロペンチル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル 4 - { [(4 - { [トランス - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] オキシ } - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] - メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (158 mg、0.365 mmol、実施例32、ステップ1)、2,2,6,6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニルオキシ (TEMPO、2.4 mg、0.015 mmol)、炭酸水素ナトリウム (98.3 mg、1.17 mmol)、および臭化テトラ - n - ブチルアンモニウム (8.2 mg、0.025 mmol) をジクロロメタン (2 mL) および水 (0.4 mL) に混ぜた混合物に、周囲温度で N - クロロスクシンイミド (60.3 mg、0.453 mmol) を加えた。4時間攪拌した後、混合物をチオ硫酸ナトリウム水溶液で失活させた。混合物を酢酸エチル (20 mL) で抽出し、炭酸カリウム水溶液およびブラインで洗浄した。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、167 mg の表題化合物 (未精製の混合物) を得た。

20

^1H - NMR (CDCl_3) : 7.39 (1H, t, $J = 8.2 \text{ Hz}$)、7.03 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、6.73 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$)、4.74 (1H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$)、4.26 (2H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$)、4.19 (2H, m)、2.77 (2H, t, $J = 12.2 \text{ Hz}$)、2.51 (1H, m)、2.39 (2H, m)、2.15 ~ 1.81 (6H, m)、1.47 (9H, s)、1.32 (2H, m)。

30

TLC (NHゲル、酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 1) Rf : 0.17 ~ 0.03 (ブロード)。

【0358】

ステップ2. 4 - [({ 4 - [(シス - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

前述の反応の生成物 (163 mg、実施例36、ステップ1) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解させた。この溶液に、-78 で LS - selectride (登録商標) (1 M テトラヒドロフラン溶液、2.0 mL、2.0 mmol) を加えた。5時間攪拌した後、混合物を -20 に温め、終夜その温度に保った。その混合物に 2 N の水酸化ナトリウム水溶液および 30 % の過酸化水素を加え、混合物を酢酸エチル (20 mL x 2) で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して油状物を得た。残りの油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン 1 : 2 ~ 2 : 3) によって精製して、101 mg (2ステップで 61 %) の表題化合物を蠟様の固体として得た。

40

^1H - NMR (CDCl_3) : 7.41 (1H, t, $J = 8.2 \text{ Hz}$)、7.02 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、6.61 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$)、4.65 (1H, m)、4.28 (2H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$)、4.24 ~ 4.11 (3H, m)、2.82 ~ 2.74 (3H, m)、2.13 ~ 1.50 (9H, m)、1.47 (9H, s)

50

)、1.30(2H, m)。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:2)Rf:0.17。

【0359】

ステップ3. シス-2-{[3-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-4-イル]オキシ}シクロペンタノール塩酸塩

表題化合物は、4-{[(4-イソブチルオキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-オキシ]メチル}ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルの代わりに4-{[(4-{[3-(シス-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ]-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル}オキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチル(実施例36、ステップ2)を使用して、実施例8のステップ4に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 7.49(1H, t, $J=8.2\text{ Hz}$)、7.08(1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)、6.87(1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)、4.72(1H, m)、4.23(2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$)、4.17(1H, m)、3.31(2H, m)、2.91(2H, m)、2.18~1.49(11H, m)。

OHおよびNHによる3つのシグナルは認められなかった。

MS(ESI)m/z: 333(M-Cl)⁺。

IR(KBr) : 3445、2934、1612、1533、1433、1086 cm^{-1} 。

【0360】

ステップ4. 4-(4-{[4-{[3-(シス-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ]-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル}オキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)-メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール

表題化合物は、4-{[(イソブトキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ]メチル}ピペリジニウム塩化物の代わりにシス-2-{[3-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-4-イル]オキシ}シクロペンタノール塩酸塩(実施例36、ステップ3)を使用して、実施例8のステップ5に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 7.41(1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$)、7.01(1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)、6.59(1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)、4.66(1H, q, $J=6.4\text{ Hz}$)、4.35~4.29(3H, m)、3.86~3.78(5H, m)、2.93(2H, d, $J=11.5\text{ Hz}$)、2.40(2H, td, $J=11.4, 2.8\text{ Hz}$)、2.33(2H, s)、2.16(1H, m)、1.94~1.47(14H, m)。

OHによるシグナルは認められなかった。

MS(ESI)m/z: 447(M+H)⁺。

融点: 140.8。

IR(KBr) : 3566、3422、2945、1612、1537、1356、1097 cm^{-1} 。

C₂₄H₃₄N₂O₆の解析的計算値: C, 64.55、H, 7.67、N, 6.27。実測値: C, 64.52、H, 7.79、N, 6.14。

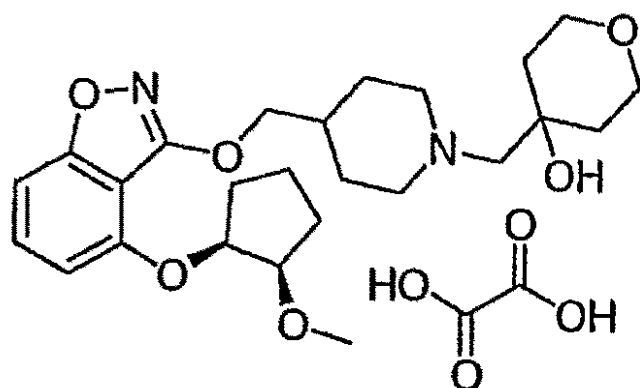
【0361】

(実施例37)

4-(4-{[4-{[3-(シス-2-メトキシシクロペンチル)オキシ]-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル}オキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)-メチル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールおよびそのシュウ酸塩

【0362】

【化 50】



10

ステップ 1 . 4 - [({ 4 - [(シス - 2 - メトキシシクロペンチル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

表題化合物は、4 - { [(4 - { [トランス - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] オキシ } - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに 4 - [({ 4 - [(シス - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 36、ステップ 2) を使用して、実施例 35 のステップ 1 に記載の手順に従って調製した。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.38 (1H , t , $J = 8.3 \text{ Hz}$)、6.97 (1H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$)、6.63 (1H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$)、4.85 ~ 4.76 (1H , m)、4.26 (2H , d , $J = 6.4 \text{ Hz}$)、3.88 ~ 3.78 (1H , m)、3.41 (3H , s)、2.85 ~ 2.65 (2H , m)、2.15 ~ 1.80 (7H , m)、1.75 ~ 1.20 (6H , m)、1.47 (9H , s)。

【 0363】

ステップ 2 . 4 - [(シス - 2 - メトキシシクロペンチル) オキシ] - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール塩酸塩

30

表題化合物は、4 - { [(4 - イソブチルオキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] - メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに 4 - [({ 4 - [(シス - 2 - メトキシシクロペンチル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 37、ステップ 1) を使用して、実施例 8 のステップ 4 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.40 (1H , t , $J = 8.3 \text{ Hz}$)、6.99 (1H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$)、6.61 (1H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$)、4.84 ~ 4.76 (1H , m)、4.39 ~ 4.24 (2H , m)、3.92 ~ 3.75 (1H , m)、3.68 ~ 3.45 (2H , m)、3.38 (3H , s)、3.10 ~ 2.85 (2H , br)、2.33 ~ 2.07 (3H , m)、2.05 ~ 1.77 (8H , m)。

40

NH によるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 347 ($\text{M} - \text{Cl}$) $^+$ 。

【 0364】

ステップ 3 . 4 - ({ 4 - [({ 4 - [(シス - 2 - メトキシシクロペンチル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } - メチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - オール

表題化合物は、4 - { [(イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジニウム塩化物の代わりに 4 - [(シス - 2 - メトキシシクロペンチル) オキシ] - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサ

50

ール塩酸塩（実施例 38、ステップ 2）を使用して、実施例 8 のステップ 5 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.38 (1H, t, $J = 8.1\text{ Hz}$)、6.97 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$)、6.62 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$)、4.86 ~ 4.76 (1H, m)、4.26 (2H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$)、3.90 ~ 3.71 (7H, m)、3.54 (1H, s)、3.40 (3H, s)、2.99 ~ 2.86 (2H, m)、2.50 ~ 2.32 (2H, m)、2.34 (2H, s)、2.05 ~ 1.75 (6H, m)、1.73 ~ 1.40 (8H, m)。

MS (ESI) m/z : 461 ($M+H$) $^+$ 。

【0365】

ステップ 3.4 - ({ 4 - [({ 4 - [(シス - 2 - メトキシシクロペンチル) オキシ] - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } - メチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - オールシュウ酸塩

4 - ({ 4 - [({ 4 - [(シス - 2 - メトキシシクロペンチル) オキシ] - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - オール (47 mg、0.1 mmol、実施例 37、ステップ 3) のジエチルエーテル (5 mL) 溶液に、ジエチルエーテル (5 mL) 中のシュウ酸 (14 mg、0.15 mmol) を加えた。室温で 3 時間攪拌した後、生成した沈殿を濾過によって収集して、31 mg (56%) の表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.41 (1H, t, $J = 8.1\text{ Hz}$)、6.99 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$)、6.60 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$)、4.86 ~ 4.74 (1H, m)、4.43 ~ 4.20 (2H, m)、4.40 ~ 3.70 (7H, m)、3.60 ~ 2.60 (6H, m)、3.36 (3H, s)、2.31 ~ 1.50 (14H, m)。

CO_2H によるシグナルは認められなかった。

IR (KBr) : 3400、2951、1612、1535、1433、1373、1283、1086、719 cm^{-1} 。

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1.5\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ の解析的計算値：C, 56.46、H, 6.60、N, 4.70、実測値：C, 56.79、H, 6.71、N, 4.66。

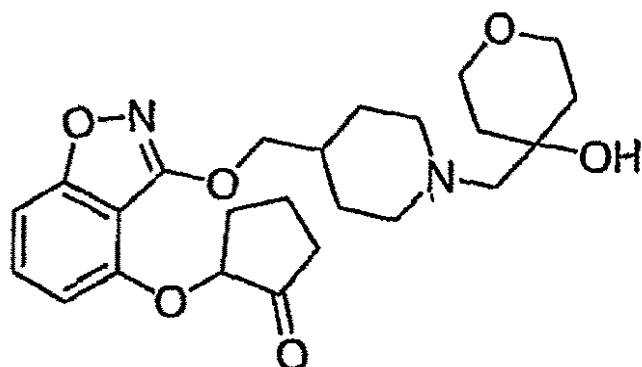
【0366】

(実施例 38)

2 - { [3 - ({ 1 - [(4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル] ピペリジン - 4 - イル } メトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 4 - イル] オキシ } シクロペンタノン

【0367】

【化 51】



塩化オキサリル (9 μL 、0.1 mmol) のジクロロメタン (0.5 mL) 溶液に、窒素中にて -78 でジメチルスルホキシド (9 μM 、0.12 mmol) を加えた。混合物を 5 分間攪拌し、混合物に、4 - ({ 4 - [({ 4 - [(トランス - 2 - ヒドロキシ

シクロペンチル)オキシ]-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル}オキシ)メチル]-ピペリジン-1-イル}メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール(実施例32)のジクロロメタン(1.5mL)溶液を加えた。5分間攪拌した後、混合物にトリエチルアミン(45μL、0.33mmol)を加えた。混合物を室温に温め、3時間攪拌した。混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄した。抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、油状物を得た。その残りの油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール20:1)によって精製して、13mg(45%)の表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.40 (1H, t, $J = 8.4\text{ Hz}$)、7.04 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.72 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、4.78~4.69 (1H, m)、4.26 (2H, dd, $J = 5.7, 2.0\text{ Hz}$)、3.87~3.70 (4H, m)、3.02~2.85 (2H, m)、2.62~1.40 (19H, m)。

OHによるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 445 ($M+H$)⁺。

融点: 133.1。

IR (KBr) : 3400、2947、1759、1616、1533、1433、1364、1283、1112、993、785 cm^{-1} 。

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ の解析的計算値: C, 64.07、H, 7.30、N, 6.23。実測値: C, 63.84、H, 7.29、N, 6.04。

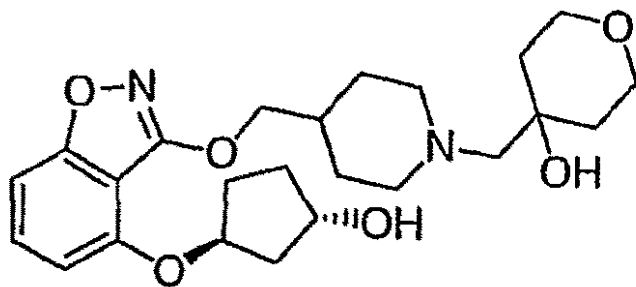
【0368】

(実施例39)

4-(4-{4-[({4-[(トランス-3-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ]-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル}オキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}-メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール

【0369】

【化52】



ステップ1. 4-[({4-[(トランス-3-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ]-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル}オキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチル

表題化合物は、4-(ベンジルオキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-オールおよび4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルの代わりに、4-{[(4-ヒドロキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチル(実施例17、ステップ2)および1,3-シクロペンタンジオール(異性体混合物、シス:トランス=約5:1)を使用して、実施例7のステップ2に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.41 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、7.00 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.61 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、5.08 (1H, m)、4.38 (1H, m)、4.28~4.10 (4H, m)、2.96 (1H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$)、2.78 (2H, t, $J = 12.5\text{ Hz}$)、2.23~1.78 (

9 H, m)、1.46 (9 H, s)、1.30 (m, 2 H)。

OHによるシグナルは認められなかった。

TLC (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン = 1 : 1) Rf : 0.27。

【0370】

ステップ2. トランス-3-{[3-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-4-イル]オキシ}シクロペンタノール塩酸塩

表題化合物は、4-{[(4-イソブチルオキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-オキシ]メチル}ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルの代わりに4-{[{4-[(トランス-3-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ]-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル}オキシ]メチル}ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチル(実施例39、ステップ1)を使用して、実施例8のステップ4に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 9.05 (1 H, br)、8.63 (1 H, br)、7.51 (1 H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、7.09 (1 H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.75 (1 H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$)、4.88 (1 H, m)、4.23 (2 H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$)、4.15 (1 H, 五重線, $J = 5.8\text{ Hz}$)、3.31 (2 H, m)、2.91 (2 H, q, $J = 11.5\text{ Hz}$)、2.18 (1 H, m)、1.99 ~ 1.49 (10 H, m)。

OHによるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 333 (M-Cl) $^+$ 。

【0371】

ステップ3. 4-{[(4-[(4-[(トランス-3-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ]-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル}オキシ]メチル]ピペリジン-1-イル)-メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール

表題化合物は、4-{[(イソブトキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ]メチル}ピペリジニウム塩化物の代わりにトランス-3-{[3-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-4-イル]オキシ}シクロペンタノール塩酸塩(実施例39、ステップ2)を使用して、実施例8のステップ5に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 7.41 (1 H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6.99 (1 H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6.60 (1 H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、5.06 (1 H, m)、4.39 (1 H, m)、4.31 ~ 4.25 (2 H, m)、3.85 ~ 3.77 (4 H, m)、3.00 (2 H, br)、2.91 (2 H, d, $J = 11.5\text{ Hz}$)、2.42 (2 H, t, $J = 11.5\text{ Hz}$)、2.33 (2 H, s)、2.21 ~ 1.74 (9 H, m)、1.64 ~ 1.45 (6 H, m)。

MS (ESI) m/z : 447 (M+H) $^+$ 。

融点 : 147.1。

IR (KBr) : 3346、3279、2957、1614、1531、1431、1090 cm^{-1} 。

C $_{24}$ H $_{34}$ N $_2$ O $_6$ ・0.35H $_2$ Oの解析的計算値 : C, 63.66、H, 7.72、N, 6.19。実測値 : C, 63.70、H, 7.85、N, 6.05。

【0372】

(実施例40)

4-{[(4-[(4-[(シス-2-ヒドロキシシクロヘキシルオキシル)オキシ]-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル}オキシ]メチル]ピペリジン-1-イル)-メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール

【0373】

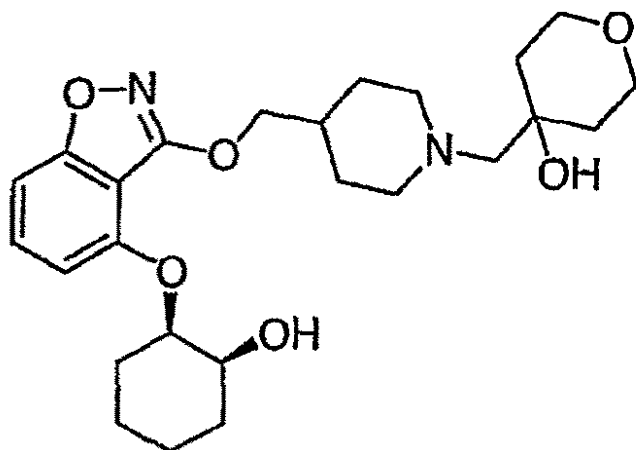
10

20

30

40

【化 5 3】



10

ステップ 1 . 4 - [({ 4 - [(トランス - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

表題化合物は、1 - オキサスピロ [2 . 4] ヘプタンの代わりに 4 - { [(4 - ヒドロキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 1 7 、ステップ 2) およびシクロヘキセンオキシドを使用して、実施例 3 1 のステップ 1 に記載の手順に従って調製した。

20

^1H - NMR (CDCl_3) : 7 . 4 0 (1 H , t , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$) 、 7 . 0 2 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 6 . 7 1 (1 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) 、 4 . 2 9 (2 H , d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$) 、 4 . 1 6 (3 H , m) 、 3 . 7 7 (1 H , m) 、 2 . 7 5 (3 H , m) 、 2 . 2 5 (1 H , d , $J = 1 2 . 3 \text{ Hz}$) 、 2 . 1 0 (2 H , m) 、 1 . 5 7 (4 H , m) 、 1 . 4 7 (9 H , s) 、 1 . 3 6 (6 H , m) 。

TLC (シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 2) R_f : 0 . 2 3 .

TLC (NHゲル、酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 1) R_f : 0 . 3 7 .

【 0 3 7 4 】

30

ステップ 2 . 4 - [({ 4 - [(2 - オキソシクロヘキシル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

表題化合物は、4 - [({ 4 - [(トランス - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに 4 - [({ 4 - [(トランス - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 4 0 、ステップ 1) を使用して、実施例 3 6 のステップ 1 に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (CDCl_3) : 7 . 3 4 (1 H , t , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$) 、 7 . 0 1 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 6 . 4 6 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) 、 4 . 7 4 (1 H , dd $J = 8 . 2 , 4 . 7 \text{ Hz}$) 、 4 . 2 9 (2 H , d , $J = 6 . 2 \text{ Hz}$) 、 4 . 1 6 (2 H , m) 、 2 . 7 7 ~ 2 . 6 3 (3 H , m) 、 2 . 3 9 ~ 1 . 7 5 (1 0 H , m) 、 1 . 4 7 (9 H , s) 、 1 . 3 8 (2 H , m) 。

40

TLC (シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 2) R_f : 0 . 2 5 .

【 0 3 7 5 】

ステップ 3 . 4 - [({ 4 - [(シス - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

表題化合物は、4 - [({ 4 - [(2 - オキソシクロペンチル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチ

50

ルの代わりに4 - [({ 4 - [(2 - オキシシクロヘキシル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズ
イソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (
実施例 40、ステップ 2) を使用して、実施例 36 のステップ 2 に記載の手順に従って調
製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.40 (1H , t , $J = 8.2\text{ Hz}$)、7.01 (
1H , d , $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.68 (1H , d , $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.58 (1H
, m)、4.29 (2H , d , $J = 6.4\text{ Hz}$)、4.16 (2H , m)、3.89 (1
H , m)、2.77 (2H , t , $J = 11.9\text{ Hz}$)、2.37 (1H , d , $J = 7.1$
 Hz)、2.08 (2H , m)、1.94 ~ 1.62 (6H , m)、1.47 (9H , s
)、1.40 ~ 1.23 (5H , m)。

10

TLC (シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 2) Rf : 0.22。

【 0376 】

ステップ 4 . シス - 2 - { [3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズ
イソキサゾール - 4 - イル] オキシ } シクロヘキサノール塩酸塩

表題化合物は、4 - { [(4 - イソブチルオキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3
- イル) - オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに4 - [(
{ 4 - [(シス - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾ
ール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 40
、ステップ 3) を使用して、実施例 8 のステップ 4 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 7.49 (1H , t , $J = 8.2\text{ Hz}$)、7.0
7 (1H , d , $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.90 (1H , d , $J = 8.1\text{ Hz}$)、4.69 (
1H , dd , $J = 10.7$, 4.6 Hz)、4.23 (2H , d , $J = 6.9\text{ Hz}$)、3
.77 (1H , br)、3.31 (2H , m)、2.92 (2H , m)、2.17 (1H
, m)、2.0 ~ 1.34 (12H , m)。

20

OHおよびNHによる3つのシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 347 (M - Cl)⁺。

IR (KBr) : 3410、2937、1611、1531、1431、1082 cm^{-1} 。

【 0377 】

ステップ 5 . 4 - ({ 4 - [({ 4 - [(シス - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) オキ
シ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イ
ル } - メチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - オール

30

表題化合物は、4 - { [(イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル)
オキシ] メチル } ピペリジニウム塩化物の代わりにトランス - 3 - { [3 - (ピペリジン
- 4 - イルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 4 - イル] オキシ } シクロペン
タノール塩酸塩 (実施例 40、ステップ 4) を使用して、実施例 8 のステップ 5 に記載の
手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.40 (1H , t , $J = 8.2\text{ Hz}$)、7.00 (
1H , d , $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.65 (1H , d , $J = 8.1\text{ Hz}$)、4.51 (1H
, m)、4.29 (2H , d , $J = 4.8\text{ Hz}$)、4.02 (1H , m)、3.85 ~ 3
.77 (5H , m)、2.94 (2H , d , $J = 11.2\text{ Hz}$)、2.39 (2H , t d
, $J = 11.4$, 2.3 Hz)、2.33 (2H , s)、2.05 ~ 1.39 (17H ,
m)。

40

OHによるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 461 (M + H)⁺。

融点 : 125.2 。

IR (KBr) : 3420、2941、1611、1533、1431、1362、
1092 cm^{-1} 。

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ の解析的計算値 : C , 65.20、H , 7.88、N , 6.08
。実測値 : C , 65.01、H , 7.99、N , 5.87。

50

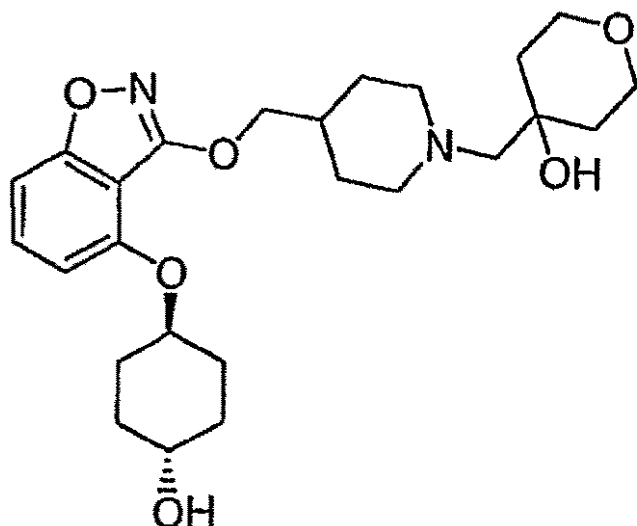
【 0 3 7 8 】

(実施例 4 1)

4 - ({ 4 - [({ 4 - [(トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } - メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール

【 0 3 7 9 】

【 化 5 4 】



10

20

ステップ 1 . 4 - [({ 4 - [(トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

表題化合物は、4 - (ベンジルオキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - オールおよび 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに、4 - { [(4 - ヒドロキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 1 7 、ステップ 2) および 1 , 4 - シクロペンタンジオール (異性体混合物、シス : トランス = 約 1 : 1) を使用して、実施例 7 のステップ 2 に記載の手順に従って調製した。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 3 9 (1 H , t , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$)、6 . 9 7 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$)、6 . 6 2 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$)、4 . 5 1 (1 H , m)、4 . 2 7 (2 H , d , $J = 6 . 3 \text{ Hz}$)、4 . 1 6 (2 H , m)、3 . 9 0 (1 H , m)、2 . 7 6 (2 H , t , $J = 1 2 . 4 \text{ Hz}$)、2 . 1 5 ~ 2 . 1 0 (4 H , m)、1 . 8 2 (2 H , d , $J = 1 2 . 0 \text{ Hz}$)、1 . 8 0 ~ 1 . 2 5 (1 6 H)。

OH によるシグナルは認められなかった。

TLC (シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 1) R_f : 0 . 2 0 。

【 0 3 8 0 】

40

ステップ 2 . トランス - 4 - { [3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 4 - イル] オキシ } シクロヘキサノール塩酸塩

表題化合物は、4 - { [(4 - イソブチルオキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] - メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに 4 - [({ 4 - [(トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 4 1 、ステップ 1) を使用して、実施例 8 のステップ 4 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 8 . 9 7 (1 H , br)、8 . 6 3 (1 H , br)、7 . 5 1 (1 H , t , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$)、7 . 0 0 (1 H , d , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$)、6 . 8 7 (1 H , d , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$)、4 . 5 6 (1 H , m)、4 . 2 3 (2 H , d ,

50

$J = 6.9 \text{ Hz}$)、 $3.63 (1 \text{ H}, m)$ 、 $3.31 (2 \text{ H}, m)$ 、 $2.91 (2 \text{ H}, q, J = 10.5 \text{ Hz})$ 、 $2.18 (1 \text{ H}, m)$ 、 $2.05 \sim 1.80 (6 \text{ H}, m)$ 、 $1.60 \sim 1.30 (6 \text{ H}, m)$ 。

OHによるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : $347 (M - Cl)^+$ 。

【0381】

ステップ3. 4 - ({ 4 - [({ 4 - [(トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } - メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール

表題化合物は、4 - { [(イソブトキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジニウム塩化物の代わりにトランス - 4 - { [3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 4 - イル] オキシ } シクロヘキサノール塩酸塩 (実施例 41、ステップ2) を使用して、実施例 8 のステップ5に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$: $7.38 (1 \text{ H}, t, J = 8.2 \text{ Hz})$ 、 $6.98 (1 \text{ H}, d, J = 8.4 \text{ Hz})$ 、 $6.62 (1 \text{ H}, d, J = 8.1 \text{ Hz})$ 、 $4.52 (1 \text{ H}, m)$ 、 $4.27 (2 \text{ H}, d, J = 5.9 \text{ Hz})$ 、 $3.91 (1 \text{ H}, m)$ 、 $3.82 \sim 3.49 (4 \text{ H}, m)$ 、 $2.93 (2 \text{ H}, d, J = 11.7 \text{ Hz})$ 、 $2.41 (2 \text{ H}, t, J = 11.7 \text{ Hz})$ 、 $2.34 (2 \text{ H}, s)$ 、 $2.11 (4 \text{ H}, m)$ 、 $1.83 \sim 1.44 (13 \text{ H}, m)$ 。

OHによる2つのシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : $461 (M + H)^+$ 。

IR (KBr) : 3396 、 2939 、 1611 、 1529 、 1431 、 1366 、 1097 、 1080 cm^{-1} 。

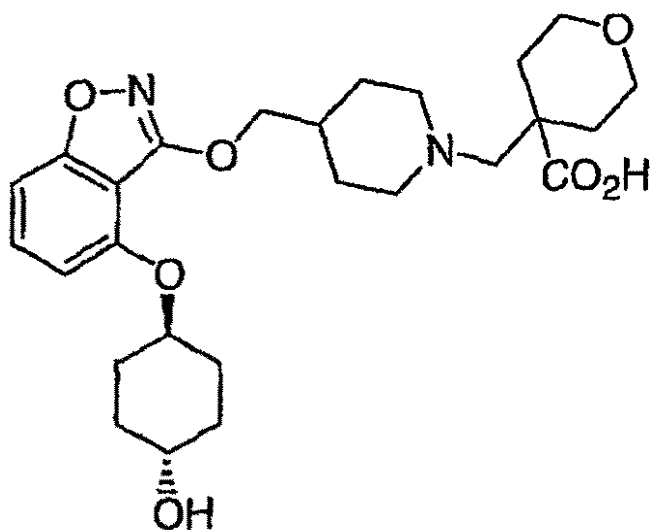
【0382】

(実施例 42)

4 - ({ 4 - [({ 4 - [(トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } - メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

【0383】

【化55】



ステップ1. トランス - 4 - { [3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 4 - イル] オキシ } シクロヘキサノール

表題化合物は、4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } - メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチ

ルの代わりに 4 - [({ 4 - [(トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 4 1 、 ステップ 1) を使用して、実施例 2 のステップ 2 に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (CDCl_3) : 7 . 3 8 (1 H , t , J = 8 . 2 H z) 、 6 . 9 8 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) 、 6 . 6 2 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) 、 4 . 5 2 (1 H , m) 、 4 . 2 4 (2 H , d , J = 6 . 6 H z) 、 3 . 9 2 (1 H , m) 、 3 . 1 4 (2 H , d , J = 1 2 . 3 H z) 、 2 . 6 7 (2 H , t , J = 1 2 . 2 H z) 、 2 . 1 1 (5 H , m) 、 1 . 8 5 (2 H , d , J = 1 1 . 9 H z) 、 1 . 7 1 (2 H , m) 、 1 . 5 (2 H , m) 、 1 . 3 1 (2 H , m) 。

10

OH および NH による 2 つのシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 3 4 7 ($M+H$) $^+$ 。

IR (KBr) : 2 9 3 9 、 1 6 1 2 、 1 5 4 1 、 1 4 3 1 、 1 3 6 3 、 1 0 8 6 cm^{-1} 。

【 0 3 8 4 】

ステップ 2 . 4 - ({ 4 - [({ 4 - [(トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル

表題化合物は、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾールおよび 1 - ホルミルシクロブタンカルボン酸メチルの代わりに、トランス - 4 - { [3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 4 - イル] オキシ } シクロヘキサノール (実施例 4 2 、 ステップ 1) および 4 - ホルミルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (実施例 1 8 、 ステップ 1) を使用して、実施例 2 のステップ 3 に記載の手順に従って調製した。

20

^1H - NMR (CDCl_3) : 7 . 3 8 (1 H , t , J = 8 . 2 H z) 、 6 . 9 7 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) 、 6 . 6 3 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) 、 4 . 5 2 (1 H , m) 、 4 . 2 5 (2 H , d , J = 5 . 6 H z) 、 3 . 9 4 (1 H , m) 、 3 . 8 3 (2 H , dd , J = 1 1 . 7 , 3 . 4 H z) 、 3 . 7 2 (3 H , s) 、 3 . 4 6 (2 H , t , J = 1 1 . 5 H z) 、 2 . 7 9 (2 H , d , J = 1 1 . 4 H z) 、 2 . 5 0 (2 H , s) 、 2 . 2 5 (2 H , t , J = 1 0 . 5 H z) 、 2 . 1 1 ~ 2 . 0 0 (7 H , m) 、 1 . 7 7 ~ 1 . 4 7 (1 0 H , m) 。

30

OH によるシグナルは認められなかった。

TLC (シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン 1 : 1) R_f : 0 . 2 4 。

【 0 3 8 5 】

ステップ 3 . 4 - ({ 4 - [({ 4 - [(トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } - メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 4 - ({ 4 - [({ 4 - [(トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (実施例 4 2 、 ステップ 2) を使用して、実施例 1 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

40

^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 7 . 4 8 (1 H , t , J = 8 . 1 H z) 、 7 . 0 7 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) 、 6 . 8 4 (1 H , d , J = 8 . 2 H z) 、 4 . 5 5 (1 H , m) 、 4 . 1 7 (2 H , d , J = 5 . 6 H z) 、 3 . 6 7 (3 H , m) 、 3 . 3 1 (2 H , m) 、 2 . 8 4 (2 H , d , J = 1 2 . 1 H z) 、 2 . 5 0 (2 H , s) 、 2 . 2 2 (2 H , t , J = 1 1 . 9 H z) 、 1 . 9 9 (2 H , m) 、 1 . 9 0 ~ 1 . 6 0 (7

50

H, m)、1.51 ~ 1.30 (8H, m)。

OHおよびCO₂Hによる2つのシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z: 489 (M+H)⁺、487 (M-H)⁻。

IR (KBr) : 1607、1531、1431、1369、1085 cm⁻¹。

C₂₆H₃₆N₂O₇・0.2H₂Oの解析的計算値: C, 63.45、H, 7.45、N, 5.69。実測値: C, 63.37、H, 7.46、N, 5.58。

【0386】

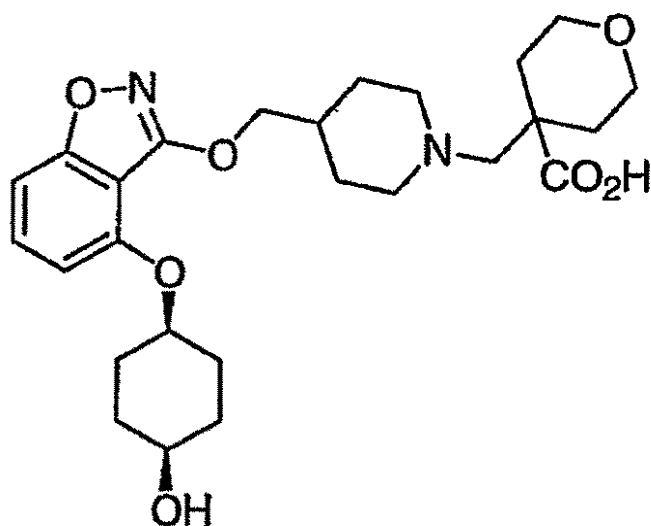
(実施例43)

4 - ({ 4 - [({ 4 - [(シス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

10

【0387】

【化56】



20

ステップ1. 4 - [({ 4 - [(シス - 4 - { [t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

30

表題化合物は、4 - (ベンジルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - オールおよび4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに、4 - { [(4 - ヒドロキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例17、ステップ2) およびトランス - 4 - { [t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } シクロヘキサノール (Org. Lett. 2003年、第5巻、2319ページ、「極性が強い方の異性体」) を使用して、実施例7のステップ2に記載の手順に従って調製した。

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.37 (1H, t, J = 8.2 Hz)、6.96 (1H, d, J = 8.4 Hz)、6.61 (1H, d, J = 7.9 Hz)、4.50 (1H, m)、4.25 (2H, d, J = 7.2 Hz)、4.14 (2H, m)、3.77 (1H, m)、2.77 (2H, t, J = 11.6 Hz)、2.05 (2H, m)、1.85 ~ 1.26 (m, 20H)、0.91 (9H, s)、0.07 (6H, s)。

40

TLC (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン = 1:2) R_f: 0.60。

【0388】

ステップ2. シス - 4 - { [3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 4 - イル] オキシ } シクロヘキサノール

表題化合物は、4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに4 - [({ 4 - [(シス - 4 - { [t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ }

50

ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル}-オキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル(実施例43、ステップ1)を使用して、実施例2のステップ2に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.38 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6.95 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.63 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.78 (1H, br)、4.37 (2H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$)、3.58 (1H, m)、3.17 (2H, d, $J = 11.5\text{ Hz}$)、2.64 (2H, t, $J = 11.5\text{ Hz}$)、2.11 (2H, d, $J = 14.7\text{ Hz}$)、1.99 ~ 1.91 (7H, m)、1.66 (4H, m)。

OHおよびNHによる2つのシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 347 ($M+H$)⁺。

IR (KBr) : 3285、2941、1611、1533、1431、1361、1082 cm^{-1} 。

【0389】

ステップ3.4-({4-[({4-[(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル}オキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}-メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチル

表題化合物は、3-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾールおよび1-ホルミルシクロブタンカルボン酸メチルの代わりに、シス-4-{ [3-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-4-イル]オキシ}シクロヘキサノール(実施例43、ステップ2)および4-ホルミルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチル(実施例18、ステップ1)を使用して、実施例2のステップ3に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.37 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6.96 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.60 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.58 (1H, br)、4.26 (2H, d, $J = 4.9\text{ Hz}$)、3.85 ~ 3.77 (4H, m)、3.72 (3H, s)、3.47 (2H, t, $J = 10.8\text{ Hz}$)、2.79 (2H, d, $J = 11.4\text{ Hz}$)、2.50 (2H, s)、2.28 ~ 2.01 (6H, m)、1.87 ~ 1.51 (13H, m)。

TLC (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン1:1) R_f : 0.18。

【0390】

ステップ4.4-({4-[({4-[(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル}オキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸

表題化合物は、4-{ [4-({ [4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチルの代わりに4-({4-[({4-[(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル}オキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}-メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチル(実施例43、ステップ3)を使用して、実施例1のステップ6に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.39 (1H, t, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.97 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.61 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$)、4.62 (1H, m)、4.35 (2H, d, $J = 4.8\text{ Hz}$)、3.90 (2H, d, $J = 11.2\text{ Hz}$)、3.84 ~ 3.75 (3H, m)、3.26 (2H, d, $J = 12.2\text{ Hz}$)、2.64 (4H, m)、2.07 (2H, m)、2.00 ~ 1.60 (13H, m)、1.50 (2H, m)。

OHおよびNHによる2つのシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 489 ($M+H$)⁺、487 ($M-H$)⁻。

IR (KBr) : 3393、2949、1616、1529、1371、1084 cm^{-1} 。

m⁻¹。

C₂₆H₃₆N₂O₇・2・2H₂Oの解析的計算値：C，59.12、H，7.71、N，5.30。実測値：C，59.08、H，7.68、N，5.20。

【0391】

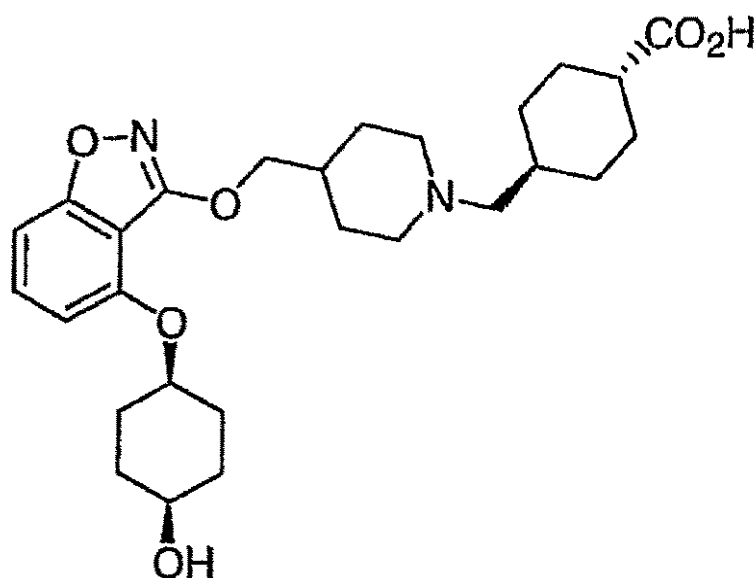
(実施例44)

トランス-4-(4-((4-((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-メチル)シクロヘキサンカルボン酸

【0392】

【化57】

10



20

ステップ1. トランス-4-(4-((4-((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-メチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル

30

表題化合物は、3-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾールおよび1-ホルミルシクロブタンカルボン酸メチルの代わりに、シス-4-{[3-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-4-イル]オキシ}シクロヘキサノール(実施例43、ステップ2)およびトランス-4-ホルミルシクロヘキサンカルボン酸メチル(JP49048639)を使用して、実施例2のステップ3に記載の手順に従って調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.38(1H, dd, J=8.1, 8.4 Hz)、6.96(1H, d, J=8.4 Hz)、6.62(1H, d, J=8.1 Hz)、4.77~4.67(1H, m)、4.38~4.31(2H, m)、3.78~3.63(4H, m)、3.06~2.90(2H, m)、2.37~0.86(27H, m)。

40

OHによるシグナルは認められなかった。

MS(ESI)m/z : 501(M+H)⁺。

【0393】

ステップ2. トランス-4-(4-((4-((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-メチル)シクロヘキサンカルボン酸

表題化合物は、4-{[4-(4-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル]メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチルの代わりにトランス-4-(4-((4-((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-メチル)シクロヘキサンカルボン酸

50

^1H -NMR (DMSO- d_6) : 7.49 (1H, dd, $J = 8.1, 8.4\text{ Hz}$)、7.08 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.83 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$)、4.69 ~ 4.61 (1H, m)、4.18 (2H, d, $J = 5.8\text{ Hz}$)、3.65 ~ 3.52 (1H, m)、2.91 ~ 2.77 (2H, m)、2.19 ~ 1.18 (25H, m)、0.96 ~ 0.75 (2H, m)。

10

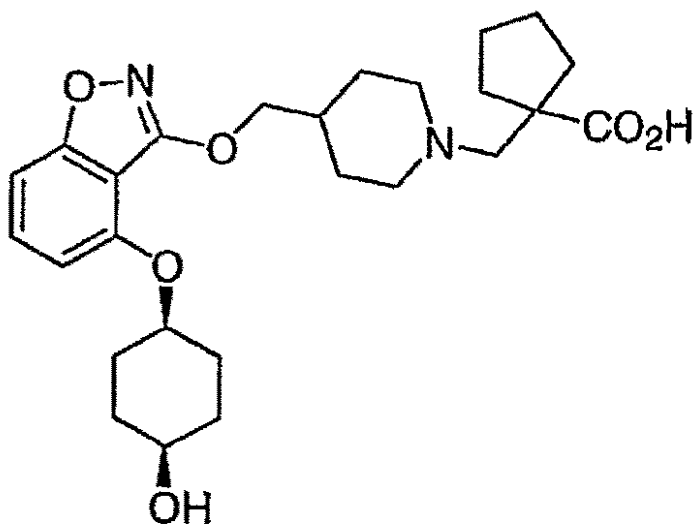
熔点：182.7。

C₂₇H₃₈N₂O₆・1・2H₂Oの解析的計算値：C，63.81、H，8.01、N，5.51。実測値：C，63.78、H，7.97、N，5.48。

(实施例 4 5)

20

【化 5 8】



30

40

$$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : 7.38 (1\text{H}, \text{dd}, J = 8.1, 8.4 \text{ Hz}), 6.96 (1\text{H}, \text{d}, J = 8.4 \text{ Hz}), 6.61 (1\text{H}, \text{d}, J = 8.1 \text{ Hz}), 4.$$

50

6.8 ~ 4.58 (1H, m)、4.27 (1H, d, J = 4.8 Hz)、3.83 ~ 3.65 (4H, m)、2.93 ~ 2.79 (2H, m)、2.60 (2H, s)、2.37 ~ 0.86 (24H, m)。

OHによるシグナルは認められなかった。

【0396】

ステップ2. 1 - ({ 4 - [({ 4 - [(シス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) - シクロペンタンカルボン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 1 - ({ 4 - [({ 4 - [(シス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル } オキシ) メチル] ピペリジン - 1 - イル } - メチル) シクロペンタンカルボン酸メチル (実施例 45、ステップ1) を使用して、実施例 1 のステップ6に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (DMSO - d_6) : 7.50 (1H, dd, J = 8.0, 8.4 Hz)、7.08 (1H, d, J = 8.4 Hz)、6.84 (1H, d, J = 8.0 Hz)、4.70 ~ 4.61 (1H, m)、4.18 (2H, d, J = 5.9 Hz)、3.68 ~ 3.49 (1H, m)、3.02 ~ 2.87 (2H, m)、2.60 (2H, s)、2.34 ~ 2.16 (2H, m)、2.07 ~ 1.23 (21H, m)。

CO₂HおよびOHによるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 473 (M + H)⁺、471 (M - H)⁻。

融点 : 189.6。

IR (KBr) : 3422、2951、1608 cm⁻¹。

C₂₆H₃₆N₂O₆ の解析的計算値 : C, 66.08、H, 7.68、N, 5.93。実測値 : C, 65.98、H, 7.83、N, 5.82。

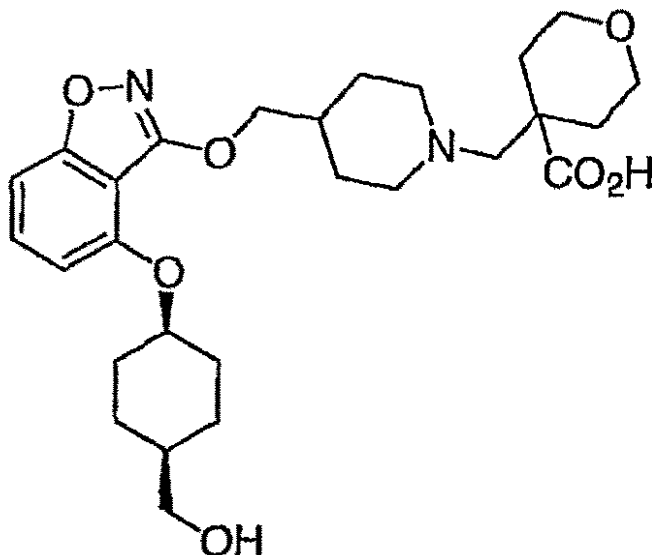
【0397】

(実施例 46)

4 - [(4 - { [(4 - { [シス - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル] オキシ } - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) - メチル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

【0398】

【化59】



10

20

30

40

50

ステップ 1 . 酢酸 (トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) メチル

トランス - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキサノール (1.8 g、14 mmol、Tetrahedron Lett. 1970 年、第 11 巻、4281 ~ 4284 ページ)、トリエチルアミン (2.4 mL、17 mmol)、および N, N - ジメチルアミノピリジン (0.34 g、3.0 mmol) をテトラヒドロフラン (70 mL) に混ぜた混合物に、室温で無水酢酸 (1.4 mL、15 mmol) を加えた。室温で 48 時間攪拌した後、混合物を真空中で濃縮して、油状物を得た。その残りの油状物を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を 2 N 塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、およびブラインで次々に洗浄した。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して油状物を得た。その残りの油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 ~ 1 : 2) によって精製して、1.2 g (50%) の表題化合物を無色の油状物として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.89 (2H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$)、3.66 ~ 3.50 (1H, m)、2.15 ~ 1.95 (5H, m)、1.90 ~ 1.75 (2H, m)、1.72 ~ 1.46 (1H, m)、1.37 ~ 1.18 (2H, m)、1.15 ~ 0.95 (2H, m)。

OH によるシグナルは認められなかった。

【0399】

ステップ 2 . 4 - ({ [4 - ({ シス - 4 - [(アセチルオキシ) メチル] シクロヘキシル } オキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

20

表題化合物は、4 - (ベンジルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - オールおよび 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに、4 - { [(4 - ヒドロキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 17、ステップ 2) および酢酸 (トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) メチル (実施例 46、ステップ 1) を使用して、実施例 7 のステップ 2 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.38 (1H, dd, $J = 7.9, 8.3\text{ Hz}$)、6.96 (1H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$)、6.59 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.78 ~ 4.70 (1H, m)、4.31 ~ 3.89 (6H, m)、2.86 ~ 2.66 (2H, m)、2.21 ~ 1.19 (26H, m)。

30

【0400】

ステップ 3 . 酢酸 (シス - 4 - { [3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 4 - イル] オキシ } シクロヘキシル) メチル

表題化合物は、4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに 4 - ({ [4 - ({ シス - 4 - [(アセチルオキシ) メチル] シクロヘキシル } オキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 46、ステップ 2) を使用して、実施例 2 のステップ 2 に記載の手順に従って調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.38 (1H, dd, $J = 7.9, 8.4\text{ Hz}$)、6.96 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.59 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.78 ~ 4.70 (1H, m)、4.27 (2H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$)、3.93 (2H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$)、3.33 ~ 3.22 (2H, m)、2.83 ~ 2.68 (2H, m)、2.22 ~ 1.37 (17H, m)。

NH によるシグナルは認められなかった。

【0401】

ステップ 4 . 4 - { [4 - ({ [4 - ({ シス - 4 - [(アセチルオキシ) メチル] シクロヘキシル } オキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) - ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル

50

表題化合物は、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾールおよび1 - ホルミルシクロブタンカルボン酸メチルの代わりに、(シス - 4 - { [3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 4 - イル] オキシ } シクロヘキシル) メチル酢酸 (実施例 46、ステップ 3) および 4 - ホルミルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (実施例 18、ステップ 1) を使用して、実施例 2 のステップ 3 に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (CDCl₃) : 7.36 (1H, dd, J = 7.9, 8.6 Hz)、6.95 (1H, d, J = 8.6 Hz)、6.58 (1H, d, J = 7.9 Hz)、4.77 ~ 4.66 (1H, m)、4.22 (2H, d, J = 6.6 Hz)、3.96 ~ 3.65 (7H, m)、3.54 ~ 3.37 (2H, m)、2.83 ~ 2.67 (2H, m)、2.51 (2H, s)、2.30 ~ 1.19 (23H, m)。

MS (ESI) m/z : 559 (M + H)⁺。

【0402】

ステップ 5. 4 - [(4 - { [(4 - { [シス - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル] オキシ } - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 4 - { [4 - ({ [4 - ({シス - 4 - [(アセチルオキシ) メチル] シクロヘキシル } オキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) - ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (実施例 46、ステップ 4) を使用して、実施例 1 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (DMSO - d₆) : 7.49 (1H, t, J = 8.5 Hz)、7.07 (1H, d, J = 8.5 Hz)、6.83 (1H, d, J = 8.5 Hz)、4.88 ~ 4.80 (1H, m)、4.17 (2H, d, J = 5.9 Hz)、3.76 ~ 3.73 (2H, m)、3.49 ~ 3.18 (4H, m)、2.90 ~ 2.77 (2H, m)、2.50 (2H, s)、2.30 ~ 2.13 (2H, m)、2.04 ~ 1.18 (18H, m)。

CO₂H および OH によるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 503 (M + H)⁺、501 (M - H)⁻。

融点 : 197.2 。

IR (KBr) : 3441、2926、1610 cm⁻¹。

C₂₇H₃₈N₂O₇ の解析的計算値 : C, 64.52、H, 7.62、N, 5.57。実測値 : C, 64.46、H, 7.82、N, 5.46。

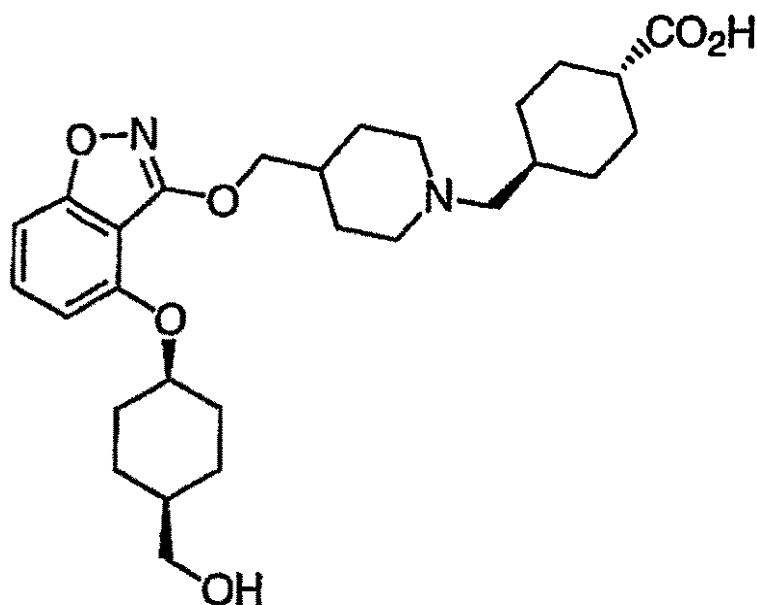
【0403】

(実施例 47)

トランス - 4 - [(4 - { [(4 - { [シス - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル] オキシ } - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } - ピペリジン - 1 - イル) メチル] シクロヘキサンカルボン酸

【0404】

【化 60】



10

ステップ1．トランス - 4 - { [4 - ({ [4 - ({ シス - 4 - [(アセチルオキシ)
メチル] シクロヘキシル } オキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ
} - メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } シクロヘキサンカルボン酸メチル

20

表題化合物は、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフル
オロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾールおよび1 - ホルミルシクロブタンカルボ
ン酸メチルの代わりに、酢酸 (シス - 4 - { [3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) -
1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 4 - イル] オキシ } シクロヘキシル) メチル (実施例 4
6、ステップ3) およびトランス - 4 - ホルミルシクロヘキサンカルボン酸メチル (J P
4 9 0 4 8 6 3 9) を使用して、実施例 2 のステップ3 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 3 7 (1 H , d d , $J = 8 . 1 , 8 . 3 \text{ Hz}$)、
6 . 9 6 (1 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$)、6 . 5 9 (1 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$)、4 .
7 8 ~ 4 . 7 2 (1 H , m)、4 . 2 5 (2 H , d , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$)、3 . 9 2 (2 H
, d , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$)、3 . 7 0 ~ 3 . 6 4 (5 H , m)、2 . 9 4 ~ 2 . 8 3 (2 H
, m)、2 . 3 3 ~ 0 . 8 2 (2 9 H , m)。

30

【 0 4 0 5 】

ステップ2．トランス - 4 - [(4 - { [(4 - { [シス - 4 - (ヒドロキシメチル)
シクロヘキシル] オキシ } - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル
} - ピペリジン - 1 - イル) メチル] シクロヘキサンカルボン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 ,
2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル
} テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりにトランス - 4 - { [4
- ({ [4 - ({ シス - 4 - [(アセチルオキシ) メチル] シクロヘキシル } オキシ) -
1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) - ピペリジン - 1 - イル]
メチル } シクロヘキサンカルボン酸メチル (実施例 4 7、ステップ1) を使用して、実施
例 1 のステップ6 に記載の手順に従って調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 7 . 5 1 (1 H , d d , $J = 7 . 9 , 8 . 6 \text{ Hz}$)、
7 . 0 8 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$)、6 . 8 4 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$)、
4 . 8 9 ~ 4 . 8 1 (1 H , m)、4 . 2 8 ~ 4 . 1 4 (2 H , m)、3 . 2 4 (2 H ,
d , $J = 5 . 3 \text{ Hz}$)、2 . 2 0 ~ 0 . 8 0 (3 0 H , m)。

CO_2H および OH によるシグナルは認められなかった。

$\text{MS}(\text{ESI}) m/z$: 5 0 1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 、4 9 9 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$ 。

50

IR (KBr) : 3386、2934、1612、1083 cm^{-1} 。

$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の解析的計算値：C, 62.67、H, 8.26、N, 5.22。実測値：C, 62.75、H, 7.94、N, 5.09。

【0406】

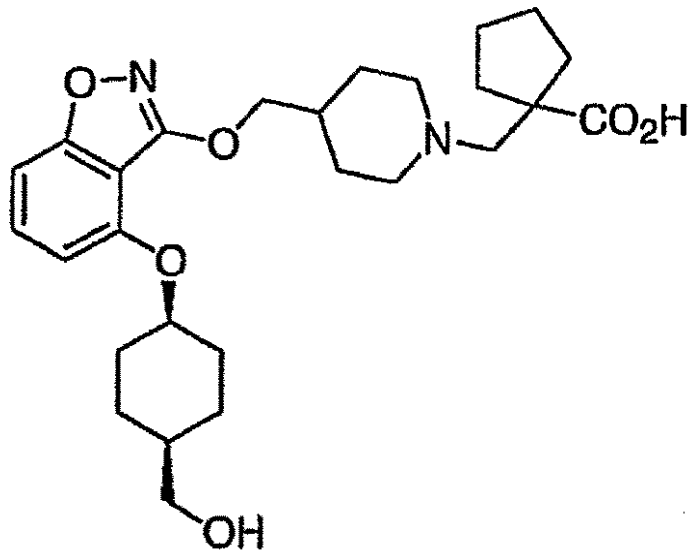
(実施例48)

1 - [(4 - { [(4 - { [シス - 4 - (ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]オキシ} - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル)オキシ]メチル}ピペリジン - 1 - イル)メチル]シクロペンタンカルボン酸

【0407】

【化61】

10



20

ステップ1. 1 - { [4 - ({ [4 - ({シス - 4 - [(アセチルオキシ)メチル]シクロヘキシル}オキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル]オキシ}メチル) - ピペリジン - 1 - イル]メチル}シクロペンタンカルボン酸メチル

表題化合物は、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾールおよび1 - ホルミルシクロブタンカルボン酸メチルの代わりに、酢酸(シス - 4 - { [3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 4 - イル]オキシ}シクロヘキシル)メチル(実施例46、ステップ3)および1 - ホルミルシクロペンタンカルボン酸メチル(Synthesis 1997年、32~34ページ)を使用して、実施例2のステップ3に記載の手順に従って調製した。

30

^1H -NMR (CDCl_3) : 7.37 (1H, t, $J = 7.9\text{ Hz}$)、6.96 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、6.59 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.77~4.70 (1H, m)、4.22 (2H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$)、3.92 (2H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$)、3.67 (3H, s)、3.57 (2H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$)、2.88~2.77 (2H, m)、2.58 (2H, s)、2.21~1.23 (25H, m)。

40

【0408】

ステップ2. 1 - [(4 - { [(4 - { [シス - 4 - (ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]オキシ} - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル)オキシ]メチル}ピペリジン - 1 - イル)メチル]シクロペンタンカルボン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル]オキシ}メチル)ピペリジン - 1 - イル]メチル}テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに1 - { [4 - ({ [4 - ({シス - 4 - [(アセチルオキシ)メチル]シクロヘキシル}オキシ) - 1, 2 - ベ

50

ンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ} メチル) - ピペリジン - 1 - イル] メチル} シクロペンタンカルボン酸メチル (実施例 48、ステップ 1) を使用して、実施例 1 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (DMSO- d_6) : 7.50 (1H, t, $J = 8.6\text{ Hz}$)、7.07 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$)、6.83 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$)、4.88 ~ 4.80 (1H, m)、4.18 (2H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$)、3.24 (2H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$)、2.99 ~ 2.87 (2H, m)、2.60 (2H, s)、2.27 ~ 2.12 (2H, m)、2.04 ~ 1.20 (22H, m)。

CO₂H および OH によるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 487 ($M+H$)⁺、485 ($M-H$)⁻。

融点: 188.0。

IR (KBr) : 3318、2937、1613 cm^{-1} 。

C₂₇H₃₈N₂O₆ の解析的計算値: C, 66.64、H, 7.87、N, 5.76。実測値: C, 66.82、H, 8.04、N, 5.77。

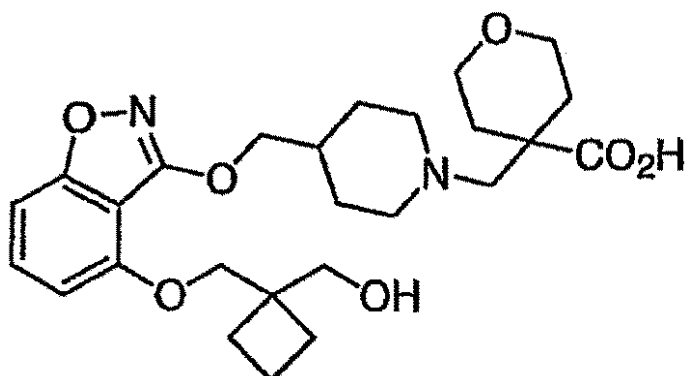
【0409】

(実施例 49)

4 - [(4 - { [(4 - { [1 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] メトキシ} - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル} ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸

【0410】

【化62】



ステップ 1. 4 - { [(4 - { [1 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] メトキシ} - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

表題化合物は、4 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - オールおよび 1 - { [4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル} シクロペンタンカルボン酸メチルの代わりに、4 - { [(4 - ヒドロキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル} ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 17、ステップ 2) およびシクロブタン - 1, 1 - ジイルジメタノール (DE 19735574) を使用して、実施例 9 のステップ 4 に記載の手順に従って調製した。

^1H - NMR (CDCl₃) : 7.42 (1H, t, $J = 8.4\text{ Hz}$)、7.01 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.62 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、4.26 (2H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$)、4.21 (2H, d, $J = 6.4\text{ Hz}$)、4.15 (2H, s)、3.79 (2H, d, $J = 3.9\text{ Hz}$)、2.87 ~ 2.68 (2H, m)、2.65 ~ 2.50 (1H, m)、2.05 ~ 1.93 (6H, m)、1.90 ~ 1.68 (4H, m)、1.47 (9H, s)。

OH によるシグナルは認められなかった。

【0411】

ステップ2. [1 - ({ [3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 4 - イル] オキシ } メチル) シクロブチル] メタノール

表題化合物は、4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに 4 - { [(4 - { [1 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] メトキシ } - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 49、ステップ1) を使用して、実施例 2 のステップ2 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.41 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6.98 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6.59 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$)、4.28 (2H, d, $J = 3.1\text{ Hz}$)、4.11 (2H, s)、3.77 (2H, s)、3.22 ~ 3.12 (2H, m)、2.74 ~ 2.60 (2H, m)、2.34 ~ 2.15 (2H, m)、2.03 ~ 1.60 (9H, m)。

NHおよびOHによるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 347 ($M+H$)⁺。

【0412】

ステップ3. 4 - [(4 - { [(4 - { [1 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] メトキシ } - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } - ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル

表題化合物は、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾールおよび1 - ホルミルシクロブタン - カルボン酸メチルの代わりに、[1 - ({ [3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 4 - イル] オキシ } メチル) シクロブチル] メタノール (実施例 49、ステップ2) および4 - ホルミルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (実施例 18、ステップ1) を使用して、実施例 2 のステップ3 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.41 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、7.00 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6.61 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$)、4.23 (2H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$)、4.14 (2H, s)、3.90 ~ 3.76 (6H, m)、3.72 (2H, s)、3.61 ~ 3.40 (2H, m)、2.84 ~ 2.71 (2H, m)、2.67 ~ 2.43 (1H, br s)、2.51 (2H, s)、2.32 ~ 2.13 (2H, m)、2.14 ~ 1.93 (9H, m)、1.90 ~ 1.50 (2H, m)、1.50 ~ 1.30 (2H, m)。

OHによるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 503 ($M+H$)⁺。

【0413】

ステップ4. 4 - [(4 - { [(4 - { [1 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] メトキシ } - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 4 - [(4 - { [(4 - { [1 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] メトキシ } - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } - ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (実施例 49、ステップ3) を使用して、実施例 1 のステップ6 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.44 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、7.03 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6.62 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$)、4.29 (2H, d, $J = 6.4\text{ Hz}$)、4.17 (2H, s)、3.95 ~ 3.77 (4H, m)、3

10

20

30

40

50

・ 7.9 (2H, s)、3.22 ~ 3.11 (2H, m)、2.65 ~ 2.53 (2H, m)、2.61 (2H, s)、2.10 ~ 1.90 (11H, m)、1.70 ~ 1.39 (4H, m)。

OHおよびCO₂Hによるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 489 (M + H)⁺、487 (M - H)⁻。

IR (KBr) : 3420、2937、2856、1614、1531、1433、1369、1346、1279、1097、785 cm⁻¹。

C₂₆H₃₆N₂O₇・0.6H₂Oの解析的計算値：C, 62.53、H, 7.51、N, 5.61、実測値：C, 62.35、H, 7.89、N, 5.44。

【0414】

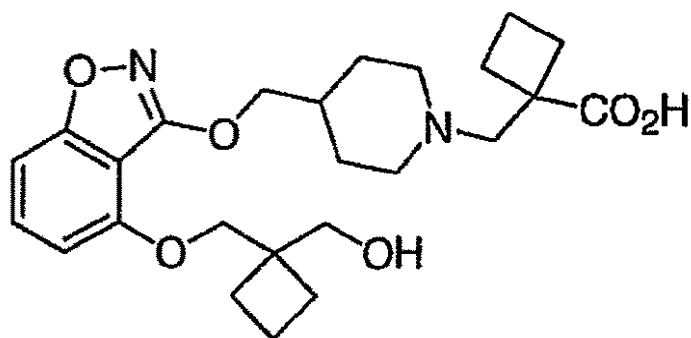
10

(実施例50)

1 - [(4 - {[(4 - {[1 - (ヒドロキシメチル)シクロブチル]メトキシ} - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル)オキシ]メチル}ピペリジン - 1 - イル)メチル]シクロブタンカルボン酸

【0415】

【化63】



20

ステップ1. 1 - [(4 - {[(4 - {[1 - (ヒドロキシメチル)シクロブチル]メトキシ} - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル)オキシ]メチル} - ピペリジン - 1 - イル)メチル]シクロブタンカルボン酸メチル

30

表題化合物は、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾールの代わりに[1 - ({ [3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 4 - イル]オキシ}メチル)シクロブチル]メタノール(実施例49、ステップ2)を使用して、実施例2のステップ3に記載の手順に従って調製した。

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.41 (1H, t, J = 8.6 Hz)、7.00 (1H, d, J = 8.6 Hz)、6.60 (1H, d, J = 8.6 Hz)、4.23 (2H, d, J = 5.6 Hz)、4.13 (2H, s)、3.79 (2H, s)、3.72 (3H, s)、2.90 ~ 2.77 (2H, m)、2.75 (2H, s)、2.51 ~ 2.38 (2H, m)、2.20 ~ 1.65 (15H, m)、1.55 ~ 1.34 (2H, m)

40

OHによるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 473 (M + H)⁺。

【0416】

ステップ2. 1 - [(4 - {[(4 - {[1 - (ヒドロキシメチル)シクロブチル]メトキシ} - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル)オキシ]メチル}ピペリジン - 1 - イル)メチル]シクロブタンカルボン酸

表題化合物は、4 - {[4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル]オキシ}メチル)ピペリジン - 1 - イル]メチル}テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに1 - [(4 - {[(4

50

- { [1 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] メトキシ } - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } - ピペリジン - 1 - イル) メチル] シクロブタンカルボン酸メチル (実施例 50、ステップ 1) を使用して、実施例 1 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.43 (1H, t, $J = 8.3\text{ Hz}$)、7.02 (1H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$)、6.62 (1H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$)、4.28 (2H, d, $J = 6.4\text{ Hz}$)、4.16 (2H, s)、3.80 (2H, s)、3.15 ~ 3.02 (2H, m)、2.80 (2H, s)、2.61 ~ 2.20 (5H, m)、2.08 ~ 1.80 (12H, m)、1.65 ~ 1.43 (2H, m)。

CO_2H および OH によるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 459 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 、457 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$ 。

融点 : 194.2 。

IR (KBr) : 3329、2939、1614、1531、1433、1369、1344、1286、1096、791 cm^{-1} 。

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ の解析的計算値 : C, 65.23、H, 7.49、N, 6.09、実測値 : C, 64.98、H, 7.37、N, 5.98。

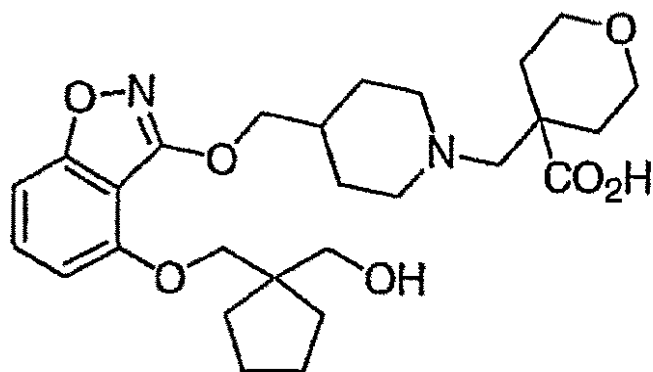
【0417】

(実施例 51)

4 - [(4 - { [(4 - { [1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] メトキシ } - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸

【0418】

【化64】



ステップ 1 . 1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンタンカルボン酸メチル

1 - ホルミルシクロペンタンカルボン酸メチル (954 mg、6.11 mmol、Synthesis 1997 年、32 ~ 34 ページ) のエタノール (10 mL) 溶液に、周囲温度でテトラヒドロホウ酸ナトリウム (104 mg、2.75 mmol) を加えた。30 分間攪拌した後、混合物を真空中で濃縮して、油状物を得た。残りの油状物を酢酸エチルで溶解させ、溶液をブラインで洗浄した。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、806 mg (83%) の表題化合物を無色の油状物として得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.72 (3H, s)、3.58 (2H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$)、2.55 (1H, t, $J = 6.8\text{ Hz}$)、2.00 (2H, m)、1.77 ~ 1.59 (6H, m)。

TLC (シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 2) R_f : 0.24。

【0419】

ステップ 2 . 4 - { [(4 - { [1 - (メトキシカルボニル) シクロペンチル] メトキシ } - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } - ピペリジン - 1 -

カルボン酸 t - ブチル

表題化合物は、4 - (ベンジルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - オールおよび 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに、4 - { [(4 - ヒドロキシ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 17、ステップ 2) および 1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンタンカルボン酸メチル (実施例 51、ステップ 1) を使用して、実施例 7 のステップ 2 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.39 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6.99 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.59 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.22 (2H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$)、4.18 (2H, m)、4.16 (2H, s)、3.69 (3H, s)、2.79 (2H, t, $J = 12.3\text{ Hz}$)、2.13 (2H, m)、1.86 ~ 1.60 (9H, m)、1.47 (9H, s)、1.30 (2H, m)。

TLC (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン = 1 : 2) Rf : 0.54。

【0420】

ステップ 3. 4 - { [(4 - { [1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] メトキシ } - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

水素化リチウムアルミニウム (50.7 mg、1.34 mmol) のジエチルエーテル (5 mL) 懸濁液に、0 で 4 - { [(4 - { [1 - (メトキシカルボニル) シクロペンチル] メトキシ } - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 51、ステップ 2、600 mg、1.23 mmol) のエーテル溶液 (3 mL) を加えた。30 分間攪拌した後、混合物に酢酸エチルを加えた。次いで、混合物を 2 N 塩酸およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、456 mg (81%) の表題化合物を白色固体として得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次のステップで使用了。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.41 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、7.01 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$)、6.59 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.27 (2H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$)、4.16 (2H, m)、4.00 (2H, s)、3.61 (2H, s)、2.74 (2H, t, $J = 12.4\text{ Hz}$)、2.09 (1H, m)、1.85 (2H, d, $J = 13.9\text{ Hz}$)、1.82 ~ 1.23 (19H, m)。OH によるシグナルは認められなかった。

TLC (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン = 1 : 2) Rf : 0.26。

【0421】

ステップ 4. [1 - ({ [3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 4 - イル] オキシ } メチル) シクロペンチル] メタノール

表題化合物は、4 - ({ [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの代わりに 4 - { [(4 - { [1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] メトキシ } - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 51、ステップ 3) を使用して、実施例 2 のステップ 2 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.39 (1H, t, $J = 8.1\text{ Hz}$)、6.78 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$)、6.56 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.28 (2H, d, $J = 4.1\text{ Hz}$)、3.90 (2H, s)、3.79 (2H, d, $J = 1.6\text{ Hz}$)、3.52 (1H, br)、3.14 (2H, d, $J = 11.5\text{ Hz}$)、2.65 (2H, m)、1.95 (1H, m)、1.81 ~ 1.43 (m, 12H)。NH によるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 361 ($M + H$)⁺。

【0422】

ステップ 5. 4 - [(4 - { [(4 - { [1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル]

メトキシ}-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ]メチル}-ピペリジン-1-イル)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチル

表題化合物は、3-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾールおよび1-ホルミルシクロブタン-カルボン酸メチルの代わりに、[1-({[3-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-4-イル]オキシ}メチル)シクロペンチル]メタノール(実施例51、ステップ4)および4-ホルミルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチル(実施例18、ステップ1)を使用して、実施例2のステップ3に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.40 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、7.00 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.59 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$)、4.24 (2H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$)、3.99 (2H, s)、3.83 (2H, m)、3.77 (2H, s)、3.71 (3H, s)、3.47 (2H, m)、2.75 (2H, m)、2.51 (2H, s)、2.25 (2H, t, $J = 11.6\text{ Hz}$)、2.02 (2H, m)、1.88 ~ 1.40 (15H, m)。

OHによるシグナルは認められなかった。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン1:2) Rf: 0.08。

TLC(NHゲル、酢酸エチル/ヘキサン1:1) Rf: 0.47。

【0423】

ステップ6.4-[(4-{ [(4-{ [1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]メトキシ}-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ]メチル}-ピペリジン-1-イル)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸

表題化合物は、4-{ [4-({[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチルの代わりに4-[(4-{ [(4-{ [1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]メトキシ}-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ]メチル}-ピペリジン-1-イル)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチル(実施例51、ステップ5)を使用して、実施例1のステップ6に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.40 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$)、6.99 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.58 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)、4.27 (2H, d, $J = 5.6\text{ Hz}$)、3.97 (2H, s)、3.74 (4H, m)、3.65 (2H, s)、3.07 (2H, d, $J = 10.7\text{ Hz}$)、2.54 (2H, s)、2.43 (2H, t, $J = 10.9\text{ Hz}$)、1.95 (2H, d, $J = 12.7\text{ Hz}$)、1.85 (2H, d, $J = 13.5\text{ Hz}$)、1.66 ~ 1.45 (13H, m)。

OHおよびCO₂Hによる2つのシグナルは認められなかった。

MS(ESI)m/z: 503 (M+H)⁺、501 (M-H)⁻。

IR(KBr) : 3358、2949、1614、1533、1433、1096 cm⁻¹。

C₂₇H₃₈N₂O₇・1.5H₂Oの解析的計算値: C, 61.23、H, 7.80、N, 5.29。実測値: C, 61.17、H, 7.75、N, 4.98。

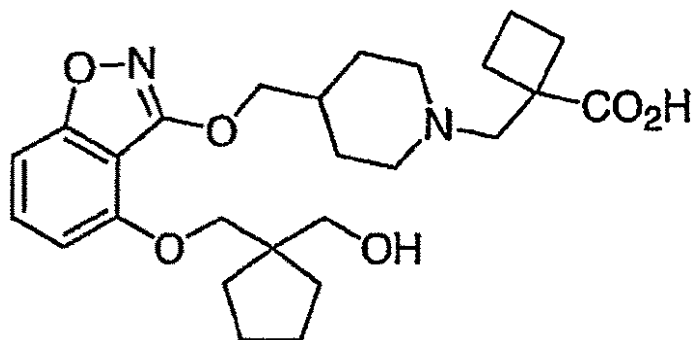
【0424】

(実施例52)

1-[(4-{ [(4-{ [1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]メトキシ}-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)メチル]シクロブタンカルボン酸

【0425】

【化 6 5】



10

ステップ 1. 1 - [(4 - { [(4 - { [1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] メトキシ } - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } - ピペリジン - 1 - イル) メチル] シクロブタンカルボン酸メチル

表題化合物は、3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾールの代わりに [1 - ({ [3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 4 - イル] オキシ } メチル) シクロペンチル] メタノール (実施例 5 1、ステップ 4) を使用して、実施例 2 のステップ 3 に記載の手順に従って調製した。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.39 (1H , t , $J = 8.2 \text{ Hz}$)、6.99 (1H , d , $J = 8.6 \text{ Hz}$)、6.58 (1H , d , $J = 7.9 \text{ Hz}$)、4.23 (2H , d , $J = 6.1 \text{ Hz}$)、3.97 (2H , s)、3.75 (2H , s)、3.71 (3H , s)、2.81 (2H , d , $J = 11.2 \text{ Hz}$)、2.72 (2H , s)、2.43 (4H , m)、2.06 ~ 1.39 (17H , m)。

OH によるシグナルは認められなかった。

TLC (NHゲル、酢酸エチル / ヘキサン 1 : 1) R_f : 0.57。

【 0 4 2 6 】

ステップ 2. 1 - [(4 - { [(4 - { [1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] メトキシ } - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール) - 3 - イル] オキシ } メチル) - ピペリジン - 1 - イル] メチル] シクロブタンカルボン酸

30

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 1 - [(4 - { [(4 - { [1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] メトキシ } - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } - ピペリジン - 1 - イル) メチル] シクロブタンカルボン酸メチル (実施例 5 2、ステップ 1) を使用して、実施例 1 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.42 (1H , t , $J = 8.3 \text{ Hz}$)、7.02 (1H , d , $J = 8.4 \text{ Hz}$)、6.60 (1H , d , $J = 7.9 \text{ Hz}$)、4.29 (2H , d , $J = 6.4 \text{ Hz}$)、4.00 (2H , s)、3.65 (2H , s)、3.07 (2H , d , $J = 10.7 \text{ Hz}$)、2.80 (2H , s)、2.80 ~ 2.25 (6H , m)、2.10 ~ 1.93 (5H , m)、1.69 ~ 1.55 (10H , m)。

40

OH および CO_2H による 2 つのシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 473 ($\text{M} + \text{H}$)⁺、471 ($\text{M} - \text{H}$)⁻。

IR (KBr) : 3302、2945、1622、1611、1568、1533、1431、1094 cm^{-1} 。

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ の解析的計算値 : C , 63.65、H , 7.81、N , 5.71。実測値 : C , 63.38、H , 7.79、N , 5.63。

【 0 4 2 7 】

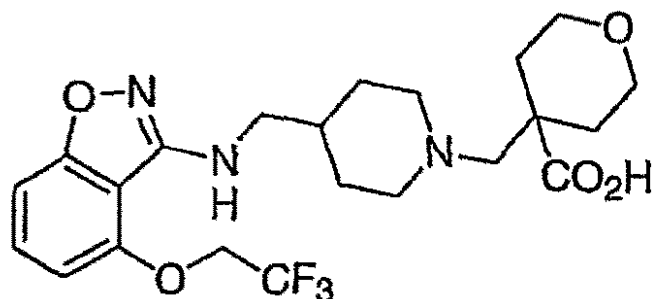
50

(実施例 53)

4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] アミノ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

【 0 4 2 8 】

【 化 6 6 】



10

ステップ 1 . 2 - フルオロ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンズアルデヒド

2 - フルオロ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンズニトリル (2 . 3 g 、 11 mmol 、 J . H e t e r o c y c l i c C h e m . 1988 年、第 25 巻、1173 ~ 1177 ページ) のトルエン (40 mL) 懸濁液に、 - 78 で水素化ジイソブチルアルミニウム (トルエン中 1 . 0 M 、 11 mL 、 11 mmol) を加えた。混合物を室温に温め、16 時間攪拌した。混合物にメタノール (3 . 0 mL) を加え、混合物を 10 分間攪拌し、次いで混合物に 2 N 塩酸 (6 . 0 mL) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、混合物を酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。抽出物を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して固体を得た。残りの固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 4 : 1) によって精製して、2 . 2 g (94 %) の表題化合物を白色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 10 . 45 (1 H , s)、7 . 60 ~ 7 . 45 (1 H , m)、6 . 95 ~ 6 . 71 (2 H , m)、4 . 48 (2 H , q , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$)。

30

【 0 4 2 9 】

ステップ 2 . 2 - フルオロ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンズアルデヒドオキシム

表題化合物は、2 - フルオロ - 6 - イソブトキシベンズアルデヒドの代わりに 2 - フルオロ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンズアルデヒド (実施例 53 、ステップ 1) を使用して、実施例 16 のステップ 3 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 9 . 15 (1 H , s)、8 . 43 (1 H , s)、7 . 39 ~ 7 . 28 (1 H , m)、6 . 94 ~ 6 . 84 (1 H , m)、6 . 72 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$)、4 . 43 (2 H , q , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$)。

40

【 0 4 3 0 】

ステップ 3 . 塩化 2 - フルオロ - N - ヒドロキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンゼンカルボキシイミドイル

表題化合物は、2 - フルオロ - 6 - イソブトキシベンズアルデヒドオキシムの代わりに 2 - フルオロ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンズアルデヒドオキシム (実施例 53 、ステップ 2) を使用して、実施例 16 のステップ 4 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8 . 27 (1 H , br)、7 . 49 ~ 7 . 39 (1 H , m)、6 . 95 ~ 6 . 85 (1 H , m)、6 . 75 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$)、4 . 52 ~ 4 . 36 (2 H , m)。

50

【 0 4 3 1 】

ステップ 4 . 4 - { [4 - ({ [[2 - フルオロ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] (ヒドロキシイミノ) メチル] アミノ } メチル) - ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル

表題化合物は、塩化 2 - フルオロ - N - ヒドロキシ - 6 - イソブトキシベンゼンカルボキシイミドイルの代わりに塩化 2 - フルオロ - N - ヒドロキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンゼンカルボキシイミドイル (実施例 5 3 、 ステップ 3) を使用して、実施例 1 6 のステップ 8 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 4 4 ~ 7 . 3 2 (1 H , m) 、 6 . 8 8 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) 、 6 . 7 6 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) 、 5 . 4 4 ~ 5 . 3 3 (1 H , m) 、 4 . 4 1 (2 H , q , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) 、 3 . 8 5 ~ 3 . 7 4 (2 H , m) 、 3 . 6 8 (3 H , s) 、 3 . 5 1 ~ 3 . 7 7 (2 H , m) 、 2 . 7 6 ~ 2 . 6 0 (4 H , m) 、 2 . 4 5 (2 H , s) 、 2 . 1 6 ~ 1 . 9 6 (4 H , m) 、 1 . 6 2 ~ 1 . 4 6 (4 H , m) 、 1 . 3 5 ~ 0 . 9 4 (3 H , m) 。

OH によるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 5 0 6 ($M + H$) $^+$ 。

【 0 4 3 2 】

ステップ 5 . 4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] アミノ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル

表題化合物は、4 - { [4 - ({ [(2 - フルオロ - 6 - イソブトキシフェニル) (ヒドロキシイミノ) メチル] アミノ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 4 - { [4 - ({ [[2 - フルオロ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] (ヒドロキシイミノ) メチル] アミノ } メチル) - ピペリジン - 1 - イル] メチル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (実施例 5 3 、 ステップ 4) を使用して、実施例 1 6 のステップ 9 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 3 8 (1 H , dd , $J = 7 . 9 , 8 . 6 \text{ Hz}$) 、 7 . 0 6 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) 、 6 . 5 0 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) 、 4 . 9 4 ~ 4 . 8 4 (1 H , m) 、 4 . 5 1 (2 H , q , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) 、 3 . 8 7 ~ 3 . 7 6 (2 H , m) 、 3 . 7 1 (3 H , m) 、 3 . 5 3 ~ 3 . 3 9 (2 H , m) 、 3 . 2 5 (2 H , t , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$) 、 2 . 8 0 ~ 2 . 6 9 (2 H , m) 、 2 . 5 0 (2 H , s) 、 2 . 2 7 ~ 2 . 1 4 (2 H , m) 、 2 . 1 0 ~ 2 . 0 0 (2 H , m) 、 1 . 7 5 ~ 1 . 2 0 (7 H , m) 。

MS (ESI) m/z : 4 8 6 ($M + H$) $^+$ 。

【 0 4 3 3 】

ステップ 6 . 4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] アミノ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

表題化合物は、1 - [(4 - { [(4 - イソブトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] シクロペンタンカルボン酸メチルの代わりに 4 - { [4 - ({ [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] アミノ } メチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (実施例 5 3 、 ステップ 5) を使用して、実施例 9 のステップ 7 に記載の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 7 . 5 0 (1 H , t , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) 、 7 . 1 3 (1 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) 、 6 . 9 1 (1 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) 、 5 . 4 4 (1 H , t , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$) 、 5 . 0 0 (2 H , q , $J = 8 . 8 \text{ Hz}$) 、 3 . 7 5 ~ 3 . 6 2 (2 H , m) 、 3 . 4 7 ~ 3 . 3 0 (2 H , m) 、 3 . 2 0 ~ 3 . 1 0 (2 H , m) 、 2 . 8 7 ~ 2 . 7 6 (2 H , m) 、 2 . 4 9 (2 H , s) 、 2 . 2 5 ~ 2 . 1 1 (2 H

10

20

30

40

50

, m)、1.93 ~ 1.11 (9H, m)。

CO₂Hによるシグナルは認められなかった。

MS (ESI) m/z : 472 (M + H)⁺、470 (M - H)⁻。

融点 : 171.9 。

IR (KBr) : 3431、2951、1618、1162、1118 cm⁻¹。

C₂₂H₂₈N₃O₅F₃・H₂Oの解析的計算値 : C, 53.98、H, 6.18、N, 8.58。実測値 : C, 54.25、H, 6.17、N, 8.59。

【0434】

その限りでないが、発行された特許、特許出願、および雑誌論文を含む、本出願で引用したすべての出版物は、それぞれその全体が参照により本明細書に援用される。

10

【0435】

開示した実施形態に即して上記で本発明を説明してきたが、当業者ならば、詳述した特定の実験が本発明を例示するものにすぎないことは容易に察しが付くであろう。本発明の真意から逸脱することなく様々な変更を行ってよいことは理解されるはずである。したがって、本発明は、以下の請求項によってのみ限定される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	1/10	(2006.01)	A 6 1 P 1/10
A 6 1 P	1/14	(2006.01)	A 6 1 P 1/14
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P	9/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/06
A 6 1 P	11/16	(2006.01)	A 6 1 P 11/16
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 野口 洋英
 日本国 4 7 0 - 2 3 9 3 愛知県知多郡武豊町字五号地2 ファイザー・ジャパン・インク 名
 古屋 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 桜田 勲
 日本国 4 7 0 - 2 3 9 3 愛知県知多郡武豊町字五号地2 ファイザー・ジャパン・インク 名
 古屋 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 内田 力
 日本国 4 7 0 - 2 3 9 3 愛知県知多郡武豊町字五号地2 ファイザー・ジャパン・インク 名
 古屋 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 和泉 延明
 日本国 4 7 0 - 2 3 9 3 愛知県知多郡武豊町字五号地2 ファイザー・ジャパン・インク 名
 古屋 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

審査官 深谷 良範

- (56)参考文献 国際公開第9 7 / 0 1 1 0 5 4 (W O , A 1)
 特開平0 5 - 1 1 2 5 6 3 (J P , A)
 特開平0 5 - 3 2 0 1 6 0 (J P , A)
 特開平0 6 - 0 4 1 1 2 5 (J P , A)
 NUHRICH,A. et al , Synthesis and binding affinities of a series of 1,2-benzisoxazole-3-
 carboxamides to dopamine and serotonin receptors , European Journal of Medicinal Chemis-
 try , 1 9 9 6 年 , Vol.31, No.12 , p.957-964

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
 C07D 413/
 REGISTRY/CAPLUS(STN)