

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-517281

(P2013-517281A)

(43) 公表日 平成25年5月16日(2013.5.16)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 271/06 (2006.01)	C07D 271/06	4C050
C07D 413/12 (2006.01)	C07D 413/12 C S P	4C056
A61K 31/551 (2006.01)	A61K 31/551	4C063
A61K 31/496 (2006.01)	A61K 31/496	4C071
A61K 31/497 (2006.01)	A61K 31/497	4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 145 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-549068 (P2012-549068)	(71) 出願人	512183585 テンペロ、ファーマシューティカルズ、イ ンコーポレイテッド TEMPERO PHARMACEUTI CALS, INC. アメリカ合衆国マサチューセッツ州、ケン ブリッジ、テクノロジー、スクエア、2 OO
(86) (22) 出願日	平成23年1月13日 (2011.1.13)	(74) 代理人	100117787 弁理士 勝沼 宏仁
(85) 翻訳文提出日	平成24年9月11日 (2012.9.11)	(74) 代理人	100091487 弁理士 中村 行孝
(86) 國際出願番号	PCT/US2011/021104	(74) 代理人	100107342 弁理士 横田 修孝
(87) 國際公開番号	W02011/088192		
(87) 國際公開日	平成23年7月21日 (2011.7.21)		
(31) 優先権主張番号	61/294,626		
(32) 優先日	平成22年1月13日 (2010.1.13)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化合物及び方法

(57) 【要約】



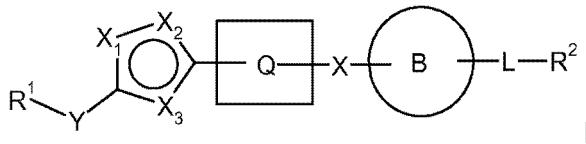
上記式を有する化合物（式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 R^1 、 R^2 、 Y 、 Q 、 X 、 B 、及び L は、本明細書に定義する通りである）並びにその製造及び使用方法を開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I に記載の化合物又はその塩：

【化 1】



〔式中、

10

R^1 は、少なくとも 2 つのフルオロ原子を含有するフルオロ ($C_1 - C_4$) アルキルであり、

Y は結合であり、且つ X_1 は O 、 N 、又は NH であり、 X_2 は N 又は CH であり、且つ X_3 は N 又は NH であるか、

あるいは、 Y は $-C(O)-$ であり、且つ X_1 及び X_2 は CH 又は N であり、 X_3 は O 又は S であるか、

あるいは、 Y は $-C(O)-$ であり、且つ X_1 は O であり、 X_2 は CH 又は N であり、且つ X_3 は CH 又は N であり、

Q は、 $A - Z$ 又は E であり、ここで、

A は、置換されていてもよい ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、フェニル、ナフチル、4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、又は 9 ~ 10 員のヘテロアリールであり、

ここで、前記置換されていてもよい ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、フェニル、ナフチル、4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、又は 9 ~ 10 員のヘテロアリールは、独立して、($C_1 - C_4$) アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ、 $-NR^A R^B$ 、及び $-((C_1 - C_4) \text{アルキル})NR^A R^B$ から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、且つ、

Z は、 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^X C(=O)-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 、 $-$ ($C_1 - C_4$) アルキル - であり、且つ、

E は、 $-((C_1 - C_6) \text{アルキル})C(=O)-$ 、 $-((C_1 - C_6) \text{アルキル})SO_2-$ 、 $-((C_1 - C_6) \text{アルキル})NR^X C(=O)-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 、 $-((C_1 - C_6) \text{アルキル})CH(CF_3)-$ であり、

X は、 NR^X 又は結合であり、

B は、フェニル、ピリジル、又は独立して N 、 O 、及び S から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルであり、

ここで、前記フェニル、ピリジル、又はヘテロシクロアルキルは、独立して、($C_1 - C_4$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール ($C_1 - C_4$) アルキル - 、($C_3 - C_7$) シクロアルキル ($C_1 - C_4$) アルキル - 、 $-OR^Y$ 、 $-((C_1 - C_4)OR^Y)$ 、 $-NR^Y R^Y$ 、 $-((C_1 - C_4)NR^Y R^Y)$ 、 $-C(=O)O$ 、 $-R^Y$ 、 $-((C_1 - C_4)C(=O)OR^Y)$ 、 $-C(=O)NR^Y R^Y$ 、 $-((C_1 - C_4)NR^Y C(=O)R^Y)$ 、 $-SO_2 NR^Y R^Y$ 、 $-((C_1 - C_4)SO_2 NR^Y R^Y)$ 、 $-NR^Y SO_2 R^Y$ 、 $-((C_1 - C_4)NR^Y SO_2 R^Y)$ 、 $-OC(=O)NR^Y R^Y$ 、 $-((C_1 - C_4)OC(=O)NR^Y R^Y)$ 、 $-NR^Y C(=O)OR^Y$ 、 $-((C_1 - C_4)NR^Y C(=O)OR^Y)$ 、 $-NR^Y C(=O)NR^Y R^Y$ 、及び $-((C_1 - C_4)NR^Y C(=O)NR^Y R^Y)$ から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、

ここで、 B がヘテロシクロアルキルである場合、 X 及び L は、異なる環原子に結合し、

L は、結合又は ($C_1 - C_4$) アルキルであり、

R^2 は、($C_1 - C_4$) アルキル、 $-NR^A R^B$ 、 $-NR^A C(=O)R^B$ 、 $-C(=$

20

30

40

50

O) - N R^A R^B、5~6員のヘテロアリール、9~10員のヘテロアリール、3~7員のヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、フェニル、-C(O)- (5~6員のヘテロアリール)、-C(O)- (9~10員のヘテロアリール)、-C(O)- (3~7員のヘテロシクロアルキル)、-C(O)- ((C₃ - C₆)シクロアルキル)、又は-C(O)-フェニルであり、

ここで、前記5~6員のヘテロアリール、9~10員のヘテロアリール、3~7員のヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、又はフェニル基のうちのいずれかは、独立して、(C₁ - C₄)アルキル、ハロ(C₁ - C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)アルキルチオ-、ハロ(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)アルキル) ((C₁ - C₄)アルキル) N (C₂ - C₄)アルコキシ、ヒドロキシル、-NR^A R^B、((C₁ - C₄)アルキル) NR^A R^B、及び置換されていてもよい5~6員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される1、2又は3個の基により置換されていてもよく、ここで、前記置換されていてもよいヘテロアリール又はフェニル基は、独立して(C₁ - C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、ハロ(C₁ - C₄)アルコキシ、ヒドロキシル、-NR^A R^B、及び-((C₁ - C₄)アルキル) NR^A R^Bから選択される1、2又は3個の基により置換されていてもよく、且つ、ここで、

各R^A及びR^Bは、独立して、H、(C₁ - C₄)アルキル、フェニル、5~6員のヘテロシクロアルキル、及び5~6員のヘテロアリールから選択されるか、あるいはR^A及びR^Bは、これらの結合を媒介している原子と共に、N、O及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4~8員の複素環を形成し、

各R^Xは、独立して、H、(C₁ - C₆)アルキル、又は置換されていてもよい(C₂ - C₆)アルキルから選択され、ここで、前記置換されていてもよい(C₂ - C₆)アルキルは、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、(C₁ - C₄)アルコキシ、((C₁ - C₄)アルキル) NH-、又は((C₁ - C₄)アルキル) ((C₁ - C₄)アルキル) N-により置換されていてもよく、且つ、

各R^Yは、独立して、H、(C₁ - C₄)アルキル、フェニル、及び-((C₁ - C₄)アルキルフェニルから選択される】

(但し、前記化合物は、

4 - [(シクロヘキシルアミノ)カルボニル] - 3 - [[2 - [2 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル]エチル]アミノ]カルボニル] - 1 - (3 R) - ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチルエステル、

4 - {4 - [4 - (2 - メチルプロピル)フェニル] - 1,3 - チアゾール - 2 - イル} - 1 - {[5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル]アセチル} ピペリジン、

2 - [[3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル]フェニル]メチル] - 6 - (3,4,5 - トリフルオロフェニル) - 3 (2 H) ピリダジノン、

3 - (1,1 - デジメチルエチル) - 1 - エチル - 4,5 - デヒドロ - N - [3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル]フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [[4 - エトキシ - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル]フェニル]スルホニル] - 4 - メチル - ピペラジン、

4 - {4 - [4 - (2 - メチルプロピル)フェニル] - 1,3 - チアゾール - 2 - イル} - 1 - {[3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - イル]アセチル} ピペリジン、

4 - (4 - {4 - [(1 - メチルエチル)オキシ]フェニル} - 1,3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 - {[5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル]アセチル} ピペリジン、

10

20

30

40

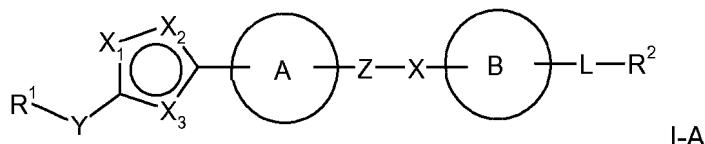
50

1 - [4 - (4 - アセチル - 2 - チアゾリル) - 1 - ピペリジニル] - 2 - [5 - (ト
リフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] - エタノン、
3 ' - (4 - クロロフェニル) - 4 - シアノ - 4 ' , 5 ' - ジヒドロ - N - [4 - [5
- (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] フェニル] - [
1 , 4 ' - ビ - 1 H - ピラゾール] - 1 ' - カルボキサミド、
4 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 3 - チアゾール -
2 - イル) - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール -
5 - イル] アセチル } ピペリジン、
N - [[2 , 3 - ジヒドロ - 5 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサ
ジアゾール - 3 - イル] - 7 - ベンゾフラニル] メチル] - 2 - フェニル - 3 - ピペリジ
ンアミン、
1 - [5 - [3 - [[3 , 5 - ピス (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 1 ,
2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 2 - チエニル] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ -
エタノン、
3 - [[[4 - (1 - メチルエチル) フェニル] スルホニル] メチル] - 5 - (トリフ
ルオロメチル) - , 2 , 4 - オキサジアゾールではない)。

【請求項 2】

式 I - A を有する、請求項 1 に記載の化合物又は塩：

【化 2】



〔式中、

R¹ は、少なくとも 2 つのフルオロ原子を含有するフルオロ (C₁ - C₄) アルキルで
あり、

Y は結合であり、且つ X₁ は O、N、又は NH であり、X₂ は N 又は CH であり、且つ
X₃ は N 又は NH であるか、

あるいは、Y は - C (O) - であり、且つ X₁ 及び X₂ は CH 又は N であり、X₃ は O
又は S であるか、

あるいは、Y は - C (O) - であり、且つ X₁ は O であり、X₂ は CH 又は N であり、
且つ X₃ は CH 又は N であり、

A は、置換されていてよい (C₃ - C₆) シクロアルキル、フェニル、ナフチル、4
~ 7 員のヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、又は 9 ~ 10 員のヘテロア
リールであり、

ここで、前記置換されていてよい (C₃ - C₆) シクロアルキル、フェニル、ナフチ
ル、4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、又は 9 ~ 10 員のヘ
テロアリールは、独立して、(C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ (C₁ -
C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₄) アルコキシ、- NR^A
R^B、及び - ((C₁ - C₄) アルキル) NR^A R^B から選択される 1、2 又は 3 個の基
により置換されていてもよく、

Z は、- C (= O) - 、- SO₂ - 、- NR^X C (= O) - 、- CH (CF₃) - 、-
(C₁ - C₄) アルキル - であり、

X は、NR^X 又は結合であり、

B は、フェニル、ピリジル、又は独立して N、O、及び S から選択される 1 又は 2 個の
ヘテロ原子を含有する 4 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルであり、

ここで、前記フェニル、ピリジル、又はヘテロシクロアルキルは、独立して、(C₁ -
C₄) アルキル、ハロ (C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール (C₁ - C
4) アルキル - 、(C₃ - C₇) シクロアルキル (C₁ - C₄) アルキル - 、- OR^Y、
- (C₁ - C₄) OR^Y、- NR^Y R^Y、- (C₁ - C₄) NR^Y R^Y、- C (= O) O

10

20

30

40

50

R^Y 、 $- (C_1 - C_4) C (=O) OR^Y$ 、 $- C (=O) NR^Y R^Y$ 、 $- (C_1 - C_4)$
 $C (=O) NR^Y R^Y$ 、 $- NR^Y C (=O) R^Y$ 、 $- (C_1 - C_4) NR^Y C (=O) R^Y$
 $- SO_2 NR^Y R^Y$ 、 $- (C_1 - C_4) SO_2 NR^Y R^Y$ 、 $- NR^Y SO_2 R^Y$ 、 $-$
 $(C_1 - C_4) NR^Y SO_2 R^Y$ 、 $- OC (=O) NR^Y R^Y$ 、 $- (C_1 - C_4) OC (=O)$
 $NR^Y R^Y$ 、 $- NR^Y C (=O) OR^Y$ 、 $- (C_1 - C_4) NR^Y C (=O) OR^Y$
 $- NR^Y C (=O) NR^Y R^Y$ 、及び $- (C_1 - C_4) NR^Y C (=O) NR^Y R^Y$
 から選択される1、2又は3個の基により置換されていてもよく、

ここで、Bがヘテロシクロアルキルである場合、X及びLは、異なる環原子に結合し、Lは、結合又は $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

R^2 は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $- NR^A R^B$ 、 $- NR^A C (=O) R^B$ 、 $- C (=O) - NR^A R^B$ 、5~6員のヘテロアリール、9~10員のヘテロアリール、3~7員のヘテロシクロアルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、フェニル、 $- C (O) - (5 - 6$ 員のヘテロアリール)、 $- C (O) - (9 - 10$ 員のヘテロアリール)、 $- C (O) - (3 - 7$ 員のヘテロシクロアルキル)、 $- C (O) - ((C_3 - C_6)$ シクロアルキル)、又は $- C (O) -$ フェニルであり、

ここで、前記5~6員のヘテロアリール、9~10員のヘテロアリール、3~7員のヘテロシクロアルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、又はフェニル基のうちのいずれかは、独立して、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_4)$ アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルチオ-、ハロ $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $((C_1 - C_4)$ アルキル) $((C_1 - C_4)$ アルキル) $N (C_2 - C_4)$ アルコキシ、ヒドロキシル、 $- NR^A R^B$ 、 $((C_1 - C_4)$ アルキル) $NR^A R^B$ 、及び置換されていてもよい5~6員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される1、2又は3個の基により置換されていてもよく、ここで、前記置換されていてもよいヘテロアリール又はフェニル基は、独立して、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、ヒドロキシル、 $- NR^A R^B$ 、及び $- ((C_1 - C_4)$ アルキル) $NR^A R^B$ から選択される1、2又は3個の基により置換されていてもよく、且つ、ここで、

各 R^A 及び R^B は、独立してH、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、5~6員のヘテロシクロアルキル、及び5~6員のヘテロアリールから選択されるか、あるいは R^A 及び R^B は、これらの結合を媒介している原子と共に、N、O、及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4~8員の複素環を形成し、

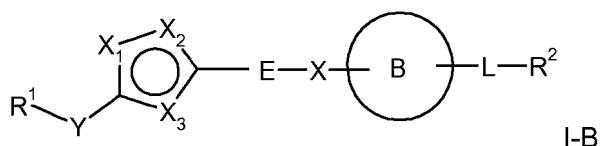
各 R^X は、独立して、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、又は置換されていてもよい $(C_2 - C_6)$ アルキルから選択され、ここで、前記置換されていてもよい $(C_2 - C_6)$ アルキルは、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル) $NH -$ 、又は $((C_1 - C_4)$ アルキル) $((C_1 - C_4)$ アルキル) $N -$ により置換されていてもよく、且つ、

各 R^Y は、独立して、H、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、及び $- (C_1 - C_4)$ アルキルフェニルから選択される]。

【請求項3】

式I-Bを有する、請求項1に記載の化合物又は塩：

【化3】



〔式中、

R^1 は、少なくとも2つのフルオロ原子を含有するフルオロ $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

Yは結合であり、且つ X_1 はO、N、又はNHであり、 X_2 はN又はCHであり、且つ

10

20

30

40

50

X_3 は N 又は NH であるか、

あるいは、Y は $-C(O)-$ であり、且つ X_1 及び X_2 は CH 又は N であり、 X_3 は O 又は S であるか、

あるいは、Y は $-C(O)-$ であり、且つ X_1 は O であり、 X_2 は CH 又は N であり、且つ X_3 は CH 又は N であり、

E は、 $-((C_1-C_6)アルキル)C(=O)-$ 、 $-((C_1-C_6)アルキル)S$
 O_2- 、 $-((C_1-C_6)アルキル)NR^X C(=O)-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 、 $-((C_1-C_6)アルキル)CH(CF_3)-$ であり、

X は、NR^X 又は結合であり、

B は、フェニル、ピリジル、又は独立して N、O、及び S から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルであり、

ここで、前記フェニル、ピリジル、又はヘテロシクロアルキルは、独立して、 $(C_1-C_4)アルキル$ 、ハロ(C_1-C_4)アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール(C_1-C_4)アルキル -、 (C_3-C_7) シクロアルキル(C_1-C_4)アルキル -、 $-OR^Y$ 、 $-((C_1-C_4)OR^Y)$ 、 $-NR^YR^Y$ 、 $-((C_1-C_4)NR^YR^Y)$ 、 $-C(=O)OR^Y$ 、 $-((C_1-C_4)C(=O)OR^Y)$ 、 $-C(=O)NR^YR^Y$ 、 $-NR^YC(=O)R^Y$ 、 $-((C_1-C_4)NR^YC(=O)R^Y)$ 、 $-SO_2NR^YR^Y$ 、 $-((C_1-C_4)SO_2NR^YR^Y)$ 、 $-NR^YSO_2R^Y$ 、 $-((C_1-C_4)NR^YSO_2R^Y)$ 、 $-OC(=O)NR^YR^Y$ 、 $-((C_1-C_4)OC(=O)NR^YR^Y)$ 、 $-NR^YC(=O)OR^Y$ 、 $-((C_1-C_4)NR^YC(=O)OR^Y)$ 及び $-((C_1-C_4)NR^YC(=O)NR^YR^Y)$ から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、

ここで、B がヘテロシクロアルキルである場合、X 及び L は、異なる環原子に結合し、

L は、結合又は (C_1-C_4) アルキルであり、

R² は、 (C_1-C_4) アルキル、 $-NR^A R^B$ 、 $-NR^A C(=O)R^B$ 、 $-C(=O)-NR^A R^B$ 、5 ~ 6 員のヘテロアリール、9 ~ 10 員のヘテロアリール、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、フェニル、 $-C(O)-$ (5 ~ 6 員のヘテロアリール)、 $-C(O)-$ (9 ~ 10 員のヘテロアリール)、 $-C(O)-$ (3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル)、 $-C(O)-$ ((C_3-C_6) シクロアルキル)、又は $-C(O)-$ フェニルであり、

ここで、前記 5 ~ 6 員のヘテロアリール、9 ~ 10 員のヘテロアリール、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、又はフェニル基のうちのいずれかは、独立して、 (C_1-C_4) アルキル、ハロ(C_1-C_4)アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) アルキルチオ -、ハロ(C_1-C_4)アルコキシ、 $((C_1-C_4)アルキル)((C_1-C_4)アルキル)N(C_2-C_4)$ アルコキシ、ヒドロキシル、 $-NR^A R^B$ 、 $((C_1-C_4)アルキル)NR^A R^B$ 、及び置換されていてもよい 5 ~ 6 員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、ここで、前記置換されていてもよいヘテロアリール又はフェニル基は、独立して、 (C_1-C_4) アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C_1-C_4)アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、ハロ(C_1-C_4)アルコキシ、ヒドロキシル、 $-NR^A R^B$ 、及び $-((C_1-C_4)アルキル)NR^A R^B$ から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、且つ、ここで、

各 R^A 及び R^B は、独立して、H、 (C_1-C_4) アルキル、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル、及び 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択されるか、あるいは R^A 及び R^B は、これらの結合を媒介している原子と共に、N、O、及び S から選択される 1 つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい 4 ~ 8 員の複素環を形成し、

各 R^X は、独立して、H、 (C_1-C_6) アルキル、又は置換されていてもよい (C_2-C_6) アルキルから選択され、ここで、前記置換されていてもよい (C_2-C_6) アルキルは、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) ア

10

20

30

40

50

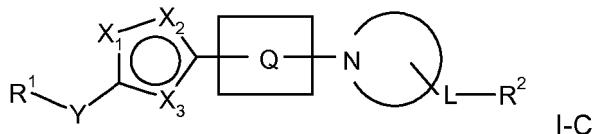
ルキル) NH-、又は((C₁-C₄)アルキル)((C₁-C₄)アルキル)N-により置換されていてもよく、且つ、

各R^Yは、独立して、H、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、及び-(C₁-C₄)アルキルフェニルから選択される]。

【請求項4】

式I-Cを有する、請求項1に記載の化合物又は塩：

【化4】



10

[式中、

R¹は、少なくとも2つのフルオロ原子を含有するフルオロ(C₁-C₄)アルキルであり、

Yは結合であり、且つX₁はO、N、又はNHであり、X₂はN又はCHであり、且つX₃はN又はNHであるか、

あるいは、Yは-C(O)-であり、且つX₁及びX₂はCH又はNであり、X₃はO又はSであるか、

あるいは、Yは-C(O)-であり、且つX₁はOであり、X₂はCH又はNであり、且つX₃はCH又はNであり、

Qは、-CH(CF₃)-、-フェニル-C(=O)-、-フェニル-S(O₂)-、-フェニル-CH(CF₃)-、-フェニル-(C₁-C₄)アルキル-、-(5~6員のヘテロアリール)-C(=O)-、-(5~6員のヘテロアリール)-SO₂-、-(5~6員のヘテロアリール)-CH(CF₃)-、-(5~6員のヘテロアリール)-(C₁-C₄)アルキル-、-(9~10員のヘテロアリール)-C(=O)-、-(9~10員のヘテロアリール)-CH(CF₃)-、-(9~10員のヘテロアリール)-(C₁-C₄)アルキル-、-(C₃-C₆)シクロアルキル-C(=O)-、-(C₃-C₆)シクロアルキル-SO₂-、-(C₃-C₆)シクロアルキル-CH(CF₃)-、-(C₃-C₆)シクロアルキル-(C₁-C₄)アルキル-、-(C₁-C₆)アルキル-C(=O)-、-(C₁-C₆)アルキル-SO₂-、-(C₁-C₆)アルキル-CH(CF₃)-、ナフチル-C(=O)-、-ナフチル-S(O₂)-、-ナフチル-CH(CF₃)-、-ナフチル-(C₁-C₄)アルキル-、-(4~7員のヘテロシクロアルキル)-C(=O)-、-(4~7員のヘテロシクロアルキル)-SO₂-、-(4~7員のヘテロシクロアルキル)-CH(CF₃)-、-(4~7員のヘテロシクロアルキル)-(C₁-C₄)アルキルであり、ここで、(C₃-C₆)シクロアルキル、フェニル、ナフチル、4~7員のヘテロシクロアルキル、5~6員のヘテロアリール、又は9~10員のヘテロアリール部分のいずれかは、独立して、(C₁-C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、ハロ(C₁-C₄)アルコキシ、-NR^AR^B、及び-(C₁-C₄)アルキル)NR^AR^Bから選択される1、2又は3個の基により置換されていてもよく、

Lは、結合であるか、又は(C₁-C₄)アルキルであり、

R²は、(C₁-C₄)アルキル、-NR^AR^B、-(C₁-C₄)アルキル-NR^AR^B、-NR^AC(=O)R^B、-C(=O)-NR^AR^B、5~6員のヘテロアリール、9~10員のヘテロアリール、3~7員のヘテロシクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、フェニル、-C(O)-、(5~6員のヘテロアリール)、-C(O)-(9~10員のヘテロアリール)、-C(O)-(3~7員のヘテロシクロアルキル)、-C(O)-(C₃-C₆)シクロアルキル)、又は-C(O)-フェニルであり、

ここで、前記5~6員のヘテロアリール、9~10員のヘテロアリール、3~7員のヘテロシクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、又はフェニル基のうちのいずれか

30

40

50

は、独立して、(C₁ - C₄)アルキル、ハロ(C₁ - C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)アルキルチオ-、ハロ(C₁ - C₄)アルコキシ、((C₁ - C₄)アルキル)((C₁ - C₄)アルキル)N(C₂ - C₄)アルコキシ、ヒドロキシル、-NR^AR^B、((C₁ - C₄)アルキル)NR^AR^B、及び置換されていてもよい5~6員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される1、2又は3個の基により置換されていてもよく、前記置換されていてもよいヘテロアリール又はフェニル基は、独立して、(C₁ - C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、ハロ(C₁ - C₄)アルコキシ、ヒドロキシル、-NR^AR^B、及び-((C₁ - C₄)アルキル)NR^AR^Bから選択される1、2又は3個の基により置換されていてもよく、

10

且つ、ここで、

各R^A及びR^Bは、独立して、H、(C₁ - C₄)アルキル、フェニル、5~6員のヘテロシクロアルキル、及び5~6員のヘテロアリールから選択されるか、あるいはR^A及びR^Bは、これらの結合を媒介している原子と共に、N、O、及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4~8員の複素環を形成し、

【化5】



20

は、N、O、及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4~10員の複素環であり、ここで、前記4~10員の複素環は、独立して、(C₁ - C₄)アルキル、ハロ(C₁ - C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール(C₁ - C₄)アルキル-、(C₃ - C₇)シクロアルキル(C₁ - C₄)アルキル-、-OR^Y、-(C₁ - C₄)OR^Y、-NR^YR^Y、-(C₁ - C₄)NR^YR^Y、-C(=O)OR^Y、-(C₁ - C₄)C(=O)OR^Y、-C(=O)NR^YR^Y、-NR^YC(=O)R^Y、-SO₂NR^YR^Y、-(C₁ - C₄)SO₂NR^YR^Y、-NR^YSO₂R^Y、-(C₁ - C₄)NR^YSO₂R^Y、-OC(=O)NR^YR^Y、-(C₁ - C₄)OC(=O)NR^YR^Y、-NR^YC(=O)OR^Y、-(C₁ - C₄)NR^YC(=O)NR^YR^Y、及び-(C₁ - C₄)NR^YC(=O)NR^YR^Yから選択される1又は2個の基により置換されていてもよく、ここで、各R^Yは、独立して、H、及び(C₁ - C₄)アルキル、フェニル、及び-(C₁ - C₄)アルキルフェニルから選択される】。

【請求項5】

R¹が、-CF₃であり、

Yが結合であり、且つX₁がO、N、又はNHであり、X₂がN又はCHであり、且つX₃がN又はNHであり、

Qが、-フェニル-C(=O)-、-フェニル-SO₂-、-フェニル-CH(CF₃)-、-ピリジル-C(=O)-、-ピリジル-SO₂-、-ピリジル-CH(CF₃)-、-イソキノリル-C(=O)-、-イソキノリル-SO₂-、-イソキノリル-CH(CF₃)-、-インダゾリル-C(=O)-、-インダゾリル-SO₂-、-インダゾリル-CH(CF₃)-、-(C₃ - C₆)シクロアルキル-C(=O)-、-(C₃ - C₆)シクロアルキル-CH(CF₃)-、-(C₁ - C₈)アルキル-C(=O)-、-(C₁ - C₈)アルキル-SO₂-、又は-(C₁ - C₈)アルキル-CH(CF₃)-であり、

40

ここで、前記フェニル、ピリジル、イソキノリル、インダゾリル、又は(C₃ - C₆)シクロアルキルが、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチル、又はトリフルオロメチルにより置換されていてもよく、

Lが、結合、メチレン、エチレン、又はプロピレンであり、

50

R^2 が、 - C (= O) NH₂、モルホリニル、 - CO - モルホリニル、ジメチルアミノ - 、ジエチルアミノ - 、ブチルアミノカルボニル - 、 - CO - ピロリジニル、 - CO - インドリル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ - イソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、又はインドリニルであり、

ここで、モルホリニル、ピロリジニル、インドリル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ - イソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、又はベンズイミダゾロニル部分のいずれかが、独立して、(C₁ - C₄) アルキル、ハロ(C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) アルキルチオ - 、ハロ(C₁ - C₄) アルコキシ、((C₁ - C₄) アルキル) ((C₁ - C₄) アルキル) N (C₂ - C₄) アルコキシ、ヒドロキシル、NR^AR^B、((C₁ - C₄) アルキル) NR^AR^B、及び置換されていてもよい5~6員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される1又は2個の基で置換されていてもよく、前記置換されていてもよいヘテロアリール又はフェニル基が、独立して、(C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、及びハロ(C₁ - C₄) アルコキシから選択される1又は2個の基により置換されていてもよく、

ここで、R^A 及び R^B が、独立して、H 及び (C₁ - C₄) アルキルから選択されるか、あるいはR^A 及び R^B が、これらの結合を媒介している窒素原子と共に、N、O、及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4~6員の複素環を形成し、

【化6】



が、1つの更なる窒素環原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい5又は6員の複素環であり、ここで、前記5又は6員の複素環が、独立して、(C₁ - C₂) アルキル、ハロ(C₁ - C₂) アルキル、シアノ、- OR^Y、- (C₁ - C₂) OR^Y、- NR^Y R^Y、- (C₁ - C₂) NR^Y R^Y、- C (= O) OR^Y、- (C₁ - C₂) C (= O) OR^Y、- C (= O) NR^Y R^Y 及び - (C₁ - C₂) C (= O) NR^Y R^Y から選択される1又は2個の基により置換されていてもよく、ここで、各R^Y が、独立して、H 及びメチルから選択される、請求項4に記載の化合物又は塩。

【請求項6】

R¹ が、少なくとも2つのフルオロ原子を含有する(C₁ - C₂) アルキル基である、請求項1~5のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項7】

R¹ が、CHF₂ 又はCF₃ である、請求項1~5のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項8】

R¹ が、CF₃ である、請求項1~5のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項9】

Yが結合である場合、X₁ がO であり、X₂ 及びX₃ がN であるか、あるいはX₁ がO であり、X₂ がCH であり、X₃ がN であるか、あるいはX₁ がN 又はNH であり、X₂ がCH であり、X₃ がN 又はNH であるか、あるいはX₁ がN 又はNH であり、X₂ がN であり、X₃ がN 又はNH である、請求項1~8のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項10】

Yが結合である場合、X₁ がO であり、X₂ 及びX₃ がN である、請求項1~8のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項11】

Yが - C (O) - である場合、X₃ がS であり、X₁ がCH であり、且つX₂ がN であ

10

20

30

40

50

るか、あるいは X_3 がSであり、 X_1 がNであり、且つ X_2 がCHであるか、あるいは X_3 がOであり、 X_1 がCHであり、且つ X_2 がNであるか、あるいは X_3 はOであり、 X_1 がNであり、且つ X_2 がCHであるか、あるいは X_1 及び X_2 がCHであり、 X_3 がSであるか、あるいは X_1 及び X_2 がCHであり、 X_3 がOである、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項12】

Yが- $C(O)$ -である場合、 X_3 がSであり、 X_1 がCHであり、且つ X_2 がNであるか、あるいは X_3 がSであり、 X_1 がNであり、且つ X_2 がCHであるか、あるいは X_3 がOであり、 X_1 がCHであり、且つ X_2 がNであるか、あるいは X_3 がOであり、 X_1 がNであり、且つ X_2 がCHであるか、あるいは X_1 及び X_2 がCHであり、 X_3 がSである、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
10

【請求項13】

Yが- $C(O)$ -である場合、 X_1 及び X_2 がCHであり、 X_3 がSである、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項14】

Yが- $C(O)$ -である場合、 X_1 がOであり、 X_2 及び X_3 がCHであるか、あるいは X_1 がOであり、 X_2 がCHであり、且つ X_3 がNであるか、あるいは X_1 がOであり、 X_2 がNであり、且つ X_3 がCHであるか、あるいは X_1 がOであり、 X_2 及び X_3 がNである、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項15】

Yが- $C(O)$ -である場合、 X_1 がOであり、 X_2 及び X_3 がCHである、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項16】

Aが、独立して(C_1 - C_4)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C_1 - C_4)アルキル、(C_1 - C_4)アルコキシ、ハロ(C_1 - C_4)アルコキシ、- $NR^A R^A$ 及び-((C_1 - C_4)アルキル) $NR^A R^A$ から選択される1～2個の基により置換されてもよいフェニル又はピリジル基である、請求項1～2及び6～15のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
20

【請求項17】

Aが、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、シアノ、- $NR^A R^B$ 及び((C_1 - C_4)アルキル) $NR^A R^B$ から選択される1個の基により置換されてもよいフェニル又はピリジル基であり、ここで、各 R^A 及び R^B は、独立してH及びメチルから選択される、請求項1～2及び6～15のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
30

【請求項18】

Aが、非置換フェニル若しくはピリジル基、又はエチル、フルオロ、シアノもしくはメトキシ基により置換されたフェニル基である、請求項1～2及び6～15のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項19】

Aが、独立して(C_1 - C_4)アルキル、(C_1 - C_4)アルコキシ、- $NR^A R^B$ 及び-((C_1 - C_4)アルキル) $NR^A R^B$ から選択される1～2個の基により置換されてもよい、シクロプロピル、シクロペンチル又はシクロヘキシル基である、請求項1～2及び6～15のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
40

【請求項20】

Aが、独立してメチル、エチル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、- $NR^A R^B$ 及び-((C_1 - C_4)アルキル) $NR^A R^B$ から選択される1～2個の基により置換されてもよい、シクロプロピル、シクロペンチル又はシクロヘキシル基であり、ここで、各 R^A 及び R^B は、独立してH及びメチルから選択される、請求項1～2及び6～15のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項21】

10

20

30

40

50

Aが、メチル、エチル、フルオロ、トリフルオロメチル、-NR^AR^B及び-((C₁-C₄)アルキル)NR^AR^Bから選択される1個の基により置換されていてもよい、5~6員のヘテロアリール又は9~10員のヘテロアリールであり、ここで、各R^A及びR^Bは、独立してH及びメチルから選択され、且つ5~6員のヘテロアリールは、N、O及びSから選択される1個の環ヘテロ原子を含有し、且つ1個の更なる環窒素原子を含有してもよい、請求項1~2及び6~15のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項22】

Zが、-C(=O)-又は-NHC(=O)-である、請求項16~21のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項23】

Eが、-((C₁-C₅)アルキル)C(=O)-、-((C₁-C₅)アルキル)NR^XC(=O)-、-((C₁-C₄)アルキル)C(=O)-又は-((C₁-C₄)アルキル)NHC(=O)-である、請求項1、3及び6~15のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

10

【請求項24】

Eが、-プロピル-C(=O)-又は-ペンチル-C(=O)-である、請求項23に記載の化合物又は塩。

【請求項25】

各R^Xが、H、メチル、エチル、tert-ブチル、ヒドロキシエチル-、メトキシメチル-、シアノエチル-、N-メチルアミノエチル-及びジメチルアミノエチル-から選択される、請求項1~3及び6~24のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

20

【請求項26】

各R^Xが、Hである、請求項25に記載の化合物又は塩。

【請求項27】

Bが、フェニル、ピリジル又は独立してN、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する4~10員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記フェニル、ピリジル又はヘテロシクロアルキルは、独立して(C₁-C₂)アルキル、ハロ(C₁-C₂)アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール(C₁-C₃)アルキル-、(C₃-C₆)シクロアルキル(C₁-C₃)アルキル-、-OR^Y、-(C₁-C₂)OR^Y、-NR^{YR^Y、-(C₁-C₂)NR^{YR^Y、-C(=O)OR^Y、-(C₁-C₂)C(=O)OR^Y、-(C₁-C₂)NR^{YR^Y、-NR^{YR^Y、-C(=O)NR^{YR^Y、-(C₁-C₂)NR^{YR^Y、-NR^{YR^Y、-SO₂NR^{YR^Y、-(C₁-C₂)SO₂NR^{YR^Y、-NR^YSO₂R^Y、-(C₁-C₂)NR^YSO₂R^Y、-OC(=O)NR^{YR^Y、-(C₁-C₂)OC(=O)NR^{YR^Y、-NR^YC(=O)OR^Y、-(C₁-C₂)NR^YC(=O)OR^Y、-NR^YC(=O)NR^{YR^Y、及び-(C₁-C₂)NR^YC(=O)NR^{YR^Yから選択される1又は2個の基により置換されていてもよい、請求項1~3及び6~26のいずれか一項に記載の化合物又は塩。}}}}}}}}}}}}}

30

【請求項28】

Bが、独立して(C₁-C₂)アルキル、ハロ(C₁-C₂)アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール(C₁-C₃)アルキル-、(C₃-C₆)シクロアルキル(C₁-C₃)アルキル-、-OR^Y、-(C₁-C₂)OR^Y、-NR^{YR^Y、-(C₁-C₂)NR^{YR^Y、-C(=O)OR^Y、-(C₁-C₂)C(=O)OR^Y、-NR^{YR^Y、及び-(C₁-C₂)C(=O)NR^{YR^Yから選択される1又は2個の基により置換されていてもよい1又は2個の窒素原子を含有する4、5、6、又は7員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、各R^Yが、独立してH及びメチルから選択される、請求項1~3及び6~26のいずれか一項に記載の化合物又は塩。}}}}

40

【請求項29】

Bが、独立してメチル、-CH₂OH、及び-C(=O)OHから選択される1又は2個の基により置換されていてもよい1,4-ジアゼパニル、ピペラジニル、ピペリジニル

50

、ピロリジニル、又はアゼチジニルである、請求項1～3及び6～26のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項30】

Bが、独立してメチル及び- C(=O)OHから選択される1又は2個の基により置換されていてもよい1,4-ジアゼパニル、ピペラジニル、又はピペリジニルである、請求項1～3及び6～26のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項31】

Bが、ヘテロシクロアルキルである場合、X-B-Lの結合配置において、X及びLがBの同じ環原子には結合しない、請求項1～3及び6～26のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

10

【請求項32】

Lが、結合又は(C₁-C₃)アルキルである、請求項1～3及び6～31のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項33】

R²が、(C₁-C₄)アルキル、-NR^AR^B、-NR^AC(=O)R^B、-C(=O)-NR^AR^Bであり、ここで、各R^A及びR^Bは、独立してH、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、5～6員のヘテロシクロアルキル、及び5～6員のヘテロアリールから選択されるか、又はR^A及びR^Bは、これらに結合している窒素原子と共に、N、O、及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4～6員の複素環を形成する、請求項1～3及び6～32のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

20

【請求項34】

R²が、5～6員のヘテロアリール、9～10員のヘテロアリール、3～7員のヘテロシクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、フェニル、-C(O)-(5～6員のヘテロアリール)、-C(O)-(9～10員のヘテロアリール)、-C(O)-(3～7員のヘテロシクロアルキル)、-C(O)-((C₃-C₆)シクロアルキル)、又は-C(O)-フェニルであり、

ここで、前記5～6員のヘテロアリール、9～10員のヘテロアリール、3～7員のヘテロシクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、又はフェニル基のうちのいずれかは、独立して(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキルチオ-、ハロ(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルキル)N(C₂-C₄)アルコキシ、ヒドロキシル、-NR^AR^B、-((C₁-C₄)アルキル)NR^AR^B、及び置換されていてもよい5～6員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される1又は2個の基により置換されていてもよく、ここで、前記置換されていてもよいヘテロアリール又はフェニル基は、独立して(C₁-C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、ハロ(C₁-C₄)アルコキシ、ヒドロキシル、-NR^AR^B、及び-((C₁-C₄)アルキル)NR^AR^Bから選択される1又は2個の基により置換されていてもよく、

30

且つ、ここで、

各R^A及びR^Bは、独立してH、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、5～6員のヘテロシクロアルキル、及び5～6員のヘテロアリールから選択されるか、又はR^A及びR^Bは、これらの結合を媒介している原子と共に、N、O、及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4～6員の複素環を形成する、請求項1～3及び6～32のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

40

【請求項35】

R²が、-N(CH₂CH₃)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₂CH₂CH₃)、-C(=O)モルホリニル、-C(=O)ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4

50

- ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニルであり、ここで、前記ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニル部分は、独立してメチル、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ-、ニトロ、フェニル、フルオロ-フェニル、及びモルホリニルプロピル-から選択される1又は2個の基により置換されていてもよい、請求項1~3及び6~32のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

10

【請求項36】

R^2 が、-N(CH₂CH₃)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₂CH₂CH₃)、-C(=O)モルホリニル、-C(=O)ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、又はインドリニルであり、ここで、前記フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、及びベンズイミダゾロニルは、独立してメチル、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ-、ニトロ、フルオロ-フェニル、及びモルホリニルプロピル-から選択される1又は2個の基により置換されていてもよい、請求項1~3及び6~32のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

20

【請求項37】

Aが、独立して(C₁-C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、ハロ(C₁-C₄)アルコキシ、-NR^AR^A及び-((C₁-C₄)アルキル)NR^AR^Aから選択される1~2個の基により置換されていてもよいフェニル又はピリジル基であり、

Zが、-C(=O)-又は-NR^XC(=O)-であり、

Xが、NR^X又は結合であり、ここで、R^Xは、独立して、H、(C₁-C₄)アルキル、又は置換されていてもよい(C₂-C₄)アルキルから選択され、ここで、前記置換されていてもよい(C₂-C₄)アルキルは、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキル)NH-、又は((C₁-C₄)アルキル)((C₁-C₄)アルキル)N-により置換されていてもよく、

30

Bが、フェニル、ピリジル、又は独立してN、O、及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する4~10員のヘテロシクロアルキルであり、

ここで、前記フェニル、ピリジル、又はヘテロシクロアルキルは、独立して(C₁-C₂)アルキル、ハロ(C₁-C₂)アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール(C₁-C₃)アルキル-、(C₃-C₆)シクロアルキル(C₁-C₃)アルキル-、-OR^Y、-(C₁-C₂)OR^Y、-NR^YR^Y、-(C₁-C₂)NR^YR^Y、-C(=O)OR^Y、-(C₁-C₂)C(=O)OR^Y、-C(=O)NR^YR^Y、-NR^YC(=O)R^Y、-(C₁-C₂)NR^YC(=O)R^Y、-SO₂NR^YR^Y、-(C₁-C₂)SO₂NR^YR^Y、-NR^YSO₂R^Y、-(C₁-C₂)NR^YSO₂R^Y、-OC(=O)NR^YR^Y、-(C₁-C₂)OC(=O)NR^YR^Y、-NR^YC(=O)OR^Y、-(C₁-C₂)NR^YC(=O)OR^Y、-NR^YC(=O)NR^YR^Y、及び-(C₁-C₄)NR^YC(=O)NR^YR^Yから選択される1又は2個の基により置換されていてもよく、

40

Lが、結合又は(C₁-C₃)アルキルであり、

R²が、(C₁-C₄)アルキル、-NR^AR^B、-NR^AC(=O)R^B、-C(=O)-NR^AR^Bであり、ここで、各R^A及びR^Bは、独立してH、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、5~6員のヘテロシクロアルキル、及び5~6員のヘテロアリールから選択されるか、あるいはR^A及びR^Bは、これらの結合を媒介している窒素原子と共に、

50

N、O及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4～6員の複素環を形成するか、

あるいはR²が、5～6員のヘテロアリール、9～10員のヘテロアリール、3～7員のヘテロシクロアルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル、フェニル、-C(O)- (5～6員のヘテロアリール)、-C(O)- (9～10員のヘテロアリール)、-C(O)- (3～7員のヘテロシクロアルキル)、-C(O)- ((C₃～C₆)シクロアルキル)、又は-C(O)-フェニルであり、

ここで、前記5～6員のヘテロアリール、9～10員のヘテロアリール、3～7員のヘテロシクロアルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル、又はフェニル基のうちのいずれかは、独立して(C₁～C₄)アルキル、ハロ(C₁～C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₄)アルキルチオ-、ハロ(C₁～C₄)アルコキシ、((C₁～C₄)アルキル)((C₁～C₄)アルキル)NR(C₂～C₄)アルコキシ、ヒドロキシル、-NR^AR^B、((C₁～C₄)アルキル)NR^AR^B、及び置換されていてもよい5～6員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される1又は2個の基により置換されていてもよく、ここで、前記置換されていてもよいヘテロアリール又はフェニル基は、独立して(C₁～C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシ、ハロ(C₁～C₄)アルコキシ、ヒドロキシル、-NR^AR^B、及び-((C₁～C₄)アルキル)NR^AR^Bから選択される1又は2個の基により置換されていてもよく、

且つ、ここで、

各R^A及びR^Bが、独立してH、(C₁～C₄)アルキル、フェニル、5～6員のヘテロシクロアルキル、及び5～6員のヘテロアリールから選択されるか、あるいはR^A及びR^Bは、これらの結合を媒介している原子と共に、N、O、及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4～6員の複素環を形成する、請求項1に記載の化合物又は塩。

【請求項38】

Aが、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、シアノ、-NR^AR^B及び-((C₁～C₄)アルキル)NR^AR^Bから選択される1個の基により置換されていてもよいフェニル又はピリジル基であり、ここで、各R^A及びR^Bは、独立してH及びメチルから選択され、

Zが、-C(=O)-又は-NR^XC(=O)-であり、

Xが、NR^X又は結合であり、ここで、R^Xは、H、メチル、エチル、tert-ブチル、ヒドロキシエチル-、メトキシメチル-、シアノエチル-、N-メチルアミノエチル-及びジメチルアミノエチル-から選択され、

Bが、独立して(C₁～C₂)アルキル、ハロ(C₁～C₂)アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール(C₁～C₃)アルキル-、(C₃～C₆)シクロアルキル(C₁～C₃)アルキル-、-OR^Y、-(C₁～C₂)OR^Y、-NR^YR^Y、-(C₁～C₂)NR^YR^Y、-C(=O)OR^Y、-(C₁～C₂)C(=O)OR^Y、-C(=O)NR^YR^Y、及び-(C₁～C₂)C(=O)NR^YR^Yから選択される1又は2個の基により置換されていてもよい、1又は2個の窒素原子を含有する4、5、6又は7員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、各R^Yは、独立してH及びメチルから選択され、

Lが、結合又は(C₁～C₃)アルキルであり、

R²が、-N(CH₂CH₃)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₂CH₂CH₃)、-C(=O)モルホリニル、-C(=O)ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニルであり、ここで、前記ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、2

10

20

30

40

50

, 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニル部分は、独立してメチル、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ - 、ニトロ、フェニル、フルオロ - フェニル、及びモルホリニルプロピル - から選択される 1 又は 2 個の基により置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 3 9】

A が、非置換フェニルもしくはピリジル基、又はエチル、フルオロ、シアノ若しくはメトキシ基により置換されたフェニル基であり、

Z が、- C (= O) - 又は - N R ^X C (= O) - であり、

X が、N R ^X 又は結合であり、ここで、R ^X は、H、メチル、エチル、tert - プチル、ヒドロキシエチル - 、メトキシメチル - 、シアノエチル - 、N - メチルアミノエチル - 及びジメチルアミノエチル - から選択され、

B が、独立してメチル、- C H ₂ O H 及び - C (= O) O H から選択される 1 又は 2 個の基により置換されていてもよい 1 , 4 - ジアゼパニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、又はアゼチニジルであり、

L が、結合又は (C ₁ - C ₃) アルキルであり、

R ² が、- N (C H ₂ C H ₃) ₂ 、- C (= O) N H ₂ 、- C (= O) N H (C H ₂ C H ₂ C H ₃) 、- C (= O) モルホリニル、- C (= O) ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1 , 3 - ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ - イソチアゾリル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニルであり、ここで、前記ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1 , 3 - ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ - イソチアゾリル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニル部分は、独立してメチル、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ - 、ニトロ、フェニル、フルオロ - フェニル、及びモルホリニルプロピル - から選択される 1 又は 2 個の基により置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 4 0】

A が、非置換フェニル又はピリジル基であり、

Z が、- C (= O) - であり、

X が、N R ^X 又は結合であり、ここで、R ^X は H であり、

B が、独立してメチル及び - C (= O) O H から選択される 1 又は 2 個の基により置換されていてもよい 1 , 4 - ジアゼパニル、ピペラジニル又はピペリジニルであり、

L が、結合であるか、あるいはメチル、エチル又はプロピルであり、

R ² が、- N (C H ₂ C H ₃) ₂ 、- C (= O) N H ₂ 、- C (= O) N H (C H ₂ C H ₂ C H ₃) 、- C (= O) モルホリニル、- C (= O) ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1 , 3 - ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ - イソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、又はイソインドリニルであり、ここで、前記フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、及びベンズイミダゾロニルは、独立してメチル、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ - 、ニトロ、フルオロ - フェニル、及びモルホリニルプロピル - から選択される 1 又は 2 個の基により置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 4 1】

A が、独立して (C ₁ - C ₄) アルキル、(C ₁ - C ₄) アルコキシ、- N R ^A R ^B 及び - ((C ₁ - C ₄) アルキル) N R ^A R ^B から選択される 1 ~ 2 個の基により置換され

10

20

30

40

50

ていてもよいシクロプロピル、シクロペンチル又はシクロヘキシル基であり、

Zが、-C(=O)-であり、

Xが、NR^X又は結合であり、ここで、R^Xは、独立してH、(C₁-C₄)アルキル、又は置換されていてもよい(C₂-C₄)アルキルから選択され、ここで、前記置換されていてもよい(C₂-C₄)アルキルは、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキル)NH-、又は((C₁-C₄)アルキル)(C₁-C₄)アルキル)N-により置換されていてもよく、

Bが、フェニル、ピリジル、又は独立してN、O、及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する4~10員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記フェニル、ピリジル、又はヘテロシクロアルキルは、独立して(C₁-C₂)アルキル、ハロ(C₁-C₂)アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール(C₁-C₃)アルキル-、(C₃-C₆)シクロアルキル(C₁-C₃)アルキル-、-OR^Y、-(C₁-C₄)OR^Y、-NR^YR^Y、-(C₁-C₄)NR^YR^Y、-C(=O)OR^Y、-(C₁-C₂)C(=O)NR^YR^Y、-NR^YC(=O)R^Y、-(C₁-C₂)NR^YC(=O)R^Y、-SO₂NR^YR^Y、-(C₁-C₂)SO₂NR^YR^Y、-NR^YSO₂R^Y、-(C₁-C₂)NR^YSO₂R^Y、-OC(=O)NR^YR^Y、-(C₁-C₂)OC(=O)NR^YR^Y、-NR^YC(=O)OR^Y、-(C₁-C₂)NR^YC(=O)OR^Y、-NR^YC(=O)NR^YR^Y、及び-(C₁-C₂)NR^YC(=O)NR^YR^Yから選択される1又は2個の基により置換されていてもよく、

Lが、結合又は(C₁-C₃)アルキルであり、

R²が、(C₁-C₄)アルキル、-NR^AR^B、-NR^AC(=O)R^B、-C(=O)-NR^AR^Bであり、ここで、各R^A及びR^Bは、独立してH、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、5~6員のヘテロシクロアルキル、及び5~6員のヘテロアリールから選択されるか、あるいはR^A及びR^Bは、これらの結合を媒介している窒素原子と共に、N、O及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4~6員の複素環を形成するか、

あるいはR²が、5~6員のヘテロアリール、9~10員のヘテロアリール、3~7員のヘテロシクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、フェニル、-C(O)-(5~6員のヘテロアリール)、-C(O)-(9~10員のヘテロアリール)、-C(O)-(3~7員のヘテロシクロアルキル)、-C(O)-((C₃-C₆)シクロアルキル)、又は-C(O)-フェニルであり、

ここで、前記5~6員のヘテロアリール、9~10員のヘテロアリール、3~7員のヘテロシクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、又はフェニル基のうちのいずれかは、独立して(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキルチオ-、ハロ(C₁-C₄)アルコキシ、((C₁-C₄)アルキル)((C₁-C₄)アルキル)N(C₂-C₄)アルコキシ、ヒドロキシル、-NR^AR^B、((C₁-C₄)アルキル)NR^AR^B、及び置換されていてもよい5~6員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される1又は2個の基により置換されていてもよく、ここで、前記置換されていてもよいヘテロアリール又はフェニル基は、独立して(C₁-C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、ハロ(C₁-C₄)アルコキシ、ヒドロキシル、-NR^AR^B、及び-((C₁-C₄)アルキル)NR^AR^Bから選択される1又は2個の基により置換されていてもよく、

且つ、ここで、

各R^A及びR^Bが、独立してH、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、5~6員のヘテロシクロアルキル、及び5~6員のヘテロアリールから選択されるか、あるいはR^A及びR^Bは、これらの結合を媒介している原子と共に、N、O、及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4~6員の複素環を形成する、請求項1に記載の化合物又は塩。

10

20

30

40

50

【請求項 4 2】

Aが、独立してメチル、エチル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、-NR^AR^B及び-((C₁-C₄)アルキル)NR^AR^Bから選択される1~2個の基により置換されていてもよいシクロプロピル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル基であり、ここで、各R^A及びR^Bは、独立してH及びメチルから選択され、

Zが、-C(=O)-又は-NR^XC(=O)-であり、

Xが、NR^X又は結合であり、ここで、R^Xは、H、メチル、エチル、tert-ブチル、ヒドロキシエチル-、メトキシメチル-、シアノエチル-、N-メチルアミノエチル-及びジメチルアミノエチル-から選択され、

Bが、独立してメチル、-CH₂OH、及び-C(=O)OHから選択される1又は2個の基により置換されていてもよい1,4-ジアゼパニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、又はアゼチジニルであり、

Lが、結合又は(C₁-C₃)アルキルであり、

R²が、-N(CH₂CH₃)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₂CH₃)₂、-C(=O)モルホリニル、-C(=O)ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニルであり、ここで、前記ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニル部分は、独立してメチル、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ-、ニトロ、フェニル、フルオロ-フェニル、及びモルホリニルプロピル-から選択される1又は2個の基により置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物又は塩。

【請求項 4 3】

Eが、-((C₁-C₄)アルキル)C(=O)-又は-((C₁-C₄)アルキル)NR^XC(=O)-であり、

Xが、NR^X又は結合であり、ここで、R^Xは、独立してH、(C₁-C₄)アルキル、又は置換されていてもよい(C₂-C₄)アルキルから選択され、ここで、前記置換されていてもよい(C₂-C₄)アルキルは、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキル)NH-、又は((C₁-C₄)アルキル)(C₁-C₄)アルキル)N-により置換されていてもよく、

Bが、独立して(C₁-C₂)アルキル、ハロ(C₁-C₂)アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール(C₁-C₃)アルキル-、(C₃-C₆)シクロアルキル(C₁-C₃)アルキル-、-OR^Y、-(C₁-C₂)OR^Y、-NR^YR^Y、-(C₁-C₂)NR^YR^Y、-C(=O)OR^Y、-(C₁-C₂)C(=O)OR^Y、-C(=O)NR^YR^Y及び-(C₁-C₂)C(=O)NR^YR^Yから選択される1又は2個の基により置換されていてもよい、1又は2個の窒素原子を含有する4、5、6、又は7員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、各R^Yは、独立してH及びメチルから選択され、

Lが、結合又は(C₁-C₃)アルキルであり、

R²が、-N(CH₂CH₃)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₂CH₃)₂、-C(=O)モルホリニル、-C(=O)ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニルであり、ここで、前記ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニル部分は、独立してメチル、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ-、ニトロ、フェニル、フルオロ-フェニル、及びモルホリニルプロピル-から選択される1又は2個の基により置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物又は塩。

10

20

30

40

50

リル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニル部分は、独立してメチル、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ-、ニトロ、フェニル、フルオロ-フェニル、及びモルホリニルプロピル-から選択される1又は2個の基により置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物又は塩。

【請求項44】

Eが、-プロピル-C(=O)-であり、

Xが、NR^X又は結合であり、ここで、R^Xは、Hであり、

Bが、独立してメチル及び-C(=O)OHから選択される1又は2個の基により置換されていてもよい1,4-ジアゼパニル、ピペラジニル又はピペリジニルであり、

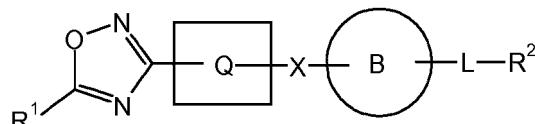
Lが、結合であるか、又はメチル、エチル又はプロピルであり、

R²が、-N(CH₂CH₃)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₂CH₂CH₃)、-C(=O)モルホリニル、-C(=O)ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、又はインドリニルであり、ここで、前記フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、及びベンズイミダゾロニルは、独立してメチル、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ-、ニトロ、フルオロ-フェニル、及びモルホリニルプロピル-から選択される1又は2個の基により置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物又は塩。

【請求項45】

以下の式を有する請求項1に記載の化合物又は塩：

【化7】



〔式中、

R¹は、-CF₃であり、

Qは、A-Z又はEであり、ここで、

Aは、置換されていてもよい(C₃-C₆)シクロアルキル、フェニル、ナフチル、4~7員のヘテロシクロアルキル、5~6員のヘテロアリール、又は9~10員のヘテロアリールであり、

ここで、前記置換されていてもよい(C₃-C₆)シクロアルキル、フェニル、ナフチル、4~7員のヘテロシクロアルキル、5~6員のヘテロアリール、又は9~10員のヘテロアリールは、独立して(C₁-C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、ハロ(C₁-C₄)アルコキシ、-NR^AR^B、及び-(C₁-C₄)アルキル)NR^AR^Bから選択される1、2又は3個の基により置換されていてもよく、且つ、

Zは、-C(=O)-、-SO₂-、-NR^XC(=O)-、-CH(CF₃)-、-(C₁-C₄)アルキル-であり、且つ、

Eは、-(C₁-C₆)アルキル)C(=O)-、-(C₁-C₆)アルキル)SO₂-、-(C₁-C₆)アルキル)NR^XC(=O)-、-CH(CF₃)-、-(C₁-C₆)アルキル)CH(CF₃)-であり、

Xは、NR^X又は結合であり、

Bは、フェニル、ピリジル、又は独立してN、O、及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する4~8員のヘテロシクロアルキルであり、

ここで、前記フェニル、ピリジル、又はヘテロシクロアルキルは、独立して(C₁-C

10

20

30

40

50

₄) アルキル、ハロ(C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール(C₁ - C₄) アルキル - 、(C₃ - C₇) シクロアルキル(C₁ - C₄) アルキル - 、 - OR^Y 、 - (C₁ - C₄) OR^Y 、 - NR^YR^Y 、 - (C₁ - C₄) NR^YR^Y 、 - C(= O) OR^Y 、 - (C₁ - C₄) C(= O) OR^Y 、 - C(= O) NR^YR^Y 、 - (C₁ - C₄) NR^YC(= O) R^Y 、 - SO₂NR^YR^Y 、 - (C₁ - C₄) SO₂NR^YR^Y 、 - NR^YSO₂R^Y 、 - (C₁ - C₄) NR^YSO₂R^Y 、 - OC(= O) NR^YR^Y 、 - (C₁ - C₄) OC(= O) NR^YR^Y 、 - NR^YC(= O) OR^Y 、 - (C₁ - C₄) NR^YC(= O) OR^Y 、 - NR^YC(= O) NR^YR^Y 、 及び - (C₁ - C₄) NR^YC(= O) NR^YR^Y から選択される 1 、 2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、

10

ここで、B がヘテロシクロアルキルである場合、X 及び L は、異なる環原子に結合し、L は、結合又は(C₁ - C₄) アルキルであり、

R² は、(C₁ - C₄) アルキル、 - NR^AR^B 、 - NR^AC(= O) R^B 、 - C(= O) - NR^AR^B 、 5 ~ 6 員のヘテロアリール、 9 ~ 10 員のヘテロアリール、 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、フェニル、 - C(O) - (5 ~ 6 員のヘテロアリール) 、 - C(O) - (9 ~ 10 員のヘテロアリール) 、 - C(O) - (3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル) 、 - C(O) - ((C₃ - C₆) シクロアルキル) 、又は - C(O) - フェニルであり、

ここで、前記 5 ~ 6 員のヘテロアリール、 9 ~ 10 員のヘテロアリール、 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、又はフェニル基のうちのいずれかは、独立して(C₁ - C₄) アルキル、ハロ(C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) アルキルチオ - 、ハロ(C₁ - C₄) アルコキシ、((C₁ - C₄) アルキル) ((C₁ - C₄) アルキル) N(C₂ - C₄) アルコキシ、ヒドロキシル、 - NR^AR^B 、((C₁ - C₄) アルキル) NR^AR^B 、及び置換されていてもよい 5 ~ 6 員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される 1 、 2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、ここで、前記置換されていてもよいヘテロアリール又はフェニル基は、独立して(C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、ハロ(C₁ - C₄) アルコキシ、ヒドロキシル、 - NR^AR^B 、及び - ((C₁ - C₄) アルキル) NR^AR^B から選択される 1 、 2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、

20

且つ、ここで、

各 R^A 及び R^B は、独立して H 、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル、 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル、及び 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択されるか、あるいは R^A 及び R^B は、これらの結合を媒介している原子と共に、N 、O 、及び S から選択される 1 つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい 4 ~ 8 員の複素環を形成し、

各 R^X は、独立して H 、(C₁ - C₆) アルキル、又は置換されていてもよい(C₂ - C₆) アルキルから選択され、ここで、前記置換されていてもよい(C₂ - C₆) アルキルは、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) アルキル) NH - 、又は((C₁ - C₄) アルキル) ((C₁ - C₄) アルキル) N - により置換されていてもよく、且つ、

40

各 R^Y は、独立して、H 、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル、及び - (C₁ - C₄) アルキルフェニルから選択される] 。

【請求項 4 6】

実施例 1 ~ 8 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学上許容される塩。

【請求項 4 7】

請求項 1 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の化合物又は塩と、 1 種以上の薬学上許容される賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

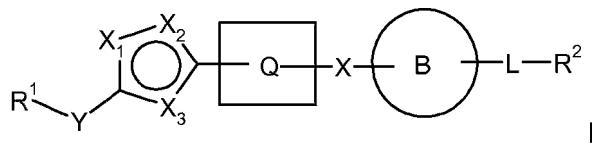
【請求項 4 8】

H DAC を阻害する方法であって、

50

式 I の化合物またはその塩：

【化 8】



〔式中、

R¹ は、少なくとも 2 つのフルオロ原子を含有するフルオロ (C₁ - C₄) アルキルで
あり、

Y は結合であり、且つ X₁ は O、N、又は NH であり、X₂ は N 又は CH であり、且つ
X₃ は N 又は NH であるか、

あるいは、Y は -C(O)- であり、且つ X₁ 及び X₂ は CH 又は N であり、X₃ は O
又は S であるか、

あるいは、Y は -C(O)- であり、且つ X₁ は O であり、X₂ は CH 又は N であり、
且つ X₃ は CH 又は N であり、

Q は、A - Z 又は E であり、ここで、

A は、置換されていてもよい (C₃ - C₆) シクロアルキル、フェニル、ナフチル、4
~ 7 員のヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、又は 9 ~ 10 員のヘテロア
リールであり、

ここで、前記置換されていてもよい (C₃ - C₆) シクロアルキル、フェニル、ナフチ
ル、4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、又は 9 ~ 10 員のヘ
テロアリールは、独立して、(C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ (C₁ -
C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₄) アルコキシ、-NR^A
R^B、及び -((C₁ - C₄) アルキル) NR^AR^B から選択される 1、2 又は 3 個の基
により置換されていてもよく、且つ、

Z は、-C(=O)-、-SO₂-、-NR^XC(=O)-、-CH(CF₃)-、-(C₁ - C₄) アルキル-で
あり、且つ、

E は、-((C₁ - C₆) アルキル) C(=O)-、-((C₁ - C₆) アルキル) SO₂-、-((C₁ - C₆)
アルキル) NR^XC(=O)-、-CH(CF₃)-、-(C₁ - C₆) アルキル) CH(CF₃)-で
あり、

X は、NR^X 又は結合であり、

B は、フェニル、ピリジル、又は独立して N、O、及び S から選択される 1 又は 2 個の
ヘテロ原子を含有する 4 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルであり、

ここで、前記フェニル、ピリジル、又はヘテロシクロアルキルは、独立して、(C₁ -
C₄) アルキル、ハロ (C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール (C₁ - C₄)
アルキル-、(C₃ - C₇) シクロアルキル (C₁ - C₄) アルキル-、-OR^Y、
-(C₁ - C₄) OR^Y、-NR^YR^Y、-(C₁ - C₄) NR^YR^Y、-C(=O)O
R^Y、-(C₁ - C₄) C(=O)OR^Y、-C(=O)NR^YR^Y、-(C₁ - C₄)
C(=O)NR^YR^Y、-NR^YC(=O)R^Y、-(C₁ - C₄) NR^YC(=O)R^Y
、-SO₂NR^YR^Y、-(C₁ - C₄) SO₂NR^YR^Y、-NR^YSO₂R^Y、
(C₁ - C₄) NR^YSO₂R^Y、-OC(=O)NR^YR^Y、-(C₁ - C₄) OC(=O)
NR^YR^Y、-NR^YC(=O)OR^Y、-(C₁ - C₄) NR^YC(=O)OR^Y、
-NR^YC(=O)NR^YR^Y、及び -((C₁ - C₄) NR^YC(=O)NR^YR^Y)
から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、

ここで、B がヘテロシクロアルキルである場合、X 及び L は、異なる環原子に結合し、
L は、結合又は (C₁ - C₄) アルキルであり、

R² は、(C₁ - C₄) アルキル、-NR^AR^B、-NR^AC(=O)R^B、-C(=O)
-NR^AR^B、5 ~ 6 員のヘテロアリール、9 ~ 10 員のヘテロアリール、3 ~ 7 員
のヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、フェニル、-C(O)- (5

10

20

30

40

50

~ 6 員のヘテロアリール)、- C (O) - (9 ~ 10 員のヘテロアリール)、- C (O) - (3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル)、- C (O) - ((C₃ - C₆) シクロアルキル)、又は - C (O) - フェニルであり、

ここで、前記 5 ~ 6 員のヘテロアリール、9 ~ 10 員のヘテロアリール、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、又はフェニル基のうちのいずれかは、独立して、(C₁ - C₄) アルキル、ハロ(C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) アルキルチオ - 、ハロ(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) アルキル) ((C₁ - C₄) アルキル) N (C₂ - C₄) アルコキシ、ヒドロキシル、- NR^A R^B、((C₁ - C₄) アルキル) NR^A R^B、及び置換されていてもよい 5 ~ 6 員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、ここで、前記置換されていてもよいヘテロアリール又はフェニル基は、独立して (C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、ハロ(C₁ - C₄) アルコキシ、ヒドロキシル、- NR^A R^B、及び - ((C₁ - C₄) アルキル) NR^A R^B から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、

且つ、ここで、

各 R^A 及び R^B は、独立して、H、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル、及び 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択されるか、あるいは R^A 及び R^B は、これらの結合を媒介している原子と共に、N、O 及び S から選択される 1 つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい 4 ~ 8 員の複素環を形成し、

各 R^X は、独立して、H、(C₁ - C₆) アルキル、又は置換されていてもよい (C₂ - C₆) アルキルから選択され、ここで、前記置換されていてもよい (C₂ - C₆) アルキルは、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) アルキル) NH - 、又は ((C₁ - C₄) アルキル) ((C₁ - C₄) アルキル) N - により置換されていてもよく、

且つ、

各 R^Y は、独立して、H、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル、及び - (C₁ - C₄) アルキルフェニルから選択される】

(但し、前記化合物は (1 - [5 - [3 - [[3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル] メチル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 2 - チエニル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノン) ではない)

と、HDAC とを接触させることを含んでなる、方法。

【請求項 4 9】

HDAC を阻害する方法であって、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の化合物又は塩と、HDAC とを接触させることを含んでなる、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 酵素を阻害する化合物、これら化合物の調製、HDAC 活性の阻害により寛解する疾患又は病状の治療におけるこれら化合物の使用、及びこれら化合物を含んでなる、医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

クロマチン構造は、ヒストン八量体に巻き付いている DNA を含み、それがヌクレオソームを形成する。コンパクトなヌクレオソームのコア粒子から伸長する N 末端尾部を備えるコアヒストンは、イプシロンリシン残基においてアセチル化又は脱アセチルされて、ヒストン - DNA 及びヒストン - 非ヒストンタンパク質の相互作用に影響を与える。ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) は、ヒストン及び非ヒストンタンパク質の脱アセチルを触媒し、エピジェネティックな制御において重要な役割を果たす。現在、3 つのクラスに

体系化されている 18 の公知の H D A C が存在する：クラス I の H D A C (H D A C 1 、 H D A C 2 、 H D A C 3 、 H D A C 8 及び H D A C 11) は、主に核に局在し；クラス I I の H D A C (H D A C 4 、 H D A C 5 、 H D A C 6 、 H D A C 7 、 H D A C 9 及び H D A C 10) は、核と細胞質との間を往復し；クラス I I I の H D A C (S I R T 1 ~ 7) は、その細胞内の様々なオルガネラに局在する。

【 0 0 0 3 】

クラス I I の H D A C は、更にクラス I I a の H D A C 及びクラス I I b の H D A C として特徴付けられる。

【 0 0 0 4 】

H D A C 9 は、ヒトの T r e g で高度に発現するクラス I I a のヒストンデアセチラーゼである。H D A C 9 の欠損は、1) F o x p 3 発現 (及び他の T r e g マーカー) を増加させる、2) F o x p 3 及びヒストン 3 のアセチル化を増加させる、3) F o x p 3 - D N A 結合を増加させる、4) T r e g 数を増加させる、5) インビトロ及びインビボにおける抑制活性を上昇させる、及び 6) マウスの大腸炎を寛解させる。H D A C 9 が欠損している T r e g は、完全に不適合である心臓同種移植片に対する永続的な耐性を誘導する。更に、H D A C 9 阻害剤は、恐らく、異常な細胞の増殖、分化及び生存、例えば、乳房及び前立腺の腫瘍に関連する疾患及び障害の治療に有用である。

10

【 0 0 0 5 】

先行技術のデータは、クラス I I a のヒストンデアセチラーゼである H D A C 7 のターゲティングが、インビトロ及びインビボにおける T r e g 抑制を強化することを示している。H D A C 7 は、 F O X P 3 + T r e g の機能を強化し、長期的な異型移植の生存を誘導する。

20

【 0 0 0 6 】

クラス I I b の H D A C である H D A C 6 の阻害は、 F O X P 3 タンパク質、及び C T L A 、 I L - 10 、 T N R 18 を含む T r e g 関連遺伝子の発現増加と共に、インビトロにおける T r e g 抑制機能を上昇させることができることが示されている。インビボにおける H D A C 6 の阻害は、デキストラン硫酸ナトリウムによって誘導される大腸炎モデル、及び大腸炎の C D 4 + C D 6 2 L h i g h 養子移入モデルにおいて、大腸炎の重症度を低下させた。更に、治療量以下の用量のラバマイシンによる H D A C 6 の阻害は、心臓の異型移植の生存を延長させた。

30

【 0 0 0 7 】

上記証拠に基づいて、クラス I I の H D A C 活性 (より具体的には、 H D A C 9 又は H D A C 7 又は H D A C 6) の経口的に利用可能な小分子選択的阻害剤は、 T r e g 活性の増強及び強化によって自己免疫疾患を調節すると予想される。

【 0 0 0 8 】

他のクラス I I の H D A C 、例えば、 H D A C 4 及び 5 の阻害は、 H D A C - M E F 2 複合体の安定性及び活性を調節することにより筋形成を害するので、恐らく、筋肉疾患、並びに心臓肥大及び心不全を含む心疾患の治療に有用である可能性がある。また、クラス I I の H D A C 活性の阻害は、細胞周期の制御を混乱させるか又は細胞周期の制御に干渉する新規アプローチを表す。

40

【 0 0 0 9 】

クラス I I の H D A C 阻害剤は、 H D A C 活性の調節により寛解する疾患又は病状 (特に、細胞増殖性疾患 (癌等) 、糖尿病 (I 型及び / 又は I I 型の糖尿病) 、炎症、心疾患、肥満、卒中、癲癇、抑うつ、免疫疾患、又はウイルス若しくは真菌の感染症) の研究及び / 又は治療における治療可能性を有する。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 0 】

しかし、多くの H D A C 阻害剤は、 H D A C のアイソフォームを全て阻害する。全ての H D A C アイソフォームではなく、 1 以上の H D A C アイソフォームを阻害する H D A C

50

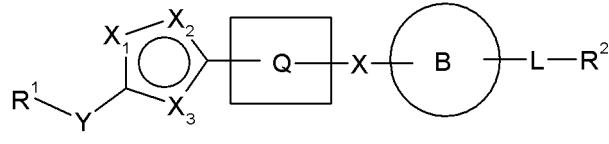
阻害剤を同定することが有益である。

【課題を解決するための手段】

【0 0 1 1】

本発明は、新規 H D A C 阻害剤に関する。具体的には、本発明は、式 I に記載の化合物又はその塩、あるいはその塩、特に薬学上許容される塩：

【化 1】



10

〔式中、

R¹ は、少なくとも 2 つのフルオロ原子を含有するフルオロ (C₁ - C₄) アルキルであり、

Y は結合であり、X₁ は O、N、又は NH であり、X₂ は N 又は CH であり、且つ X₃ は N 又は NH であるか、

あるいは、Y は -C(O)- であり、X₁ 及び X₂ は CH 又は N であり、且つ X₃ は O 又は S であるか、

あるいは、Y は -C(O)- であり、X₁ は O であり、X₂ は CH 又は N であり、且つ X₃ は CH 又は N であり、

Q は、A - Z 又は E であり、

A は、置換されていてよい (C₃ - C₆) シクロアルキル、フェニル、ナフチル、4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、又は 9 ~ 10 員のヘテロアリールであり、

前記置換されていてよい (C₃ - C₆) シクロアルキル、フェニル、ナフチル、4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、又は 9 ~ 10 員のヘテロアリールは、独立して、(C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ (C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₄) アルコキシ、-NR^AR^B、及び -((C₁ - C₄) アルキル)NR^AR^B から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、

Z は、-C(=O)-、-SO₂-、-NR^XC(=O)-、-CH(CF₃)-、-(C₁ - C₄) アルキル-であり、

E は、-((C₁ - C₆) アルキル)C(=O)-、-((C₁ - C₆) アルキル)SO₂-、-((C₁ - C₆) アルキル)NR^XC(=O)-、-CH(CF₃)-、-((C₁ - C₆) アルキル)CH(CF₃)-であり、

X は、NR^X 又は結合であり、

B は、フェニル、ピリジル、又は独立して、N、O、及び S から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルであり、

前記フェニル、ピリジル、又はヘテロシクロアルキルは、独立して、(C₁ - C₄) アルキル、ハロ (C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール (C₁ - C₄) アルキル-、(C₃ - C₇) シクロアルキル (C₁ - C₄) アルキル-、-OR^Y、-(C₁ - C₄) OR^Y、-NR^YR^Y、-(C₁ - C₄) NR^YR^Y、-C(=O)OR^Y、-(C₁ - C₄) C(=O)OR^Y、-C(=O)NR^YR^Y、-(C₁ - C₄) C(=O)NR^YR^Y、-NR^YC(=O)R^Y、-SO₂NR^YR^Y、-(C₁ - C₄) SO₂NR^YR^Y、-NR^YSO₂R^Y、-(C₁ - C₄) NR^YSO₂R^Y、-OC(=O)NR^YR^Y、-(C₁ - C₄) OC(=O)NR^YR^Y、-NR^YC(=O)OR^Y、-(C₁ - C₄) NR^YC(=O)OR^Y、-NR^YC(=O)NR^YR^Y、及び -((C₁ - C₄) NR^YC(=O)NR^YR^Y) から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、

B がヘテロシクロアルキルである場合、X 及び L は、異なる環原子に結合し、

30

40

50

Lは、結合又は(C₁ - C₄)アルキルであり、

R²は、(C₁ - C₄)アルキル、-NR^AR^B、-NR^AC(=O)R^B、-C(=O)-NR^AR^B、5~6員のヘテロアリール、9~10員のヘテロアリール、3~7員のヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、フェニル、-C(O)-(5~6員のヘテロアリール)、-C(O)-(9~10員のヘテロアリール)、-C(O)-(3~7員のヘテロシクロアルキル)、-C(O)-((C₃ - C₆)シクロアルキル)、又は-C(O)-フェニルであり、

前記5~6員のヘテロアリール、9~10員のヘテロアリール、3~7員のヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、又はフェニル基のうちのいずれかは、独立して、(C₁ - C₄)アルキル、ハロ(C₁ - C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)アルキルチオ-、ハロ(C₁ - C₄)アルコキシ、((C₁ - C₄)アルキル)((C₁ - C₄)アルキル)N(C₂ - C₄)アルコキシ、ヒドロキシル、-NR^AR^B、((C₁ - C₄)アルキル)NR^AR^B、及び置換されていてもよい5~6員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される1、2又は3個の基により置換されていてもよく、前記置換されていてもよいヘテロアリール又はフェニル基は、独立して、(C₁ - C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、ハロ(C₁ - C₄)アルコキシ、ヒドロキシル、-NR^AR^B、及び-((C₁ - C₄)アルキル)NR^AR^Bから選択される1、2又は3個の基により置換されていてもよく、

各R^A及びR^Bは、独立して、H、(C₁ - C₄)アルキル、フェニル、5~6員のヘテロシクロアルキル、及び5~6員のヘテロアリールから選択されるか、あるいはR^A及びR^Bは、これらの結合を媒介している原子と共に、N、O、及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4~8員の複素環を形成し、

各R^Xは、独立して、H、(C₁ - C₆)アルキル、又は置換されていてもよい(C₂ - C₆)アルキルから選択され、前記置換されていてもよい(C₂ - C₆)アルキルは、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)アルキル)NH-、又は((C₁ - C₄)アルキル)((C₁ - C₄)アルキル)N-により置換されていてもよく、

各R^Yは、独立して、H、(C₁ - C₄)アルキル、フェニル、及び-(C₁ - C₄)アルキルフェニルから選択される】

に関し、更に、式Iの化合物又はその塩を含んでなる、医薬組成物、式Iの化合物又はその塩とHDACとを接触させることによりHDACを阻害する方法、並びに式Iの化合物又はその塩あるいは式Iの化合物又はその塩を含んでなる、医薬組成物を被験体に投与することを含んでなる、HDACの阻害により媒介される疾患又は障害を有する被験体を治療する方法に関する。

【0012】

1つの実施形態では、式Iの化合物は、4-[((シクロヘキシルアミノ)カルボニル]-3-[2-[2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル]エチル]アミノ]カルボニル]-1-(3R)-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチルエステル、

4-{4-[4-(2-メチルプロピル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-{[5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]アセチル}ピペリジン、

2-[3-[5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]フェニル]メチル]-6-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-3(2H)ピリダジノン、

3-(1,1-ジメチルエチル)-1-エチル-4,5-ジヒドロ-N-[3-[5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]フェニル]-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

1 - [[4 - エトキシ - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] フェニル] スルホニル] - 4 - メチル - ピペラジン、

4 - { 4 - [4 - (2 - メチルプロピル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル] アセチル } ピペリジン、

4 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] アセチル } ピペリジン、

1 - [4 - (4 - アセチル - 2 - チアゾリル) - 1 - ピペリジニル] - 2 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] - エタノン、

3 ' - (4 - クロロフェニル) - 4 - シアノ - 4 ' , 5 ' - ジヒドロ - N - [4 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] フェニル] - [1 , 4 ' - ビ - 1 H - ピラゾール] - 1 ' - カルボキサミド、

4 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル] アセチル } ピペリジン、

N - [[2 , 3 - ジヒドロ - 5 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 7 - ベンゾフラニル] メチル] - 2 - フェニル - 3 - ピペリジンアミン、

1 - [5 - [3 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 2 - チエニル] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エタノン、

3 - [[[4 - (1 - メチルエチル) フェニル] スルホニル] メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) - , 2 , 4 - オキサジアゾール、又はこれらの塩を除外する。

【 0 0 1 3 】

本発明は、更に、本発明の化合物を含んでなる、医薬組成物に関する。本発明は、更に、H D A C 酵素を阻害する方法、及び本発明の化合物又は本発明の化合物を含んでなる、医薬組成物を使用して、それに関連する病状を治療する方法に関する。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 4 】

本明細書全体にわたって提供される式 I の様々な基及び置換基の択一的定義は、1 以上の化合物種の群に加えて、個々に本明細書に開示される各化合物種を具体的に記載することを意図する。本発明の範囲は、これらの基及び置換基の定義の任意の組合せを含む。

【 0 0 1 5 】

本発明の 1 つの実施形態では、R¹ は、少なくとも 2 つのフルオロ原子 (基) を含有する (C₁ - C₂) アルキル基である。特定の実施形態では、R¹ は、C H F₂ 又は C F₃ であり、より具体的には、R¹ は、C F₃ である。

【 0 0 1 6 】

選択された実施形態では、Y が結合である場合、X₁、X₂ 及び X₃ は、これらの結合を媒介している原子と共に、オキサジアゾリル (X₁ は O であり、X₂ 及び X₃ は N である)、オキサゾリル (X₁ は O であり、X₂ は C H であり、X₃ は N である)、イミダゾリル (X₁ は N 又は N H であり、X₂ は C H であり、X₃ は N 又は N H である)、又はトリアゾリル (X₁ は N 又は N H であり、X₂ は N であり、X₃ は N 又は N H である) 環部分を形成する。特定の実施形態では、Y が結合である場合、X₁、X₂ 及び X₃ は、これらの結合を媒介している原子と共に、オキサジアゾリル環部分を形成する。

【 0 0 1 7 】

選択された実施形態では、Y が - C (O) - である場合、X₁、X₂ 及び X₃ は、これらの結合を媒介している原子と共に、チアゾリル (X₃ は S であり、X₁ は C H であり、且つ X₂ は N であるか、又は X₃ は S であり、X₁ は N であり、且つ X₂ は C H である)、オキサゾリル (X₃ は O であり、X₁ は C H であり、且つ X₂ は N であるか、又は X₃ 50

10

20

30

40

50

はOであり、X₁はNであり、X₂はCHである)、チエニル(X₁及びX₂はCHであり、X₃はSである)、又はフラニル(X₁及びX₂はCHであり、X₃はOである)環部分を形成する。特定の実施形態では、Yが-C(O)-である場合、X₁、X₂及びX₃は、これらの結合を媒介している原子と共に、チエニル、チアゾリル又はオキサゾリル環部分、より具体的には、チエニル部分を形成する。

【0018】

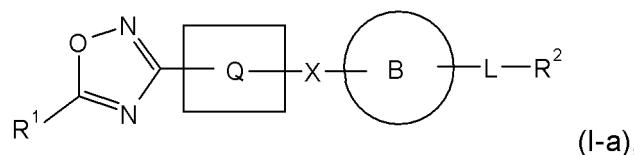
選択された実施形態では、Yが-C(O)-である場合、X₁、X₂及びX₃は、これらの結合を媒介している原子と共に、フラニル又はフリル(X₁はOであり、X₂及びX₃はCHである)、オキサゾリル(X₁はOであり、X₂はCHであり、且つX₃はNである)、イソオキサゾリル(X₁はOであり、X₂はNであり、且つX₃はCHである)、又はオキサジアゾリル(X₁はOであり、X₂及びX₃はNである)環部分を形成する。特定の実施形態では、Yが-C(O)-である場合、X₁、X₂及びX₃は、これらの結合を媒介している原子と共に、フラニル(フリル)環部分を形成する。

10

【0019】

本発明は、更に、式(I-a)の化合物に関する：

【化2】



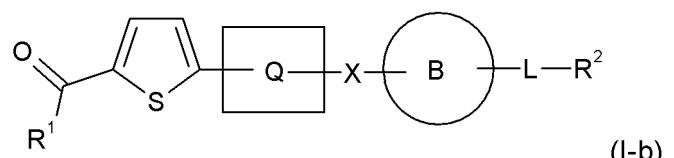
20

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、A、Z、n及びLは、本明細書に定義する通りである)。

【0020】

本発明は、更に、式(I-b)の化合物に関する：

【化3】



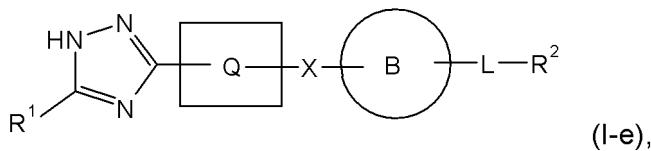
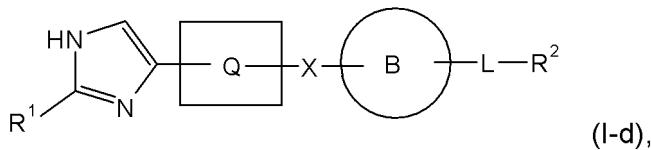
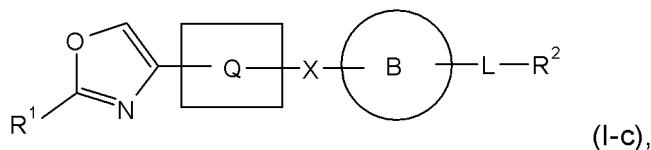
30

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、A、Z、n及びLは、本明細書に定義する通りである)。

【0021】

本発明は、更に、式(I-c)、(I-d)、又は(I-e)の化合物に関する：

【化4】

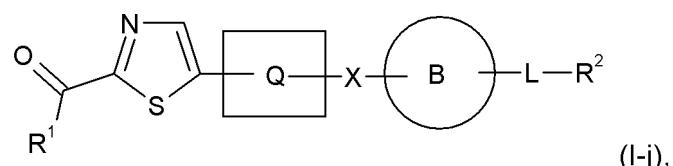
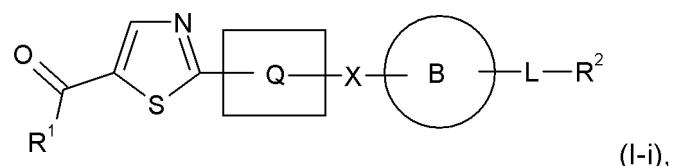
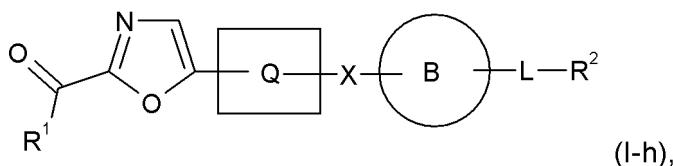
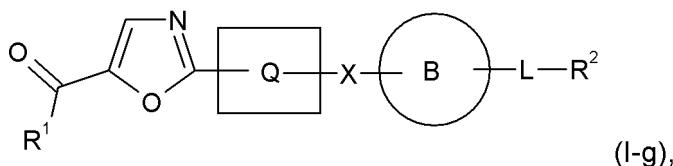
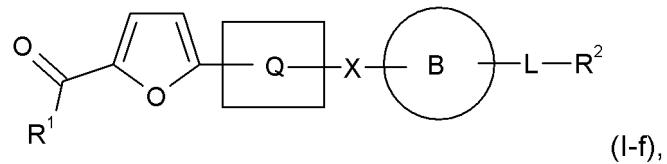


(式中、R¹、R²、R³、R⁴、A、Z、n及びLは、本明細書に定義する通りである)。

【0022】

本発明は、更に、式(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-i)、又は(I-j)の化合物に関する:

【化5】



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、A、Z、n及びLは、本明細書に定義する通りである)。

【0023】

10

20

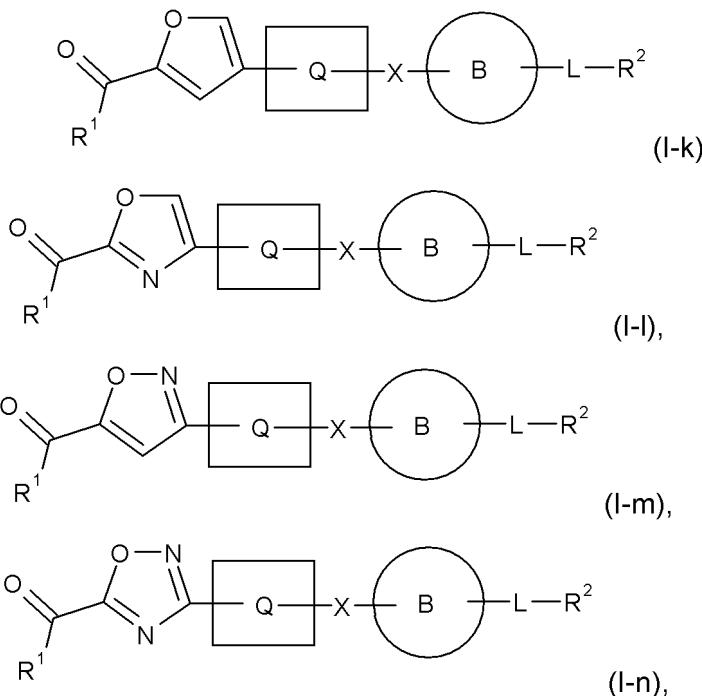
30

40

50

本発明は、更に、式(I-k)、(I-l)、(I-m)、又は(I-n)の化合物に関する：

【化6】

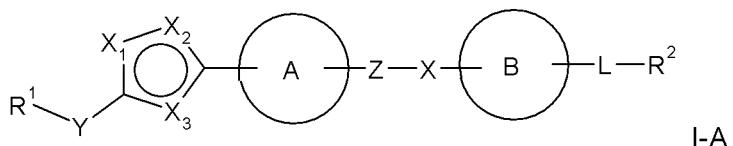


(式中、R¹、R²、R³、R⁴、A、n及びLは、本明細書に定義する通りである)。

【0024】

別の実施形態では、本発明は、式I-Aに記載の化合物、又はその塩、特に薬学上許容される塩：

【化7】



〔式中、

R¹は、少なくとも2つのフルオロ原子を含有するフルオロ(C₁~C₄)アルキルであり、

Yは結合であり、X₁はO、N、又はNHであり、X₂はN又はCHであり、且つX₃はN又はNHであるか、

あるいは、Yは-C(O)-であり、X₁及びX₂はCH又はNであり、且つX₃はO又はSであるか、

あるいは、Yは-C(O)-であり、X₁はOであり、X₂はCH又はNであり、且つX₃はCH又はNであり、

Aは、置換されていてよい(C₃~C₆)シクロアルキル、フェニル、ナフチル、4~7員のヘテロシクロアルキル、5~6員のヘテロアリール、又は9~10員のヘテロアリールであり、

前記置換されていてよい(C₃~C₆)シクロアルキル、フェニル、ナフチル、4~7員のヘテロシクロアルキル、5~6員のヘテロアリール、又は9~10員のヘテロアリールは、独立して、(C₁~C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)アルコキシ、ハロ(C₁~C₄)アルコキシ、-NR^AR^B及び-((C₁~C₄)アルキル)NR^AR^Bから選択される1、2又は3個の基により置換されていてもよく、

40

50

Z は、 - C (= O) - 、 - SO₂ - 、 - NR^X C (= O) - 、 - CH (CF₃) - 、 - (C₁ - C₄) アルキル - であり、

X は、 NR^X 又は結合であり、

B は、フェニル、ピリジル、又は独立して、N、O、及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する4~10員のヘテロシクロアルキルであり、

前記フェニル、ピリジル、又はヘテロシクロアルキルは、独立して、(C₁ - C₄) アルキル、ハロ(C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール(C₁ - C₄) アルキル - 、(C₃ - C₇) シクロアルキル(C₁ - C₄) アルキル - 、 - OR^Y 、 - (C₁ - C₄) OR^Y 、 - NR^Y R^Y 、 - (C₁ - C₄) NR^Y R^Y 、 - C (= O) OR^Y 、 - (C₁ - C₄) C (= O) OR^Y 、 - C (= O) NR^Y R^Y 、 - (C₁ - C₄) C (= O) NR^Y R^Y 、 - NR^Y C (= O) R^Y 、 - SO₂ NR^Y R^Y 、 - (C₁ - C₄) SO₂ NR^Y R^Y 、 - NR^Y SO₂ R^Y 、 - (C₁ - C₄) NR^Y SO₂ R^Y 、 - OC (= O) NR^Y R^Y 、 - (C₁ - C₄) OC (= O) NR^Y R^Y 、 - NR^Y C (= O) OR^Y 、 - (C₁ - C₄) NR^Y C (= O) OR^Y 、 - NR^Y C (= O) NR^Y R^Y 、及び - (C₁ - C₄) NR^Y C (= O) NR^Y R^Y から選択される1、2又は3個の基により置換されていてもよく、

B がヘテロシクロアルキルである場合、X 及び L は、異なる環原子に結合し、

L は、結合又は(C₁ - C₄) アルキルであり、

R² は、(C₁ - C₄) アルキル、 - NR^A R^B 、 - NR^A C (= O) R^B 、 - C (= O) - NR^A R^B 、5~6員のヘテロアリール、9~10員のヘテロアリール、3~7員のヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、フェニル、 - C (O) - (5~6員のヘテロアリール) 、 - C (O) - (9~10員のヘテロアリール) 、 - C (O) - (3~7員のヘテロシクロアルキル) 、 - C (O) - ((C₃ - C₆) シクロアルキル) 、又は - C (O) - フェニルであり、

前記5~6員のヘテロアリール、9~10員のヘテロアリール、3~7員のヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、又はフェニル基のうちのいずれかは、独立して、(C₁ - C₄) アルキル、ハロ(C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) アルキルチオ - 、ハロ(C₁ - C₄) アルコキシ、((C₁ - C₄) アルキル) ((C₁ - C₄) アルキル) N (C₂ - C₄) アルコキシ、ヒドロキシル、 - NR^A R^B 、((C₁ - C₄) アルキル) NR^A R^B 、及び置換されていてもよい5~6員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される1、2又は3個の基により置換されていてもよく、前記置換されていてもよいヘテロアリール又はフェニル基は、独立して、(C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、ハロ(C₁ - C₄) アルコキシ、ヒドロキシル、 - NR^A R^B 、及び - ((C₁ - C₄) アルキル) NR^A R^B から選択される1、2又は3個の基により置換されていてもよく、

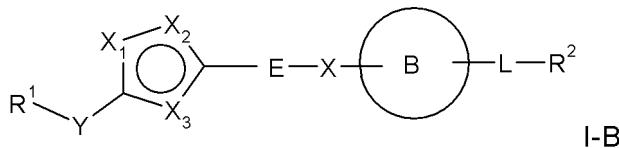
各 R^A 及び R^B は、独立して、H、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル、5~6員のヘテロシクロアルキル、及び5~6員のヘテロアリールから選択されるか、あるいは R^A 及び R^B は、これらの結合を媒介している原子と共に、N、O、及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4~8員の複素環を形成し、

各 R^X は、独立して、H、(C₁ - C₆) アルキル、又は置換されていてもよい(C₂ - C₆) アルキルから選択され、前記置換されていてもよい(C₂ - C₆) アルキルは、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) アルキル) NH - 、又は((C₁ - C₄) アルキル) ((C₁ - C₄) アルキル) N - により置換されていてもよく、

各 R^Y は、独立して、H、(C₁ - C₄) アルキル、フェニル、及び - (C₁ - C₄) アルキルフェニルから選択される】に関する。

別の実施形態では、本発明は、式 I - B に記載の化合物、又はその塩、特に薬学上許容される塩：

【化 8】



〔式中、

R¹ は、少なくとも 2 つのフルオロ原子を含有するフルオロ (C₁ - C₄) アルキルで 10
あり、

Y は結合であり、X₁ は O、N、又は NH であり、X₂ は N 又は CH であり、且つ X₃ は N 又は NH であるか、

あるいは、Y は -C(O)- であり、X₁ 及び X₂ は CH 又は N であり、且つ X₃ は O 又は S であるか、

あるいは、Y は -C(O)- であり、X₁ は O であり、X₂ は CH 又は N であり、且つ X₃ は CH 又は N であり、

E は、((C₁ - C₆) アルキル)C(=O)-、-((C₁ - C₆) アルキル)SO₂-、-((C₁ - C₆) アルキル)NR^XC(=O)-、-CH(CF₃)-、-((C₁ - C₆) アルキル)CH(CF₃)- 20
であり、

X は、NR^X 又は結合であり、

B は、フェニル、ピリジル、又は独立して、N、O、及び S から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルであり、

前記フェニル、ピリジル、又はヘテロシクロアルキルは、独立して、(C₁ - C₄) アルキル、ハロ (C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール (C₁ - C₄) アルキル -、(C₃ - C₇) シクロアルキル (C₁ - C₄) アルキル -、-OR^Y、-(C₁ - C₄) OR^Y、-NR^YR^Y、-(C₁ - C₄) NR^YR^Y、-C(=O)OR^Y、-(C₁ - C₄) C(=O)OR^Y、-C(=O)NR^YR^Y、-(C₁ - C₄) C(=O)NR^YR^Y、-NR^YC(=O)R^Y、-(C₁ - C₄) NR^YC(=O)R^Y、-SO₂NR^YR^Y、-(C₁ - C₄) SO₂NR^YR^Y、-NR^YSO₂R^Y、-(C₁ - C₄) NR^YSO₂R^Y、-OC(=O)NR^YR^Y、-(C₁ - C₄) OC(=O)NR^YR^Y、-NR^YC(=O)OR^Y、-(C₁ - C₄) NR^YC(=O)OR^Y、-NR^YC(=O)NR^YR^Y、及び-(C₁ - C₄) NR^YC(=O)NR^YR^Y から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、

B がヘテロシクロアルキルである場合、X 及び L は、異なる環原子に結合し、

L は、結合又は (C₁ - C₄) アルキルであり、

R² は、(C₁ - C₄) アルキル、-NR^AR^B、-NR^AC(=O)R^B、-C(=O)-NR^AR^B、5 ~ 6 員のヘテロアリール、9 ~ 10 員のヘテロアリール、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、フェニル、-C(O)-(5 ~ 6 員のヘテロアリール)、-C(O)-(9 ~ 10 員のヘテロアリール)、-C(O)-(3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル)、-C(O)-(C₃ - C₆) シクロアルキル)、又は -C(O)-フェニルであり、

前記 5 ~ 6 員のヘテロアリール、9 ~ 10 員のヘテロアリール、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、又はフェニル基のうちのいずれかは、独立して、(C₁ - C₄) アルキル、ハロ (C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) アルキルチオ -、ハロ (C₁ - C₄) アルコキシ、((C₁ - C₄) アルキル) ((C₁ - C₄) アルキル) N(C₂ - C₄) アルコキシ、ヒドロキシリ、-NR^AR^B、((C₁ - C₄) アルキル) NR^AR^B、及び置換されていてもよい 5 ~ 6 員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、前記置換されていてもよいヘテロアリール又は

フェニル基は、独立して、(C₁ - C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、ハロ(C₁ - C₄)アルコキシ、ヒドロキシリ、-NR^AR^B、及び-((C₁ - C₄)アルキル)NR^AR^Bから選択される1、2又は3個の基により置換されていてもよく、

各R^A及びR^Bは、独立して、H、(C₁ - C₄)アルキル、フェニル、5~6員のヘテロシクロアルキル、及び5~6員のヘテロアリールから選択されるか、あるいはR^A及びR^Bは、これらの結合を媒介している原子と共に、N、O、及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4~8員の複素環を形成し、

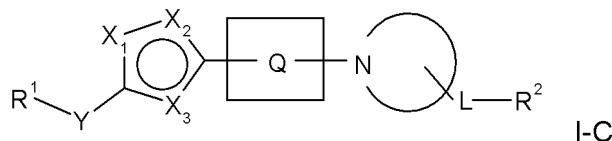
各R^Xは、独立して、H、(C₁ - C₆)アルキル、又は置換されていてもよい(C₂ - C₆)アルキルから選択され、前記置換されていてもよい(C₂ - C₆)アルキルは、ヒドロキシリ、シアノ、アミノ、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)アルキル)NH-、又は((C₁ - C₄)アルキル)((C₁ - C₄)アルキル)N-により置換されていてもよく、

各R^Yは、独立して、H、(C₁ - C₄)アルキル、フェニル、及び-((C₁ - C₄)アルキルフェニルから選択される】に関する。

【0026】

別の実施形態では、本発明は、式I-Cに記載の化合物、又はその塩、特に薬学上許容される塩：

【化9】



〔式中、

R¹は、少なくとも2つのフルオロ原子を含有するフルオロ(C₁ - C₄)アルキルであり、

Yは結合であり、X₁はO、N、又はNHであり、X₂はN又はCHであり、且つX₃はN又はNHであるか、

あるいは、Yは-C(O)-であり、X₁及びX₂はCH又はNであり、且つX₃はO又はSであるか、

あるいは、Yは-C(O)-であり、X₁はOであり、X₂はCH又はNであり、且つX₃はCH又はNであり、

Qは、-CH(CF₃)-、-フェニル-C(=O)-、-フェニル-S(O₂)-、-フェニル-CH(CF₃)-、-フェニル-(C₁ - C₄)アルキル-、-(5~6員のヘテロアリール)-C(=O)-、-(5~6員のヘテロアリール)-SO₂-、-(5~6員のヘテロアリール)-CH(CF₃)-、-(5~6員のヘテロアリール)-(C₁ - C₄)アルキル-、-(9~10員のヘテロアリール)-C(=O)-、-(9~10員のヘテロアリール)-CH(CF₃)-、-(9~10員のヘテロアリール)-SO₂-、-(9~10員のヘテロアリール)-CH(CF₃)-、-(9~10員のヘテロアリール)-(C₁ - C₄)アルキル-、-(C₃ - C₆)シクロアルキル-C(=O)-、-(C₃ - C₆)シクロアルキル-SO₂-、-(C₃ - C₆)シクロアルキル-CH(CF₃)-、-(C₃ - C₆)シクロアルキル-(C₁ - C₄)アルキル-、-(C₁ - C₆)アルキル-C(=O)-、-(C₁ - C₆)アルキル-CH(CF₃)-、ナフチル-C(=O)-、-ナフチル-S(O₂)-、-ナフチル-CH(CF₃)-、-ナフチル-(C₁ - C₄)アルキル-、-(4~7員のヘテロシクロアルキル)-C(=O)-、-(4~7員のヘテロシクロアルキル)-SO₂-、-(4~7員のヘテロシクロアルキル)-CH(CF₃)-、-(4~7員のヘテロシクロアルキル)-(C₁ - C₄)アルキルであり、(C₃ - C₆)シクロアルキル、フェニル、ナフチル、4~7員のヘテロシクロア

10

20

30

40

50

ルキル、5～6員のヘテロアリール、又は9～10員のヘテロアリール部分のいずれかは、独立して、(C₁～C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシ、ハロ(C₁～C₄)アルコキシ、-NR^AR^B、及び-(C₁～C₄)アルキル)NR^AR^Bから選択される1、2又は3個の基により置換されていてもよく、

Lは、結合又は(C₁～C₄)アルキルであり、

R²は、(C₁～C₄)アルキル、-NR^AR^B、-(C₁～C₄)アルキル-、NR^AR^B、-NR^AC(=O)R^B、-C(=O)-NR^AR^B、5～6員のヘテロアリール、9～10員のヘテロアリール、3～7員のヘテロシクロアルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル、フェニル、-C(O)-(5～6員のヘテロアリール)、-C(O)-(9～10員のヘテロアリール)、-C(O)-(3～7員のヘテロシクロアルキル)、-C(O)-(C₃～C₆)シクロアルキル)、又は-C(O)-フェニルであり、

前記5～6員のヘテロアリール、9～10員のヘテロアリール、3～7員のヘテロシクロアルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル、又はフェニル基のうちのいずれかは、独立して、(C₁～C₄)アルキル、ハロ(C₁～C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₄)アルキルチオ-、ハロ(C₁～C₄)アルコキシ、((C₁～C₄)アルキル)((C₁～C₄)アルキル)N(C₂～C₄)アルコキシ、ヒドロキシル、-NR^AR^B、((C₁～C₄)アルキル)NR^AR^B、及び置換されていてもよい5～6員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される1、2又は3個の基により置換されていてもよく、前記置換されていてもよいヘテロアリール又はフェニル基は、独立して、(C₁～C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシ、ハロ(C₁～C₄)アルコキシ、ヒドロキシル、-NR^AR^B、及び-(C₁～C₄)アルキル)NR^AR^Bから選択される1、2又は3個の基により置換されていてもよく、

各R^A及びR^Bは、独立して、H、(C₁～C₄)アルキル、フェニル、5～6員のヘテロシクロアルキル、及び5～6員のヘテロアリールから選択されるか、あるいはR^A及びR^Bは、これらの結合を媒介している原子と共に、N、O、及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4～8員の複素環を形成し、

【化10】



は、N、O、及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4～10員の複素環であり、前記4～10員の複素環は、独立して、(C₁～C₄)アルキル、ハロ(C₁～C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール(C₁～C₄)アルキル-、(C₃～C₇)シクロアルキル(C₁～C₄)アルキル-、-O^Y、-(C₁～C₄)OR^Y、-NR^YR^Y、-(C₁～C₄)NR^YR^Y、-C(=O)OR^Y、-(C₁～C₄)C(=O)OR^Y、-C(=O)NR^YR^Y、-NR^YC(=O)R^Y、-(C₁～C₄)NR^YC(=O)R^Y、-SO₂NR^YR^Y、-(C₁～C₄)SO₂NR^YR^Y、-NR^YSO₂R^Y、-(C₁～C₄)NR^YSO₂R^Y、-OC(=O)NR^YR^Y、-(C₁～C₄)OC(=O)NR^YR^Y、-NR^YC(=O)OR^Y、-NR^YC(=O)NR^YR^Y、及び-(C₁～C₄)NR^YC(=O)NR^YR^Yから選択される1又は2個の基により置換されていてもよく、各R^Yは、独立して、H、及び(C₁～C₄)アルキル、フェニル、及び-(C₁～C₄)アルキルフェニルから選択される】

に関する。

【0027】

本発明の別の実施形態は、

10

20

30

40

50

R^1 が、 $-CF_3$ であり、

Y が結合であり、 X_1 が O 、 N 、 又は NH であり、 X_2 が N 又は CH であり、 且つ X_3 が N 又は NH であり、

Q が、 $-フェニル-C(=O)-$ 、 $-フェニル-SO_2-$ 、 $-フェニル-CH(CF_3)$ 、 $-ピリジル-C(=O)-$ 、 $-ピリジル-SO_2-$ 、 $-ピリジル-CH(CF_3)$ 、 $-イソキノリル-C(=O)-$ 、 $-イソキノリル-SO_2-$ 、 $-イソキノリル-CH(CF_3)$ 、 $-インダゾリル-C(=O)-$ 、 $-インダゾリル-SO_2-$ 、 $-インダゾリル-CH(CF_3)$ 、 $-(C_3-C_6)シクロアルキル-C(=O)-$ 、 $-(C_3-C_6)シクロアルキル-CH(CF_3)$ 、 $-(C_1-C_8)アルキル-C(=O)-$ 、 $-(C_1-C_8)アルキル-SO_2-$ 、 又は $-(C_1-C_8)アルキル-CH(CF_3)$ であり、 10

前記フェニル、ピリジル、イソキノリル、インダゾリル、又は $(C_3-C_6)シクロアルキル$ が、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチル、又はトリフルオロメチルにより置換されていてもよく、

L が、結合、メチレン、エチレン、又はプロピレンであり、

R^2 が、 $-C(=O)NH_2$ 、モルホリニル、 $-CO$ 、モルホリニル、ジメチルアミノ-、ジエチルアミノ-、ブチルアミノカルボニル-、 $-CO$ 、ピロリジニル、 $-CO$ 、インドリル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、 $1,3$ -ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、ベンズイミダゾロニル、又はインドリニルであり、 20

モルホリニル、ピロリジニル、インドリル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、 $1,3$ -ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、又はベンズイミダゾロニル部分のいずれかが、独立して、 $(C_1-C_4)アルキル$ 、ハロ(C_1-C_4)アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $(C_1-C_4)アルコキシ$ 、 $(C_1-C_4)アルキルチオ$ 、ハロ(C_1-C_4)アルコキシ、 $((C_1-C_4)アルキル)((C_1-C_4)アルキル)N(C_2-C_4)$ アルコキシ、ヒドロキシル、 $NR^A R^B$ 、 $((C_1-C_4)アルキル)NR^A R^B$ 、及び置換されていてもよい5~6員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される1又は2個の基で置換されていてもよく、前記置換されていてもよいヘテロアリール又はフェニル基が、独立して、 $(C_1-C_4)アルキル$ 、ハロゲン、シアノ、ハロ(C_1-C_4)アルキル、 $(C_1-C_4)アルコキシ$ 、及びハロ(C_1-C_4)アルコキシから選択される1又は2個の基により置換されていてもよく、 30

各 R^A 及び R^B が、独立して、 H 及び $(C_1-C_4)アルキル$ から選択されるか、あるいは R^A 及び R^B が、これらの結合を媒介している窒素原子と共に、 N 、 O 、及び S から選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4~6員の複素環を形成し、

【化11】



が、1つの更なる窒素環原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい5又は6員の複素環であり、前記5又は6員の複素環が、独立して、 $(C_1-C_2)アルキル$ 、ハロ(C_1-C_2)アルキル、シアノ、 $-OR^y$ 、 $-(C_1-C_2)OR^y$ 、 $-NR^y R^y$ 、 $-(C_1-C_2)NR^y R^y$ 、 $-C(=O)OR^y$ 、 $-(C_1-C_2)C(=O)OR^y$ 、 $-C(=O)NR^y R^y$ 、及び $-(C_1-C_2)C(=O)NR^y R^y$ から選択される1又は2個の基により置換されていてもよく、各 R^y が、独立して、 H 及びメチルから選択される、 40

式I-Cの化合物、又はその塩、特に薬学上許容される塩である。

【0028】

本発明の式I-Aの化合物の実施形態では、Aは、独立して、 $(C_1-C_4)アルキル$

、ハロゲン、シアノ、ハロ($C_1 - C_4$)アルキル、($C_1 - C_4$)アルコキシ、ハロ($C_1 - C_4$)アルコキシ、-NR^AR^A及び-(($C_1 - C_4$)アルキル)NR^AR^Aから選択される1~2個の基により置換されていてもよいフェニル又はピリジル基である。更なる実施形態では、Aは、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、シアノ、-NR^AR^B及び-(($C_1 - C_4$)アルキル)NR^AR^Bから選択される1個の基により置換されていてもよいフェニル又はピリジル基であり、各R^A及びR^Bは、独立して、H及びメチルから選択される。更なる実施形態では、Aは、非置換のフェニル若しくはピリジル基、又はエチル、フルオロ、シアノ、若しくはメトキシ基により置換されたフェニル基である。式I-Aの化合物の特定の実施形態では、Aは、非置換のフェニル基である。

10

【0029】

式I及びI-Aの化合物の別の実施形態では、Aは、独立して、($C_1 - C_4$)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ($C_1 - C_4$)アルキル、($C_1 - C_4$)アルコキシ、ハロ($C_1 - C_4$)アルコキシ、-NR^AR^B、及び-(($C_1 - C_4$)アルキル)NR^AR^Bから選択される1~2個の基により置換されていてもよいナフチルである。

【0030】

式I及びI-Aの化合物の更に別の実施形態では、Aは、独立して、($C_1 - C_4$)アルキル、($C_1 - C_4$)アルコキシ、-NR^AR^B及び-(($C_1 - C_4$)アルキル)NR^AR^Bから選択される1~2個の基により置換されていてもよいシクロプロピル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル基である。更なる実施形態では、Aは、独立して、メチル、エチル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、-NR^AR^B及び-(($C_1 - C_4$)アルキル)NR^AR^Bから選択される1~2個の基により置換されていてもよいシクロプロピル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル基であり、各R^A及びR^Bは、独立して、H及びメチルから選択される。

20

【0031】

更なる実施形態では、Aは、独立して、($C_1 - C_4$)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ($C_1 - C_4$)アルキル、($C_1 - C_4$)アルコキシ、ハロ($C_1 - C_4$)アルコキシ、-NR^AR^A及び-(($C_1 - C_4$)アルキル)NR^AR^Bから選択される1~2個の基により置換されていてもよい5~6員のヘテロアリール又は9~10員のヘテロアリールである。更なる実施形態では、Aは、メチル、エチル、フルオロ、トリフルオロメチル、-NR^AR^B及び-(($C_1 - C_4$)アルキル)NR^AR^Bから選択される1個の基により置換されていてもよい5~6員のヘテロアリール又は9~10員のヘテロアリールであり、各R^A及びR^Bは、独立して、H及びメチルから選択され、前記5~6員のヘテロアリールは、N、O、及びSから選択される1個の環ヘテロ原子を含有し、且つ1個の更なる環窒素原子を含有してもよい。

30

【0032】

式I及びI-Aの化合物の別の実施形態では、Aは、独立して、($C_1 - C_4$)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ($C_1 - C_4$)アルキル、($C_1 - C_4$)アルコキシ、ハロ($C_1 - C_4$)アルコキシ、-NR^AR^B及び-(($C_1 - C_4$)アルキル)NR^AR^Bから選択される1~3個の基により置換されていてもよい4~7員のヘテロシクロアルキル基である。

40

【0033】

本発明の式I及びI-Aの化合物の別の実施形態では、Zは、-C(=O)-又は-NR^XC(=O)-、特に-C(=O)-である。本発明の別の実施形態では、Zは、-SO₂-である。本発明の別の実施形態では、Zは、-CH(CF₃)-又は-(C₁-C₄)アルキル-である。選択された実施形態では、Zは-NHC(=O)-である。特定の実施形態では、Zは-C(=O)-である。

【0034】

本発明の式I及びI-Bの化合物の実施形態では、Eは、-((C₁-C₅)アルキル)C(=O)-又は-((C₁-C₅)アルキル)NR^XC(=O)-である。1つの実

50

施形態では、Eは、-((C₁-C₄)アルキル)C(=O)-又は-((C₁-C₄)アルキル)NR^XC(=O)-である。本発明の別の実施形態では、Eは、-((C₁-C₅)アルキル)SO₂-又は-((C₁-C₄)アルキル)SO₂-である。本発明の別の実施形態では、Eは、-CH(CF₃)-又は-((C₁-C₄)アルキル)CH(CF₃)-である。他の実施形態では、Eは、-プロピル-C(=O)-又は-ペンチル-C(=O)-であり、より具体的には、Eは、-CH₂CH₂CH₂CH₂C(=O)-又は-CH₂CH₂C(CH₃)₂C(=O)-である。

【0035】

更に、式I、I-A、及びI-Bの化合物の実施形態では、Xは、NR^X又は結合であり、各R^Xは、独立して、H、(C₁-C₄)アルキル、又は置換されていてもよい(C₂-C₄)アルキルから選択され、前記置換されていてもよい(C₂-C₄)アルキルは、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキル)NH-、又は((C₁-C₄)アルキル)((C₁-C₄)アルキル)N-により置換されていてもよい。別の実施形態では、各R^Xは、H、メチル、エチル、tert-ブチル、ヒドロキシエチル-、メトキシメチル-、シアノエチル-、N-メチルアミノエチル-、及びジメチルアミノエチル-から選択される。特定の実施形態では、各R^Xは、Hである。

【0036】

したがって、本発明の化合物の特定の実施形態では、部分Z-Xは、-C(=O)-又は-C(=O)NH-であり、部分E-Xは、-((C₁-C₅)アルキル)C(=O)-又は-((C₁-C₅)アルキル)C(=O)NH-である。

【0037】

本発明の別の実施形態では、Bは、フェニル、ピリジル、又は独立して、N、O、及びSから選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含有する4~10員のヘテロシクロアルキルであり、前記フェニル、ピリジル、又はヘテロシクロアルキルは、独立して、(C₁-C₂)アルキル、ハロ(C₁-C₂)アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール(C₁-C₃)アルキル-、(C₃-C₆)シクロアルキル(C₁-C₃)アルキル-、-OR^Y、-(C₁-C₂)OR^Y、-NR^YR^Y、-(C₁-C₂)NR^YR^Y、-C(=O)OR^Y、-(C₁-C₂)C(=O)OR^Y、-C(=O)NR^YR^Y、-(C₁-C₂)NR^YR^Y、-NR^YC(=O)R^Y、-(C₁-C₂)NR^YC(=O)R^Y、-SO₂NR^YR^Y、-(C₁-C₂)SO₂NR^YR^Y、-NR^YSO₂R^Y、-(C₁-C₂)NR^YSO₂R^Y、-OC(=O)NR^YR^Y、-(C₁-C₂)OC(=O)NR^YR^Y、-NR^YC(=O)OR^Y、-(C₁-C₂)NR^YC(=O)OR^Y、-NR^YC(=O)NR^YR^Y、及び-(C₁-C₂)NR^YC(=O)NR^YR^Yから選択される1~2個の基により置換されていてもよく、各R^Yは、上に定義した通りであり、より具体的には、各R^Yは、独立して、H及びメチルから選択される。

【0038】

本発明の別の実施形態では、Bは、フェニル、ピリジル、又は独立して、N、O、及びSから選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含有する4~8員のヘテロシクロアルキルであり、前記フェニル、ピリジル、又はヘテロシクロアルキルは、上に定義した通り置換されていてもよい。

【0039】

他の実施形態では、Bは、独立して、(C₁-C₂)アルキル、ハロ(C₁-C₂)アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール(C₁-C₃)アルキル-、(C₃-C₆)シクロアルキル(C₁-C₃)アルキル-、-OR^Y、-(C₁-C₂)OR^Y、-NR^YR^Y、-(C₁-C₂)NR^YR^Y、-C(=O)OR^Y、-C(=O)NR^YR^Y、及び-(C₁-C₂)C(=O)NR^YR^Yから選択される1又は2個の基により置換されていてもよい1又は2個の窒素原子を含有する4、5、6、又は7員のヘテロシクロアルキルであり、各R^Yは、独立して、H及びメチルから選択される。

10

20

30

40

50

【0040】

選択される実施形態では、Bは、独立して、メチル、-CH₂OH、及び-C(=O)OHから選択される1又は2個の基により置換されていてもよい1,4-ジアゼパニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、又はアゼチジニルである。特定の実施形態では、Bは、独立して、メチル及び-C(=O)OHから選択される1又は2個の基により置換されていてもよい1,4-ジアゼパニル、ピペラジニル、又はピペリジニルである。

【0041】

Bがヘテロシクロアルキルである場合は全て、X-B-Lの結合配置は、X及びLが異なる環原子に結合し、X及びLがBの同じ環原子には結合しないようになる。

10

【0042】

本発明の別の実施形態では、Lは、結合又は(C₁-C₃)アルキル(すなわち、(C₁-C₃)アルキレンリンカー)であり、特に、Lは、結合又はメチル(メチレン)、エチル(エチレン)、若しくはプロピル(プロピレン)である。

【0043】

本発明の別の実施形態では、R²は、(C₁-C₄)アルキル、-NR^AR^B、-NR^AC(=O)R^B、-C(=O)-NR^AR^Bであり、各R^A及びR^Bは、独立して、H、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、5~6員のヘテロシクロアルキル、及び5~6員のヘテロアリールから選択されるか、又はR^A及びR^Bは、これらに結合している窒素原子と共に、N、O、及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4~6員の複素環を形成する。

20

【0044】

本発明の別の実施形態では、R²は、5~6員のヘテロアリール、9~10員のヘテロアリール、3~7員のヘテロシクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、フェニル、-C(O)-(5~6員のヘテロアリール)、-C(O)-(9~10員のヘテロアリール)、-C(O)-(3~7員のヘテロシクロアルキル)、-C(O)-(C₃-C₆)シクロアルキル)、又は-C(O)-フェニルであり、

前記5~6員のヘテロアリール、9~10員のヘテロアリール、3~7員のヘテロシクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、又はフェニル基のうちのいずれかは、独立して、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキルチオ-、ハロ(C₁-C₄)アルコキシ、((C₁-C₄)アルキル)((C₁-C₄)アルキル)N(C₂-C₄)アルコキシ、ヒドロキシル、-NR^AR^B、-((C₁-C₄)アルキル)NR^AR^B、及び置換されていてもよい5~6員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される1又は2個の基により置換されていてもよく、前記置換されていてもよいヘテロアリール又はフェニル基は、独立して、(C₁-C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、ハロ(C₁-C₄)アルコキシ、ヒドロキシル、-NR^AR^B、及び-((C₁-C₄)アルキル)NR^AR^Bから選択される1又は2個の基により置換されていてもよく、

30

そして、式中、

各R^A及びR^Bは、独立して、H、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、5~6員のヘテロシクロアルキル、及び5~6員のヘテロアリールから選択されるか、又はR^A及びR^Bは、これらの結合を媒介している原子と共に、N、O、及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4~6員の複素環を形成する。

40

【0045】

選択される実施形態では、R²は、-N(CH₂CH₃)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₂CH₂CH₂CH₃)、-C(=O)モルホリニル、-C(=O)ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、

50

2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニルであり、前記ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニル部分は、独立して、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ-、ニトロ、フェニル、フルオロ-フェニル、及びモルホリニルプロピル-から選択される1又は2個の基により置換されていてもよい。

【0046】

10

特定の実施形態では、 R^2 は、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(CH_2CH_2CH_2CH_3)$ 、 $-C(=O)Molholinil$ 、 $-C(=O)Pirolijinil$ 、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、又はインドリニルであり、前記フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、及びベンズイミダゾロニルは、独立して、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ-、ニトロ、フルオロ-フェニル、及びモルホリニルプロピル-から選択される1又は2個の基により置換されていてもよい。

【0047】

20

本発明で使用する用語「アルキル」は、飽和している直鎖又は分枝鎖の炭化水素部分を表し、これは、非置換であってもよく、本発明で定義する置換基のうちの1以上により置換されていてもよい。例示的なアルキルとしては、メチル(Me)、エチル(Et)、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソ-ペンチル(3-メチル-ブチル)、neop-ペンチル(2,2-ジメチルプロピル)等が挙げられるが、これらに限定されない。用語「C₁-C₄」は、1~4個の炭素原子を含有するアルキルを指す。

【0048】

30

用語「アルキル」が、「ハロアルキル」又は「シクロアルキル-アルキル」又は「アリールアルキル」等の他の置換基と組み合わせて用いられる場合、用語「アルキル」は、二価の直鎖又は分枝鎖の炭化水素ラジカルを包含することを意図する。例えば、「アリールアルキル」は、そのアルキル部分が二価の直鎖又は分枝鎖の炭素ラジカルであり、且つそのアリール部分が本明細書に定義する通りであるラジカル-アリールアルキルを意味することを意図し、ベンジル基(-CH₂-フェニル)中に存在する結合配置により表される。

【0049】

更に、2つの他の基に結合している基等の二価の置換基を定義するために用語「アルキル」を使用してもよい。この例では、用語「アルキル」は、二価の直鎖又は分枝鎖の炭化水素ラジカルを包含するようことを意図する。例えば、「ペンチル」は、ペンチル部分が、二価の直鎖(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)又は分枝鎖(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)-、-CH₂CH₂CH₂C(CH₃)₂-)の5-炭素ラジカルのうちのいずれか1つであるペンチレンジラジカルを表す。

【0050】

40

本発明で使用する用語「シクロアルキル」は、非芳香族の、飽和している環式炭化水素環を指す。用語「(C₃-C₈)シクロアルキル」は、3~8個の環炭素原子を有する非芳香族環式炭化水素環を指す。本発明において有用である例示的な「(C₃-C₈)シクロアルキル」基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられる。

【0051】

50

「アルコキシ」は、酸素連結原子を通して結合しているアルキルラジカルを含有する基を指す。用語「(C₁ - C₄)アルコキシ」は、酸素連結原子を通して結合している少なくとも1個且つ最大4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素ラジカルを指す。本発明において有用である例示的な「(C₁ - C₄)アルコキシ」基としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、及びt-ブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【0052】

「アリール」は、6~10個の炭素環原子を含有する芳香族の、一価の単環式又は二環式の炭化水素ラジカルを含む基又は部分を表し、これは、非置換であってもよく、本明細書に定義する置換基のうちの1以上により置換されていてもよく、また、1以上のシクロアルキル環に縮合してもよく、これは、非置換であってもよく、本明細書に定義する置換基のうちの1以上により置換されていてもよい。

10

【0053】

一般に、本発明の化合物では、アリールはフェニルである。

【0054】

複素環基は、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキル基であってよい。

【0055】

「ヘテロシクロアルキル」は、安定な、非芳香族の、一価の単環式又は二環式のラジカルを含む基又は部分を表し、これは、飽和又は部分的に不飽和であり、3~10個の環原子を含有し、これは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を含み、また、非置換であってもよく、本明細書に定義する置換基のうちの1以上により置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキルは、単環式又は二環式のラジカルの任意の原子に結合してもよく、これにより安定な構造が生じる。この用語は、環1個あたり2個の原子で環同士が接合している二環式ヘテロシクロアルキル部分を包含し、例えば、以下における結合配置により例示される：2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、7-オキサ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、2-チア-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、2,6-ジアザトリシクロ[3.3.1.13,7]デシル、2-アザトリシクロ[3.3.1.13,7]デシル、2,4,9-トリアザトリシクロ[3.3.1.13,7]デシル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクチル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクチル、3-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジル基。この用語は、具体的には、1-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカ-2-エン-3-イル基における結合配置により例示される通り、環1個あたり1個の原子で環同士が接合している二環式ヘテロシクロアルキル部分(スピロ)を除外する。ヘテロシクロアルキルの例示的な例としては、アゼチジニル、ピロリジル(又はピロリジニル)、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロ-2H-1,4-チアジニル、テトラヒドロフリル(又はテトラヒドロフラニル)、ジヒドロフリル、オキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、1,3-ジオキソラニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-オキサチオラニル、1,3-オキサチアニル、1,3-ジチアニル、アザビシクロ[3.2.1]オクチル、アザビシクロ[3.3.1]ノニル、アザビシクロ[4.3.0]ノニル、オキサビシクロ[2.2.1]ヘプチル、及び1,5,9-トリアザシクロドデシルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0056】

一般的に、本発明の化合物では、ヘテロシクロアルキル基は、5員及び/又は6員のヘテロシクロアルキル基であり、例えば、ピロリジル(又はピロリジニル)、テトラヒドロフリル(又はテトラヒドロフラニル)、テトラヒドロチエニル、ジヒドロフリル、オキサゾリニル、チアゾリニル又はピラゾリニル、ピペリジル(又はピペリジニル)、ピペラジ

40

50

ニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、1,3-ジオキソラニル、テトラヒドロ-2H-1,4-チアジニル、1,4-ジオキサニル、1,3-オキサチアニル、及び1,3-ジチアニルである。

【0057】

「ヘテロアリール」は、芳香族の一価の単環式又は二環式のラジカルを含む基又は部分を表し、これは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を含む5~10個の環原子を含有し、非置換であってもよく、本明細書に定義する置換基のうちの1以上により置換されていてもよい。また、この用語は、ヘテロシクロアルキル環部分に縮合しているアリール環部分を含有する二環式の複素環-アリール化合物を包含し、これは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を含む5~10個の環原子を含有し、非置換であってもよく、本明細書に定義する置換基のうちの1以上により置換されていてもよい。ヘテロアリールの例示的な例としては、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フリル(又はフラニル)、イソチアゾリル、フラザニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピリジル(又はピリジニル)、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ベンゾ[b]チエニル、イソベンゾフリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、クロメニル、クロマニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、ブリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キンゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、テトラヒドロキノリニル、シノリニル、ブテリジニル、イソチアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

【0058】

本発明の化合物中に存在するヘテロアリール基のうちのいくつかは、5~6員の単環式のヘテロアリール基である。選択される5員ヘテロアリール基は、1個の窒素、酸素、又は硫黄の環ヘテロ原子を含有し、任意で、1、2又は3個の更なる窒素環原子を含有する。選択される6員ヘテロアリール基は、1、2、3、又は4個の窒素環ヘテロ原子を含有する。選択される5又は6員のヘテロアリール基としては、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フリル、イソチアゾリル、フラザニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、及びテトラゾリル、又はピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル及びチアジアゾリルが挙げられる。

40

【0059】

本発明の化合物中に存在するヘテロアリール基のうちのいくつかは、9~10員の二環式のヘテロアリール基である。選択される9員ヘテロアリール基は、1個の窒素、酸素、又は硫黄の環ヘテロ原子を含有し、任意で、1、2又は3個の更なる窒素環原子を含有する。選択される10員ヘテロアリール基は、1個の窒素、酸素、又は硫黄の環ヘテロ原子を含有し、任意で、1、2、3又は4個の更なる窒素環原子を含有する。選択される9~10員のヘテロアリール基としては、ベンゾ[b]チエニル、イソベンゾフリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、クロメニル、クロマニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、ブリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キナゾリニル(quinzolinyl)、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、テトラヒドロキノリニル、シンノリニル、ブテリジニルが挙げられる。

40

【0060】

用語「ハロゲン」及び「ハロ」は、クロロ、フルオロ、ブロモ又はヨード置換基を表す。「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」は、ラジカル-OHを意味することを意図する。

【0061】

本発明の化合物は、当業者に認識されている通り、「化学的に安定である」と考えられるものののみである。

【0062】

したがって、本発明は、更に、式Iに記載の化合物又はその塩、特に薬学上許容される塩：

50

〔式中、

Aは、独立して、(C₁ - C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、ハロ(C₁ - C₄)アルコキシ、-NR^AR^A及び-(C₁ - C₄)アルキルNR^AR^Aから選択される1~2個の基により置換されていてもよいフェニルまたはピリジルであり、

Zは、-C(=O)-又は-NR^XC(=O)-であり、

Xは、NR^X又は結合であり、ここで、R^Xは独立して、H、(C₁ - C₄)アルキル、又は置換されていてもよい(C₂ - C₄)アルキルから選択され、ここで、置換されていてもよい(C₂ - C₄)アルキルは、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)アルキルNH-、又は((C₁ - C₄)アルキル)(C₁ - C₄)アルキル)N-により置換されていてもよく、

Bは、フェニル、ピリジル、又は独立して、N、O、及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する4~10員のヘテロシクロアルキルであり、

ここで、前記フェニル、ピリジル、又はヘテロシクロアルキルは、独立して、(C₁ - C₂)アルキル、ハロ(C₁ - C₂)アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール(C₁ - C₃)アルキル-、(C₃ - C₆)シクロアルキル(C₁ - C₃)アルキル-、-OR^Y、-(C₁ - C₂)OR^Y、-NR^YR^Y、-(C₁ - C₂)NR^YR^Y、-C(=O)O R^Y、-(C₁ - C₂)C(=O)OR^Y、-C(=O)NR^YR^Y、-(C₁ - C₂)NR^YC(=O)R^Y、-SO₂NR^YR^Y、-(C₁ - C₂)SO₂NR^YR^Y、-NR^YSO₂R^Y、-(C₁ - C₂)NR^YSO₂R^Y、-OC(=O)NR^YR^Y、-(C₁ - C₂)OC(=O)NR^YR^Y、-NR^YC(=O)OR^Y、-(C₁ - C₂)NR^YC(=O)OR^Y、-NR^YC(=O)NR^YR^Y、及び-(C₁ - C₄)NR^YC(=O)NR^YR^Yから選択される1、又は2個の基により置換されていてもよく、

Lは、結合又は(C₁ - C₃)アルキルであり、

R²は、(C₁ - C₄)アルキル、-NR^AR^B、-NR^AC(=O)R^B、-C(=O)-NR^AR^Bであり、ここで、各R^A及びR^Bは、独立して、H、(C₁ - C₄)アルキル、フェニル、5~6員のヘテロシクロアルキル、及び5~6員のヘテロアリールから選択されるか、あるいはR^A及びR^Bは、これらの結合を媒介している窒素原子と共に、N、O及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4~6員の複素環を形成するか、

あるいはR²は、5~6員のヘテロアリール、9~10員のヘテロアリール、3~7員のヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、フェニル、-C(O)- (5~6員のヘテロアリール)、-C(O)- (9~10員のヘテロアリール)、-C(O)- (3~7員のヘテロシクロアルキル)、-C(O)- ((C₃ - C₆)シクロアルキル)、又は-C(O)-フェニルであり、

前記5~6員のヘテロアリール、9~10員のヘテロアリール、3~7員のヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、又はフェニル基のうちのいずれかは、独立して、(C₁ - C₄)アルキル、ハロ(C₁ - C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)アルキルチオ-、ハロ(C₁ - C₄)アルコキシ、((C₁ - C₄)アルキル)((C₁ - C₄)アルキル)N(C₂ - C₄)アルコキシ、ヒドロキシル、-NR^AR^B、((C₁ - C₄)アルキル)NR^AR^B、及び置換されていてもよい5~6員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される1、又は2個の基により置換されていてもよく、前記置換されていてもよいヘテロアリール又はフェニル基は、独立して、(C₁ - C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、ハロ(C₁ - C₄)アルコキシ、ヒドロキシル、-NR^AR^B、及び-(C₁ - C₄)アルキルNR^AR^Bから選択される1、又は2個の基により置換されていてもよく、

各R^A及びR^Bは、独立して、H、(C₁ - C₄)アルキル、フェニル、5~6員のヘテロシクロアルキル、及び5~6員のヘテロアリールから選択されるか、あるいはR^A及

10

20

30

40

50

び R^B は、これらの結合を媒介している原子と共に、N、O、及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4~6員の複素環を形成する】

に関する。

【0063】

本発明は、更に、式Iに記載の化合物又はその塩、特に薬学上許容される塩：

〔式中、

Aは、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、シアノ、-NR^AR^B及び-((C₁-C₄)アルキル)NR^AR^Bから選択される1個の基により置換されていてもよいフェニル又はピリジル基であり、ここで、各R^A及びR^Bは、独立して、H及びメチルから選択され、

Zは、-C(=O)-又は-NR^XC(=O)-であり、

Xは、NR^X又は結合であり、ここで、R^Xは、H、メチル、エチル、tert-ブチル、ヒドロキシエチル-、メトキシメチル-、シアノエチル-、N-メチルアミノエチル-及びジメチルアミノエチル-から選択され、

Bは、独立して、(C₁-C₂)アルキル、ハロ(C₁-C₂)アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール(C₁-C₃)アルキル-、(C₃-C₆)シクロアルキル(C₁-C₃)アルキル-、-OR^Y、-(C₁-C₂)OR^Y、-NR^YR^Y、-(C₁-C₂)NR^YR^Y、-C(=O)OR^Y、-(C₁-C₂)C(=O)OR^Y、-C(=O)NR^YR^Yから選択される1又は2個の基により置換されていてもよい1又は2個の窒素原子を含有する4、5、6又は7員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、各R^Yは、独立して、H及びメチルから選択され、

Lは、結合又は(C₁-C₃)アルキルであり、

R²は、-N(CH₂CH₃)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₂CH₂CH₃)、-C(=O)モルホリニル、-C(=O)ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニルであり、前記ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニル部分は、独立して、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ-、ニトロ、フェニル、フルオロ-フェニル、及びモルホリニルプロピル-から選択される1又は2個の基により置換されていてもよい】

に関する。

【0064】

本発明は、更に、式Iに記載の化合物又はその塩、特に薬学上許容される塩：

〔式中、

Aは、非置換フェニル若しくはピリジル基、又はエチル、フルオロ、シアノ若しくはメトキシ基により置換されたフェニル基であり、

Zは、-C(=O)-又は-NR^XC(=O)-であり、

Xは、NR^X又は結合であり、ここで、R^Xは、H、メチル、エチル、tert-ブチル、ヒドロキシエチル-、メトキシメチル-、シアノエチル-、N-メチルアミノエチル-及びジメチルアミノエチル-から選択され、

Bは、独立して、メチル、-CH₂OH及び-C(=O)OHから選択される1又は2個の基により置換されていてもよい1,4-ジアゼパニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、又はアゼチニジルであり、

Lは、結合又は(C₁-C₃)アルキルであり、

10

20

30

40

50

R^2 は、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(CH_2CH_2CH_3)$ 、 $-C(=O)$ モルホリニル、 $-C(=O)$ ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニルであり、前記ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニル部分は、独立して、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ-、ニトロ、フェニル、フルオロ-フェニル、及びモルホリニルプロピル-から選択される1又は2個の基により置換されていてもよい】

に関する。

【0065】

本発明は、更に、式Iに記載の化合物又はその塩、特に薬学上許容される塩：
〔式中、

Aは、非置換フェニル又はピリジル基であり、

Zは、 $-C(=O)-$ であり、

Xは、 NR^X 又は結合であり、ここで、 R^X はHであり、

Bは、独立して、メチル及び $-C(=O)OH$ から選択される1又は2個の基により置換されていてもよい1,4-ジアゼパニル、ピペラジニル又はピペリジニルであり、

Lは、結合であるか、あるいはメチル(メチレン)、エチル(エチレン)又はプロピル(プロピレン)であり、

R^2 は、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(CH_2CH_2CH_3)$ 、 $-C(=O)$ モルホリニル、 $-C(=O)$ ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、又はイソインドリニルであり、前記フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、及びベンズイミダゾロニルは、独立して、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ-、ニトロ、4-フルオロ-フェニル、及びモルホリニルプロピル-から選択される1又は2個の基により置換されていてもよい】

に関する。

【0066】

本発明は、更に、式Iに記載の化合物又はその塩、特に薬学上許容される塩：
〔式中、

Aは、独立して、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 $-NR^A R^B$ 及び $-((C_1-C_4)$ アルキル) $NR^A R^B$ から選択される1~2個の基により置換されていてもよいシクロプロピル、シクロペンチル又はシクロヘキシル基であり、

Zは、 $-C(=O)-$ であり、

Xは、 NR^X 又は結合であり、ここで、 R^X は、独立して、H、 (C_1-C_4) アルキル、又は置換されていてもよい (C_2-C_4) アルキルから選択され、ここで、前記置換されていてもよい (C_2-C_4) アルキルは、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) アルキル) $NH-$ 、又は $((C_1-C_4)$ アルキル) $((C_1-C_4)$ アルキル) $N-$ により置換されていてもよく、

Bは、フェニル、ピリジル、又は独立して、N、O、及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する4~10員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記フェニル、ピリジル、又はヘテロシクロアルキルは、独立して、 (C_1-C_2) アルキル、ハロ (C_1-C_2) アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール (C_1-C_3) アルキル-、 $(C$

10

20

30

40

50

$C_3 - C_6$) シクロアルキル ($C_1 - C_3$) アルキル - 、 - OR^Y 、 - ($C_1 - C_4$) OR^Y 、 - NR^YR^Y 、 - ($C_1 - C_4$) NR^YR^Y 、 - C(=O)OR^Y 、 - ($C_1 - C_2$) C(=O)NR^YR^Y 、 - NR^YC(=O)R^Y 、 - ($C_1 - C_2$) NR^YC(=O)R^Y 、 - SO₂NR^YR^Y 、 - ($C_1 - C_2$) SO₂NR^YR^Y 、 - NR^YSO₂R^Y 、 - ($C_1 - C_2$) NR^YSO₂R^Y 、 - OC(=O)NR^YR^Y 、 - ($C_1 - C_2$) OC(=O)NR^YR^Y 、 - NR^YC(=O)OR^Y 、 - ($C_1 - C_2$) NR^YC(=O)OR^Y 、 - NR^YC(=O)NR^YR^Y 、 及び - ($C_1 - C_2$) NR^YC(=O)NR^YR^Y から選択される 1 、又は 2 個の基により置換されていてもよく、

L は、結合又は ($C_1 - C_3$) アルキルであり、 10

R² は、 ($C_1 - C_4$) アルキル、 - NR^AR^B 、 - NR^AC(=O)R^B 、 - C(=O)-NR^AR^B であり、ここで、各 R^A 及び R^B は、独立して、H 、 ($C_1 - C_4$) アルキル、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル、及び 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択されるか、あるいは R^A 及び R^B は、これらの結合を媒介している窒素原子と共に、N 、O 及び S から選択される 1 つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい 4 ~ 6 員の複素環を形成するか、

あるいは R² は、5 ~ 6 員のヘテロアリール、9 ~ 10 員のヘテロアリール、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、 ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、フェニル、 - C(O) - (5 ~ 6 員のヘテロアリール) 、 - C(O) - (9 ~ 10 員のヘテロアリール) 、 - C(O) - (3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル) 、 - C(O) - (($C_3 - C_6$) シクロアルキル) 、又は - C(O) - フェニルであり、 20

ここで、前記 5 ~ 6 員のヘテロアリール、9 ~ 10 員のヘテロアリール、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、 ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、又はフェニル基のうちのいずれかは、独立して、 ($C_1 - C_4$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 ($C_1 - C_4$) アルコキシ、 ($C_1 - C_4$) アルキルチオ - 、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ、 ($C_1 - C_4$) アルキル) (($C_1 - C_4$) アルキル) N ($C_2 - C_4$) アルコキシ、ヒドロキシル、 - NR^AR^B 、 (($C_1 - C_4$) アルキル) NR^AR^B 、及び置換されていてもよい 5 ~ 6 員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される 1 、又は 2 個の基により置換されていてもよく、前記置換されていてもよいヘテロアリール又はフェニル基は、独立して、 ($C_1 - C_4$) アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、 ($C_1 - C_4$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ、ヒドロキシル、 - NR^AR^B 、及び - (($C_1 - C_4$) アルキル) NR^AR^B から選択される 1 又は 2 個の基により置換されていてもよく、 30

各 R^A 及び R^B は、独立して、H 、 ($C_1 - C_4$) アルキル、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル、及び 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択されるか、あるいは R^A 及び R^B は、これらの結合を媒介している原子と共に、N 、O 、及び S から選択される 1 つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい 4 ~ 6 員の複素環を形成する】

に関する。

【 0 0 6 7 】

本発明は、更に、式 I に記載の化合物又はその塩、特に薬学上許容される塩：

〔式中、

A は、独立して、メチル、エチル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、 - NR^AR^B 及び - (($C_1 - C_4$) アルキル) NR^AR^B から選択される 1 ~ 2 個の基により置換されていてもよいシクロプロピル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル基であり、ここで、各 R^A 及び R^B は、独立して、H 及びメチルから選択され、

Z は、 - C(=O) - 又は - NR^XC(=O) - であり、

X は、 NR^X 又は結合であり、ここで、R^X は、H 、メチル、エチル、tert-ブチル、ヒドロキシエチル - 、メトキシメチル - 、シアノエチル - 、N - メチルアミノエチル - 及びジメチルアミノエチル - から選択され、 50

Bは、独立して、メチル、-CH₂OH、及び-C(=O)OHから選択される1又は2個の基により置換されていてもよい1,4-ジアゼパニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、又はアゼチジニルであり、

Lは、結合又は(C₁-C₃)アルキルであり、

R²は、-N(CH₂CH₃)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₂CH₂CH₃)、-C(=O)モルホリニル、-C(=O)ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニルであり、ここで、前記ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニル部分は、独立して、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ-、ニトロ、フェニル、フルオロ-フェニル、及びモルホリニルプロピル-から選択される1又は2個の基により置換されていてもよい】

に関する。

【0068】

本発明は、更に、式Iに記載の化合物又はその塩、特に薬学上許容される塩：

〔式中、

Eは、-((C₁-C₅)アルキル)C(=O)-又は-((C₁-C₅)アルキル)NR^XC(=O)-であり、

Xは、NR^X又は結合であり、ここで、R^Xは、独立して、H、(C₁-C₄)アルキル、又は置換されていてもよい(C₂-C₄)アルキルであり、ここで、前記置換されていてもよい(C₂-C₄)アルキルは、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキル)NH-、又は((C₁-C₄)アルキル)((C₁-C₄)アルキル)N-により置換されていてもよく、

Bは、独立して、(C₁-C₂)アルキル、ハロ(C₁-C₂)アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール(C₁-C₃)アルキル-、(C₃-C₆)シクロアルキル(C₁-C₃)アルキル-、-OR^Y、-(C₁-C₂)OR^Y、-NR^YR^Y、-(C₁-C₂)NR^YR^Y、-C(=O)OR^Y、-C(=O)NR^YR^Yから選択される1又は2個の基により置換されていてもよい1又は2個の窒素原子を含有する4、5、6、又は7員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、各R^Yは、独立して、H及びメチルから選択され、

Lは、結合又は(C₁-C₃)アルキルであり、

R²は、-N(CH₂CH₃)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₂CH₂CH₃)、-C(=O)モルホリニル、-C(=O)ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニルであり、ここで、前記ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニル部分は、独立して、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ-、ニトロ、フェニル、フルオロ-フェニル、及びモルホリニルプロピル-から選択される1又は2個の基により置換されていてもよい】

に関する。

10

20

30

40

50

【0069】

本発明は、更に、式Iに記載の化合物又はその塩、特に薬学上許容される塩：

〔式中、

Eは、-プロピル-C(=O)-又はペンチル-C(=O)-であり、

Xは、NR^X又は結合であり、ここで、R^Xは、Hであり、

Bは、独立して、メチル及び-C(=O)OHから選択される1又は2個の基により置換されていてもよい1,4-ジアゼパニル、ピペラジニル又はピペリジニルであり、

Lは、結合であるか、又はメチル(メチレン)、エチル(エチレン)又はプロピル(プロピレン)であり、

R²は、-N(CH₂CH₃)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₂CH₂CH₃)、-C(=O)モルホリニル、-C(=O)ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、又はインドリニルであり、ここで、前記フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、及びベンズイミダゾロニルは、独立して、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ-、ニトロ、フルオロ-フェニル、及びモルホリニルプロピル-から選択される1又は2個の基により置換されていてもよい】

に関する。

【0070】

本発明は、なお更に、式Iに記載の化合物又はその塩、特に薬学上許容される塩：

〔式中、

Qは、A-Z又はEであり、ここで、

Aは、フェニルであり、且つZは-C(=O)-であるか、又はEは-CH₂CH₂C(CH₃)₂-C(=O)-であり、

Xは、結合であり、

Bは、1又は2個のメチル基により置換されていてもよい1,4-ジアゼパニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、又はアゼチジニルであり、

Lは、結合であるか、又はメチル(メチレン)であり、

R²は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、又はオキサゾリルであり、ここで、前記フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、若しくはオキサゾリルは、非置換であるか、又はメチル、シアノ、フェニル若しくは4-フルオロフェニルから選択される基により置換される】

に関する。

【0071】

本発明で使用する用語「本発明の化合物」は、任意の形態、すなわち任意の塩、又は非塩の形態(例えば、遊離酸又は塩基の形態として、又はその薬学上許容される塩として)、及びその任意の物理的形態(例えば、非固体形態(例えば、液体又は半固体の形態を含む)、及び固体形態(例えば、非晶質又は結晶質の形態、特定の多形形態、水和物を含む溶媒和物(例えば、モノ-、ジ-、及びヘミ-水和物)、及び様々な形態の混合物である、(上に定義した通りの)式(I)の化合物を意味する。

【0072】

本発明で使用する用語「置換されていてもよい」は、非置換の基又は環(例えば、シクロアルキル、複素環及びヘテロアリール環)及び1以上の特定の置換基で置換されている基又は環を意味する。

【0073】

式(I)に記載の化合物は、1以上の不斉中心(キラル中心とも呼ばれる)を含有することができるので、個々の鏡像異性体、ジアステレオマー若しくは他の立体異性体、又はこれらの混合物として存在する場合もある。不斉炭素原子等のキラル中心は、アルキル基等の置換基中に存在する場合もある。キラル中心の立体化学が、式I、又は本明細書に例

10

20

30

40

50

証される任意の化学構造に存在すると指定されていない場合、構造は、全ての個々の立体異性体及びその全ての混合物を包含することを意図する。したがって、1以上のキラル中心を含有している式Iに記載の化合物は、ラセミ混合物、非ラセミ混合物(scalemic mixture)又はジアステレオ異性的に若しくは鏡像異性的に純粋な物質として用いることができる。

【0074】

1以上の不斉中心を含有する式Iに記載の化合物の個々の立体異性体は、当業者に公知である方法により分離することができる。例えば、このような分離は、(1)ジアステレオマーの塩、複合体又は他の誘導体の形成；(2)例えば、酵素的酸化又は還元による、立体異性体特異的試薬を用いた選択反応；あるいは、(3)例えば、結合しているキラルリガンドを備えるシリカ等のキラル支持体上、又はキラル触媒の存在下等、キラル環境下におけるガス-液体又は液体クロマトグラフィーによって実施することができる。当業者は、上記分離手順のうちの1つにより望ましい立体異性体を別の化学実体に変換する場合、望ましい形態を遊離させるための更なる工程が必要であることを認識する。あるいは、光学的に活性である試薬、基質、触媒又は溶媒を使用する不斉合成によって、又は不斉転換により一方の鏡像異性体を他方に変換することによって、特定の立体異性体を合成することができる。

10

【0075】

開示される化合物又はその塩が、構造により命名又は表現される場合、化合物又はその溶媒和物(特に、水和物)を含む塩は、結晶質形態、非結晶質形態、又はこれらの混合物で存在し得ることを理解されたい。また、化合物又はその塩若しくは溶媒和物(特に、水和物)は、多形性(すなわち、様々な結晶質形態が生じる能力)を示し得る。これら様々な結晶質形態は、典型的に「多形」として知られている。構造により命名又は表現される場合、開示される化合物又はその溶媒和物(特に、水和物)は、その全ての多形も含むことを理解されたい。多形は、同じ化学組成を有するが、充填、幾何学的配置及び結晶質固体状態の他の記述的な特性は異なる。したがって、多形は、形状、密度、硬度、変形性、安定性、及び溶解特性等の異なる物性を有する場合がある。多形は、典型的に、異なる融点、IRスペクトル及びX線粉末回折パターンを示し、これらを同定に使用することができる。当業者は、例えば、化合物の結晶化/再結晶化において用いられる条件を変化又は調節することにより、様々な多形を生じさせることを認識するであろう。

20

【0076】

これらは医学において使用される可能性があるので、式Iの化合物の塩は、薬学上許容される塩であることが好ましい。好適な薬学上許容される塩としては、Berge, Bigley and Monkhouse, J. Pharm. Sci. (1977) 66, pp. 1-19に記載されているものが挙げられる。用語「薬学上許容される塩」内に含まれる塩は、本発明の化合物の無毒な塩を指す。

30

【0077】

典型的に、塩は、必要に応じて望ましい酸又は塩基を用いることによって容易に調製することができる。塩は、溶液から沈殿させ、濾過によって収集してもよく、溶媒を蒸発させることによって回収してもよい。

40

【0078】

本発明の化合物が塩基である(塩基性部分を含有している)場合、望ましい塩の形態は、当技術分野において公知である任意の好適な方法により調製することができ、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸；又は酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸等の有機酸；又はグルクロン酸若しくはガラクトロン酸等のピラノシジル酸；又はクエン酸若しくは酒石酸等のアルファヒドロキシ酸；又はアスパラギン酸若しくはグルタミン酸等のアミノ酸；又は安息香酸若しくは桂皮酸等の芳香族酸；又はp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等のスルホン酸で遊離塩基を処理することが挙げられる。

50

【0079】

好適な付加塩は、無毒な塩を形成する酸から形成され、例としては、酢酸塩、p-アミノ安息香酸塩、アスコビル酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、ビスマチレンサリチル酸塩、重硫酸塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、カルシウムエデト酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシリル酸塩、エタンジスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドロバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、二塩酸塩、ヒドロフマル酸塩、リン酸水素塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロキシナフト工酸塩、イセチオニ酸塩、イタコン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシリ酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、モノカリウムマレイン酸塩、ムケート、ナブシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミン、シュウ酸塩、オキサロ酢酸塩、パモ酸塩（エンボネート）、パルメート、パルミチン酸塩、パンテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ピルビン酸塩、ポリガラクトロ酸塩、プロピオン酸塩、糖酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トリル酸塩、トリエチオダイド、トリフルオロ酢酸塩及び吉草酸塩が挙げられる。

10

【0080】

他の例示的な酸付加塩としては、ピロ硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、イソ酪酸塩、カブロン酸塩、ヘブタン酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、ブチン-1,4-ジオアート、ヘキシン-1,6-ジオアート、クロロ安息香酸塩、安息香酸メチル、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニルブトレーント、乳酸塩、-ヒドロキシ酪酸塩、マンデル酸塩）、並びにキシレンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩及びナフタレン-2-スルホン酸塩等のスルホン酸塩が挙げられる。

20

【0081】

本発明の塩基性化合物を塩として分離する場合、その化合物の対応する遊離塩基形態は、当技術分野において公知である任意の好適な方法により調製することができ、例えば、無機又は有機塩基、好適には、前記化合物の遊離塩基形態よりも高いpK_aを有する無機又は有機塩基で塩を処理することが挙げられる。

30

【0082】

本発明の化合物が酸である（酸性部分を含有している）場合、望ましい塩は、当技術分野において公知である任意の好適な方法により調製することができ、例えば、無機又は有機塩基、例えば、（一級、二級、又は三級）アミン、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物等で遊離酸を処理することが挙げられる。好適な塩の例示的な例としては、グリシン及びアルギニン等のアミノ酸、アンモニア；一級、二級、及び三級のアミン；並びにN-メチル-D-グルカミン等の環状アミン、ジエチルアミン、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、エチレンジアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ペリジン、モルホリン及びピペラジンに由来する有機塩に加えて、ナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム及びリチウムに由来する無機塩が挙げられる。

40

【0083】

本発明の特定の化合物は、1当量以上の酸（化合物が塩基性部分を含有する場合）又は塩基（化合物が酸性部分を含有する場合）と共に塩を形成することができる。本発明は、その範囲内に、全ての可能な化学量論的及び非化学量的な塩形態を含む。

【0084】

塩基性部分及び酸性部分の両方を有する本発明の化合物は、双性イオン、塩基性部分の酸付加塩、又は酸性部分の塩基塩の形態であってもよい。

50

【0085】

また、本発明は、本発明の化合物の1つの薬学上許容される塩（例えば、塩酸塩）の、本発明の化合物の別の薬学上許容される塩（例えば、ナトリウム塩）への変換を提供する。

【0086】

結晶質形態である式Iの化合物又はその塩の溶媒和物については、当業者は、結晶化中に溶媒分子が結晶格子に組み込まれる薬学上許容される溶媒和物を形成できることを認識する。溶媒和物は、エタノール、イソプロパノール、DMSO、酢酸、エタノールアミン、及び酢酸エチル等の非水性溶媒を含んでいてもよく、又は、結晶格子に組み込まれる溶媒として水を含んでいてもよい。結晶格子に組み込まれる溶媒が水である溶媒和物を典型的に「水和物」と呼ぶ。水和物は、可变量の水を含有している組成物に加えて化学量的な水和物も含む。本発明は、このような溶媒和物を全て含む。

【0087】

また、本発明は、自然界で最も一般的にみられる原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子により1以上の原子が置換されていることを除いて式Iに記載されているものと同一である、同位体で標識された化合物を含む。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、³H、¹¹C、¹⁴C、¹⁸F、¹²³I、又は¹²⁵I等の、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、ヨウ素、及び塩素の同位体が挙げられる。

【0088】

前述の同位体及び/又は他の原子の他の同位体を含有する本発明の化合物及び前記化合物の薬学上許容される塩は、本発明の範囲内である。本発明の同位体で標識された化合物、例えば、³H又は¹⁴C等の放射性同位体が組み込まれているものは、薬物及び/又は基質の生体内分布アッセイにおいて有用である。調製の容易性及び検出性により、トリチウム化されている例えば³H、及び炭素¹⁴、すなわち¹⁴Cの同位体が特に好ましい。PET（陽電子射出断層撮影法）においては、¹¹C及び¹⁸F同位体が特に有用である。

【0089】

式(I)の化合物は、医薬組成物において使用することを意図しているので、それらは、各々実質的に純粋な形態で、例えば、少なくとも純度60%、より好適には少なくとも純度75%、好ましくは少なくとも純度85%、特に少なくとも純度98%（%は、重量ベースで重量に基づく）で提供されることが好ましいことは容易に理解されるであろう。医薬組成物において使用するためのより純粋な形態を調製するために、化合物の不純な調製物を使用してもよい。

【0090】

式Iの化合物は、以下のスキームに例示する合成手順を用いることにより、又は熟練した有機化学者の知識を利用することにより得ることができる。これらスキームにおいて提供される合成は、適切な前駆体を使用して様々な異なるR¹及びR²基を有する本発明の化合物を製造するために適用可能であり、前記基は、必要に応じて適切に保護して、本明細書に概説する反応と適合させる。必要である場合、後で脱保護することにより、一般的に開示される天然の化合物が得られる。スキームは、式Iの化合物についてのみ示すが、これらは、本発明の化合物を製造するために用いることができるプロセスを例示するものである。

【0091】

中間体（本発明の化合物の調製において使用される化合物）は、塩として存在してもよい。したがって、中間体に関して、語句「式(数字)の化合物」は、その構造式を有する化合物又はその薬学上許容される塩を意味する。

【0092】

本発明の具体的な化合物には、実施例1～85の化合物が含まれる。

【0093】

10

20

30

40

50

本発明の代表的な化合物には、

(3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) (4 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) メタノン、

(4 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

(4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

(4 - (ピラジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

1 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 2 - カルボキサミド、

(4 - (2 - モルホリノエチル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

(4 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

2 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) ベンゾニトリル、

(4 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

1 - モルホリノ - 2 - (4 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン、

(4 - フェネチルピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

N - ブチル - 4 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド、

(4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

1 - (ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン

、 (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

(4 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

3 - (4 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

(4 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

(4 - (3 - (ジエチルアミノ) プロピル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

(4 - (1 H - インドール - 6 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン

、 (4 - ピコリノイルピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

(4 - (チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

10

20

30

40

50

(4-(4-ニトロベンジル)ピペラジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン、
 (4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン、
 6-(4-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル、
 (3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)(4-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン、
 (4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン、
 (4-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン、
 (4-(3-(メチルチオ)フェニル)ピペラジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン、
 (4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン、
 (4-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン、
 (4-(2-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン、
 (4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン、
 4-(4-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン、
 N-(4-((N-メチルアセトアミド)メチル)フェニル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド、
 N-(4-((1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)フェニル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド、
 (3-ベンジルピペリジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン、
 4-(4-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル、
 6-(2-メチル-4-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル、
 6-(3-メチル-4-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル、
 6-(3,5-ジメチル-4-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル、
 メチル4-(5-シアノピリジン-2-イル)-1-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペラジン-2-カルボキシレート、
 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-1-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペラジン-2-カルボン酸、
 6-(2,6-ジメチル-4-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル、
 1-(3-モルホリノプロピル)-3-(1-(3-(5-(トリフルオロメチル)-

10

20

30

40

50

1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H
 - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン、
 1 - (1 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3
 - イル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン、
 6 - ((3 - メチル - 4 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサ
 ジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ニコチノニトリル
 、
 6 - ((3 - メチル - 4 - (4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサ
 ジアゾール - 3 - イル) ブタノイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ニコチノニトリル
 10
 、
 1 - (4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) - N - (3 - (5 - (トリフルオロメチル
) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - カルボキサ
 ミド、
 6 - (1 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3
 - イル) ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ニコチノニトリル、
 6 - (1 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3
 - イル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ニコチノニトリル、
 N - (1 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - (5 - (20
 トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンズアミド、
 1 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) -
 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド
 、
 6 - (3 - メチル - 4 - (4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジ
 アゾール - 3 - イル) ブタノイル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル、
 6 - (2 , 2 - ジメチル - 4 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オ
 キサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル、
 N - (1 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) - 3 - (5 - (30
 トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンズアミド、
 6 - (3 , 3 - ジメチル - 4 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オ
 キサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル、
 6 - (4 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3
 - イル) ベンゾイル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ニコチノニトリル、
 1 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 4 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) -
 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 2 - カルボン酸、
 (4 - メチル - 3 - (4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (30
 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニ
 ル) メタノン、
 6 - (3 - メチル - 4 - (3 - (5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) チオフェ
 ン - 2 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル、
 6 - (4 - (3 - (5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) チオフェン - 2 - イル
) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル、
 6 - (4 - (2 , 2 - ジメチル - 4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オ
 キサジアゾール - 3 - イル) ブタノイル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ニコチノ
 ニトリル、
 (4 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (40
 トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、
 (3 - (4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル
) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フ
 ェニル) メタノン、
 50

6 - (3 - メチル - 4 - (4 - (5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) チオフェン - 2 - イル) プタノイル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル、

(4 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

(4 - (1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

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

(4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

(4 - (ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

2 - (4 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル、

(4 - (4 - フェニルピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

(4 - (2 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

(4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

(4 - (ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

3 - フルオロ - 4 - (4 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) ベンゾニトリル、

(4 - (ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

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

(3 - ((4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

(4 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

(4 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

(4 - ((2 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

(4 - ((2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン、

(2 - フェニルチアゾール - 4 - イル) (4 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン、

10

20

30

40

50

((1S,4S)-5-(ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン、
又はそれらの塩、特に薬学上許容される塩
が含まれる。

【0094】

本発明の特定の化合物には、
(3-(4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン、
6-(4-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)ニコチノニトリル、
(4-メチル-3-(4-フェニルチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン、
(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン、
6-(3-メチル-4-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)メチル)ニコチノニトリル、
6-(4-(2,2-ジメチル-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ブタノイル)-3-メチルピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル、
6-(4-(3-(5-(2,2,2-トリフルオロアセチル)チオフェン-2-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル、
(4-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン、
(3-(5-(4-フルオロフェニル)オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン、
(3-(4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン、
6-(4-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル、
又はそれらの塩、特に薬学上許容される塩
が含まれる。

【0095】

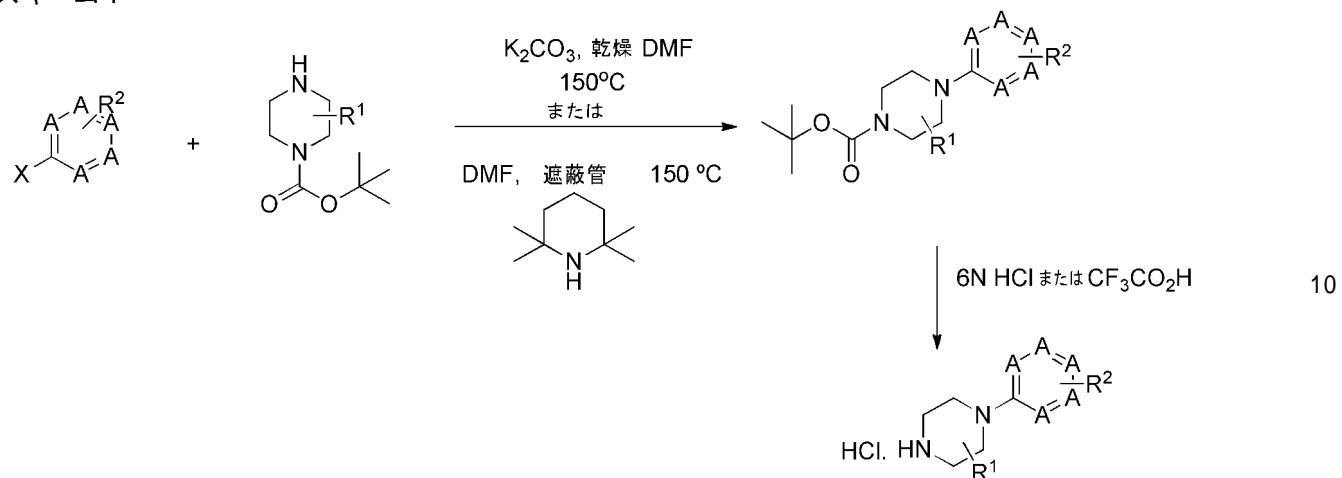
CambridgeSoft Corporation., 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140, USA (http://www.cambridgesoft.com)から入手可能なソフトウェアである
命名プログラムChemDraw 11.0を使用して、化合物名を作成した。

【0096】

式Iの化合物は、以下に概説する方法に従って調製することができる。

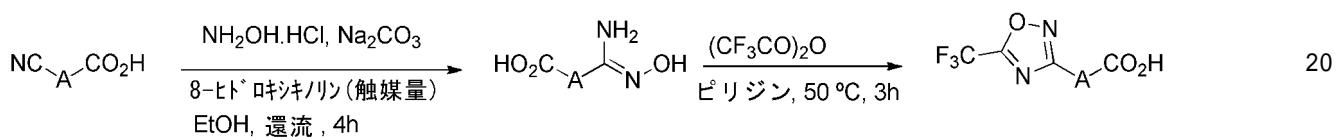
【化12】

スキーム1



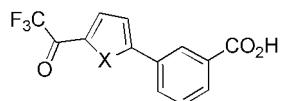
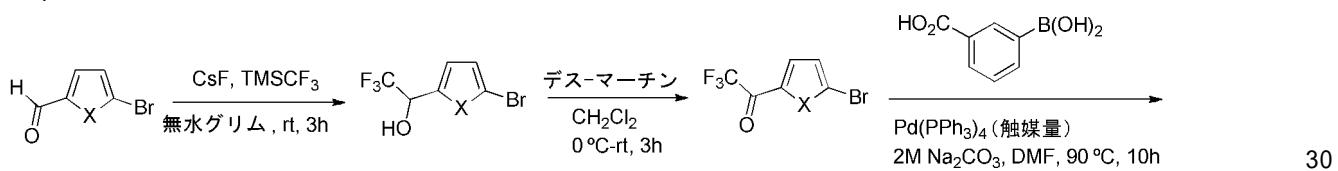
【化13】

スキーム2



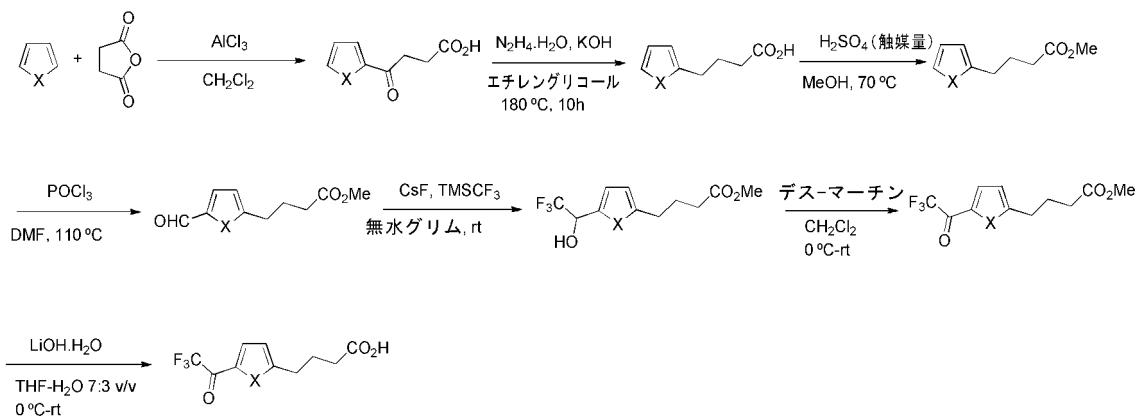
【化14】

スキーム3



【化15】

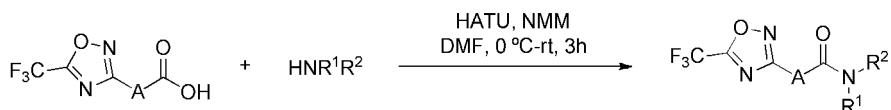
スキーム4



10

【化16】

スキーム5



20

【化17】

スキーム6



30

【0097】

また、本発明は、式Iの化合物の様々な重水素化形態を含む。炭素原子に結合している各利用可能な水素原子は、独立して、重水素原子で置換されていてもよい。当業者は、式Iの化合物の重水素化形態を合成する方法について知っている。例えば、重水素化アルキル基（例えば、N-（デューテロ-メチル）アミン）は、従来の技術により調製することができる（例えば、Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WIから入手可能なメチル-d₃-アミン、カタログ番号489, 689-2を参照されたい）。このような化合物の使用により、N-メチル基の様々な水素原子が重水素原子で置換されている式Iの化合物を調製することが可能になる。

【0098】

本発明は、式Iの化合物又はその塩、特にその薬学上許容される塩とアセチラーゼとを接触させることを含む、HDACを阻害する方法に関する。また、本発明は、治療上有効な量の式Iの化合物又はその塩、特にその薬学上許容される塩を、それを必要としている患者、具体的にはヒトに投与することを含む、HDAC媒介性疾患又は障害を治療する方法に関する。本発明で使用する「患者」は哺乳類、具体的には、ヒトを指す。治療上「有効な量」は、このような治療を必要としている患者に投与したとき、本明細書に定義する治療効果を生じさせるのに十分である化合物の量を意味することを意図する。したがって、例えば、治療上有効な量の式Iの化合物、又はその薬学上許容される塩は、それを必要としているヒトに投与したときに、HDAC活性により媒介される疾患状態が軽減、緩和、又は予防されるようにHDACの活性を阻害するのに十分である本発明の剤の量である。このような量に相当する所与の化合物の量は、具体的な化合物（例えば、具体的な化合物の効力（pXC₅₀）、有効性（EC₅₀）及び生物学的半減期）、疾患状態及びその重篤度、治療を必要とする患者のアイデンティティ（例えば、年齢、身長、及び体重）等

40

50

の要因に依存して変動するが、当業者は慣習的に決定することができる。同様に、治療の期間及び化合物の投与期間（投薬間隔及び投薬のタイミング、例えば、食前／食事中／食後）は、治療を必要としている哺乳類のアイデンティティ（例えば、体重）、具体的な化合物及びその特性（例えば、薬学的特性）、疾患又は病状とその重篤度、及び用いられる特定の組成物及び方法に応じて変動するが、当業者であれば決定することができる。

【0099】

「治療する」又は「治療」は、疾患状態がH D A Cにより引き起こされるか又は媒介される場合、患者の疾患状態を少なくとも和らげることを意味することを意図する。疾患状態を和らげるための治療法は、例えば、疾患を予防、遅延、防止、治療、又は治癒させるための任意の従来許容し得る方法で本発明の化合物を使用することを含む。

10

【0100】

1つの実施形態では、本発明は、患者、具体的にはヒトにおける自己免疫障害、免疫疾患、炎症性障害、移植片／移植片拒絶（例えば同種移植）、リンパ球減少又は移植片対宿主病（G v H D）を治療、寛解、又は予防する方法であって、患者におけるT r e g細胞又はT r e g細胞集団の量及び／又は活性を増加させるのに十分な量の本発明の化合物を患者に投与して、患者における自己免疫障害、炎症性障害、移植片／移植片拒絶、リンパ球減少、又はG v H Dを治療、寛解、又は予防することを含む方法に関する。

【0101】

本発明の化合物によって治療することができる疾患及び症状の更なる例としては、I I型糖尿病、冠動脈疾患、アレルギー及びアレルギー反応、及び敗血症／中毒性ショックが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0102】

例示的な自己免疫障害としては、多発性硬化症、若年性特発性関節炎、乾癬性関節炎、C型肝炎ウイルス関連混合型クリオグロブリン血症、多発性筋炎、皮膚筋炎、多腺性症候群2型、自己免疫肝疾患、川崎病、重症筋無力症、X連鎖免疫調節異常多発性内分泌障害腸症候群（I P E X（症候群））、1型糖尿病、乾癬、甲状腺機能低下症、溶血性貧血、自己免疫性多内分泌腺症 - カンジダ症 - 外胚葉性ジストロフィ（A P E C E D）、血小板減少症、多発性関節炎、シェーグレン症候群、関節リウマチ、炎症性腸疾患（I B D）、クローン病、潰瘍性大腸炎、湿疹、胃炎又は甲状腺炎が挙げられるが、これらに限定されない。非限定的な例の一部として、炎症性障害は、接触過敏症、アトピー性皮膚炎又はスティル病であってもよい。

30

【0103】

自己免疫疾患の更なる例としては、変形性関節症、全身性硬化症、サルコイドーシス、インスリン依存型糖尿病（I D D M、I型糖尿病）、反応性関節炎、強皮症、脈管炎、ヴェーゲナー肉芽腫症、橋本病、強皮症、卵巣炎、狼瘡（S L E）、グレーヴス病、喘息、クリオグロブリン血症、原発性硬化性胆管炎、尋常性天疱瘡、溶血性貧血、及び悪性貧血を含む自己免疫疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

【0104】

移植／移植片拒絶（例えば同種移植）、リンパ球減少又は移植片対宿主病（G v H D）の例は、細胞、組織及び臓器の移植手技から生じるものであり、例えば、幹細胞、心臓細胞等の筋肉細胞、島細胞、肝細胞等の治療用細胞移植、骨髄移植、皮膚移植、骨移植、肺移植、腎臓移植、肝臓移植、及び心臓移植である。

40

【0105】

本発明の化合物によって治療することができる疾患及び病状の他の例としては、囊胞性線維症、骨粗鬆症、肥満、癲癇、抑うつ、サラセミア、鎌状赤血球貧血、筋萎縮性側索硬化症（A L S）及び痛覚過敏、心疾患（例えば、卒中、高血圧症、アテローム血栓性疾患、アテローム性動脈硬化症、又は急性冠動脈症候群における梗塞面積の制限）、筋萎縮に関与する疾患又は障害、ゲンタミシン誘導性聴力損失、薬剤抵抗性（例えば、骨肉腫及び結腸癌の細胞における薬剤抵抗性）、感染症及び免疫不全／免疫低下患者が挙げられるが、これらに限定されない。感染症の例は、ウイルス、真菌、細菌、マイコプラズマ等の様

50

々な病原体の感染、並びに単細胞及び多細胞の真核生物による感染に関する。一般的なヒト病原体としては、H I V、H S V、H P V、A型、B型及びC型の肝炎ウイルス、インフルエンザ、デング熱、ゾステレラ(z o s t r e l l a)、風疹、R S V、口タウイルス、グラム陽性菌、グラム陰性菌、連鎖球菌、破傷風、ブドウ球菌、結核、リステリア菌、及びマラリアが挙げられるが、これらに限定されない。

【0106】

別の実施形態では、本発明は、新生細胞、例えば、癌細胞及び腫瘍細胞の増殖を停止させるか又は低減するためのH D A C阻害剤及びその使用に関する。

【0107】

以下の癌型でみられる癌細胞及び/又は腫瘍細胞の増殖は、本発明の化合物を用いる治療により低減することができる：癌腫（例えば、腺癌）、肝細胞癌腫、肉腫、骨髄腫（例えば多発性骨髄腫）、多発性骨髄腫、白血病、幼年期急性リンパ芽球性白血病及びリンパ腫（例えば、皮膚リンパ腫細胞）における骨疾患の治療、並びに腺扁平上皮癌、混合性中胚葉腫瘍、癌肉腫及び奇形癌等の癌の混合型。

10

【0108】

本発明の1つの態様では、乳房又は前立腺の癌又は腫瘍が、本発明のH D A C阻害剤を使用して治療される。

【0109】

本発明の化合物を使用して治療することができる他の癌としては、膀胱癌、乳癌、前立腺癌、胃癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、子宮内膜癌、膵臓癌、子宮頸癌、卵巣癌；頭頸部癌、及び黒色腫が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0110】

本発明の阻害剤は、単独で使用してもよく、新生細胞、例えば腫瘍及び癌を治療するための標準的な抗ガンレジメンと組合せて使用してもよい。

【0111】

本発明の化合物は、全身投与及び局所投与の両方を含む任意の好適な投与経路により投与することができる。全身投与としては、経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与、及び吸入による投与が挙げられる。非経口投与は、腸内、経皮、又は吸入以外の投与経路を指し、典型的には注射又は注入による。非経口投与は、静脈内、筋肉内、及び皮下への注射又は注入を含む。吸入は、口を通じて吸入されようと鼻通路を通じて吸入されようと、患者の肺への投与を指す。局所投与は、皮膚への塗布を含む。

30

【0112】

本発明の化合物は、一度に投与してもよく、又は所定の期間に様々な間隔で多数の用量が投与される投与レジメンに従って投与してもよい。例えば、用量を1日当たり1、2、3、又は4回投与してもよい。用量は、望ましい治療効果を達成するまで投与してもよく、又は望ましい治療効果を維持するために無期限に投与してもよい。本発明の化合物に好適な投薬レジメンは、吸収、分布及び半減期等のその化合物の薬物速度論的特性に依存し、これは当業者によって決定され得る。更に、本発明の化合物についての、このようなレジメンを投与する期間を含む好適な投薬レジメンは、治療される病状、治療される病状の重篤度、治療される患者の年齢及び身体状況、治療される患者の病歴、併用療法の性質、望ましい治療効果、及び当業者の知識及び専門知識内の同様の要因に依存する。更に、好適な投薬レジメンは、投薬レジメンに対する個々の患者の応答、又は個々の患者が変化に必要とする時間に応じて調整を必要とする場合があることを当業者は理解するであろう。

40

【0113】

H D A C媒介性疾患状態の治療は、単独療法として、又は以下の剤のうちの1以上と組合せる等、他の剤と組み合わせる2つ又は複数の療法を併用して、本発明の化合物を用いて行うことができる：D N Aメチルトランスフェラーゼ阻害剤、アセチルトランスフェラーゼエンハンサー、プロテアソーム、又はH S P 9 0阻害剤、並びにコルチコステロイド、ラパマイシン、アザチオプリン、ミコフェノール酸、シクロスボリン、メルカプトプリン(6-M P)、バシリキシマブ、ダクリズマブ、シロリムス、タクロリムス、ムロモナ

50

ブ - C D 3、シクロホスファミド及びメトレキセートが挙げられるが、これらに限定されない T 抑制細胞を活性化しない 1 以上の免疫抑制剤。これら剤は、当技術分野において公知である通り有効な量で投与される。

【 0 1 1 4 】

本発明の化合物は、通常、患者に投与する前に医薬組成物に製剤化されるが、必須ではない。したがって、別の態様では、本発明は、本発明の化合物と薬学上許容される賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【 0 1 1 5 】

本発明の医薬組成物を調製し、バルク形態で包装してもよく、ここでは、有効な量の本発明の化合物を抽出し、次いで、散剤、シロップ剤及び注射液等として患者に投与してよい。あるいは、本発明の医薬組成物を調製し、単位剤形で包装してもよい。経口適用については、例えば、1 以上の錠剤又はカプセル剤を投与してもよい。医薬組成物の用量は、少なくとも治療上有効な量の本発明の化合物（すなわち、式 I の化合物又はその塩、特に薬学上許容される塩）を含有する。単位剤形で調製される場合、医薬組成物は、1 mg ~ 1 0 0 0 mg の本発明の化合物を含有し得る。

10

【 0 1 1 6 】

本発明の医薬組成物は、典型的に、1 つの本発明の化合物を含有する。しかし、特定の態様では、本発明の医薬組成物は、1 を超える本発明の化合物を含有する。更に、本発明の医薬組成物は、任意で、1 以上の更なる薬学的活性化合物を更に含んでもよい。

20

【 0 1 1 7 】

本発明で使用する「薬学上許容される賦形剤」は、組成物に形状又は粘稠度を与えることに関する材料、組成物又はビヒクルを意味する。各賦形剤は、患者に投与されたときに本発明の化合物の効果を実質的に低下させる相互作用、及び薬学的に許容できない医薬組成物を生じさせる相互作用を回避するように、混合されたときに医薬組成物の他の成分と適合しなければならない。更に、各賦形剤は、無論、それを薬学上許容されるようにするために十分に高純度でなければならない。

20

【 0 1 1 8 】

本発明の化合物と、薬学上許容される賦形剤とは、典型的に、望ましい投与経路により患者に投与するのに適した剤形に製剤化される。従来の剤形は、(1) 錠剤、カプセル剤、カプレット、丸剤、トローチ、散剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、液剤、乳剤、サシェ、及びカシェ剤等の経口投与；(2) 再構成するための無菌液、懸濁剤及び散剤等の非経口投与；(3) 経皮貼付剤等の経皮投与；(4) 坐剤等の直腸投与；(5) エアゾール剤及び溶液等の吸入；並びに(6) クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、液剤、パスタ剤、スプレー、発泡体、及びゲル剤等の局所投与に適したものと含む。

30

【 0 1 1 9 】

好適な薬学上許容される賦形剤は、選択される具体的な剤形に依存して変動する。更に、好適な薬学上許容される賦形剤は、組成物において機能し得る具体的な機能について選択してもよい。例えば、均一な剤形の生産を容易にする能力について、特定の薬学上許容される賦形剤を選択してもよい。安定な剤形の生産を容易にする能力について、特定の薬学上許容される賦形剤を選択してもよい。患者に投与されたとき、ある臓器又は身体部分から別の臓器又は身体部分への本発明の化合物を運搬又は輸送を容易にする能力について、特定の薬学上許容される賦形剤を選択してもよい。患者のコンプライアンスを強化する能力について、特定の薬学上許容される賦形剤を選択してもよい。

40

【 0 1 2 0 】

好適な薬学上許容される賦形剤としては、以下の種類の賦形剤が挙げられる：希釈剤、充填剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、造粒剤、コーティング剤、湿潤剤、溶媒、共溶媒、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、香料、風味マスキング剤、着色剤、固化防止剤、湿潤剤、キレート剤、可塑剤、増粘剤、酸化防止剤、保存剤、安定剤、界面活性剤及び緩衝剤。当業者は、特定の薬学上許容される賦形剤が 1 以上の機能を発揮する場合があり、前記賦形剤が製剤中にどの程度存在するか及びどのような他の成分が製剤中に存在するか

50

によって別の機能を発揮する場合もあることを認識する。

【0121】

当業者は、本発明において使用するのに適切な量の好適な薬学上許容される賦形剤を選択できるような知識及び技術を有している。更に、薬学上許容される賦形剤について記載し、好適な薬学上許容される賦形剤を選択するのに有用であり得る多数の情報源を当業者は入手可能である。例としては、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)、及びThe Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press) 10 が挙げられる。

【0122】

本発明の医薬組成物は、当業者に公知の技術及び方法を用いて調製される。当技術分野において一般的に用いられる方法のうちの一部は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company) に記載されている。

【0123】

1つの態様では、本発明は、錠剤又はカプセル剤等の固体の経口剤形であって、有効な量の本発明の化合物と、希釈剤又は充填剤とを含む剤形に関する。好適な希釈剤及び充填剤としては、ラクトース、スクロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、デンプン（例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、及びアルファ化デンプン）、セルロース及びその誘導体（例えば微結晶性セルロース）、硫酸カルシウム、及び第二リン酸カルシウムが挙げられる。経口固体剤形は、結合剤を更に含んでもよい。好適な結合剤としては、デンプン（例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、及びアルファ化デンプン）、ゼラチン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、トラガカントゴム、グーガム、ポビドン、並びにセルロース、及びその誘導体（例えば、微結晶性セルロース）が挙げられる。経口固体剤形は、崩壊剤を更に含んでもよい。好適な崩壊剤としては、クロスポビドン、デンブングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロース（cross carmelo se）、アルギン酸及びカルボキシルメチルセルロースナトリウムが挙げられる。経口固体剤形は、潤滑剤を更に含んでもよい。好適な滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム及びタルクが挙げられる。 20 30 40

【実施例】

【0124】

以下の実施例は、本発明を例証するものである。これら実施例は、本発明の範囲を限定することを意図するものではなく、本発明の化合物、組成物、及び方法を調製及び使用するため当業者に指針を与えることを意図する。本発明の具体的な実施形態について記載するが、本発明の趣旨及び範囲を逸脱することなく様々な変更及び修正を行い得ることが当業者には明らかである。

【0125】

以下の実験の説明では、以下の略語を使用してもよい：

【0126】

【表1】

略記	意味
A c O H	酢酸
a q	水性
ブライン	飽和NaCl水溶液
C H ₂ C l ₂	塩化メチレン
C H ₃ C N 又は M e C N	アセトニトリル
C H ₃ N H ₂	メチルアミン
d	日
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド
D M S O	ジメチルスルホキシド
e q u i v	当量
E t	エチル
E t ₃ N	トリエチルアミン
E t ₂ O	ジエチルエーテル
E t O A c	酢酸エチル
h, h r	時間
H C l	塩酸
i - P r ₂ N E t	N', N' -ジイソプロピルエチルアミン
K O t - B u	カリウムt e r t -ブトキシド
L C M	液体クロマトグラフィー質量分光法
M e	メチル
M e O H 又は C H ₃ O H	メタノール
M g S O ₄	硫酸マグネシウム
m i n	分
M S	質量スペクトル
μ w	マイクロ波
N a B H ₄	水素化ホウ素ナトリウム
N a ₂ C O ₃	炭酸ナトリウム
N a H C O ₃	重炭酸ナトリウム
N a O H	水酸化ナトリウム
N a ₂ S O ₄	硫酸ナトリウム
N H ₄ C l	塩化アンモニウム
N i C l ₂ - 6 H ₂ O	塩化ニッケル(II)六水和物
N M P	N-メチル-2-ピロリドン
P h	フェニル
r t	室温
s a t d	飽和
S C X	強陽イオン交換
S P E	固相抽出
T F A	トリフルオロ酢酸
T H F	テトラヒドロフラン
t _R	保持時間

【0127】

実施例1

(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェ

10

20

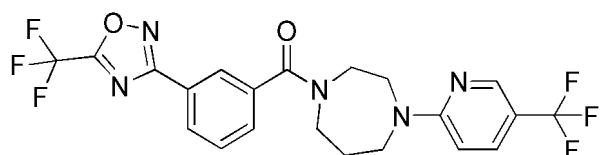
30

40

50

ニル) (4 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン
- 1 - イル) メタノン

【化 1 8】



1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン (60 mg、0.23 mmol)、3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸 (68 mg、0.28 mmol)、及び N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (E D C I) (89 mg、0.46 mmol) を、室温のジクロロメタン (3 mL) に溶解させた。次いで、室温でジイソプロピルエチルアミン (D I E A) (0.085 mL、0.93 mmol) を導入し、反応混合物を2時間室温で攪拌した。ジクロロメタン (60 mL) で反応混合物を希釈し、水 (1 × 20 mL) 及びブライン (1 × 20 mL) で洗浄した。次いで、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。次いで、分取 T L C (30% 酢酸エチル : ヘキサン) で前記粗生成物を精製して、(3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) (4 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) メタノン (14 mg、収率 14%) を得た。¹ H N M R (300 MHz, C D C l₃) δ 8.41 (s, 1 H) , 8.19 - 8.06 (m, 2 H) , 7.88 (s, 1 H) , 7.66 - 7.44 (m, 2 H) , 6.55 (b s, 1 H) , 3.98 - 3.64 (m, 8 H) , 1.74 (m, 2 H) . M S (E S I) m/z : C₂₁H₁₇F₆N₅O₂S の計算値: 485.13 ; 実測値: 486.1 (M + H)⁺.

【0128】

スクリーニングコレクションの一部として、3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸及び容易に入手可能なアミンから同様の方法で実施例 2 ~ 36 を合成し、L C M S 及び ¹ H N M R により特性評価した。

【0129】

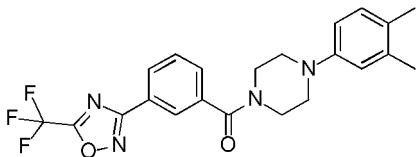
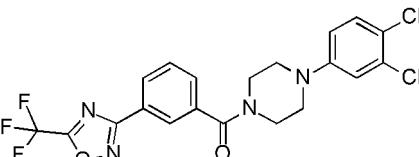
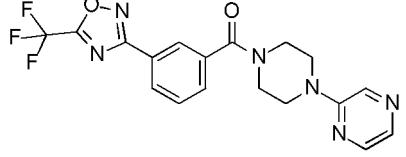
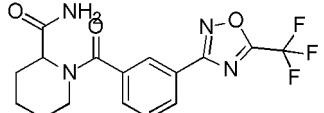
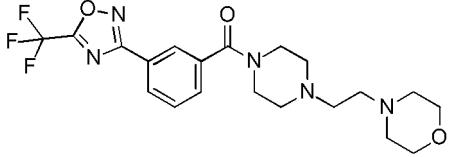
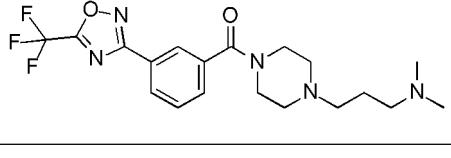
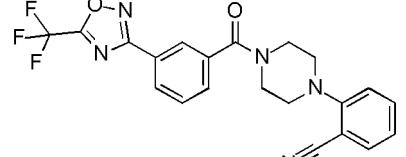
10

20

20

30

【表2-1】

実施例 番号	化合物の構造	化合物の名称
2		(4-(3,4-ジ(3,4-ジ(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)メタノン
3		(4-(3,4-ジ(クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)メタノン
4		(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン
5		1-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ペソツイル)ヒドロキサミド
6		(4-(2-モルホリノエチル)ヒドロキサミド) (3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン
7		(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)ヒドロキサミド) (3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン
8		2-(4-(3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ペソツイル)ヒドロキサミド

10

20

30

40

【表2-2】

9		(4-(2,4-ジメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル) (3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサン-アゾール-3-イル)フェニル)メタノン
10		1-モルホリノ-2-(4-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサン-アゾール-3-イル)ヒドロキ)イソブチル)エタノン
11		(4-フェネチルヒドロキシ)エタノン
12		<i>N</i> -ブチル-4-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサン-アゾール-3-イル)ヒドロキ)エタノン
13		(4-(ヒドロキシ)エタノン) (3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサン-アゾール-3-イル)フェニル)メタノン
14		(4-(ヒドロキ)エタノン) (3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサン-アゾール-3-イル)フェニル)メタノン
15		(4-(ヒドロキ)エタノン) (3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサン-アゾール-3-イル)フェニル)メタノン

10

20

30

40

【表 2 - 3】

【表 2 - 4】

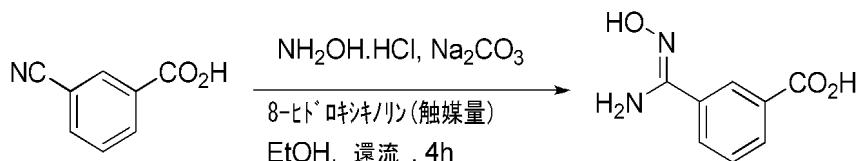
【表 2 - 5】

【 0 1 3 0 】

実施例 3 7

工程 1 : 3 - (N ' - ヒドロキシカルバムイミドイル) 安息香酸

【化19】

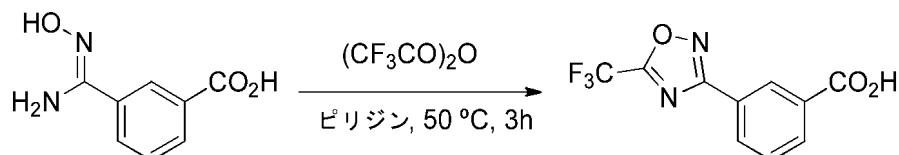


3-シアノ安息香酸 (1 g、6.8 mmol) の50 mL エタノール溶液に8-ヒドロキシキノリン (5 mg、0.03 mmol) を添加した。この反応混合物に、水 (8 mL) 中の第1のヒドロキシルアミン塩酸 (950 mg、13.6 mmol) を添加し、次いで、水 (12 mL) 中の炭酸ナトリウム (1.2 g、10.9 mmol) を添加した。混合物を4時間加熱還流した。減圧下でエタノールを除去した後、水で残渣を希釈し、10% HClで水溶液をpH約3に酸性化した。白色の沈殿物を濾過し、水及びアセトンで洗浄し、減圧下で乾燥させて、化合物3-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)安息香酸 (1 g、収率82%)を得た: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.03 (br s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.27 - 8.26 (m, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.94 (br s, 2H). MS (ESI) m/z: C₈H₈N₂O₃ の計算値: 180.05; 実測値: 180.9 (M + H)⁺.

【0131】

工程2: 3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸

【化20】

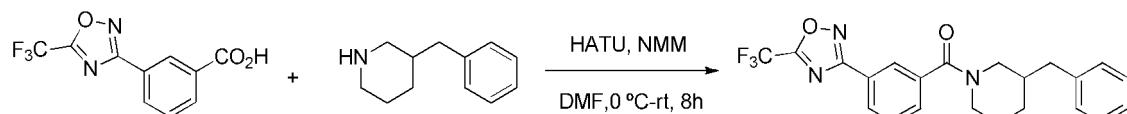


3-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)安息香酸 (1 g、5.6 mmol) の無水ピリジン (15 mL) 溶液を0に冷却し、無水トリフルオロ酢酸 (2.3 mL、16.7 mmol) を滴下した。反応混合物を室温にゆっくり加温し、50で3時間更に加熱した。反応混合物を氷水に注ぎ、1.5 NのHClを添加することによってpH約4に調節した。生成物をEtOAcで抽出し、減圧下で溶媒を除去した。カラムクロマトグラフィー [シリカゲル60~120メッシュ、溶出剤: 石油エーテル中10%のEtOAc]により粗生成物を精製して、3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸 (400 mg、収率28%)を得た: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.44 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: C₁₀H₅F₃N₂O₃ の計算値: 258.03; 実測値: 257 (M - H)⁻.

【0132】

工程3: (3-ベンジルピペリジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン

【化21】



3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息

10

20

30

40

50

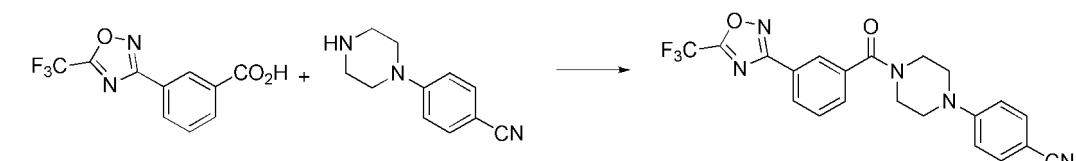
香酸 (100 mg、0.4 mmol) を無水DMF (3 mL) に溶解させ、HATU (183 mg、0.48 mmol) を添加し、次いで、0 の 3 - ベンジルピペリジン (75 mg、0.42 mmol) 及びNMM (0.13 mL、1.2 mmol) を添加した。反応混合物を室温にゆっくり加温し、8時間攪拌した。次いで、反応混合物を EtOAc で希釈し、有機層を水、1.5 N の HCl 溶液、及びブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ 60 ~ 120 メッシュ、溶出剤：石油エーテル中 10% の EtOAc) により粗生成物を精製して、(3 - ベンジルピペリジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン (70 mg、収率 44%) を得た：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 - 8.01 (m, 2 H), 7.59 - 7.47 (m, 2 H), 7.32 - 7.21 (m, 2 H), 7.06 - 6.97 (m, 3 H), 4.63 (m, 1 H), 3.59 - 3.56 (m, 1 H), 2.83 - 2.51 (m, 4 H), 1.93 - 1.84 (m, 3 H), 1.26 - 1.22 (m, 2 H)。MS (ESI) m/z : C₂₂H₂₀F₃N₃O₂ の計算値：415.41；実測値：416.2 (M + H)⁺。

【0133】

実施例 38

4 - (4 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) ベンゾニトリル

【化22】



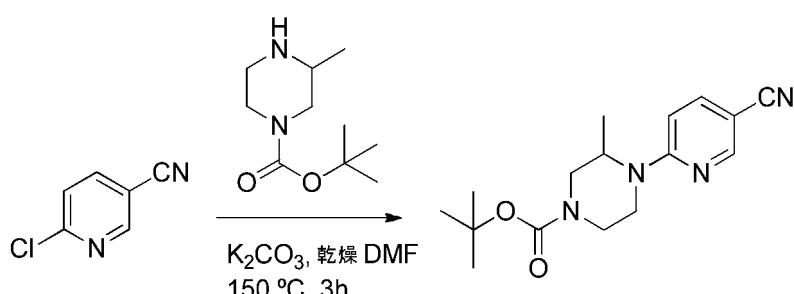
実施例 1 に記載の通り、4 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾニトリル及び 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸からこの化合物を合成した (13 mg、収率 19%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 - 8.18 (m, 2 H), 7.67 - 7.60 (m, 2 H), 7.53 (d, J = 9 Hz, 2 H), 6.87 (d, J = 9 Hz, 2 H), 4.05 - 3.85 (br s, 2 H), 3.72 - 3.58 (br s, 2 H), 3.48 - 3.28 (m, 4 H)。MS (ESI) m/z : C₂₁H₁₆F₃N₅O₂ の計算値：427.13；実測値：428.2 (M + H)⁺。

【0134】

実施例 39

工程 1 : t e r t - ブチル 4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化23】



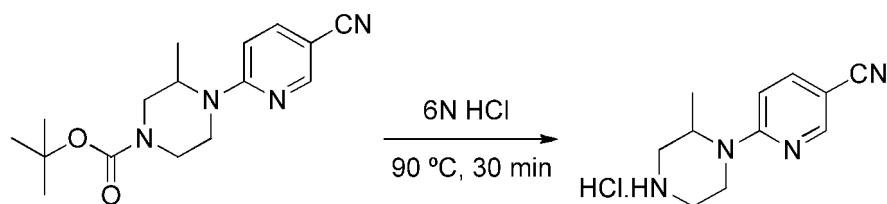
遮蔽管に入れた無水DMF (10 mL) に、3 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (200 mg、1.0 mmol) を溶解させた。反応混合物に、6 - クロロニコチノニトリル (70 mg、1.0 mmol) 、次いで、炭酸カリウム (50

140 mg、1.0 mmol)を添加し、混合物を3時間かけて150℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で溶媒を蒸発させた。生成物をEtOAcで抽出し、有機層をH₂O及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下で溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル60~120メッシュ、溶出剤：石油エーテル中30%のEtOAc)により粗生成物を精製して、黄色の固体として化合物tert-ブチル4-(5-シアノピリジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(120 mg、収率40%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.13-3.91 (m, 3H), 3.29-3.16 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H). 10

【0135】

6-(2-メチルピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル塩酸塩

【化24】



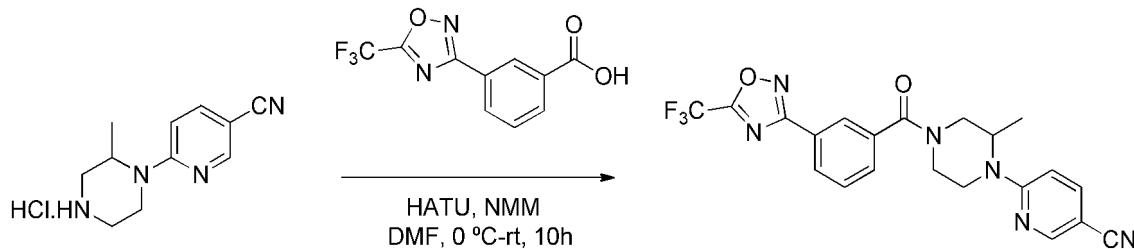
20

化合物tert-ブチル4-(5-シアノピリジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(120 mg、0.39 mmol)に6NのHCl(1 mL)を添加し、反応混合物を30分間90℃で攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、エーテルと共に粉碎して、6-(2-メチルピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル塩酸塩(90 mg、粗物質)を得た。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 9.3 Hz, J = 2.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.74 (m, 2H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.35-3.28 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7.0 Hz, 3H). 30

【0136】

6-(2-メチル-4-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化25】



40

実施例37の工程3に記載の通り、3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸及び6-(2-メチルピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル塩酸塩からこの化合物を合成した(70 mg、収率43%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 3H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.66-4.56 (m, 2H), 4.34-4.29 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.49-3.4 50

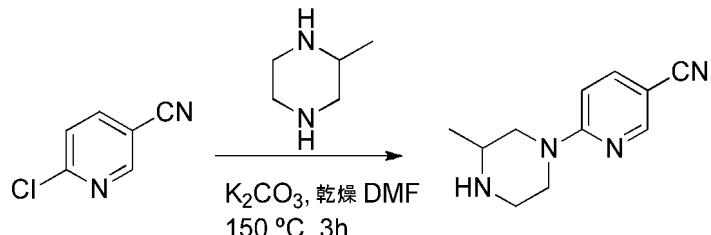
0 (m , 1 H) , 3 . 2 6 (m , 1 H) , 1 . 2 9 (m , 3 H) . M S (E S I) m / z : C₂₁H₁₇F₃N₆O₂ の計算値 : 442.14 ; 実測値 : 443.2 (M + H)⁺

【0137】

実施例 4 0

6 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル

【化 2 6】

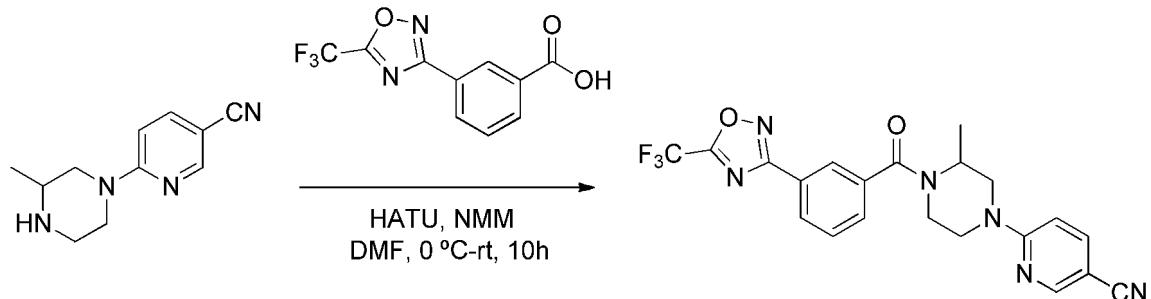


実施例 3 9 の工程 1 に記載の通り、2 - メチル - ピペラジン及び 6 - クロロニコチノニトリルからこの化合物を合成した (90 mg 、収率 45 %) 。¹ H N M R (400 M H z , C D C l₃) 8 . 4 4 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 7 9 (d d , J = 9 . 2 H z , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 6 . 8 9 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 4 . 2 4 (t , J = 10 . 2 H z , 2 H) , 2 . 9 4 - 2 . 8 7 (m , 1 H) , 2 . 8 6 - 2 . 7 7 (m , 1 H) , 2 . 6 3 - 2 . 5 5 (m , 2 H) , 2 . 4 5 - 2 . 4 1 (m , 1 H) , 0 . 9 9 (d , J = 6 . 1 H z , 3 H)

【0138】

6 - (3 - メチル - 4 - (3 - (5 - (トリフォルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル

【化 2 7】



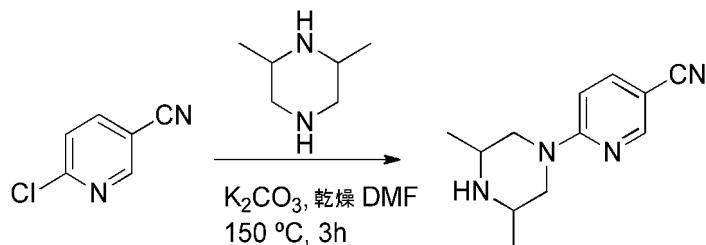
実施例 3 7 の工程 3 に記載の通り、6 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル及び 3 - (5 - (トリフォルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸からこの化合物を合成した (75 mg 、収率 39 %) 。¹ H N M R (400 M H z , M e O D) 8 . 4 1 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 8 . 2 7 - 8 . 2 5 (m , 1 H) , 8 . 1 8 (s , 1 H) , 7 . 7 7 - 7 . 7 2 (m , 3 H) , 6 . 8 9 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 4 . 3 9 (m , 3 H) , 3 . 4 8 (m , 2 H) , 3 . 2 2 - 3 . 1 5 (m , 1 H) , 1 . 2 9 (m , 3 H) . M S (E S I) m / z : C₂₁H₁₇F₃N₆O₂ の計算値 : 442.14 ; 実測値 : 443.2 (M + H)⁺ .

【0139】

実施例 4 1

6 - (3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル

【化28】

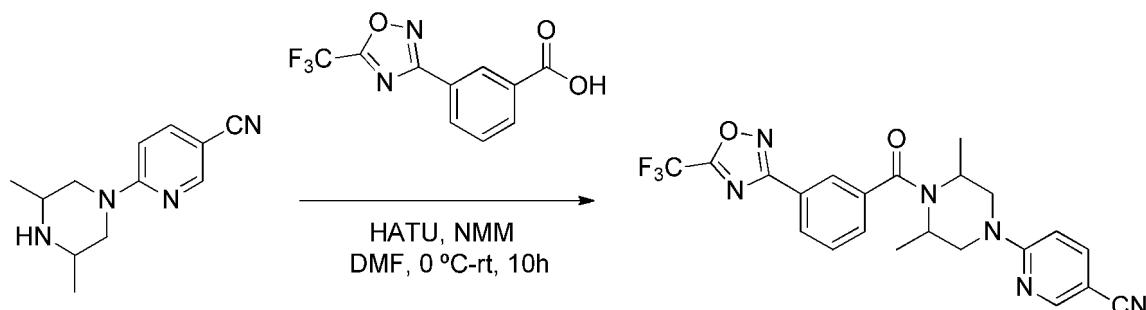


実施例39の工程1に記載の通り、2,6-ジメチル-ピペラジン及び6-クロロニコチノニトリルからこの化合物を合成し(90mg、粗物質)、これを更に精製することなく用いた。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.0 Hz, J = 2.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.52 (dd, J = 12.4 Hz, J = 10.9 Hz, 2H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 6H)

【0140】

6-(3,5-ジメチル-4-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化29】



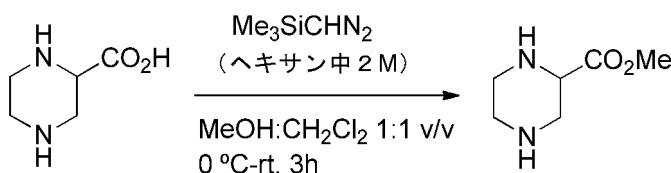
実施例37の工程3に記載の通り、6-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル及び3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸からこの化合物を合成した(35mg、収率18%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 7.2 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 3H), 6.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.29 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.36 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。MS (ESI) m/z: C₂₂H₁₉F₃N₆O₂の計算値: 456.15；実測値: 457.2 (M+H)⁺。

【0141】

実施例42

メチルピペラジン-2-カルボキシレート

【化30】



ピペラジン-2-カルボン酸二塩酸塩(750mg、3.7mmol)をMeOH(15mL)に懸濁させ、重炭酸ナトリウム(620mg、7.4mmol)を添加し、4時

10

20

30

40

50

間攪拌した。反応混合物を CH_2Cl_2 (15 mL) で希釈し、0℃に冷却した。黄色が持続するまで(トリメチルシリル)ジアゾメタン (15 mL、ヘキサン中 2 M) を滴下した。溶液を 3 時間室温で攪拌し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(中性アルミナ、溶出剤: CHCl_3 中 5~6% の MeOH)により粗生成物を精製して、メチルピペラジン-2-カルボキシレート (150 g、収率 28%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 3.74 (s, 3 H), 3.51~3.47 (dd, $J = 8.0\text{ Hz}$, 3.4 Hz, 1 H), 3.24~3.19 (dd, $J = 12.1\text{ Hz}$, 3.3 Hz, 1 H), 3.04~2.99 (m, 1 H), 2.96~2.86 (m, 3 H), 2.83~2.77 (m, 1 H)

【0142】

10

メチル 4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 2 - カルボキシレート
【化 31】



実施例 39 の工程 1 に記載の通り、メチルピペラジン-2-カルボキシレート及び 6-クロロニコチノニトリルからこの化合物を合成した (90 mg、収率 35%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) 8.42 (dd, $J = 2.4\text{ Hz}$, 0.6 Hz, 1 H), 7.76 (dd, $J = 9.0\text{ Hz}$, 2.3 Hz, 1 H), 6.90 (m, 1 H), 4.39~4.35 (dd, $J = 13.2\text{ Hz}$, 2.6 Hz, 1 H), 3.95~3.90 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.63~3.60 (dd, $J = 8.4\text{ Hz}$, 3.4 Hz, 1 H), 3.52~3.47 (dd, $J = 13.1\text{ Hz}$, 8.4 Hz, 1 H), 3.45~3.39 (ddd, $J = 13.1\text{ Hz}$, 9.3 Hz, 3.4 Hz, 1 H), 3.13~3.08 (m, 1 H), 2.86~2.79 (ddd, $J = 12.5\text{ Hz}$, 9.1 Hz, 3.5 Hz, 1 H)。

20

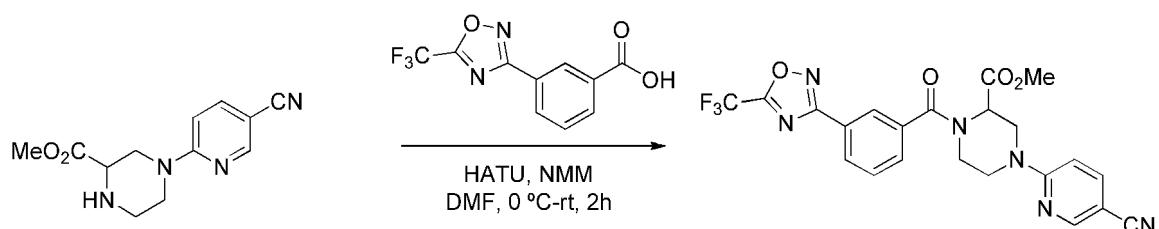
【0143】

30

メチル 4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 1 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4-オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 2 - カルボキシレート

【化 32】

40



実施例 37 の工程 3 に記載の通り、メチル 4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 2 - カルボキシレート及び 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4-オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸からこの化合物を合成した (130 mg、収率 73%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.55~8.50 (m, 1 H), 8.42 (br s, 1 H), 8.24 (m, 1 H), 7.73~7.64 (m, 3 H), 6.71 (d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 1 H), 4.94 (m, 1 H), 4.52~4.41 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.75 (m, 2 H), 3.69~3.59 (m, 1 H), 3.51~3.48 (m, 1 H), 3.11~3.04 (m, 1 H)。MS (ESI) m/z: C₂₂H₁₇F₃N₆O₄ の計算値: 486.13; 実測値: 486.13

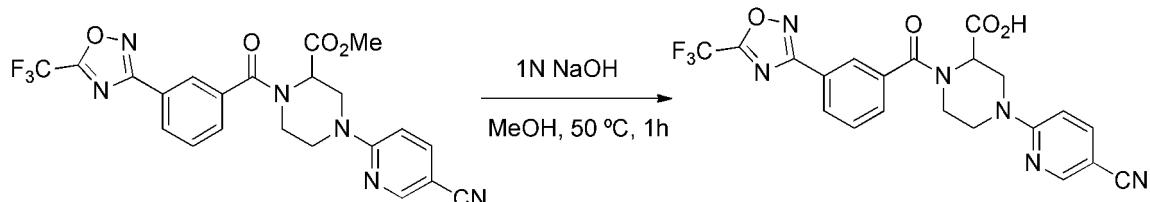
50

7.2 (M + H)⁺.

【0144】

4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 1 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1, 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 2 - カルボン酸

【化33】



10

メチル 4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 1 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 2 - カルボキシレート (130 mg, 0.3 mmol) を MeOH (4 mL) に溶解させ、0 に冷却した。1N の NaOH 溶液 (0.3 mL) を添加し、反応混合物を室温にゆっくり加温し、50 で 1 時間攪拌した。減圧下で MeOH を除去し、水層を EtOAc で洗浄した。1.5N の HCl を使用して水層を pH 2 ~ 3 に酸性化し、EtOAc で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮した。分取 TLC (溶出剤: 石油エーテル / EtOAc / AcOH 4 : 6 : 0.1 v/v) により粗生成物を精製して、4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 1 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 2 - カルボン酸 (30 mg、収率 24%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 - 8.47 (m, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.00 - 4.89 (m, 1H), 4.72 - 4.54 (m, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 2H), 3.17 - 3.12 (m, 2H) . MS (ESI) m/z: C₂₁H₁₅F₃N₆O₄ 計算値: 472.11; 実測値: 473.2 (M + H)⁺.

20

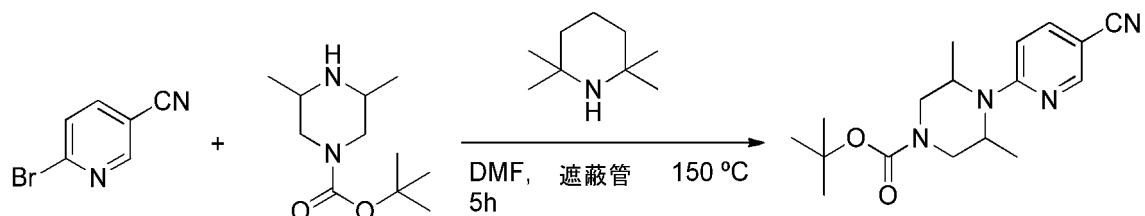
【0145】

実施例 4 3

30

t e r t - ブチル 4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化34】



40

遮蔽管に入れた無水 DMF (1 mL) に、化合物 3 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (250 mg, 1.1 mmol) を溶解させた。反応混合物に、6 - ブロモニコチノニトリル (210 mg, 1.1 mmol) 、次いで、2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペラジン (0.16 g, 1.1 mmol) を添加し、混合物を 5 時間かけて 150 に加熱した。反応混合物を室温に冷却した。生成物を EtOAc で抽出し、有機層を H₂O 及びブラインで洗浄した。減圧下で溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 ~ 120 メッシュ、溶出剤: 石油エーテル中 20 ~ 25 % の EtOAc) により粗生成物を精製して、t e r t - ブチル 4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (0.12 g、収率 33%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d,

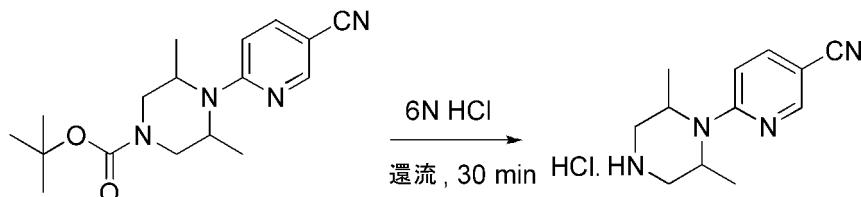
50

$J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.0\text{ Hz}$, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.53 (d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 1H), 4.48 (m, 2H), 4.13 - 4.00 (m, 2H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

【0146】

6 - (2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル

【化35】

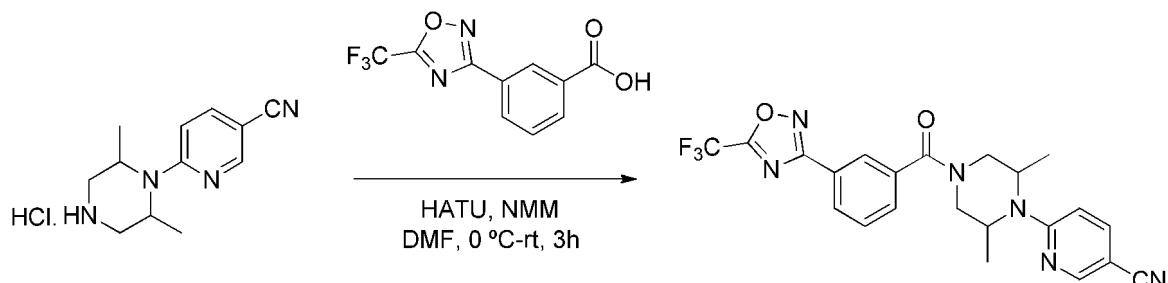


tert - ブチル 4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (120 mg, 0.37 mmol) に 6N の HCl (0.5 mL) を添加し、反応混合物を 30 分間 90 度で攪拌した。前記反応混合物を室温に冷却した。前記反応混合物を減圧下で濃縮し、エーテルと共に粉碎して、6 - (2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル (90 mg、粗物質) を得、これを更に精製することなく用いた。¹ H NMR (300 MHz, D₂O) 8.51 (d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.93 (dd, $J = 9.1\text{ Hz}$, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.75 (m, 2H), 3.53 - 3.49 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

【0147】

6 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル

【化36】



実施例 37 の工程 3 に記載の通り、6 - (2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル及び 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸からこの化合物を合成した (70 mg、収率 33%)。¹ H NMR (400 MHz, MeOD) 8.45 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.29 - 8.25 (m, 2H), 7.79 - 7.72 (m, 3H), 6.83 (d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 3H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 1.36 (m, 3H), 1.17 (m, 3H)。MS (ESI) m/z : C₂₂H₁₉F₃N₆O₄ の計算値 : 456.15 ; 実測値 : 457.2 (M + H)⁺。

【0148】

スクリーニングコレクションの一部として、3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸及び容易に入手可能なアミンから同様の方法で実施例 44 ~ 45 を合成し、LCMS 及び¹ H NMR により特性評価した。

【0149】

【表3】

実施例番号	化合物の構造	化合物の名称
44		1-(3-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベニル)ペニジン-4-イル)-3-(1-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベニル)ペニジン-4-イル)-1H-ペニジン-2(3H)-オン
45		1-(1-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベニル)ペニジン-4-イル)-3-(1-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベニル)ペニジン-4-イル)-1H-ペニジン-2(3H)-オン

10

20

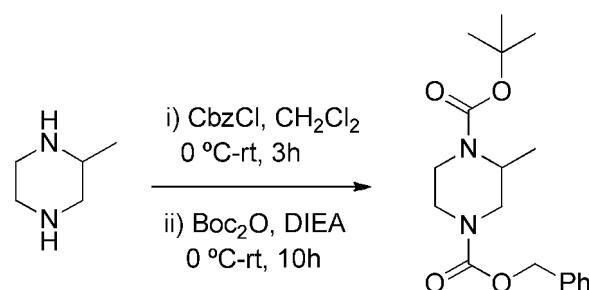
30

【0150】

実施例46

4-ベンジル1-tert-ブチル2-メチルピペラジン-1,4-ジカルボキシレート

【化37】



0 の 2 - メチルピペラジン (2 . 0 g 、 2 0 . 0 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (2 0 m L) 溶液に、クロロギ酸ベンジル (6 m L 、 1 8 m m o l 、 トルエン中 5 0 %) を添加した。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、更に 2 時間室温で攪拌した。反応混合物を再度 0

に冷却し、N, N - デイソプロピルエチルアミン (5 . 1 m L 、 3 0 . 0 m m o l) を添加し、次いで、ジ - t e r t - ブチルジカルボネート (5 . 1 m L 、 2 2 m m o l) を添加した。前記反応混合物を室温に加温し、10 時間攪拌した。前記反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を E t O A c で抽出した。合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 6 0 ~ 1 2 0 メッシュ、溶出剤 : 石油エーテル中 1 5 ~ 2 0 % の E t O A c) により粗生成物を精製して、無色の粘稠な液体として 4 - ベンジル 1 - t e r t - ブチル 2 - メチルピペラジン - 1 , 4 - ジカルボキシレート (5 . 0 g 、 収率 7 6 %) を得た。¹

H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 3 6 (m , 5 H) , 5 . 1 6 (m ,

40

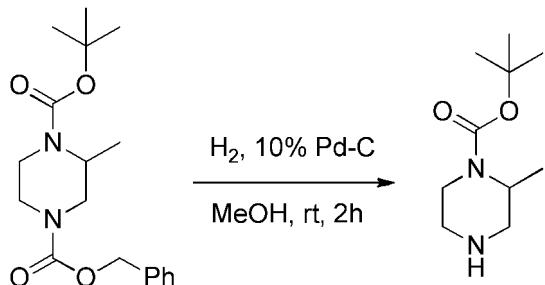
50

2 H) , 4.25 (m, 1 H) , 4.03 - 4.02 (m, 1 H) , 3.89 - 3.79 (m, 2 H) , 3.07 - 3.01 (m, 3 H) , 1.47 (s, 9 H) , 1.14 - 1.13 (m, 3 H) . M S (E S I) m / z : C₁₈H₂₈N₂O₄ の計算値 : 334.19 ; 実測値 : 235.0 (M + H - Boc)⁺

【0151】

tert - ブチル 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化38】



10

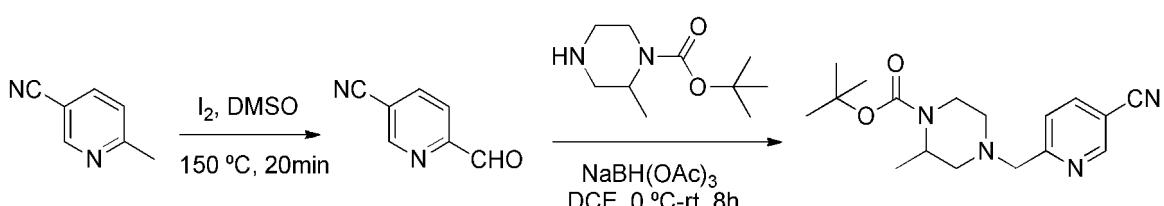
4 - ベンジル 1 - tert - ブチル 2 - メチルピペラジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 (3.0 g , 8.97 mmol) を MeOH (30 mL) に溶解させ、5 分間窒素でバージした。10 % パラジウム炭 (300 mg) を添加し、反応混合物に 2 時間室温で水素添加した。次いで、Cellite を通して混合物を濾過し、透明な濾液を減圧下で濃縮して、tert - ブチル 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (2.1 g 、粗物質) を得、これを更に精製することなく用いた。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) 4.23 - 4.15 (m, 1 H) , 3.82 - 3.77 (m, 1 H) , 3.01 - 2.88 (m, 3 H) , 2.78 - 2.75 (m, 1 H) , 2.71 - 2.63 (m, 1 H) , 1.47 (s, 9 H) , 1.22 - 1.21 (m, 3 H) . M S (E S I) m / z : C₁₀H₂₀N₂O₂ の計算値 : 200.15 ; 実測値 : 201.0 (M + H)⁺

20

【0152】

tert - ブチル 4 - ((5 - シアノピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化39】



30

DMSO (2 mL) 中の 5 - シアノ - 2 - メチルピリジン (400 mg , 3.38 mmol) 及びヨウ素 (0.8 g , 3.15 mmol) の混合物を 20 分間かけて窒素下で 150 °C に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、10 % NaHCO₃ 水溶液でクエンチした。有機生成物を EtOAc で抽出し、合わせた抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗 6 - ホルミルニコチノニトリル (400 mg) を得、これを更に精製することなく用いた。6 - ホルミルニコチノニトリル (400 mg , 3.03 mmol) を 1,2 - ジクロロエタン (5 mL) に溶解させ、0 °C に冷却した。tert - ブチル 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (606 mg , 3.03 mmol) の 1,2 - ジクロロエタン (5 mL) 溶液、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.1 g , 5.4 mmol) を添加し、反応混合物を室温に加温し、更に 8 時間攪拌した。10 % NaHCO₃ 水溶液で反応混合物をクエンチし、生成物を EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 ~ 120 メッシュ、溶出剤 : 石油エーテル中 10 ~ 12 % の EtOAc) により粗生成物を精製して、淡黄色の固体として tert - ブチル 4 - ((5 - シアノピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチル

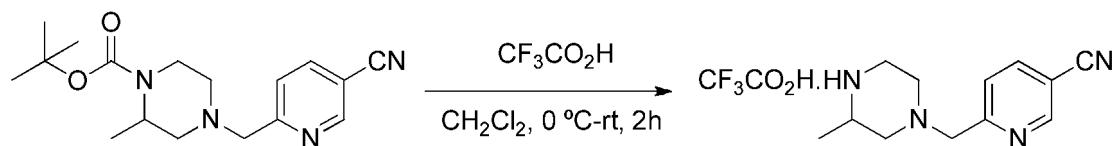
40

50

ピペラジン - 1 - カルボキシレート (2 0 0 m g 、 収率 2 1 %) を得た。 1 H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 8 2 - 8 . 8 1 (m , 1 H) , 7 . 9 7 - 7 . 9 3 (d d , J = 8 . 2 H z , 2 . 1 H z , 1 H) , 7 . 7 0 - 7 . 6 8 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 4 . 2 5 - 4 . 2 1 (m , 1 H) , 3 . 8 8 - 3 . 8 3 (m , 1 H) , 3 . 7 9 - 3 . 6 2 (m , 2 H) , 3 . 2 0 - 3 . 1 0 (t d , J = 1 2 . 8 H z , 3 . 4 H z , 1 H) , 2 . 7 8 - 2 . 7 3 (d t , J = 1 1 . 0 H z , 1 . 5 H z , 1 H) , 2 . 5 8 - 2 . 5 3 (d t , J = 1 1 . 2 H z , 1 . 8 H z , 1 H) , 2 . 3 4 - 2 . 2 9 (d d , J = 1 1 . 2 H z , 3 . 9 H z , 1 H) , 2 . 2 4 - 2 . 1 5 (m , 1 H) , 1 . 4 7 (s , 9 H) , 1 . 2 9 - 1 . 2 6 (d , J = 6 . 6 H z , 3 H) . M S (E S I) m / z : C ₁ ₇ H ₂ ₄ N ₄ O ₂ の計算値 : 3 1 6 . 1 9 ; 実測値 : 3 1 7 . 1 (M + H) ¹⁰ +

【 0 1 5 3 】

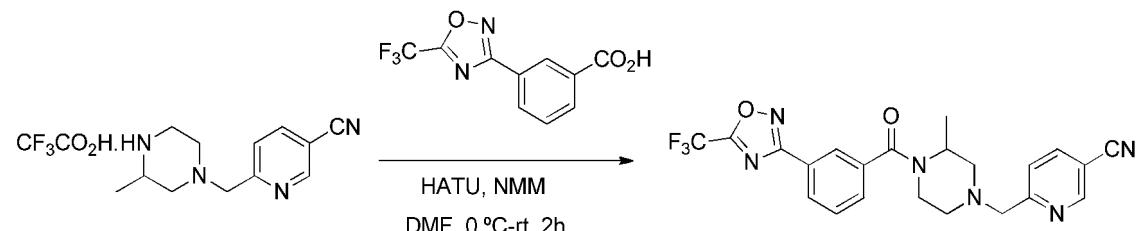
6 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ニコチノニトリル T F A 塩
【 化 4 0 】



0 の t e r t - ブチル 4 - ((5 - シアノピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (2 0 0 m g 、 0 . 6 3 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (3 m L) 冷溶液にトリフルオロ酢酸 (0 . 8 m L) を滴下し、反応混合物を室温で 2 時間更に攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、6 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ニコチノニトリル T F A 塩 (1 8 0 m g 、 粗物質) を得、これを更に精製することなく用いた。 M S (E S I) m / z : C ₁ ₂ H ₁ ₆ N ₄ の計算値 : 2 1 6 . 1 4 ; 実測値 : 2 1 7 . 0 (M + H) ²⁰ +

【 0 1 5 4 】

6 - ((3 - メチル - 4 - (3 - (5 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) - 1 , 2 , 4 - オ キ サ ジ ア ゾ ル - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ニコチノニトリル
【 化 4 1 】



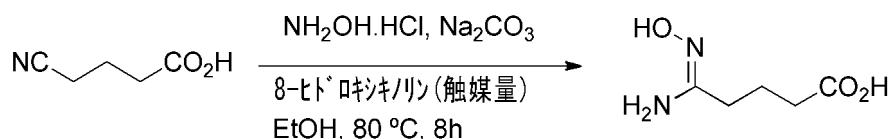
実施例 3 7 の工程 3 に記載の通り、6 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ニコチノニトリル T F A 塩及び 3 - (5 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) - 1 , 2 , 4 - オ キ サ ジ ア ゾ ル - 3 - イル) 安息香酸から淡黄色の粘稠な液体としてこの化合物を合成した (6 0 m g 、 収率 2 1 %) 。 1 H N M R (4 0 0 M H z , M e O D) 8 . 8 5 - 8 . 8 4 (m , 1 H) , 8 . 2 5 - 8 . 2 2 (d t , J = 7 . 4 H z , 1 . 6 H z , 1 H) , 8 . 1 9 - 8 . 1 6 (d d , J = 8 . 2 H z , 2 . 1 H z , 1 H) , 8 . 1 3 (m , 1 H) , 7 . 8 2 - 7 . 8 0 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 7 2 - 7 . 6 6 (m , 2 H) , 3 . 8 2 - 3 . 7 0 (m , 3 H) , 3 . 5 0 (m , 2 H) , 2 . 8 9 (m , 1 H) , 2 . 7 4 (m , 1 H) , 2 . 4 3 - 2 . 4 1 (m , 1 H) , 2 . 3 1 - 2 . 2 5 (m , 1 H) , 1 . 4 6 - 1 . 4 4 (d , J = 6 . 5 H z , 3 H) . M S (E S I) m / z : C ₂ ₂ H ₁ ₉ F ₃ N ₆ O ₂ の計算値 : 4 5 6 . 1 5 ; 実測値 : 4 5 7 . 2 (M + H) ⁴⁰ +

【 0 1 5 5 】

実施例 4 7

5 - アミノ - 5 - (ヒドロキシイミノ) ペンタン酸

【化 4 2】

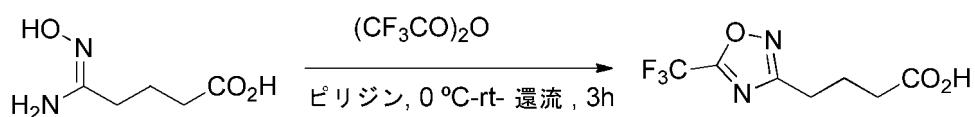


例えは実施例 3 7 の工程 1 に記載の通り、4 - シアノ酪酸からこの化合物を合成し (5 . 3 g 、粗物質) 、これを更に精製することなく用いた。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 12.64 (br s , 1 H) , 10.94 (br s , 1 H) , 10.39 (br s , 2 H) , 2.42 - 2.38 (m , 2 H) , 2.26 - 2.23 (m , 2 H) , 1.86 - 1.79 (m , 2 H) . MS (ESI) m / z : C₅H₁₀N₂O₃ の計算値 : 146.07 ; 実測値 : 147.0 (M + H)⁺

【0156】

4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ブタン酸

【化 4 3】

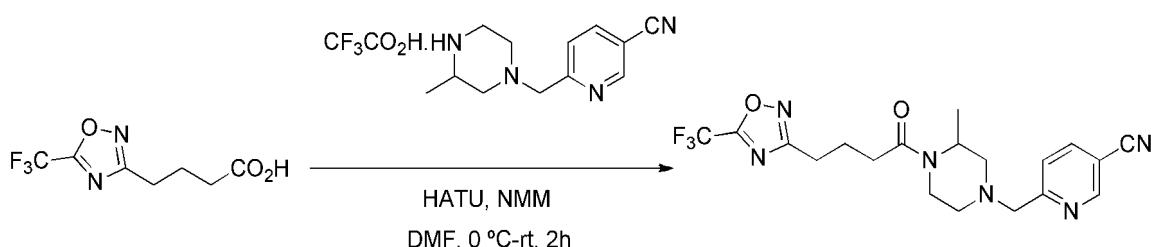


実施例 3 7 の工程 2 に記載の通り、5 - アミノ - 5 - (ヒドロキシイミノ) ペンタン酸から淡黄色の粘稠な液体としてこの化合物を合成した (2 g 、収率 25 %) 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 2.90 - 2.85 (t , J = 7.5 Hz , 2 H) , 2.35 - 2.30 (t , J = 7.3 Hz , 2 H) , 1.95 - 1.85 (m , 2 H) .

【0157】

6 - ((3 - メチル - 4 - (4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ブタノイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ニコチノニトリル

【化 4 4】



実施例 3 7 の工程 3 に記載の通り、6 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ニコチノニトリル TFA 塩及び 4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ブタン酸から淡黄色の粘稠な液体としてこの化合物を合成した (1.6 mg 、収率 16 %) 。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) 8.82 - 8.81 (dd , J = 2.0 Hz , 0.8 Hz , 1 H) , 8.15 - 8.12 (dd , J = 8.2 Hz , 2.1 Hz , 1 H) , 7.77 - 7.75 (d , J = 8.0 Hz , 1 H) , 3.78 - 3.66 (m , 2 H) , 2.96 - 2.92 (t , J = 7.4 Hz , 2 H) , 2.89 - 2.85 (m , 1 H) , 2.73 - 2.69 (dt , J = 11.5 Hz , 1.7 Hz , 1 H) , 2.51 (m , 2 H) , 2.34 - 2.30 (m , 1 H) , 2.22 - 2.17 (m , 1 H) , 2.14 - 2.06 (m , 2 H) , 1.35 - 1.32 (m , 3 H) , 1.30 (s , 3 H) . MS (ESI) m / z : C₁₉H₂₁F₃N₆O₂ の計算値 : 422.17 ; 実測値 : 423.2 (M + H)⁺

【0158】

実施例 4 8

10

20

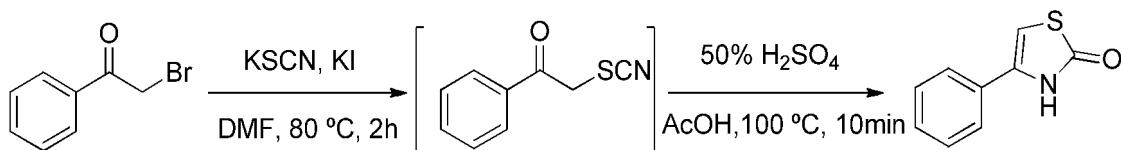
30

40

50

4 - フェニルチアゾール - 2 (3 H) - オン

【化45】

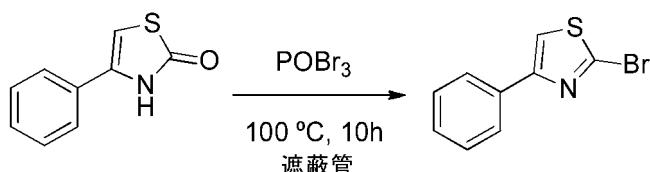


2 - ブロモアセトフェノン (5 g 、 0 . 0 2 5 1 m o l) 、チオシアノ酸カリウム (8 . 6 g 、 0 . 0 8 8 m o l) 及びヨウ化カリウム (0 . 2 5 g 、 0 . 0 0 1 5 m o l) の無水 DMF (2 5 m L) 懸濁液を 2 時間かけて 8 0 に加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して乾燥させ、残渣を冰酢酸 (2 5 m L) に溶解させ、それに 5 0 % H₂SO₄ 水溶液を添加した。反応混合物を 1 0 分間かけて 1 0 0 に加熱した。前記反応混合物を冰水に注ぎ、形成された沈殿物を濾過し、減圧下で乾燥させて、茶色の固体として 4 - フェニルチアゾール - 2 (3 H) - オン (3 . 3 g 、 収率 7 5 %) を得、これを更に精製することなく用いた。

【0159】

2 - ブロモ - 4 - フェニルチアゾール

【化46】

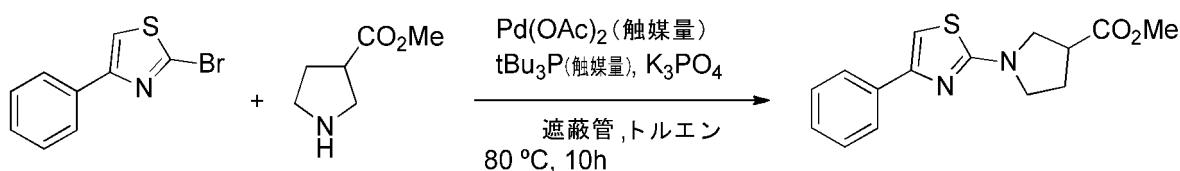


4 - フェニルチアゾール - 2 (3 H) - オン (3 0 0 m g 、 1 . 7 m m o l) 及び P O B r₃ (4 . 8 5 g 、 1 7 . 0 m m o l) の混合物を遮蔽管中で 1 0 時間かけて 1 0 0 に加熱した。反応混合物を冰水に注ぎ、有機生成物を E t O A c で抽出した。合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ 6 0 ~ 1 2 0 メッシュ、溶出剤 : 石油エーテル中 1 % の E t O A c) により粗生成物を精製して、薄茶色の液体として 2 - ブロモ - 4 - フェニルチアゾール (3 0 0 m g 、 収率 7 3 %) を得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l₃) 7 . 8 8 - 7 . 8 5 (m , 2 H) , 7 . 4 6 - 7 . 3 5 (m , 4 H) . M S (E S I) m / z : C₉H₆BrNS の計算値 : 2 4 0 . 9 4 ; 実測値 : 2 4 2 . 0 (M + H)⁺

【0160】

メチル 1 - (4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - カルボキシレート

【化47】



無水トルエン (5 m L) 中の 2 - ブロモ - 4 - フェニルチアゾール (3 0 0 m g 、 1 . 2 5 m m o l) 及びピロリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル (1 7 7 m g 、 1 . 3 7 m m o l) 及びリン酸カリウム (2 9 0 m g 、 1 . 3 7 m m o l) の混合物を遮蔽管に入れ、 1 0 分間アルゴンガスでバージした。触媒量の t r i - t e r t - ブチルホスフィン (1 2 m g 、 0 . 0 6 m m o l) を添加し、次いで、酢酸パラジウム (1 5 m g 、 0 . 0 6 m m o l) を添加し、反応混合物を 1 0 時間かけて 8 0 に加熱した。次いで、 C e l i t e を通して反応混合物を濾過し、透明な濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これ

10

20

30

40

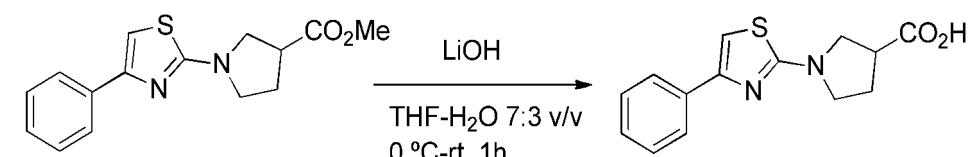
50

をカラムクロマトグラフィー(シリカ60~120メッシュ、溶出剤:石油エーテル中15~18%のEtOAc)により精製して、メチル1-(4-フェニルチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-カルボキシレート(75mg、収率73%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.87~7.83(m, 2H), 7.44~7.31(m, 4H), 3.88~3.78(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.70~3.67(m, 1H), 3.61~3.55(m, 1H), 3.32~3.23(m, 1H), 2.41~2.32(m, 2H). MS(ESI)m/z: C₁₅H₁₆N₂O₂Sの計算値: 288.09; 実測値: 289.2(M+H)⁺

【0161】

1-(4-フェニルチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-カルボン酸

【化48】

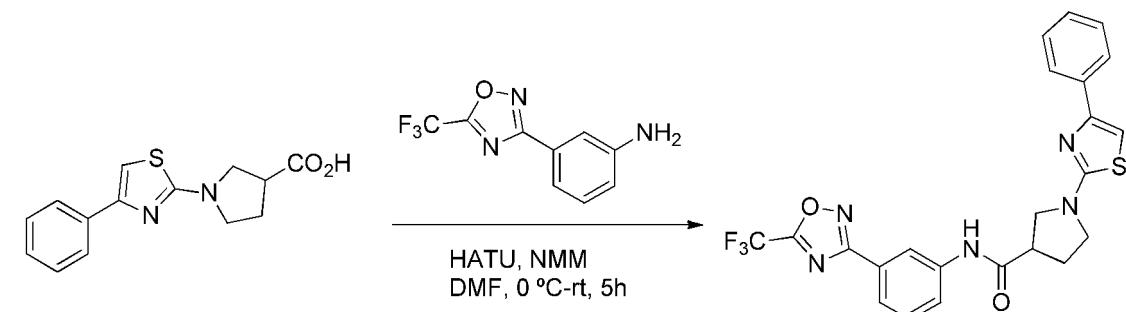


0のメチル1-(4-フェニルチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-カルボキシレート(75mg、0.26mmol)のTHF-H₂O(3mL、7:3v/v)溶液に水酸化リチウム(10mg、0.39mmol)を添加した。反応混合物を室温に加温し、1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、次いで、水で希釈した。水層をEtOAcで洗浄した。1.5NのHClを使用して水層のpHを約3に調節し、有機生成物をEtOAcで抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、オフホワイトの固体として1-(4-フェニルチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-カルボン酸(40mg、収率56%)を得、これを更に精製することなく用いた。MS(ESI)m/z: C₁₄H₁₄N₂O₂Sの計算値: 274.08; 実測値: 275.0(M+H)⁺

【0162】

1-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-N-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド

【化49】



実施例37の工程3に記載の通り、3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アニリン及び1-(4-フェニルチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-カルボン酸からこの化合物を合成した(20mg、収率28%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.47(t, J=1.8Hz, 1H), 7.88~7.81(m, 3H), 7.57~7.53(t, J=7.9Hz, 1H), 7.39~7.35(m, 2H), 7.30~7.25(m, 2H), 6.90(s, 1H), 3.90~3.86(m, 1H), 3.82~3.78(m, 1H), 3.76~3.71(m, 1H), 3.64~3.58(m, 1H), 3.47~3.39(m, 1H), 2.46~2.40(m, 2H). MS(ESI)m/z: C₂₃H₁₈F₃N₅O₂Sの計算値: 485.11; 実測値: 486.0(M+H)⁺

1-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-N-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)ピロリジン-3-カルボキサミドの合成

【化50】

【0163】

実施例49

tert-ブチル3-(5-シアノピリジン-2-イル)-アゼチジン-1-カルボキシ

レート

【化50】



10

HClで洗浄することにより亜鉛末を精製し、完全に乾燥させた後、この反応で使用した。窒素でバージしたフラスコに亜鉛末(325メッシュ、1.38g、21.2mmol)及び無水塩化リチウム(0.9g、21.2mmol)を入れ、新たに蒸留したTHF(5.0mL)を添加し、次いで、1,2-ジブロモエタン(0.2mL)を添加した。反応混合物を5分間かけて80℃に加熱し、次いで室温に冷却した。加熱及び冷却プロセスを2回繰り返した。反応混合物に塩化トリメチルシリル(0.1mL)を添加し、懸濁液を20分間室温で攪拌した。活性亜鉛にN-Boc-3-ヨードアゼチジン(2g、7.0mmol)の無水THF(5mL)溶液を滴下した。反応混合物を2時間室温で攪拌した。別々の乾燥したフラスコに、無水THF(4mL)中の6-ブロモニコチノニトリル(770mg、4.2mmol)及びPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(115mg、0.14mmol)を入れ、5分間攪拌した。得られた反応混合物を有機亜鉛化合物に滴下した。反応混合物を室温で10時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、EtOAcで希釈した。生成物をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をH₂O及びブラインで洗浄した。減圧下で溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル60~120メッシュ、溶出剤：石油エーテル中20~25%のEtOAc)により粗生成物を精製して、tert-ブチル3-(5-シアノピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(180mg、収率17%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 9.04-9.03(m, 1H), 8.27-8.23(d, J=8.1Hz, 2.2Hz, 1H), 7.56-7.53(m, 1H), 4.20-4.16(m, 2H), 4.02-3.97(m, 2H), 3.58-3.53(m, 1H), 1.38(s, 9H). MS(ESI) m/z: C₁₄H₁₇N₃O₂の計算値：259.13；実測値：160.2(M+H-Boc)⁺

20

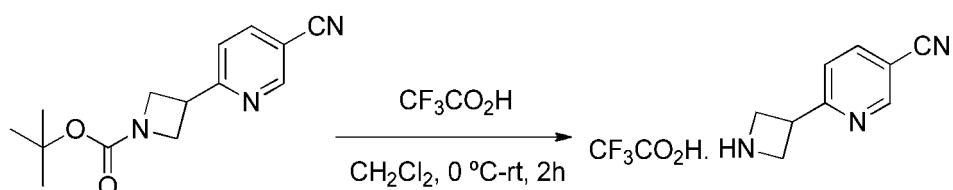
30

30

【0164】

6-(アゼチジン-3-イル)ニコチノニトリルTFA塩

【化51】



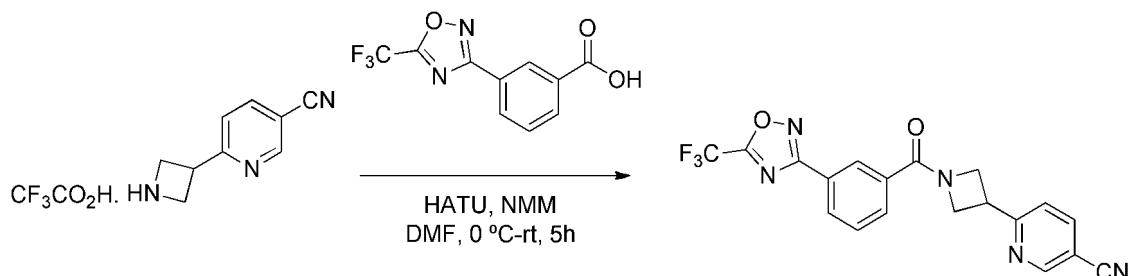
40

実施例46の工程4に記載の通り、tert-ブチル3-(5-シアノピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートからこの化合物を合成し(100mg、粗物質)、これを更に精製することなく用いた。MS(ESI) m/z: C₉H₉N₃の計算値：159.08；実測値：160.2(M+H)⁺

【0165】

6-(1-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ニコチノニトリル

【化 5 2】



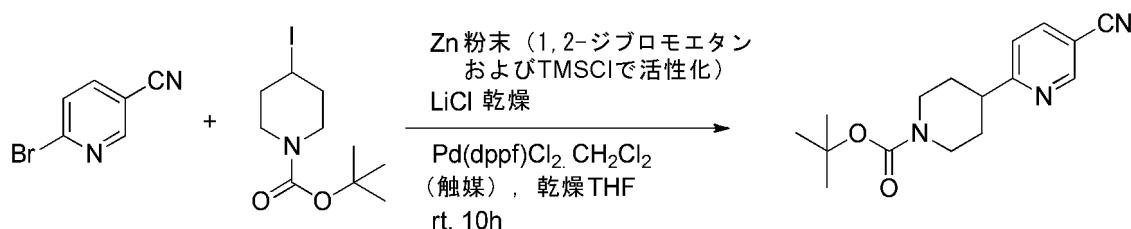
実施例 3 7 の工程 3 に記載の通り、6 - (アゼチジン - 3 -イル)ニコチノニトリル F A 塩及び 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)安息香酸からこの化合物を合成した (70 mg、収率 47 %)。¹ H N M R (400 MHz, DMSO - d₆) 9.06 (m, 1 H), 8.30 - 8.29 (m, 2 H), 8.21 - 8.19 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.96 - 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.74 - 7.70 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.63 - 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.76 - 4.72 (m, 1 H), 4.52 - 4.46 (m, 2 H), 4.25 - 4.18 (m, 2 H). M S (E S I) m/z: C₁₉H₁₂F₃N₅O₂ の計算値: 399.09; 実測値: 400.2 (M + H)⁺

【 0 1 6 6 】

寒施例 5 0

t e r t - プチル4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 5 3】



実施例 4 9 の工程 1 に記載の通り、6 - プロモニコチノニトリル及び tert - プチル 4 - ヨードピペリジン - 1 - カルボキシレートからこの化合物を合成した (150 mg、収率 27 %)。¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J = 8.2 Hz, 2.1 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.28 (m, 2 H), 2.97 - 2.81 (m, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 1.78 - 1.67 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H) . MS (ESI) m/z : C₁₆H₂₁N₃O₂ の計算値 : 287.16 ; 実測値 : 188.2 (M + H - Boc)⁺

[0 1 6 7]

6 - (ピペリジン - 4 - イル) ニコチノニトリル 塩酸塩

【化 5 4】



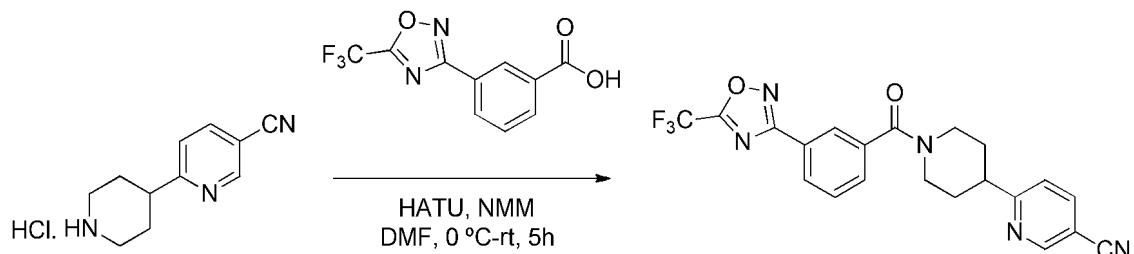
tert-ブチル4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(150mg, 0.52mmol)に6NのHCl(1.0mL)を添加し、反応

混合物を30分間90℃で攪拌し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗残渣をエーテルと共に粉碎して、6-(ピペリジン-4-イル)ニコチノニトリル塩酸塩(90mg、粗物質)を得た。¹H NMR(300MHz, D₂O) δ 8.90(d, J=0.7Hz, 1H), 8.30(dd, J=8.2Hz, 1.9Hz, 1H), 7.66(d, J=8.1Hz, 1H), 3.60-3.55(m, 2H), 3.27-3.13(m, 3H), 2.20(m, 2H), 2.07-1.97(m, 2H). MS(ESI)m/z: C₁₁H₁₃N₃の計算値: 187.11; 実測値: 188.2(M+H)⁺

【0168】

6-(1-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ニコチノニトリル

【化55】



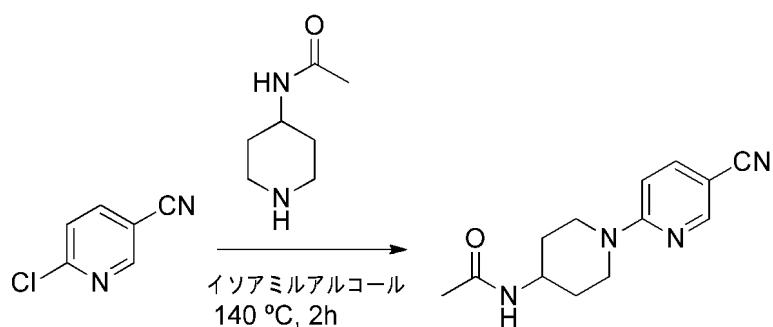
実施例37の工程3に記載の通り、6-(ピペリジン-4-イル)ニコチノニトリル塩酸塩及び3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸からこの化合物を合成した(50mg、収率30%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.84(d, J=2.0Hz, 1H), 8.20-8.19(m, 2H), 7.95-7.92(dd, J=8.2Hz, 2.1Hz, 1H), 7.67-7.59(m, 2H), 7.33(d, J=8.3Hz, 1H), 4.92(m, 1H), 3.91(m, 1H), 3.24(m, 1H), 3.09(m, 1H), 2.97(m, 1H), 2.09(m, 1H), 1.94-1.83(m, 3H). MS(ESI)m/z: C₂₁H₁₆F₃N₅O₂の計算値: 427.13; 実測値: 428.2(M+H)⁺

【0169】

実施例51

N-(1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド

【化56】



6-クロロニコチノニトリル(300mg、2.1mmol)及び4-アセチルアミノピペリジン(610mg、4.33mmol)をイソアミルアルコール(15mL)に入れ、混合物を2時間かけて140℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で溶媒を蒸発させた。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル60~120メッシュ、溶出剤: CHCl₃中5%のMeOH)により粗生成物を精製して、白色の固体としてN-(1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド(300mg、収率57%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.47

10

20

30

40

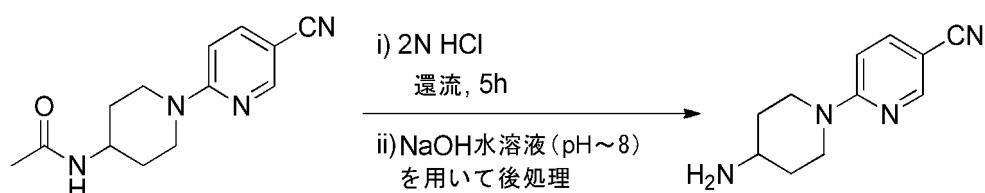
50

(d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.83 - 7.80 (m, 2 H), 6.95 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 4.32 - 4.28 (m, 2 H), 3.89 - 3.80 (m, 1 H), 3.14 - 3.07 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H), 1.78 (s, 3 H), 1.33 - 1.24 (m, 2 H). MS (ESI) m/z: C₁₃H₁₆N₄O の計算値: 244.13; 実測値: 245.2 (M+H)⁺

【0170】

6-(4-アミノピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化57】



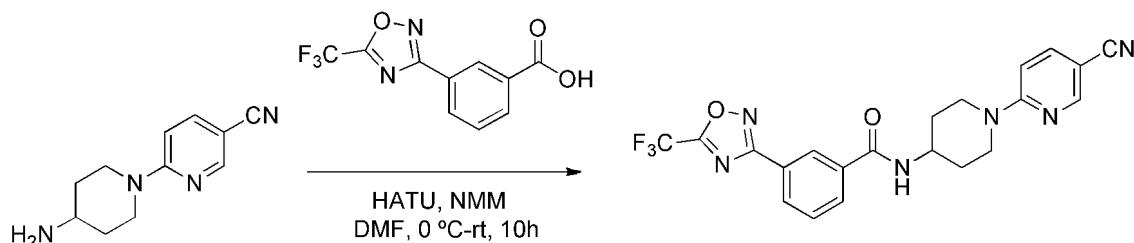
10

N-(1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド (300 mg, 1.22 mmol) に 2 N の HCl (3 mL) を添加し、反応混合物を 5 時間 100 で攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、10% NaOH 溶液を使用して水層の pH を 8~9 に調節した。CH₂Cl₂ で生成物を抽出し、合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、6-(4-アミノピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル (210 mg、粗物質) を得、これを更に精製することなく用いた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.79 - 7.75 (dd, $J = 9.1$ Hz, 2.3 Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.28 - 4.23 (m, 2 H), 3.07 - 2.98 (m, 2 H), 2.87 - 2.78 (m, 1 H), 1.75 - 1.71 (m, 2 H), 1.19 - 1.07 (m, 2 H). MS (ESI) m/z: C₁₁H₁₄N₄ の計算値: 202.12; 実測値: 203.2 (M+H)⁺

【0171】

N-(1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド

【化58】



20

20

30

実施例 37 の工程 3 に記載の通り、6-(4-アミノピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル及び 3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸からこの化合物を合成した (70 mg、収率 41%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (m, 2 H), 8.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.66 - 7.61 (m, 2 H), 6.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 6.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 4.51 - 4.48 (m, 2 H), 4.39 - 4.29 (m, 1 H), 3.20 - 3.13 (m, 2 H), 2.24 - 2.20 (dd, $J = 12.3$ Hz, 2.3 Hz, 2 H), 1.62 - 1.52 (m, 2 H). MS (ESI) m/z: C₂₁H₁₇F₃N₆O₂ の計算値: 442.14; 実測値: 443.2 (M+H)⁺

【0172】

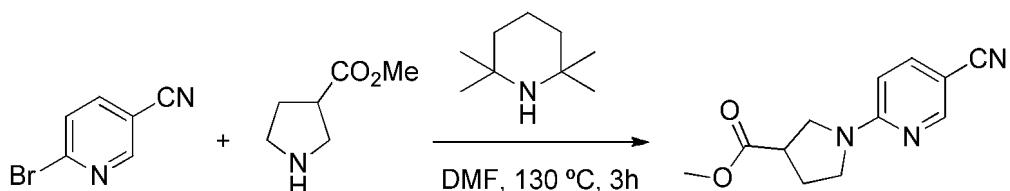
40

50

実施例 5 2

メチル 1 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - カルボキシレート

【化 5 9】

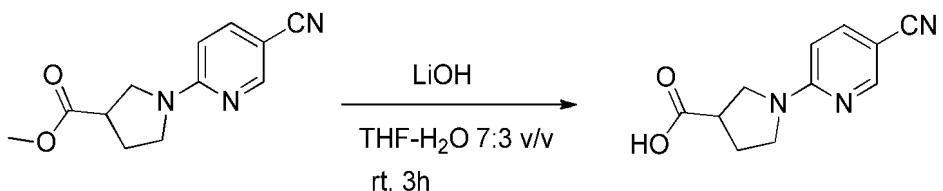


遮蔽管内で、無水 DMF (0.5 mL) にピロリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル (100 mg、0.77 mmol) を溶解させた。反応混合物に 6 - ブロモニコチノニトトリル (140 mg、0.77 mmol) を添加し、次いで、2,2,6,6 - テトラメチルピペラジン (110 mg、0.77 mmol) を添加し、混合物を 3 時間かけて 130 °C に加熱し、室温に冷却し、EtOAc で希釈した。有機層を H_2O 及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 ~ 120 メッシュ、溶出剤：石油エーテル中 15 ~ 18 % の EtOAc) により粗生成物を精製して、メチル 1 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - カルボキシレート (90 mg、収率 70 %) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.59 (dd, J = 8.9 Hz, J = 2.3 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.77 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.37 - 2.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H). MS (ESI) m/z: C₁₂H₁₃N₃O₂ の計算値：231.10；実測値：232.2 (M + H)⁺

【0173】

1 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸

【化 6 0】

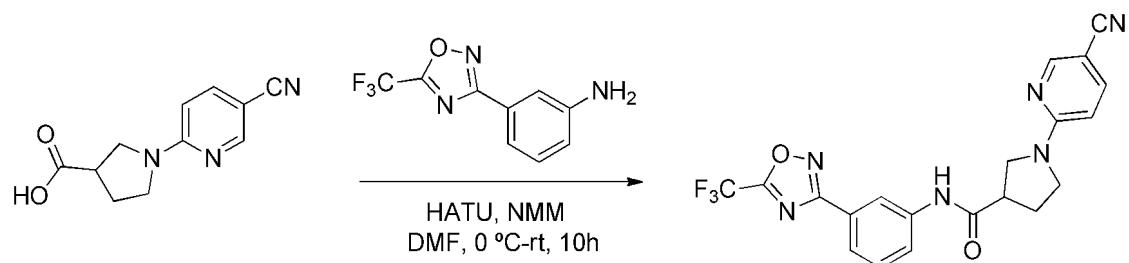


実施例 4 8 の工程 4 に記載の通り、メチル 1 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - カルボキシレートから白色の固体としてこの化合物を合成した (65 mg、収率 78 %)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.70 (dd, J = 8.9 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.76 - 3.75 (m, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 3.29 - 3.26 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 2H). MS (ESI) m/z: C₁₁H₁₂N₃O₂ の計算値：217.09；実測値：218.2 (M + H)⁺

【0174】

1 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド

【化61】



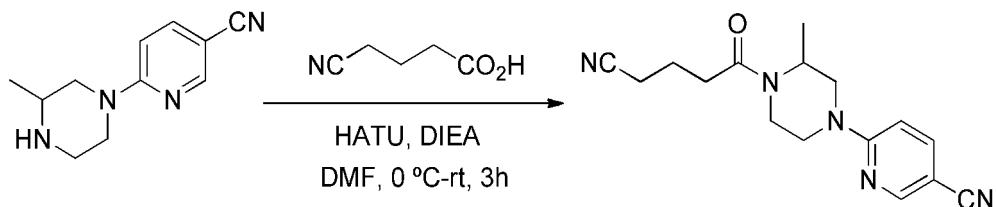
実施例37の工程3に記載の通り、3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アニリン及び1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピロリジン-3-カルボン酸からこの化合物を合成した(65mg、収率58%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 10.46(s, 1H), 8.48-8.47(m, 2H), 7.85-7.81(m, 2H), 7.75(d, J=7.8Hz, 1H), 7.58-7.54(m, 1H), 6.59(d, J=8.9Hz, 1H), 3.77-3.66(m, 3H), 3.52(m, 1H), 3.33(m, 1H), 2.35-2.29(m, 1H), 2.23(m, 1H). MS(ESI)m/z: C₂₀H₁₅F₃N₆O₂の計算値: 428.12; 実測値: 429.0(M+H)⁺

【0175】

実施例53

6-(4-(4-シアノブタノイル)-3-メチルピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化62】

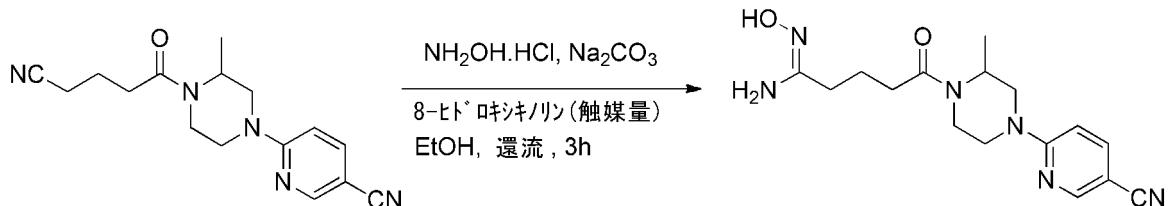


実施例37の工程3に記載の通り、6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル及び4-シアノ酪酸からこの化合物を合成し(900mg、収率85%)、これを更に精製することなく用いた。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 8.41-8.40(dd, J=2.3Hz, 0.5Hz, 1H), 7.67-7.63(dd, J=9.0Hz, 2.2Hz, 1H), 6.61-6.58(d, J=9.0Hz, 1H), 4.46-4.19(m, 4H), 3.54-3.36(m, 2H), 3.16-3.11(m, 2H), 2.59-2.51(m, 3H), 2.06-2.01(m, 2H), 1.26(m, 3H). MS(ESI)m/z: C₁₆H₁₉N₅Oの計算値: 297.16; 実測値: 298.0(M+H)⁺

【0176】

5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-N'-ヒドロキシ-5-オキソヘキサメチド

【化63】



6-(4-(4-シアノブタノイル)-3-メチルピペラジン-1-イル)ニコチノニ

10

20

30

40

50

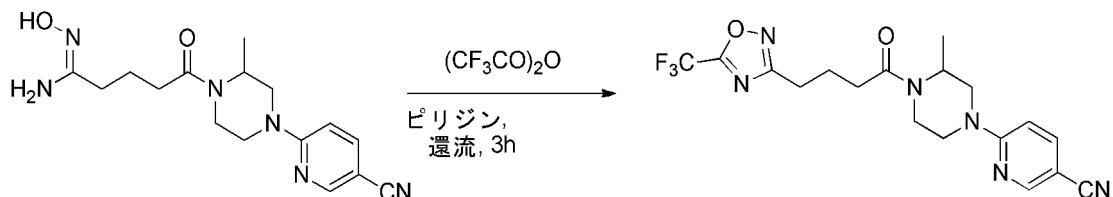
トリル (0.9 g、3.03 mmol) のエタノール (25 mL) 溶液に 8 - ヒドロキシキノリン (14 mg) を添加した。水 (4 mL) 中のヒドロキシリルアミン塩酸塩 (440 mg、6.36 mmol)、次いで水 (3 mL) 中の炭酸ナトリウム (510 mg、4.81 mmol) をこの溶液に添加し、反応混合物を 3 時間加熱還流した。次いで、減圧下でエタノールを除去し、生成物を EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、5 - (4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N' - ヒドロキシ - 5 - オキソペンタノンイミドアミド (400 mg、粗物質) を得、これを更に精製することなく用いた。MS (ESI) m/z : C₁₆H₂₂N₆O₂ の計算値 : 330.18；実測値 : 331.1 (M + H)⁺

10

【0177】

6 - (3 - メチル - 4 - (4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ブタノイル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル

【化64】



20

5 - (4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N' - ヒドロキシ - 5 - オキソペンタノンイミドアミド (400 mg、1.21 mmol) の無水ピリジン (4 mL) 溶液を 0 に冷却し、無水トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を滴下した。反応混合物を室温にゆっくり加温し、3 時間かけて 110 に更に加熱した。減圧下で反応混合物を濃縮し、EtOAc で希釈した。有機層を水及びブラインで洗浄し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 ~ 120 メッシュ、溶出剤 : 石油エーテル中 50 % の EtOAc)、次いで、分取 TLC によって粗生成物を精製して、6 - (3 - メチル - 4 - (4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ブタノイル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル (28 mg、収率 6 %) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 70) 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.09 - 8.06 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.99 - 6.97 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.47 (br s, 1 H), 4.27 - 4.20 (m, 2 H), 4.01 (br s, 1 H), 3.39 - 3.35 (dd, J = 13.4 Hz, 4.0 Hz, 1 H), 3.30 - 3.12 (m, 2 H), 2.55 - 2.53 (m, 2 H), 2.49 - 2.43 (m, 2 H), 1.89 - 1.82 (m, 2 H), 1.15 - 1.13 (m, 3 H)。MS (ESI) m/z : C₁₈H₁₉F₃N₆O₂ の計算値 : 408.15；実測値 : 409.2 (M + H)⁺

30

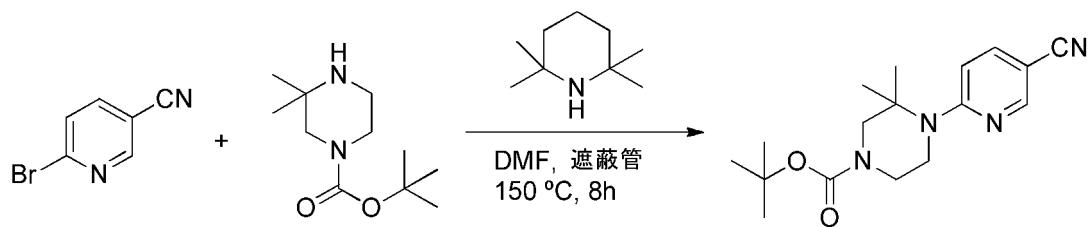
【0178】

実施例 54

tert - ブチル 4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 3,3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート

40

【化 6 5】

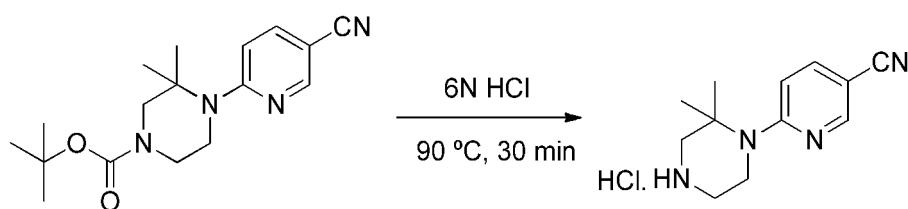


実施例 4 3 の工程 1 に記載の通り、6 - ブロモニコチノニトリル及び *tert* - ブチル 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレートからこの化合物を合成した (0.1 10 2 g、収率 43 %)。¹ H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 9.0 Hz, J = 2.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 4H), 1.52 (s, 6H), 1.49 (s, 9H)。MS (ESI) m/z : C₁₇H₂₄N₄O₂ の計算値 : 316.19；実測値 : 217.2 (M + H - Boc)⁺

【0179】

6 - (2,2 - デミチルピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル塩酸塩

【化 6 6】

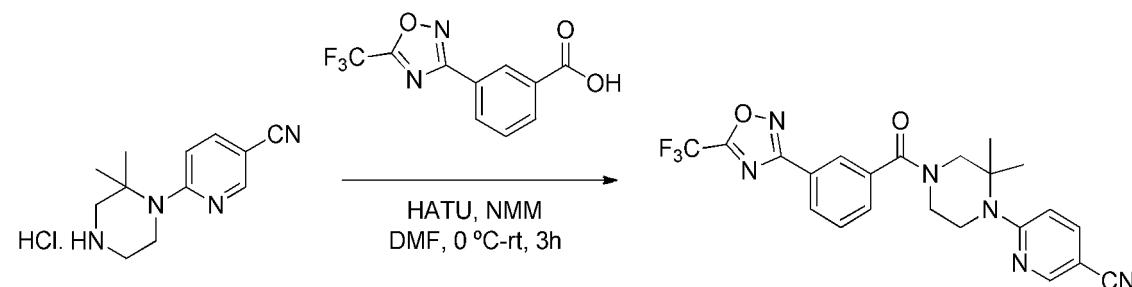


実施例 5 0 の工程 2 に記載の通り、*tert* - ブチル 4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレートからこの化合物を合成した (80 mg、粗物質)。¹ H NMR (300 MHz, D₂O) δ 8.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.0 Hz, J = 2.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.81 - 3.78 (m, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 3.31 - 3.28 (m, 2H), 1.48 (s, 6H)。MS (ESI) m/z : C₁₂H₁₆N₄ の計算値 : 216.14；実測値 : 217.2 (M + H)⁺

【0180】

6 - (2,2 - デミチル - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル

【化 6 7】



実施例 3 7 の工程 3 に記載の通り、6 - (2,2 - デミチルピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル塩酸塩及び 3 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸からこの化合物を合成した (50 mg、収率 33 %)。¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 2H), 7.75 - 7.72 (m, 3H), 6.88 (d, J =

10

20

30

40

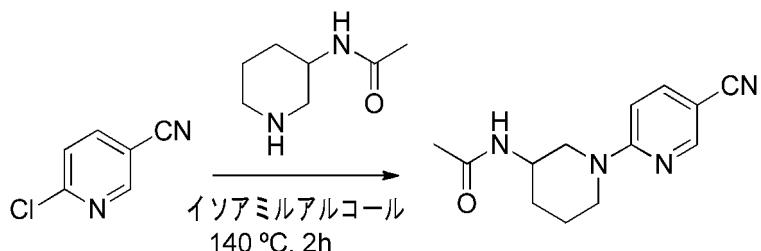
50

9.0 Hz, 1H), 4.05 - 3.85 (m, 4H), 3.67 (m, 2H), 1.67 - 1.47 (m, 6H). MS (ESI) m/z: C₂₂H₁₉F₃N₆O₂ の計算値: 456.15; 実測値: 457.2 (M+H)⁺

【0181】

実施例 55

N - (1 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) アセトアミド
【化68】



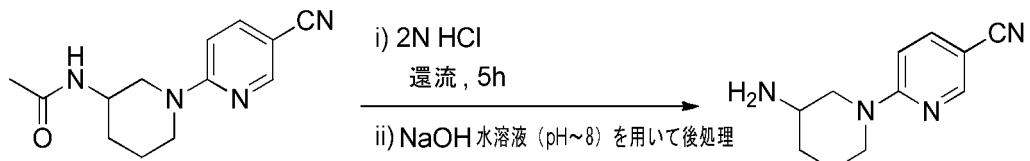
10

実施例 51 の工程 1 に記載の通り、6 - クロロニコチノニトリル及び 3 - アセトアミドピペリジンから白色の固体としてこの化合物を合成した (850 mg、収率 96%)。¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.44 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.82 - 7.79 (dd, J = 9.0 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.20 - 4.14 (dd, J = 12.7 Hz, 3.1 Hz, 1 H), 4.08 - 4.02 (dd, J = 13.2 Hz, 3.9 Hz, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.22 - 3.14 (m, 1 H), 3.01 - 2.93 (dd, J = 12.9 Hz, 9.2 Hz, 1 H), 1.87 - 1.71 (m, 2 H), 1.78 (s, 3 H), 1.53 - 1.41 (m, 2 H). MS (ESI) m/z: C₁₃H₁₆N₄O の計算値: 244.13; 実測値: 245.2 (M+H)⁺

20

【0182】

6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル
【化69】



30

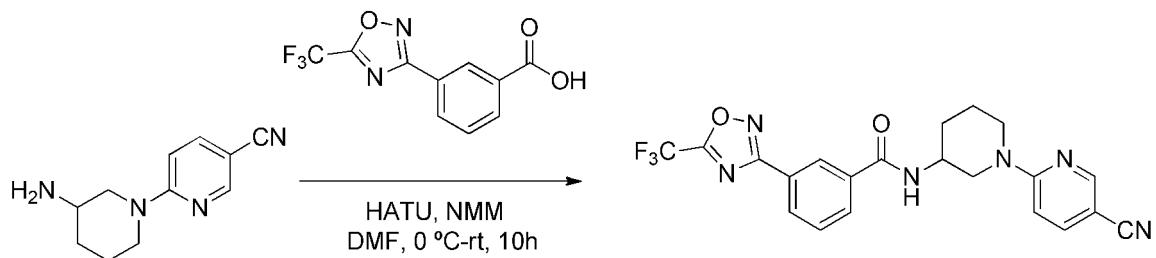
実施例 51 の工程 2 に記載の通り、N - (1 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) アセトアミドからこの化合物を合成し (280 mg、粗物質)、次の工程でそのまま使用した。¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.81 - 7.78 (dd, J = 9.2 Hz, 2.1 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.29 - 4.19 (m, 2 H), 2.99 - 2.92 (m, 1 H), 2.71 - 2.65 (m, 1 H), 2.62 - 2.57 (m, 1 H), 1.88 - 1.84 (m, 1 H), 1.73 - 1.68 (dt, J = 13.3 Hz, 3.3 Hz, 1 H), 1.61 (m, 2 H), 1.42 - 1.33 (m, 1 H), 1.30 - 1.21 (m, 1 H). MS (ESI) m/z: C₁₁H₁₄N₄ の計算値: 202.12; 実測値: 203.2 (M+H)⁺

40

【0183】

N - (1 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンズアミド

【化70】



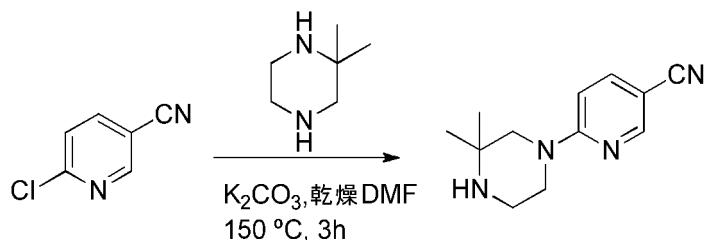
実施例37の工程3に記載の通り、6-(3-アミノピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル及び3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸からこの化合物を合成した(75mg、収率44%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.47(d, J=2.1Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.27(d, J=7.6Hz, 1H), 8.00-7.98(dd, J=7.8Hz, 1.1Hz, 1H), 7.65-7.61(m, 2H), 6.77(d, J=9.2Hz, 1H), 6.63(d, J=6.1Hz, 1H), 4.24-4.21(dt, J=6.7Hz, 3.4Hz, 1H), 4.00-3.98(m, 1H), 3.91-3.80(m, 2H), 3.64-3.58(m, 1H), 2.12-2.05(dd, J=13.0Hz, 8.6Hz, 4.3Hz, 1H), 2.03-1.96(m, 1H), 1.89-1.82(m, 1H), 1.77-1.69(m, 1H). MS(ESI) m/z: C₂₁H₁₇F₃N₆O₂ の計算値: 486.13; 実測値: 487.2(M+H)⁺

【0184】

実施例56

6-(3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化71】



実施例39の工程1に記載の通り、2,2-ジメチルピペラジン及び6-クロロニコチノニトリルからこの化合物を合成した(270mg、収率73%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) 8.38(d, J=1.8Hz, 1H), 7.71(dd, J=9.2Hz, J=2.4Hz, 1H), 6.86(d, J=9.2Hz, 1H), 3.72-3.69(m, 2H), 3.55(s, 2H), 3.00-2.96(m, 2H), 1.17(s, 6H). MS(ESI) m/z: C₁₂H₁₆N₄ の計算値: 216.14; 実測値: 217.2(M+H)⁺

【0185】

6-(3,3-ジメチル-4-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル

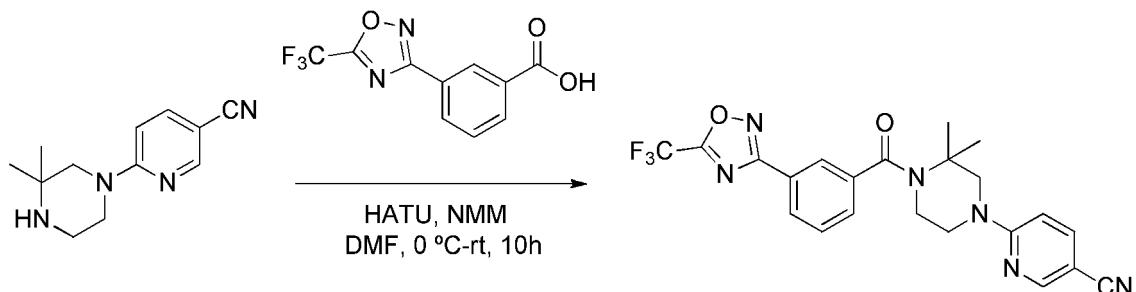
10

20

30

40

【化72】



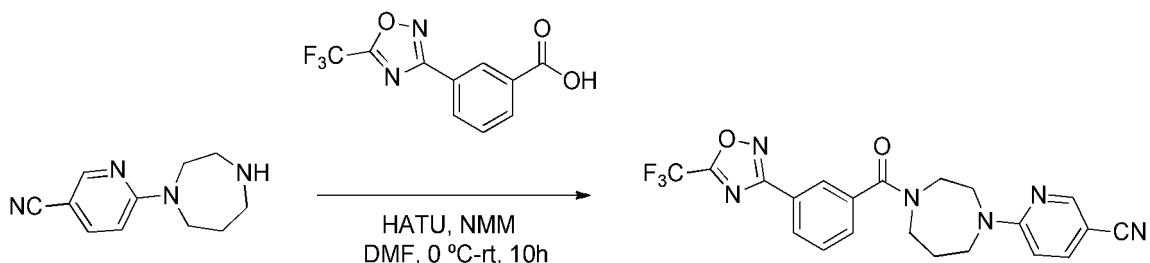
実施例37の工程3に記載の通り、6-(3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル及び3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸からこの化合物を合成した(85mg、収率35%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) 8.43(m, 1H), 8.25-8.23(m, 1H), 8.15(s, 1H), 7.70-7.76(dd, J=9.0Hz, 2.5Hz, 1H), 7.71-7.69(m, 2H), 6.71(d, J=9.0Hz, 1H) 4.05(s, 2H), 3.85(t, J=5.6Hz, 2H), 3.61(t, J=5.6Hz, 2H), 1.65(m, 6H) MS(ESI)m/z: C₂₂H₁₉F₃N₆O₂の計算値: 456.15; 実測値: 457.2(M+H)⁺

【0186】

実施例57

6-(4-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)1,4-ジアゼパン-1-イル)ニコチノニトリル

【化73】



実施例37の工程3に記載の通り、6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ニコチノニトリル及び3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸からこの化合物を合成した(80mg、収率34%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) 8.20-8.18(m, 1H), 8.02(m, 1H), 7.69-7.65(m, 1H), 7.60(t, J=7.7Hz, 1H), 7.55(m, 1H), 7.38(d, J=7.8Hz, 1H), 6.78-6.76(m, 1H), 4.01(m, 1H), 3.93-3.90(m, 2H), 3.83-3.79(m, 2H), 3.75(m, 2H), 3.48-3.46(m, 1H), 2.07-2.02(m, 2H) MS(ESI)m/z: C₂₁H₁₇F₃N₆O₂の計算値: 442.14; 実測値: 443.2(M+H)⁺

【0187】

実施例58

4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸

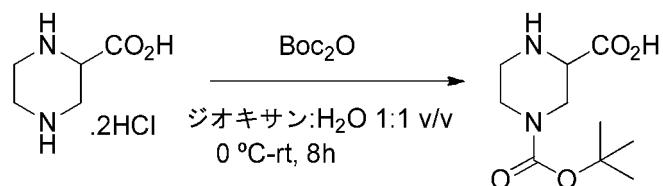
10

20

30

40

【化74】

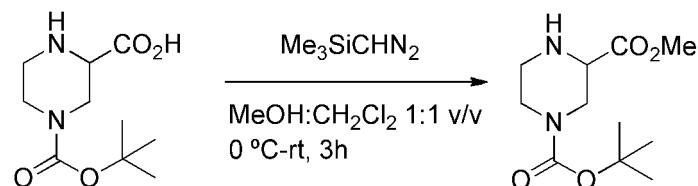


ピペラジン-2-カルボン酸二塩酸塩(2.5 g、12.3 mmol)をジオキサン-
H₂O(50 mL、1:1 v/v)に懸濁させ、重炭酸ナトリウム(1.95 g、18.4 mmol)を添加した。反応混合物を0℃に冷却し、ジ-tert-ブチルジカーボネート(4 g、18.4 mmol)を添加した。反応混合物を室温に加温し、更に8時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、粗反応混合物を水で希釈した。水層をEtOAcで洗浄した。1.5 NのHClを使用して、水層のpHを約4に調節した。有機生成物をn-BuOHで抽出した。減圧下で溶媒を除去し、白色の固体として4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸(2.6 g、粗物質)を得、これを更に精製することなく用いた。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.01-3.97 (m, 2H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 3H), 2.98-2.92 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

【0188】

1-tert-ブチル3-メチルピペラジン-1,3-ジカルボキシレート

【化75】

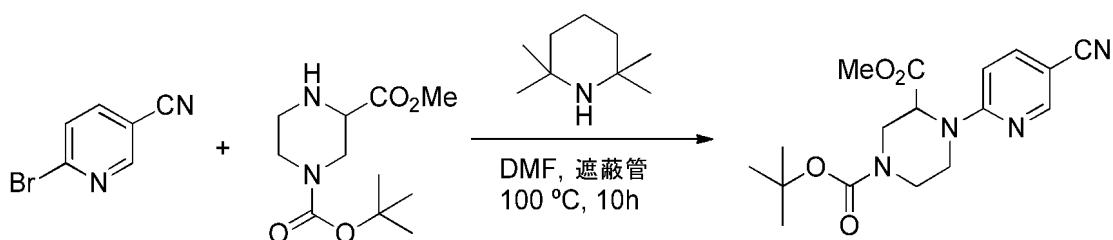


実施例42の工程1に記載の通り、4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸からこの化合物を合成した(450 mg、収率42%)。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 4.02 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.25-3.01 (m, 3H), 2.80-2.75 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

【0189】

1-tert-ブチル3-メチル4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペラジン-1,3-ジカルボキシレート

【化76】



実施例43の工程1に記載の通り、6-ブロモニコチノニトリル及び1-tert-ブチル3-メチルピペラジン-1,3-ジカルボキシレートからこの化合物を合成した(200 mg、収率36%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72-7.69 (dd, J = 9.0 Hz, 2.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.67-4.64 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.81-3.79 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.53-3.48 (m, 1H).

10

20

30

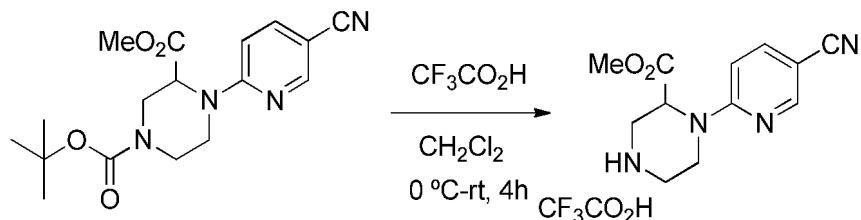
40

50

) , 3.27 - 3.23 (m, 1H) , 3.06 (m, 1H) , 1.47 (s, 9H) .
M S (E S I) m / z : C₁₇H₂₂N₄O₄ の計算値 : 346.16 ; 実測値 : 247.2 (M + H - Boc)⁺

【0190】

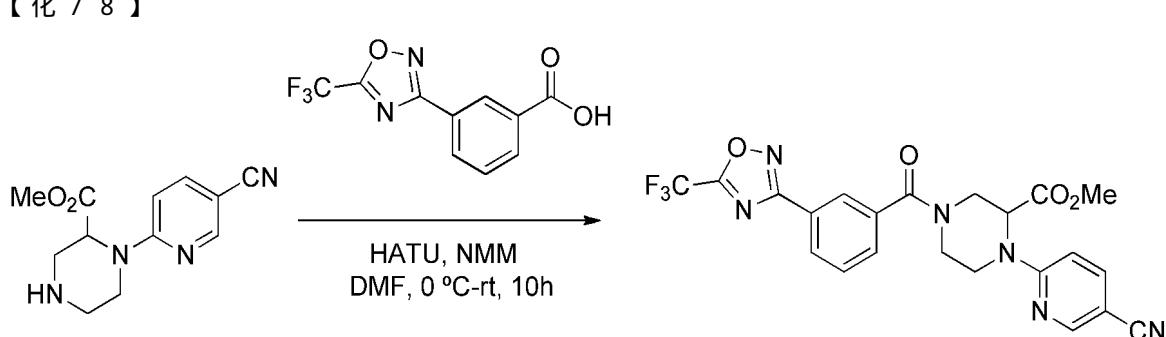
メチル 1 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 2 - カルボキシレート TFA 塩
【化77】



実施例 46 の工程 4 に記載の通り、1 - t e r t - ブチル 3 - メチル 4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 , 3 - ジカルボキシレートからこの化合物を合成した (50 mg、収率 36 %)。これは、次の工程で使用するのに十分な純度であった。¹
H N M R (300 MHz, CDCl₃) 8.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H) , 7.71 - 7.67 (dd, J = 9.0 Hz, 2.2 Hz, 1H) , 6.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H) , 5.38 (m, 1H) , 3.84 - 3.78 (m, 1H) , 3.75 (s, 3H) , 3.70 - 3.66 (m, 1H) , 3.44 - 3.34 (td, J = 12.4 Hz, 3.8 Hz, 1H) , 3.22 - 3.18 (m, 1H) , 3.09 - 3.03 (dd, J = 12.6 Hz, 4.3 Hz, 1H) , 2.95 - 2.85 (m, 1H) . M S (E S I) m / z : C₁₂H₁₄N₄O₂ の計算値 : 246.27 ; 実測値 : 247.2 (M + H)⁺

【0191】

メチル 1 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 4 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 2 - カルボキシレート
【化78】



実施例 37 の工程 3 に記載の通り、メチル 1 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 2 - カルボキシレート TFA 塩及び 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸からこの化合物を合成した (80 mg、収率 82 %)。¹ H N M R (400 MHz, CDCl₃) 8.43 (d, J = 1.0 Hz, 1H) , 8.26 - 8.23 (m, 1H) , 8.18 (s, 1H) , 7.76 - 7.73 (dd, J = 8.9 Hz, 2.1 Hz, 1H) , 7.65 - 7.64 (m, 2H) , 6.73 - 6.71 (m, 1H) , 5.43 (m, 1H) , 4.68 (m, 1H) , 3.94 - 3.90 (m, 2H) , 3.73 - 3.68 (m, 3H) , 3.59 (m, 2H) , 3.28 (m, 1H) . M S (E S I) m / z : C₂₂H₁₇F₃N₆O₄ の計算値 : 486.13 ; 実測値 : 487.2 (M + H)⁺

【0192】

10

20

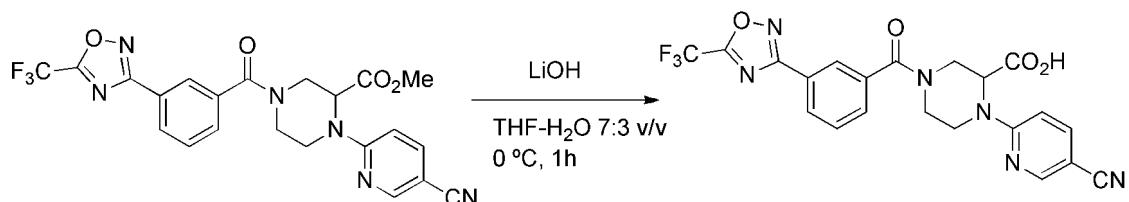
30

40

50

1 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 4 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 2 - カルボン酸

【化79】



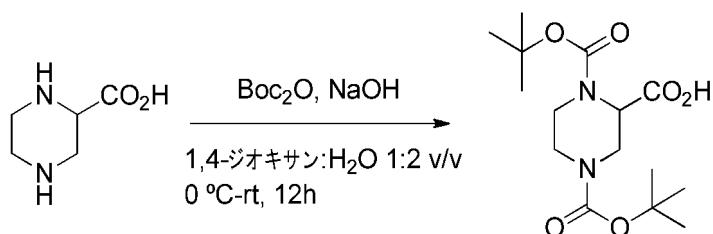
実施例 4 8 の工程 4 に記載の通り、メチル 1 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 4 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 2 - カルボキシレートからこの化合物を合成した (30 mg 、収率 40 %) 。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) 8.40 (m , 1 H) , 8.24 - 8.22 (m , 2 H) , 7.79 - 7.70 (m , 3 H) , 6.80 - 6.78 (m , 1 H) , 5.13 (m , 1 H) , 4.53 - 4.50 (m , 1 H) , 4.36 - 4.26 (m , 2 H) , 3.89 - 3.73 (m , 2 H) , 3.37 (m , 1 H) . MS (ESI) m/z : C₂₁H₁₅F₃N₆O₄ の計算値 : 472.11 ; 実測値 : 473.2 (M + H)⁺

【0193】

実施例 5 9

1 , 4 - ビス (t e r t - プトキシカルボニル) ピペラジン - 2 - カルボン酸

【化80】



水酸化ナトリウム (5.0 g 、 0.125 mmol) のジオキサン - H₂O (150 mL 、 1 : 2 v/v) 溶液にピペラジン - 2 - カルボン酸二塩酸塩 (5.0 g 、 24.6 mmol) を添加した。反応混合物を 0 に冷却し、ジ - t e r t - ブチルジカーボネート (4.5 g 、 6.647 mmol) を添加した。反応混合物を室温に加温し、12時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、粗反応混合物を水で希釈した。水層を EtOAc で洗浄した。1.5 N の HCl を使用して、水層の pH を約 4 に調節した。EtOAc で有機生成物を抽出した。減圧下で溶媒を除去し、白色の固体として 1 , 4 - ビス (t e r t - プトキシカルボニル) ピペラジン - 2 - カルボン酸 (6.8 g 、 収率 84 %) を得、これを次の工程でそのまま使用した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 12.94 (br s , 1 H) , 4.47 - 4.28 (m , 2 H) , 3.84 (m , 1 H) , 3.69 - 3.65 (m , 1 H) , 3.11 - 2.96 (m , 2 H) , 2.81 (m , 1 H) , 1.38 (s , 18 H) .

【0194】

t e r t - ブチル 3 - カルバモイルピペラジン - 1 - カルボキシレート

10

20

30

40

【化 8 1】

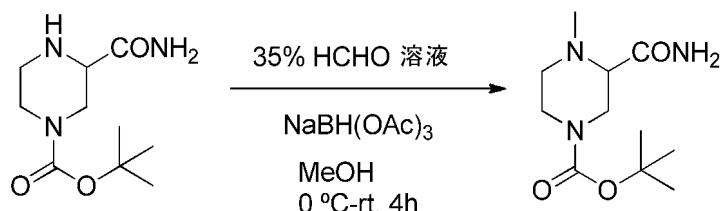


1, 4 - ビス (t e r t - プトキシカルボニル) ピペラジン - 2 - カルボン酸 (1 . 0 g、3 . 0 3 m m o l) を T H F (5 m L) に懸濁させ、ピリジン (0 . 3 6 m L) 、D M F (0 . 1 m L) を添加し、次いで、塩化チオニル (0 . 2 3 m L 、3 . 0 3 m m o l) を添加した。反応混合物を 4 時間 4 0 °C で攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。粗生成物を C H 2 C l 2 に溶解させ、遮蔽管に移した。化合物にアンモニアのジオキサン (1 0 m L) 飽和溶液を添加し、得られた反応混合物を 2 時間 4 0 °C で攪拌し、次いで、1 2 時間室温で攪拌した。減圧下で反応混合物を濃縮し、1 . 5 N の H C l に残渣を溶解させた。水層をジエチルエーテルで洗浄し、次いで、1 N の水酸化ナトリウム溶液で塩基性化した。有機生成物を C H 2 C l 2 で抽出した。合わせた抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、 t e r t - プチル 3 - カルバモイルピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 4 0 m g 、収率 4 9 %) を得、これを更に精製することなく用いた。
¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l 3) 6 . 7 0 (b r s , 1 H) , 5 . 5 1 (b r s , 1 H) , 4 . 0 6 - 4 . 0 3 (m , 1 H) , 3 . 7 7 (m , 1 H) , 3 . 3 7 - 3 . 3 3 (m , 1 H) , 3 . 1 1 - 2 . 9 5 (m , 3 H) , 2 . 8 1 - 2 . 7 6 (m , 1 H) , 1 . 4 7 (s , 9 H) .

【0195】

t e r t - プチル 3 - カルバモイル - 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化 8 2】

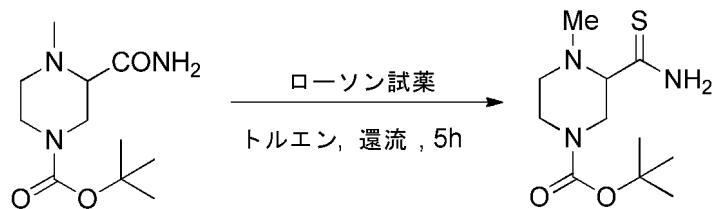


tert - プチル 3 - カルバモイルピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 4 0 m g 、1 . 4 8 m m o l) をメタノール (1 0 m L) に溶解させ、0 °C に冷却した。反応混合物に、3 5 % ホルマリン溶液 (1 8 5 m g) を添加し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 9 5 g 、4 . 4 8 m m o l) を添加した。反応混合物を室温に加温し、更に 4 時間攪拌した。1 0 % N a H C O 3 溶液で前記反応混合物をクエンチした。前記反応混合物を E t O A c で希釈し、有機層を分液漏斗で分離させた。有機層を無水 N a 2 S O 4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、 t e r t - プチル 3 - カルバモイル - 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 1 0 m g 、収率 8 6 %) を得た。
¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l 3) 6 . 5 1 (b r s , 1 H) , 5 . 4 7 (b r s , 1 H) , 4 . 2 1 - 4 . 1 5 (m , 1 H) , 4 . 0 3 - 3 . 9 7 (m , 1 H) , 2 . 9 3 - 2 . 8 1 (m , 3 H) , 2 . 6 4 - 2 . 5 9 (d d , J = 1 0 . 6 H z , 3 . 8 H z , 1 H) , 2 . 3 1 (s , 3 H) , 2 . 2 4 - 2 . 1 9 (t d , J = 1 1 . 7 H z , 3 . 3 H z , 1 H) , 1 . 4 6 (s , 9 H) . M S (E S I) m / z : C 1 1 H 2 1 N 3 O 3 の計算値 : 2 4 3 . 1 6 ; 実測値 : 2 4 4 . 3 (M + H) +

【0196】

t e r t - プチル 3 - カルバモチオイル - 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化83】



tert - プチル 3 - カルバモイル - 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (400 mg, 1.64 mmol) をトルエン (20 mL) に溶解させ、Lawesson 試薬 (332 mg, 0.82 mmol) を添加した。反応混合物を5時間加熱還流した。減圧下で溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60~120 メッシュ、溶出剤: CHCl_3 中 10~15% の MeOH) により粗生成物を精製して、淡黄色の液体として tert - プチル 3 - カルバモチオイル - 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (0.17 g、収率 40%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (br s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.18 - 3.13 (dd, $J = 10.2\text{ Hz}$, 4.1 Hz, 1H), 2.89 - 2.82 (m, 2H), 2.52 - 2.47 (dd, $J = 11.5\text{ Hz}$, 3.4 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). MS (ESI) m/z: $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ の計算値: 259.14；実測値: 260.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

10

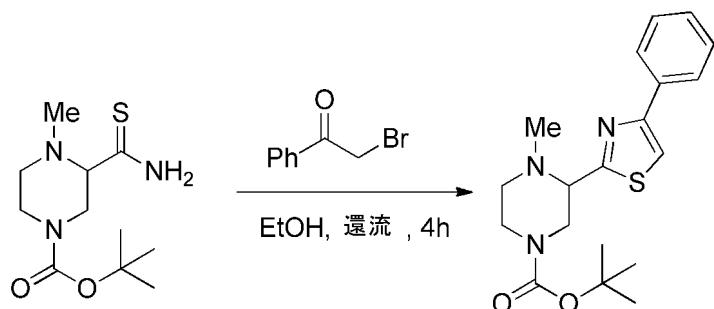
20

30

【0197】

tert - プチル 4 - メチル - 3 - (4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化84】



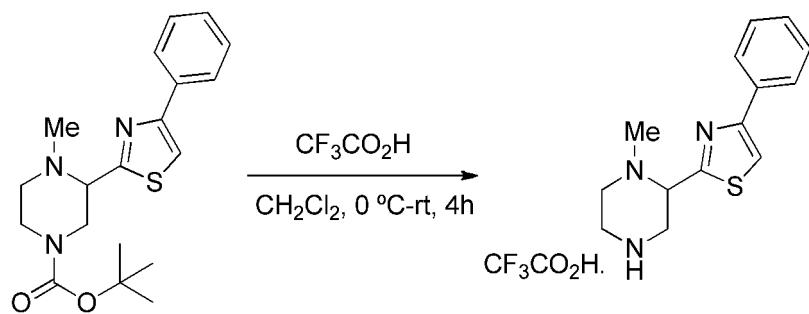
EtOH (15 mL) 中の 2 - プロモアセトフェノン (130 mg, 0.65 mmol) 及び tert - プチル 3 - カルバモチオイル - 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (170 mg, 0.65 mmol) の混合物を4時間かけて 70 $^{\circ}\text{C}$ に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で溶媒を蒸発させた。残渣を水で希釈し、有機生成物を EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を H_2O 及びブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60~120 メッシュ、溶出剤: 石油エーテル中 20~25% の EtOAc) により粗生成物を精製して、tert - プチル 4 - メチル - 3 - (4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (150 mg、収率 64%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92 - 7.90 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 3.67 - 3.64 (m, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.97 - 2.93 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). MS (ESI) m/z: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ の計算値: 359.17；実測値: 360.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

40

【0198】

2 - (1 - メチルピペラジン - 2 - イル) - 4 - フェニルチアゾール

【化 8 5】



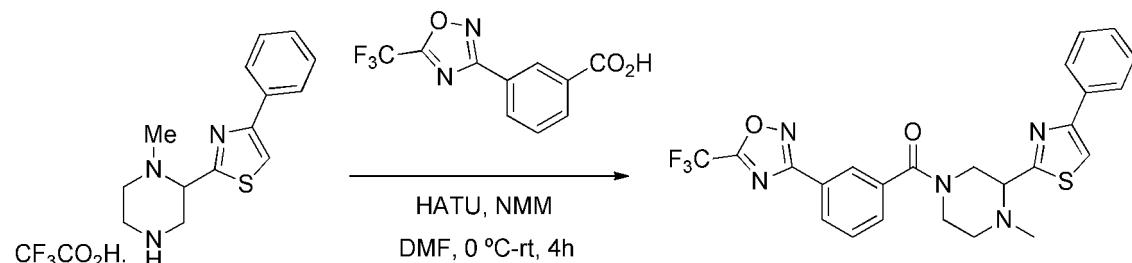
10

実施例 4 6 の工程 4 に記載の通り、tert - プチル 4 - メチル - 3 - (4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートからトリフルオロ酢酸塩としてこの化合物を合成し (50 mg 、粗物質) 、これを次の工程でそのまま使用した。MS (ESI) m / z : C₁₄H₁₇N₃S の計算値 : 259.11 ；実測値 : 260.2 (M + H)⁺

【0199】

(4 - メチル - 3 - (4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン

【化 8 6】



20

実施例 3 7 の工程 3 に記載の通り、2 - (1 - メチルピペラジン - 2 - イル) - 4 - フェニルチアゾール及び 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸から無色の粘稠な液体としてこの化合物を合成した (30 mg 、収率 32 %) 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 - 8.16 (m , 2 H) , 7.93 - 7.79 (m , 2 H) , 7.64 - 7.62 (m , 2 H) , 7.48 - 7.32 (m , 4 H) , 4.78 - 4.53 (m , 1 H) , 3.85 - 3.69 (m , 2 H) , 3.49 - 3.30 (m , 2 H) , 3.17 - 2.98 (m , 1 H) , 2.53 - 2.40 (m , 1 H) , 2.32 (s , 3 H) 。MS (ESI) m / z : C₂₄H₂₀F₃N₅O₂S の計算値 : 499.12 ；実測値 : 500.2 (M + H)⁺

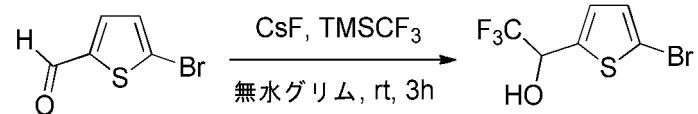
30

【0200】

実施例 6 0

1 - (5 - プロモチオフェン - 2 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール

【化 8 7】



40

5 - プロモチオフェン - 2 - カルボキサルデヒド (5.0 g 、 26.17 mmol) の無水 1 , 2 - ジメトキシエタン (20 mL) 溶液に CsF (400 mg 、 2.6 mmol) を添加し、次いで、 0 のトリフルオロメチルトリメチルシラン (4.6 mL 、 31.4 mmol) を滴下した。反応混合物を 3 時間室温で攪拌し、 1.5 N の HCl でクエンチし、更に 30 分間攪拌した。粗生成物を CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた抽出物を無

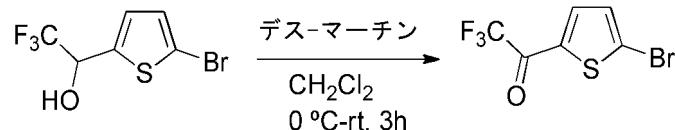
50

水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカ 60 ~ 120 メッシュ、溶出剤：石油エーテル中 5 ~ 10 % の EtOAc ）により粗生成物を精製して、1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノール（4 g、収率 59 %）を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.01 (m, 1 H), 6.95 (m, 1 H), 5.23 - 5.18 (q, J = 5.9 Hz, 1 H), 3.07 (br s, 1 H). MS (ESI) m/z : $\text{C}_6\text{H}_4\text{BrF}_3\text{O}$ S の計算値：261.91；実測値：260.7 (M - 1) -

【0201】

1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノン

【化88】

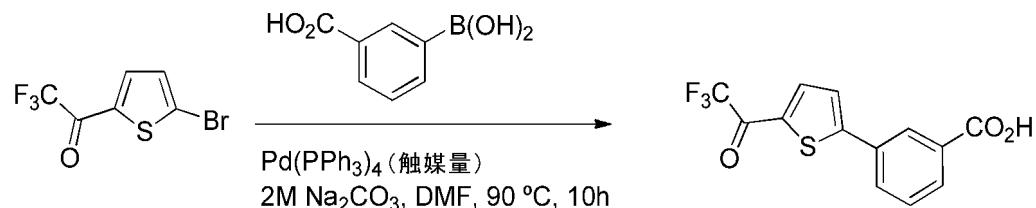


1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノール（2 g、7.66 mmol）を無水 CH_2Cl_2 (20 mL) に溶解させ、10分間アルゴンガスでバージした。デス-マーチンペルヨージナン（3.56 g、8.4 mmol）を0の反応混合物に添加した。前記反応混合物を室温に加温し、更に3時間攪拌した。次いで、前記反応混合物を飽和 NaHCO_3 溶液でクエンチし、有機生成物を EtOAc で抽出した。減圧下で溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60 ~ 120 メッシュ、溶出剤：石油エーテル中 10 % の EtOAc ）により粗生成物を精製して、1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノン（0.8 g、収率 42 %）を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.72 - 7.71 (m, 1 H), 7.24 - 7.23 (d, J = 4.3 Hz, 1 H) .

【0202】

3-(5-(2,2,2-トリフルオロエタノン)-2-イル)チオフェン-2-イル安息香酸

【化89】



1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノン（0.8 g、3.09 mmol）及び 3-カルボキシフェニルボロン酸（0.5 g、3.01 mmol）を DMF (10 mL) に溶解させ、10分間アルゴンで溶液をバージした。反応混合物に 2 M の Na_2CO_3 (0.65 g、6.17 mmol) 水溶液及び触媒の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (178 mg、0.15 mmol) を添加し、10分間かけて 90 °C に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、1.5 N の HCl で pH を約 6 に酸性化した。粗生成物を EtOAc で抽出した。合わせて抽出物を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテルと共に粉碎して、3-(5-(2,2,2-トリフルオロエタノン)-2-イル)チオフェン-2-イル安息香酸（700 mg、収率 79 %）を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 13.35 (br s, 1 H), 8.31 - 8.30 (m, 1 H), 8.16 - 8.11 (m, 2 H), 8.04 - 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.93 - 7.92 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 7.67 - 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1 H) . MS (ESI) m/z : $\text{C}_13\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$ の計算値：300.01；実測値：299.0 (M - 1) -

【0203】

10

20

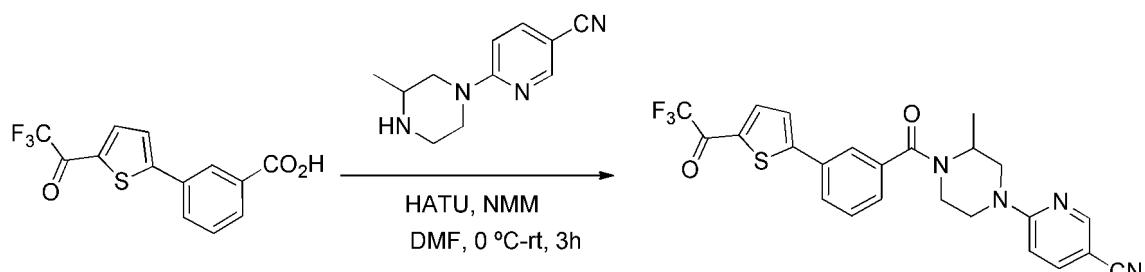
30

40

50

6 - (3 - メチル - 4 - (3 - (5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) チオフェン - 2 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル

【化90】



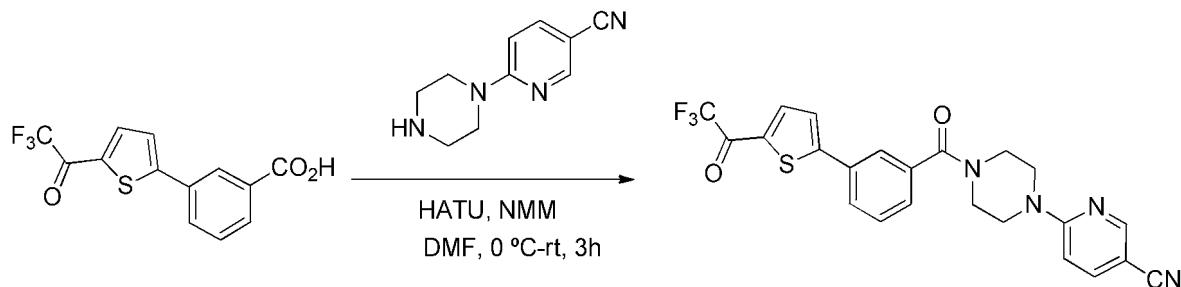
実施例37の工程3に記載の通り、6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル及び3-(5-(2,2,2-トリフルオロアセチル)チオフェン-2-イル)安息香酸からこの化合物を合成した(95mg、収率39%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) 8.42(d, J=1.9Hz, 1H), 7.97-7.96(m, 1H), 7.80-7.77(d, J=7.8Hz, 1.4Hz, 1H), 7.75-7.74(t, J=1.5Hz, 1H), 7.68-7.65(dd, J=9.1Hz, 2.4Hz, 1H), 7.58-7.54(t, J=7.6Hz, 1H), 7.48-7.45(m, 2H), 6.64-6.62(d, J=9.1Hz, 1H), 4.40-4.23(m, 4H), 3.42-3.37(m, 2H), 3.16-3.09(m, 1H), 1.33-1.31(m, 3H)。MS(ESI)m/z: C₂₄H₁₉F₃N₄O₂Sの計算値: 484.12; 実測値: 529.7(M+HCOOH)。
20

【0204】

実施例61

6 - (4 - (3 - (5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) チオフェン - 2 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル

【化91】



実施例37の工程3に記載の通り、6-(ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル及び3-(5-(2,2,2-トリフルオロアセチル)チオフェン-2-イル)安息香酸からこの化合物を合成した(60mg、収率32%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.52(d, J=2.1Hz, 1H), 8.19-8.17(dd, J=4.0Hz, J=1.5Hz, 1H), 8.00-7.89(m, 4H), 7.64-7.61(m, 1H), 7.57-7.55(m, 1H), 6.96-6.94(t, J=9.2Hz, 1H), 3.82-3.74(m, 6H), 3.47(m, 2H)。MS(ESI)m/z: C₂₃H₁₇F₃N₄O₂Sの計算値: 470.10; 実測値: 515.6(M+HCOOH)。
40

【0205】

実施例62

4,4-ジメチル-5-オキソペンタンニトリル

【化92】

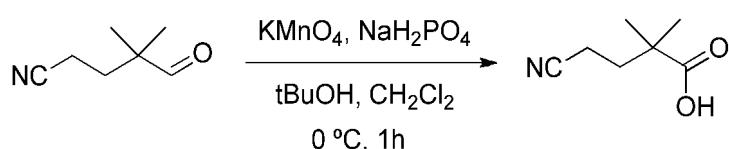


イソブチルアルデヒド（12.7 mL、138.6 mmol）、触媒量のヒドロキノン（50 mg）及びアクリロニトリル（9.2 g、173.4 mmol）を1,4-ジオキサン（50 mL）に溶解させ、5% NaOH溶液（9.2 mL）を添加した。反応物を2.5時間65度で加熱し、次いで、16時間室温で攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、有機生成物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた抽出物をH₂O及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル60~120メッシュ、溶出剤：石油エーテル中15~20%のEtOAc）により粗生成物を精製して、4,4-ジメチル-5-オキソヘキサニトリル（11.0 g、収率63%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (s, 1H), 2.34-2.30 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.14 (s, 6H)

【0206】

4-シアノ-2,2-ジメチルブタン酸

【化93】

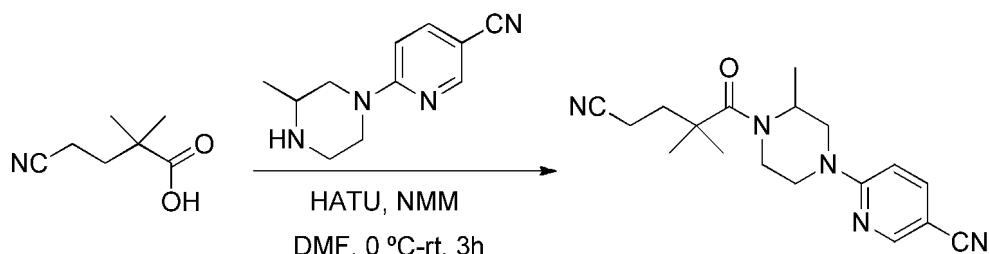


4,4-ジメチル-5-オキソヘキサニトリル（1.0 g、7.98 mmol）のt-BuOH（2 mL）溶液を0度に冷却し、5% NaH₂PO₄水溶液（11 mL）を滴下した。1MのKMnO₄溶液（16 mL）を0度の反応混合物に滴下し、次いで、数滴のCH₂Cl₂（0.5 mL）を滴下した。反応混合物を1時間0度で攪拌し、亜硫酸ナトリウムでクエンチした。次いで、1.5NのHClを添加して、溶液のpHを約3に調節した。有機生成物をEtOAcで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下で溶媒を除去して、4-シアノ-2,2-ジメチルブタン酸（0.9 g、粗物質）を得、これを更に精製することなく用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.55 (br s, 1H), 2.43-2.37 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.28-1.27 (m, 6H)。

【0207】

6-(4-(4-シアノ-2,2-ジメチルブタノイル)-3-メチルピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化94】



実施例37の工程3に記載の通り、6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル及び4-シアノ-2,2-ジメチルブタン酸から黄色の粘稠な液体としてこの化合物を合成した（400 mg、収率17%）。¹H NMR (300 MHz, MeOD)

10

20

30

40

50

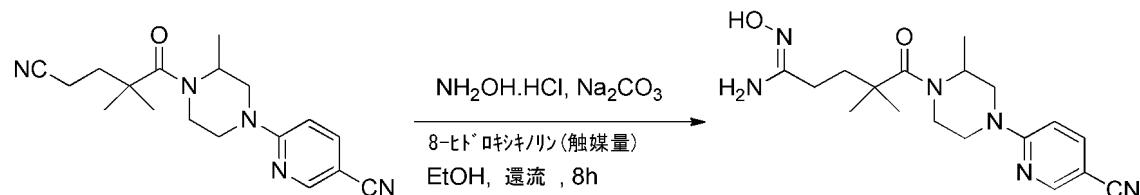
8.40 - 8.39 (dd, $J = 2.2$ Hz, 0.7 Hz, 1 H), 7.76 - 7.72 (dd, $J = 9.1$ Hz, 2.3 Hz, 1 H), 6.86 - 6.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.69 - 4.65 (m, 1 H), 4.32 - 4.22 (m, 3 H), 3.41 - 3.35 (m, 2 H), 3.20 - 3.14 (m, 1 H), 2.50 - 2.45 (m, 2 H), 2.04 - 1.95 (m, 2 H), 1.33 (s, 6 H), 1.20 - 1.18 (m, 3 H). MS (ESI) m/z: C₁₈H₂₃N₅O の計算値: 325.19; 実測値: 326.1 (M+H)⁺

【0208】

5 - (4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N' - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソペンタンイミドアミド

10

【化95】



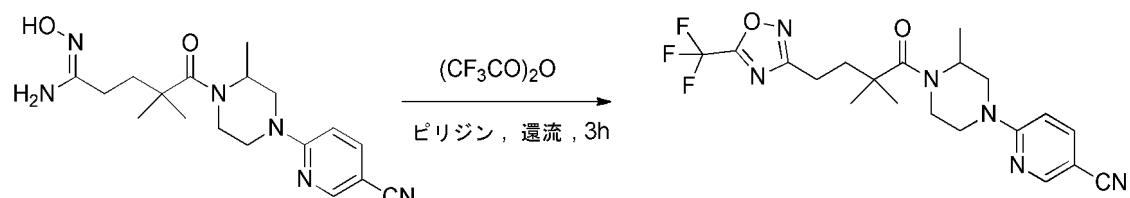
実施例 1 の工程 4 に記載の通り、6 - (4 - (4 - シアノ - 2 , 2 - ジメチルブタノイル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリルからこの化合物を合成し (400 mg、粗物質)、これを更に精製することなく用いた。MS (ESI) m/z: C₁₈H₂₆N₆O₂ の計算値: 358.21; 実測値: 359.3 (M+H)⁺

20

【0209】

6 - (4 - (2 , 2 - ジメチル - 4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ブタノイル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル

【化96】



30

実施例 1 の工程 5 に記載の通り、5 - (4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N' - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソペンタンイミドアミドからこの化合物を合成した (25 mg、収率 5 %)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.81 (m, 1 H), 8.18 - 8.15 (dd, $J = 9.2$ Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.97 - 6.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.73 - 4.70 (m, 1 H), 4.36 - 4.26 (m, 3 H), 3.50 - 3.38 (m, 2 H), 3.17 - 3.14 (m, 1 H), 2.52 - 2.48 (m, 2 H), 2.11 - 1.95 (m, 2 H), 1.36 (m, 6 H), 1.25 (m, 3 H)。MS (ESI) m/z: C₂₀H₂₃F₃N₆O₂ の計算値: 436.18; 実測値: 437.2 (M+H)⁺

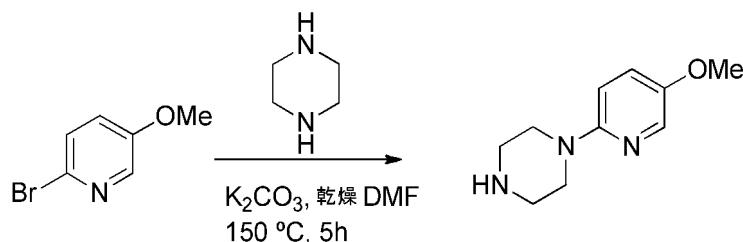
40

【0210】

実施例 6 3

1 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペラジン

【化97】

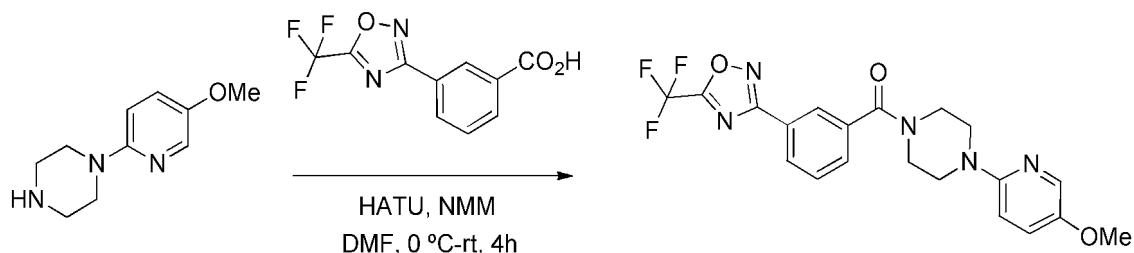


実施例39の工程1に記載の通り、ピペラジン及び2-ブロモ-5-メトキシピリジンから淡黄色の液体としてこの化合物を合成した(130mg、収率25%)。¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 7.87-7.86(d, J = 2.9Hz, 1H), 7.27-7.23(dd, J = 9.1Hz, 3.2Hz, 1H), 6.80-6.77(d, J = 9.2Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 3.32-3.28(m, 4H), 2.86-2.83(m, 4H). MS (ESI) m/z: C₁₀H₁₅N₃Oの計算値: 193.12; 実測値: 193.9 (M+H)⁺

【0211】

(4-(5-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン

【化98】



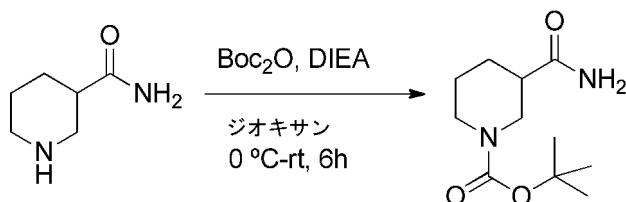
実施例37の工程3に記載の通り、1-(5-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン及び3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸からこの化合物を合成した(60mg、収率36%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) 8.28-8.25(m, 1H), 8.21-8.20(m, 1H), 7.87-7.86(m, 1H), 7.74-7.72(m, 2H), 7.32-7.29(dd, J = 9.2Hz, 3.1Hz, 1H), 6.89-6.86(d, J = 9.3Hz, 1H), 3.93(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.62(m, 2H), 3.55(m, 2H), 3.43(m, 2H). MS (ESI) m/z: C₂₀H₁₈F₃N₅O₃の計算値: 433.14; 実測値: 434.0 (M+H)⁺

【0212】

実施例64

tert-ブチル3-カルバモイルピペリジン-1-カルボキシレート

【化99】



例えば実施例59の工程1に記載の通り、ニペコタミドからこの化合物を合成し(3.56g、粗物質)、これを更に精製することなく用いた。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 6.27-6.55(m, 2H), 3.86-3.57(m, 2H), 3.31-3.20(m, 2H), 2.37(m, 1H), 1.88(m, 2H), 1

10

20

30

40

50

. 4 6 (s , 9 H) .

【0213】

tert-ブチル3-カルバモチオイルピペリジン-1-カルボキシレート

【化100】



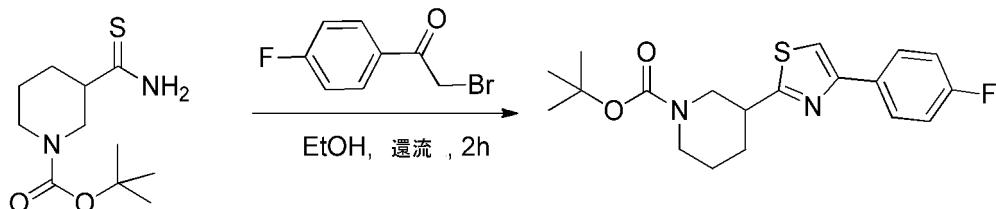
10

例えば実施例59の工程4に記載の通り、3-カルバモイルピペリジン-1-カルボキシレートからこの化合物を合成した(890mg、収率33%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 3.94-3.87(m, 1H), 3.76(m, 1H), 3.36-3.30(m, 1H), 3.06(m, 1H), 2.73-2.67(m, 1H), 2.14(m, 1H), 1.98-1.95(m, 1H), 1.66-1.65(m, 1H), 1.53-1.52(m, 1H), 1.46(s, 9H)。MS(ESI)m/z: C₁₁H₂₀N₂O₂Sの計算値: 244.12; 実測値: 243.1(M-H)⁺

【0214】

tert-ブチル3-(4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化101】



20

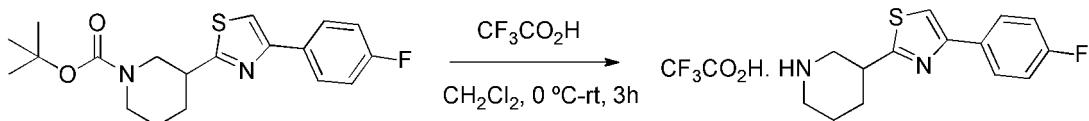
実施例59の工程5に記載の通り、2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)エタノン及びtert-ブチル3-カルバモチオイルピペリジン-1-カルボキシレートからこの化合物を合成した(95mg、収率9%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.90-7.87(dd, J=8.8Hz, 5.3Hz, 2H), 7.31(s, 1H), 7.13-7.09(t, J=8.8Hz, 2H), 4.05-4.02(m, 1H), 3.24-3.18(m, 2H), 2.96-2.89(m, 1H), 2.30-2.25(m, 2H), 1.85-1.80(m, 2H), 1.64(m, 1H), 1.49(s, 9H)。MS(ESI)m/z: C₁₉H₂₃FN₂O₂Sの計算値: 362.15; 実測値: 363.2(M+H)⁺

30

【0215】

4-(4-フルオロフェニル)-2-(ピペリジン-3-イル)チアゾールTFA塩

【化102】



40

例えば実施例46の工程4に記載の通り、tert-ブチル3-(4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートからトリフルオロ酢酸塩としてこの化合物を合成し(80mg、粗物質)、これを更に精製することなく用いた。MS(ESI)m/z: C₁₄H₁₅FN₂Sの計算値: 262.09; 実測値: 263.0(M+H)⁺

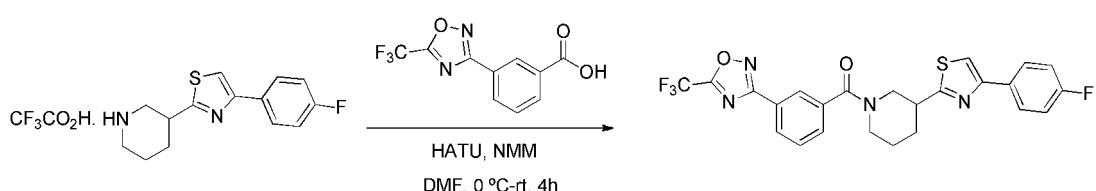
50

【0216】

(3-(4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)

(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン

【化103】



10

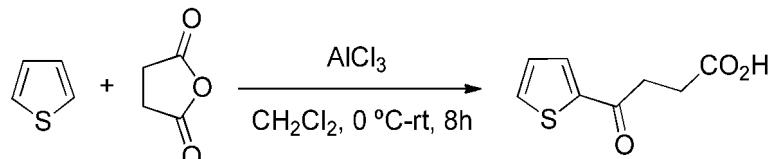
実施例37の工程3に記載の通り、4-(4-フルオロフェニル)-2-(ピペリジン-3-イル)チアゾールTFA塩及び3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸からこの化合物を合成した(41mg、収率28%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) 8.20-8.18(m, 1H), 8.09(m, 1H), 7.85(m, 2H), 7.66-7.65(d, J=4.3Hz, 2H), 7.59(m, 1H), 7.10-7.05(t, J=8.4Hz, 2H), 3.91(m, 1H), 3.65(m, 1H), 3.49-3.39(m, 2H), 2.36-2.31(m, 1H), 2.12-2.03(m, 3H), 1.77-1.74(m, 1H)。MS(ESI)m/z: C₂₄H₁₈F₄N₄O₂Sの計算値: 502.11; 実測値: 503.1(M+H)⁺

【0217】

実施例65

4-オキソ-4-(チオフェン-2-イル)ブタン酸

【化104】



30

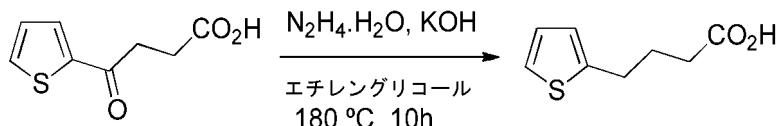
無水コハク酸(11.9g、0.12mol)の無水CH₂Cl₂(50ml)溶液に無水塩化アルミニウム(15.8g、0.12mol)を添加し、反応混合物を0℃に冷却した。次いで、同じ温度を維持しながら、チオフェン(10.0g、0.12mol)のCH₂Cl₂(50ml)溶液を滴下した。前記混合物を室温に加温し、8時間攪拌した。次いで、混合物を0℃に冷却し、6NのHClを使用して、pHを約3に調節した。有機生成物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせて抽出物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカ60~120メッシュ、溶出剤: CH₂Cl₂中5~10%のMeOH)により粗生成物を精製して、4-オキソ-4-(チオフェン-2-イル)ブタン酸(8.3g、収率38%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 12.18(s, 1H), 8.00-7.98(m, 2H), 7.26-7.23(m, 1H), 3.21-3.18(m, 2H), 2.58-2.55(m, 2H)。MS(ESI)m/z: C₈H₈O₃の計算値: 184.02; 実測値: 184.9(M+H)⁺

【0218】

4-(チオフェン-2-イル)ブタン酸

40

【化105】

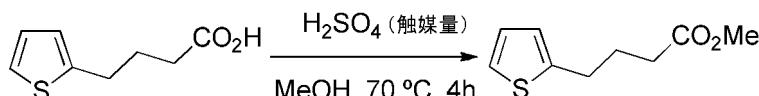


ヒドラジン水和物 (99%) (2.2 Ml, 45.9 mmol) 及び KOH ベレット (2.37 g, 42.4 mmol) を 4 - オキソ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ブタン酸 (2.3 g, 12.48 mmol) のエチレングリコール (30 Ml) 溶液に添加し、反応混合物を 10 時間かけて 180 に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈した。水層をジエチルエーテルで洗浄し、6 N の HCl で酸性化し、次いで、ジエチルエーテルで抽出した。次いで、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ 60 ~ 120 メッシュ、溶出剤: CH₂Cl₂ 中 2% の MeOH) により粗生成物を精製して、4 - (チオフェン - 2 - イル) ブタン酸 (1.8 g、収率 85%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.06 (s, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 6.84 - 6.82 (m, 1H), 2.82 - 2.77 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.27 - 2.22 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: C₈H₁₀O₂ の計算値: 170.04；実測値: 170.8 (M + H)⁺

【0219】

メチル 4 - (チオフェン - 2 - イル) ブタノエート

【化106】

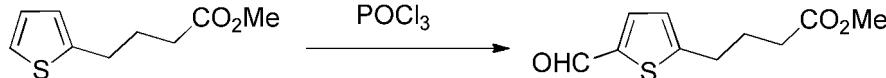


触媒量の濃 H₂SO₄ (1 Ml) を、0 の 4 - (チオフェン - 2 - イル) ブタン酸 (1.2 g, 7.05 mmol) の無水 MeOH (30 Ml) 溶液に添加した。得られた反応混合物を 4 時間かけて 70 に加熱し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。次いで、混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ 60 ~ 120 メッシュ、溶出剤: 石油エーテル中 5 ~ 10% の EtOAc) により粗生成物を精製して、メチル 4 - (チオフェン - 2 - イル) ブタノエート (1.1 g、収率 89%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.14 - 7.12 (m, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 6.81 - 6.80 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.91 - 2.86 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.41 - 2.36 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 2H)。

【0220】

メチル 4 - (5 - ホルミルチオフェン - 2 - イル) ブタノエート

【化107】



新たに蒸留した POCl₃ (0.4 Ml, 4.12 mmol) を、0 のメチル 4 - (チオフェン - 2 - イル) ブタノエート (1.1 g, 5.97 mmol) の無水 DMF (0.7 Ml) 溶液に添加した。反応混合物を 1.5 時間かけて 110 に更に加熱し、次いで室温に冷却し、氷水でクエンチした。Na₂CO₃ 水溶液を使用して、反応混合物の pH を約 7 に調節した。ジエチルエーテルで有機生成物を抽出し、合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、メチル 4 - (チオフェン - 2 - イル) ブタノエート (1.1 g, 5.97 mmol) を得た。

10

20

30

40

50

5 - ホルミルチオフェン - 2 - イル) ブタノエート (1.0 g、収率 83%) を得、これを更に精製することなく用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (s, 1H), 7.63 - 7.61 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.94 - 6.92 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.96 - 2.91 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.42 - 2.37 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 2H). MS (ESI) m/z: C₁₀H₁₂O₃ の計算値: 212.05; 実測値: 212.9 (M + H)⁺

【0221】

4 - (5 - (2,2,2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) チオフェン - 2 - イル) ブタノエート

【化108】

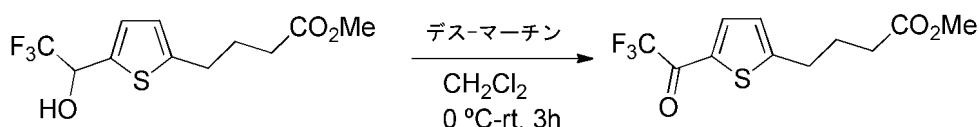


CsF (70 mg、0.47 mmol) を、0 のメチル 4 - (5 - ホルミルチオフェン - 2 - イル) ブタノエート (1.0 g、4.71 mmol) の無水 1,2 - ジメトキシエタン (5 Ml) 溶液に添加し、次いで、トリフルオロメチルトリメチルシラン (0.8 Ml、5.65 mmol) を滴下した。反応混合物を 4 時間室温で攪拌し、3 N の HCl でクエンチし、更に 30 分間攪拌した。粗生成物を EtOAc で抽出した。合わせた抽出物をブライインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ 60 ~ 120 メッシュ、溶出剤: 石油エーテル中 10% の EtOAc) により粗生成物を精製して、黄色の液体としてメチル 4 - (5 - (2,2,2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) チオフェン - 2 - イル) ブタノエート (0.63 g、収率 47%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02 - 7.01 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.74 - 6.73 (m, 1H), 5.23 - 5.17 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.88 - 2.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.81 - 2.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.40 - 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 2H).

【0222】

メチル 4 - (5 - (2,2,2 - トリフルオロアセチル) チオフェン - 2 - イル) ブタノエート

【化109】



実施例 9 の工程 4 に記載の通り、メチル 4 - (5 - (2,2,2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) チオフェン - 2 - イル) ブタノエートからこの化合物を合成した (550 mg、収率 79%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83 - 7.81 (m, 1H), 6.98 - 6.97 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.00 - 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.43 - 2.39 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 2H). MS (ESI) m/z: C₁₁H₁₁F₃O₃ の計算値: 280.04; 実測値: 279.6 (M - H)⁻

【0223】

4 - (5 - (2,2,2 - トリフルオロアセチル) チオフェン - 2 - イル) ブタン酸

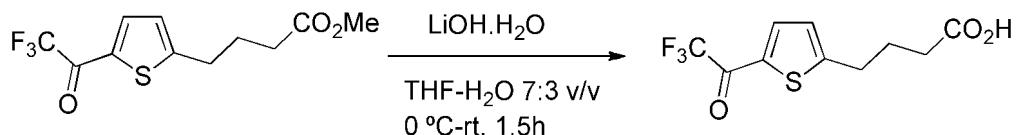
10

20

30

40

【化110】

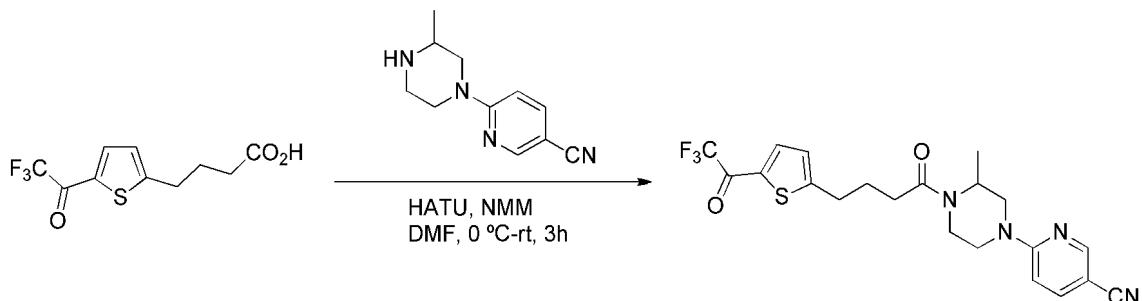


メチル 4 - (5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) チオフェン - 2 - イル) ブタノエート (250 mg 、 0.89 mmol) を T H F - H ₂ O (15 M l 、 2 : 1 v / v) に溶解させ、 0 に冷却した。 L i O H · H ₂ O (35 mg 、 0.89 mmol) を添加し、 反応混合物を室温に加温し、 1.5 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、 E t O A c で水層を洗浄した。 1.5 N の H C l を使用して、 水層の pH を 2 ~ 3 に調節した。生成物を E t O A c で抽出した。合わせた抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、 減圧下で濃縮して、 4 - (5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) チオフェン - 2 - イル) ブタン酸 (220 mg 、 粗物質) を得、 これを更に精製することなく用いた。 ¹ H N M R (300 M H z , D M S O - d ₆) 12.13 (b r s , 1 H) , 8.00 - 7.98 (m , 1 H) , 7.21 - 7.19 (d , J = 3.9 H z , 1 H) , 2.98 - 2.93 (t , J = 7.7 H z , 2 H) , 2.31 - 2.26 (m , 2 H) , 1.93 - 1.83 (m , 2 H) . M S (E S I) m / z : C ₁₀ H ₉ F ₃ O ₃ の計算値 : 266.02 ; 実測値 : 264.8 (M - H) ¹⁰

【0224】

6 - (3 - メチル - 4 - (4 - (5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) チオフェン - 2 - イル) ブタノイル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル

【化111】



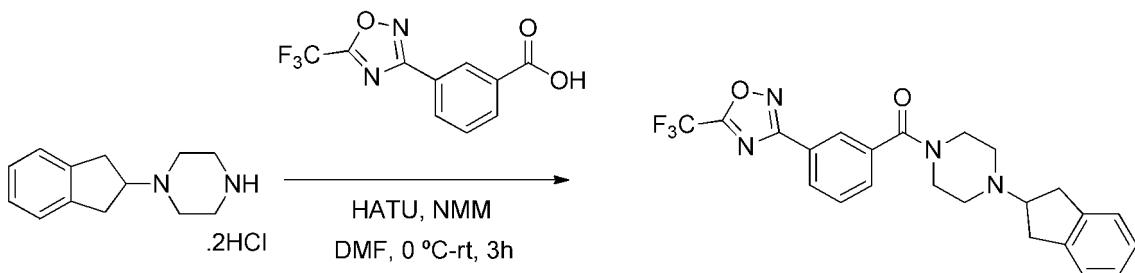
実施例 37 の工程 3 に記載の通り、 6 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル及び 4 - (5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) チオフェン - 2 - イル) ブタン酸からこの化合物を合成した (40 mg 、 収率 16 %) 。 ¹ H N M R (400 M H z , D M S O - d ₆ , 80 ° C) 8.45 - 8.44 (m , 1 H) , 7.98 - 7.96 (m , 1 H) , 7.82 - 7.79 (d d , J = 9.1 H z , 2.4 H z , 1 H) , 7.20 - 7.19 (d , J = 4.0 H z , 1 H) , 6.89 - 6.87 (d , J = 9.1 H z , 1 H) , 4.45 (m , 1 H) , 4.20 - 4.14 (m , 2 H) , 3.98 (m , 1 H) , 3.39 - 3.34 (d d , J = 13.4 H z , 4.0 H z , 1 H) , 3.27 (m , 1 H) , 3.17 - 3.11 (m , 1 H) , 2.99 (m , 1 H) , 2.89 (m , 1 H) , 2.46 - 2.36 (m , 2 H) , 2.01 - 1.94 (m , 2 H) , 1.11 - 1.09 (d , J = 6.7 H z , 3 H) . M S (E S I) m / z : C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂ S の計算値 : 450.13 ; 実測値 : 449.2 (M - H) ⁴⁰

【0225】

実施例 66

(4 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン

【化112】



実施例37の工程3に記載の通り、1-(2,3-ジヒドロ-1H-インден-2-イル)ピペラジン二塩酸塩及び3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸からこの化合物を合成した(100mg、収率39%)。

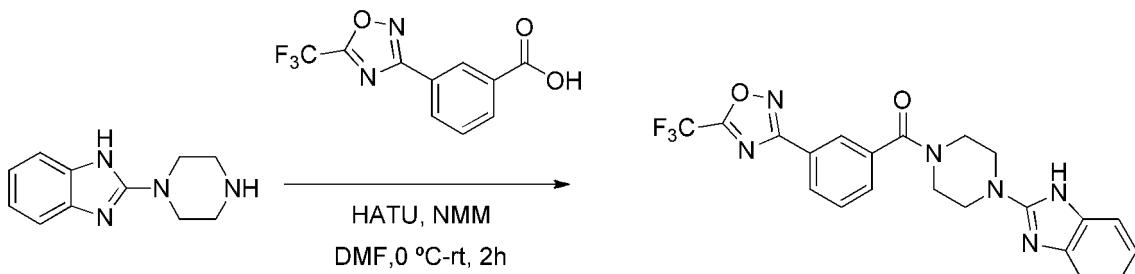
¹H NMR (400MHz, MeOD) 8.27-8.24(m, 1H), 8.18(m, 1H), 7.72-7.71(m, 2H), 7.20-7.16(m, 2H), 7.14-7.11(m, 2H), 3.87(m, 2H), 3.55(m, 2H), 3.26-3.20(m, 1H), 3.17-3.12(m, 2H), 2.93-2.87(d, J = 15.1Hz, 8.5Hz, 2H), 2.73(m, 2H), 2.60(m, 2H). MS (ESI) m/z: C₂₃H₂₁F₃N₄O₂の計算値: 442.16; 実測値: 443.2 (M + H)⁺

【0226】

実施例67

(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン

【化113】



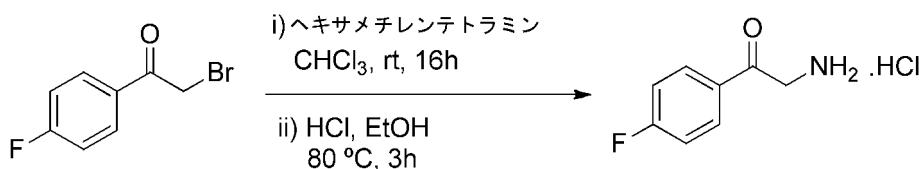
実施例37の工程3に記載の通り、2-(ピペラジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール及び3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸からこの化合物を合成した(100mg、収率23%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 11.49(br s, 1H), 8.19-8.17(d, J = 8.5Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 7.76-7.72(m, 2H), 7.21(m, 2H), 6.94(m, 2H), 3.80(m, 2H), 3.63-3.52(m, 6H). MS (ESI) m/z: C₂₁H₁₇F₃N₆O₂の計算値: 442.14; 実測値: 441.4 (M - H)⁻

【0227】

実施例68

2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)エタノン塩酸塩

【化114】



10

20

30

40

50

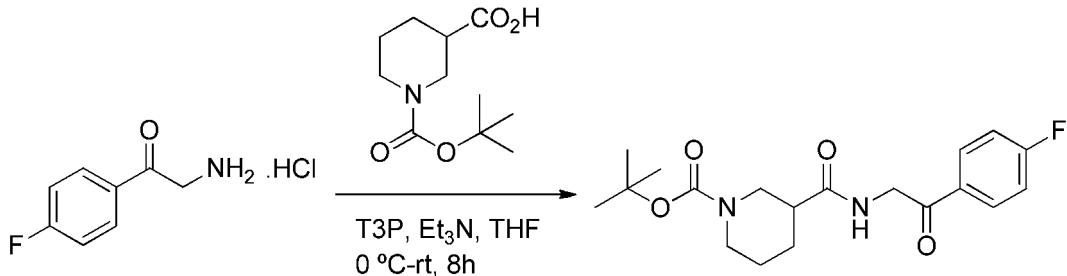
0 の 2 - ブロモ - 4 - フルオロアセトフェノン (2.0 g、9.2 mmol) の無水 CHCl_3 (40 mL) 溶液に、30分間にわたってヘキサメチレンテトラミン (1.42 g、10.1 mmol) を滴下した。反応混合物を室温に加温し、16時間攪拌した。反応が完了した後、形成された固体の沈殿物を濾過により回収し、 CHCl_3 で洗浄した。得られた固体を EtOH (40 mL) に懸濁させ、濃 HCl (4 mL) を添加した。混合物を3時間かけて80℃に加熱し、室温に冷却し、形成された固体を濾取した。透明な濾液を濃縮して、黄色の固体として 2 - アミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノン塩酸塩 (1.5 g、粗物質) を得た。MS (ESI) m/z: $\text{C}_8\text{H}_8\text{FNO}$ の計算値: 153.06；実測値: 153.9 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0228】

10

tert - ブチル 3 - ((2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル) カルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化115】



20

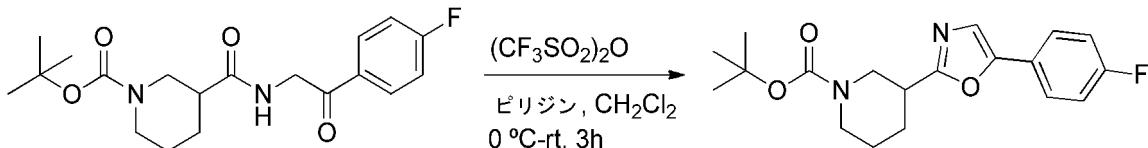
ピペリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル (600 mg、2.6 mmol) 及び 2 - アミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノン塩酸塩 (500 mg、2.6 mmol) の THF (12 mL) 溶液にトリエチルアミン (1.52 mL、10.4 mmol) を滴下し、次いで、0 の T3P (プロピルホスホン酸無水物) (1.7 mL、2.6 mmol、 EtOAc 中 50%) を滴下した。反応混合物を 30 分間攪拌し、室温に加温し、更に 8 時間攪拌した。次いで、減圧下で反応混合物を濃縮し、 EtOAc で希釈した。有機層を 10% NaHCO_3 水溶液、水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 ~ 120 メッシュ、溶出剤: 石油エーテル中 20 ~ 25% の EtOAc) により粗生成物を精製して、tert - ブチル 3 - ((2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル) カルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (500 mg、収率 52%) を得た。¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.33 - 8.30 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$, 1H), 8.08 - 8.04 (dd, $J = 8.5\text{ Hz}$, 5.8 Hz, 2H), 7.39 - 7.35 (t, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H), 4.57 - 4.56 (m, 2H), 3.99 - 3.86 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 1.87 - 1.84 (m, 1H), 1.66 - 1.62 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.32 - 1.23 (m, 2H).

30

【0229】

tert - ブチル 3 - (5 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化116】



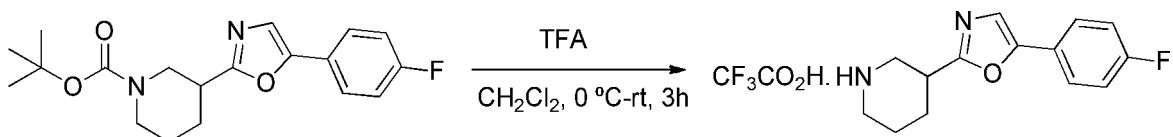
0 の tert - ブチル 3 - ((2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル) カルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (500 mg、1.37 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (12 mL) 溶液に、無水ピリジン (0.24 mL、2.74 mmol)

50

)を滴下し、次いで、無水トリフルオロメタンスルホン酸(0.5mL、2.74mmol)を滴下した。反応混合物を室温に加温し、3時間搅拌した。前記反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、有機層を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル60~120メッシュ、溶出剤：石油エーテル中12~15%のEtOAc)により粗生成物を精製して、tert-ブチル3-(5-(4-フルオロフェニル)オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(150mg、収率32%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.75-7.72(dd, J=9.0Hz, 5.3Hz, 2H), 7.55(s, 1H), 7.33-7.29(t, J=8.8Hz, 2H), 3.99-3.90(m, 1H), 3.69-3.60(m, 1H), 3.02(m, 1H), 2.12-2.07(m, 1H), 1.82-1.76(m, 2H), 1.64-1.57(m, 1H), 1.51-1.42(m, 2H), 1.35(s, 9H). MS(ESI)m/z: C₁₉H₂₃FN₂O₃の計算値：346.17；実測値：347.2(M+H)⁺

【0230】

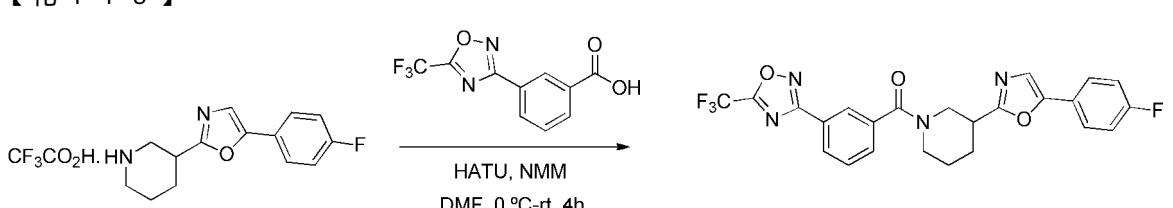
5-(4-フルオロフェニル)-2-(ピペリジン-3-イル)オキサゾールTFA塩
【化117】



実施例46の工程4に記載の通り、tert-ブチル3-(5-(4-フルオロフェニル)オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートからトリフルオロオロ酢酸塩としてこの化合物を合成し(150mg、粗物質)、これを更に精製することなく用いた。MS(ESI)m/z: C₁₄H₁₅FN₂Oの計算値：246.12；実測値：247.0(M+H)⁺

【0231】

(3-(5-(4-フルオロフェニル)オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン
【化118】



実施例37の工程3に記載の通り、5-(4-フルオロフェニル)-2-(ピペリジン-3-イル)オキサゾールTFA塩及び3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸からこの化合物を合成した(25mg、収率9%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 8.11-8.09(m, 1H), 7.97(s, 1H), 7.69-7.61(m, 4H), 7.45(s, 1H), 7.24-7.20(t, J=8.8Hz, 2H), 4.16(m, 1H), 3.71-3.67(m, 1H), 3.62-3.56(dd, J=12.9Hz, 8.4Hz, 1H), 3.47-3.41(m, 1H), 3.24-3.18(m, 1H), 2.22-2.17(m, 1H), 2.03-1.94(m, 1H), 1.89-1.84(m, 1H), 1.69-1.59(m, 1H). MS(ESI)m/z: C₂₄H₁₈FN₄O₃の計算値：486.13；実測値：487.3(M+H)⁺

【0232】

10

20

30

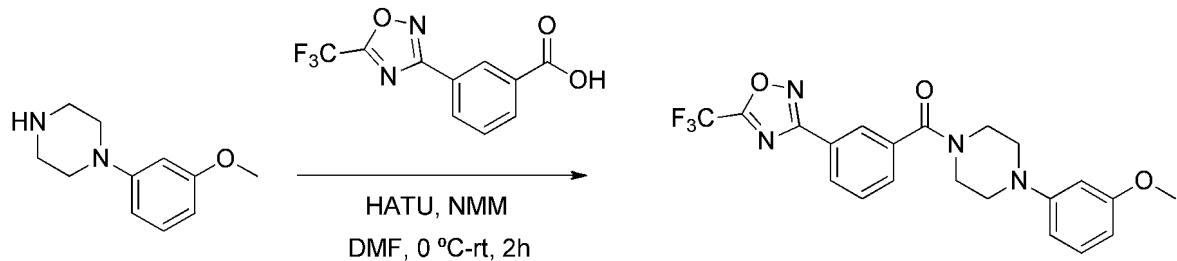
40

50

実施例 6 9

(4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン

【化 119】



実施例 3 7 の工程 3 に記載の通り、1 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン及び3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸からこの化合物を合成した (110 mg、収率 49 %)。¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 - 8.20 (m, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 6.57 - 6.54 (m, 1H), 6.49 - 6.48 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.30 - 3.16 (m, 4H)。MS (ESI) m/z: C₂₁H₁₈F₃N₄O₃ の計算値: 432.14；実測値: 433.2 (M + H)⁺

【0233】

実施例 7 0

tert - ブチル 4 - (ピリミジン - 5 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化 120】



5 - ブロモピリミジン (1.0 g、6.29 mmol) 及び 1 - Boc - ピペラジン (1.17 g、6.28 mmol) をトルエン (20 mL) に溶解させ、10 分間アルゴンで溶液をバージした。ナトリウム tert - ブトキシド (816 mg、8.49 mmol) 及び触媒の Pd (P^tBu₃)₂ (320 mg、0.63 mmol) を添加し、反応混合物を 10 時間かけて 120 に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc で希釈し、Cellite を通して濾過した。有機層を水及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ 60 ~ 120 メッシュ、溶出剤: 石油エーテル中 80 % の EtOAc) により粗生成物を精製して、tert - ブチル 4 - (ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (700 mg、収率 42 %) を得た。¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.57 (s, 1H), 8.48 (m, 2H), 3.61 - 3.58 (m, 4H), 3.30 - 3.27 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。MS (ESI) m/z: C₁₃H₂₀N₄O₂ の計算値: 264.16；実測値: 265.0 (M + H)⁺

【0234】

5 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン TFA 塩

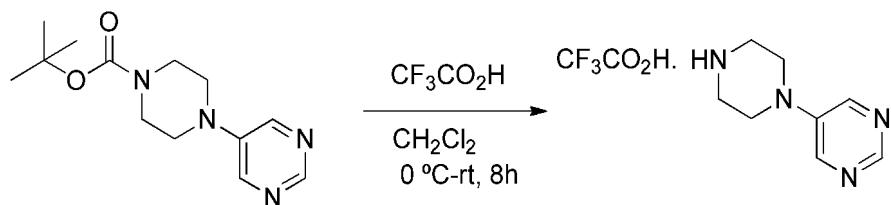
10

20

30

40

【化 1 2 1】



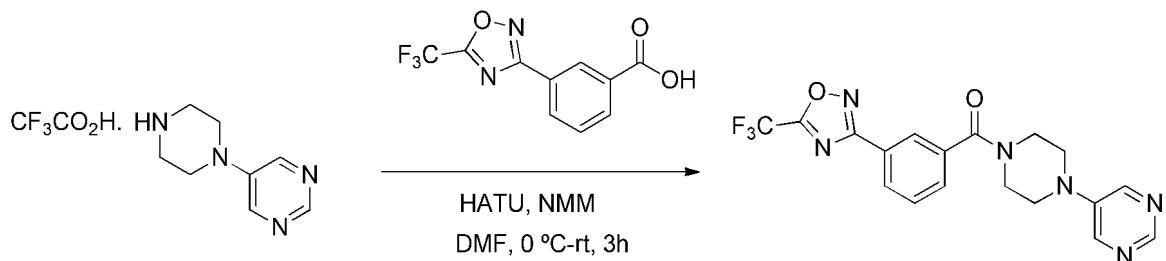
実施例 4 6 の工程 4 に記載の通り、tert-ブチル 4-(ピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートからトリフルオロ酢酸塩としてこの化合物を合成し (500 mg、粗物質)、これを更に精製することなく用いた。MS (ESI) m/z: C₈H₁₂N₄ の計算値: 164.11；実測値: 165.0 (M + H)⁺

10

【 0 2 3 5 】

(4-(ピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン

【化 1 2 2】



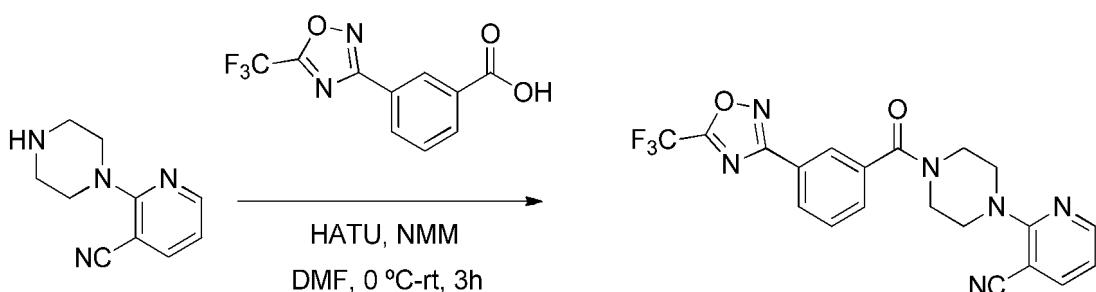
実施例 3 7 の工程 3 に記載の通り、5 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン T F A 塩及び 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸からこの化合物を合成した (50 mg 、収率 32 %)。 ^1H N M R (400 MHz, MeOD) 8.61 (s , 1 H) , 8.52 (s , 2 H) , 8.29 - 8.26 (d t , J = 6.7 Hz , 1.9 Hz , 1 H) , 8.23 (m , 1 H) , 7.76 - 7.71 (m , 2 H) , 3.99 - 3.83 (m , 2 H) , 3.69 (m , 2 H) , 3.49 (m , 2 H) , 3.44 - 3.36 (m , 2 H) . M S (E S I) m/z : C₁₈H₁₅F₃N₆O₂ の計算値 : 404.12 ; 実測値 : 405.2 (M + H)⁺

30

【 0 2 3 6 】

実施例 7-1
2 - (4 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル

【化 1 2 3 】



実施例 3 7 の工程 3 に記載の通り、2 - (ピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル及び 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸からこの化合物を合成した (1 3 5 m g 、収率 8 1 %) 。 ^1H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 8 . 4 5 - 8 . 4 3 (d d , J = 4 . 8 H z , 1 . 8 H z , 1 H) , 8 . 1 8 - 8 . 1 5 (d d , J = 7 . 3 H z , 1 . 6 H z , 1 H) , 8 . 1 3 -

50

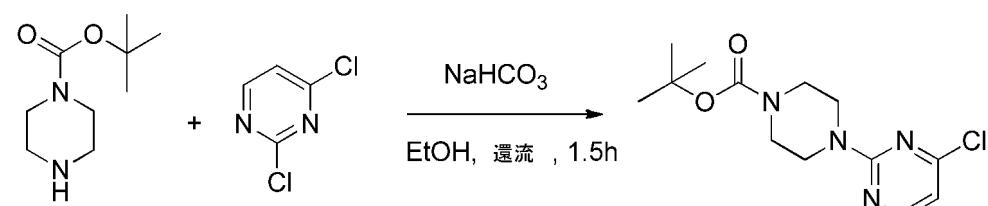
8.10 (m, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 6.99 - 6.96 (dd, J = 7.5 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.63 - 3.54 (m, 4H). MS (ESI) m/z: C₂₀H₁₅F₃N₆O₂ の計算値: 428.12; 実測値: 429.1 (M + H)⁺

【0237】

実施例 72

tert-ブチル4-(4-クロロピリミジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボキシレート

【化124】



2,4-ジクロロピリミジン (5.0 g, 33.56 mmol) 及び 1-Boc-ピペラジン (6.25 g, 33.56 mmol) を EtOH (40 mL) に溶解させた。NaHCO₃ (5.07 g, 60.41 mmol) を添加し、反応混合物を 1.5 時間加熱還流し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、有機層をブランで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 ~ 120 メッシュ、溶出剤: CH₂Cl₂ 中 5% の MeOH) により粗生成物を精製して、tert-ブチル4-(4-クロロピリミジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボキシレート (3.5 g、収率 35%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.07 - 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.40 - 6.39 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.54 - 3.51 (m, 4H), 1.48 (s, 9H). MS (ESI) m/z: C₁₃H₁₉ClN₄O₂ の計算値: 298.12; 実測値: 299.2 (M + H)⁺

【0238】

tert-ブチル4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボキシレート

【化125】



tert-ブチル4-(4-クロロピリミジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボキシレート (300 mg, 1.0 mmol) 及びフェニルボロン酸 (183 mg, 1.5 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解させ、10 分間アルゴンで溶液をバージした。反応混合物にリン酸カリウム (426 mg, 2.0 mmol) を添加し、次いで、触媒量の Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0.01 mmol) 及び 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (23 mg, 0.04 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を 10 時間かけて 115 に加熱し、室温に冷却し、EtOAc で希釈して、Cellite を通して濾過した。有機層を水及びブランで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 ~ 120 メッシュ、溶出剤: 石油エーテル中 30% の EtOAc) により粗生成物を精製して、tert-ブチル4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボキシレート (250 mg、収率 73%) を得た。¹H NMR (300 MHz, MeOD)

10

20

30

40

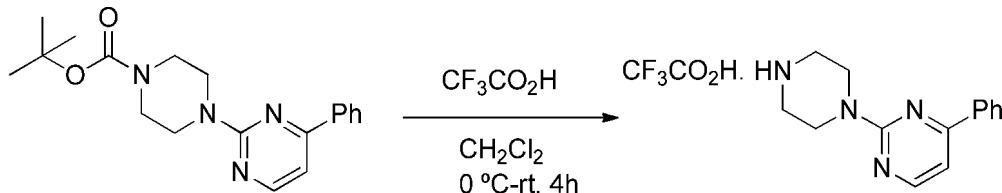
50

8.28 - 8.23 (m, 3H), 7.46 - 7.43 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 3.80 - 3.77 (m, 4H), 3.56 - 3.53 (m, 4H), 1.48 (s, 9H). MS (ESI) m/z: C₁₉H₂₄N₄O₂ の計算値: 340.19; 実測値: 341.2 (M+H)⁺

【0239】

4-フェニル-2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジンTFA塩

【化126】

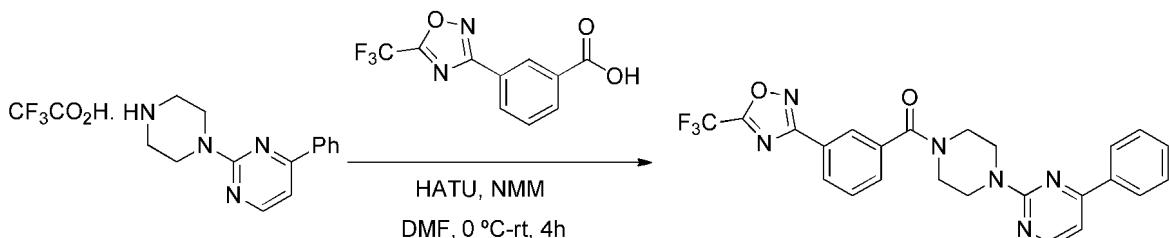


実施例46の工程4に記載の通り、tert-ブチル4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートからトリフルオロ酢酸塩としてこの化合物を合成し(400mg、粗物質)、これを更に精製することなく用いた。MS (ESI) m/z: C₁₄H₁₆N₄ の計算値: 240.14; 実測値: 241.0 (M+H)⁺

【0240】

(4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン

【化127】

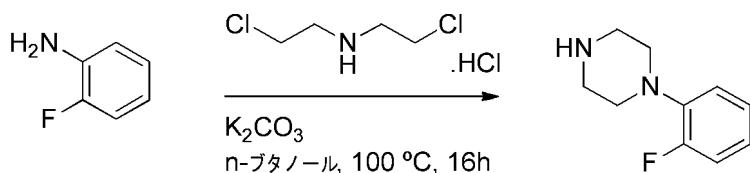


実施例37の工程3に記載の通り、4-フェニル-2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジンTFA塩及び3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸からこの化合物を合成した(100mg、収率53%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) 8.31 - 8.25 (m, 5H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.47 - 7.45 (m, 3H), 6.77 - 6.75 (d, J = 6.3Hz, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 6H), 3.66 (s, 2H)。MS (ESI) m/z: C₂₄H₁₉F₃N₆O₂ の計算値: 480.15; 実測値: 481.2 (M+H)⁺

【0241】

実施例731-(2-フルオロフェニル)ピペラジン

【化128】

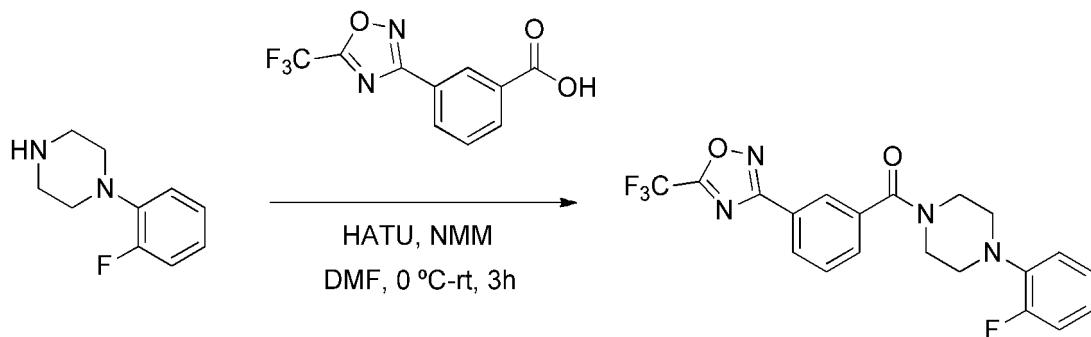


2-フルオロアニリン(4.0g、36.0mmol)及びビス-(2-クロロエチル)-アミン塩酸塩(6.4g、36.0mmol)をn-ブタノール(40mL)に溶解させ、炭酸カリウム(12.0g、86.8mmol)を添加した。反応混合物を16時間かけて100℃に加熱し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗反応混合物をCHCl₃

50

³ 中 10 % の MeOH で希釈し、濾過した。透明な濾液を減圧下で濃縮して、1 - (2 - フルオロフェニル) ピペラジン (2.0 g、収率 31 %) を得、これを更に精製することなく用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.95 (br s, 1 H), 7.12 - 6.95 (m, 4 H), 3.43 (br s, 8 H). MS (ESI) m/z: C₁₀H₁₃FN₂ の計算値: 180.11；実測値: 180.9 (M + H)⁺

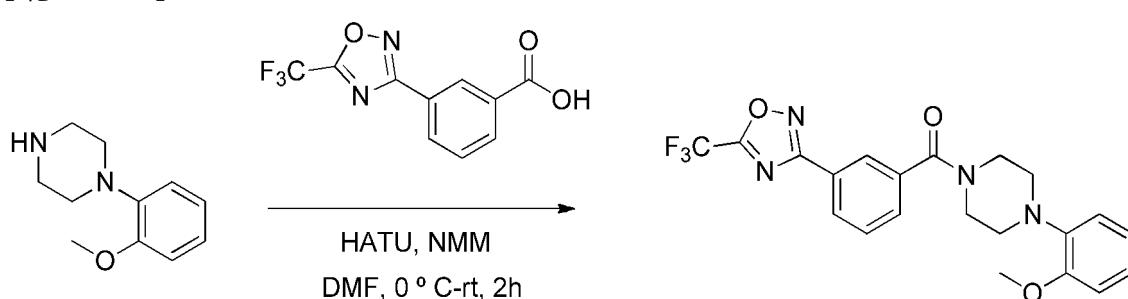
【0242】
(4 - (2 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン
【化129】



実施例 37 の工程 3 に記載の通り、1 - (2 - フルオロフェニル) ピペラジン及び 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸からこの化合物を合成した (45 mg、収率 28 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 - 8.20 (m, 2 H), 7.68 - 7.60 (m, 2 H), 7.11 - 6.94 (m, 4 H), 4.01 (m, 2 H), 3.63 (m, 2 H), 3.20 - 3.06 (m, 4 H). MS (ESI) m/z: C₂₀H₁₆F₄N₄O₂ の計算値: 420.12；実測値: 421.2 (M + H)⁺

【0243】

実施例 74
(4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン
【化130】



実施例 37 の工程 3 に記載の通り、1 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン及び 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸からこの化合物を合成した (63 mg、収率 28 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 - 8.19 (m, 2 H), 7.69 - 7.60 (m, 2 H), 7.08 - 7.04 (m, 1 H), 6.96 - 6.89 (m, 3 H), 4.02 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.64 (m, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 3.04 (m, 2 H). MS (ESI) m/z: C₂₁H₁₉F₃N₄O₃ の計算値: 432.14；実測値: 433.2 (M + H)⁺

【0244】

実施例 75

1 - (ピリジン - 3 - イル) ピペラジン

10

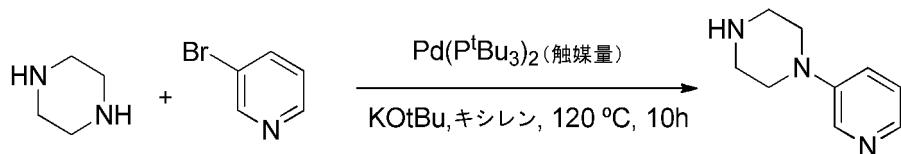
20

30

40

50

【化 1 3 1】



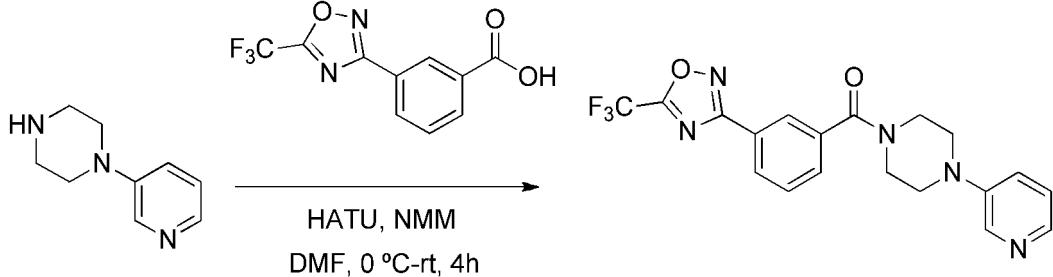
3 - ブロモピリジン (1 . 0 g 、 6 . 3 2 mmol) 及びピペラジン (3 . 2 g 、 37 . 9 mmol) をキシレン (10 mL) に溶解させ、 10 分間アルゴンで溶液をバージした。カリウム *tert* - プトキシド (0 . 99 g 、 8 . 86 mmol) 及び触媒の Pd (P^t Bu₃)₂ (320 mg 、 0 . 63 mmol) を添加し、 反応混合物を 10 時間かけて 120 °C に加熱し、 室温に冷却し、 EtOAc で希釈し、 Celite を通して濾過した。濾液を水及びブラインで洗浄し、 無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、 減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ 60 ~ 120 メッシュ、 溶出剤 : CH₂Cl₂ 中 10 % の MeOH) により粗生成物を精製して、 1 - (ピリジン - 3 - イル) ピペラジン (350 mg 、 収率 35 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

8.26 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.97 - 7.95 (dd, $J = 4.6$ Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 3.08 - 3.06 (m, 4H), 2.83 - 2.81 (m, 4H). MS (ESI) m/z: C₉H₁₃N₃ の計算値: 163.11; 実測値: 164.0 (M + H)⁺ [0245]

(4 - C १० ॥

ル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン

【化 1 3 2 】



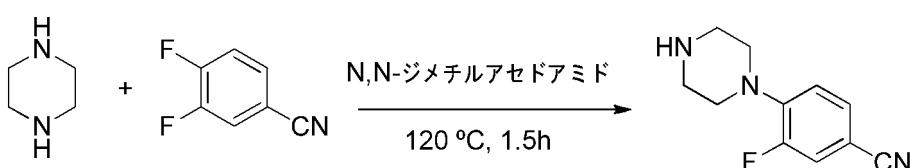
実施例 3 7 の工程 3 に記載の通り、1 - (ピリジン - 3 - イル) ピペラジン及び 3 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸からこの化合物を合成した (110 mg 、収率 47 %) 。 ^1H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 8.32 - 8.31 (m , 1 H) , 8.18 - 8.15 (dt , J = 6.7 Hz , 2.0 Hz , 1 H) , 8.08 (m , 1 H) , 8.03 - 8.02 (m , 1 H) , 7.76 - 7.71 (m , 2 H) , 7.36 - 7.33 (ddd , J = 8.5 Hz , 3.0 Hz , 1.2 Hz , 1 H) , 7.25 - 7.22 (m , 1 H) , 3.81 (m , 2 H) , 3.50 (m , 2 H) , 3.21 (m , 4 H) 。 MS (ESI) m/z : C₁₉H₁₆F₃N₅O₂ の計算値 : 403.13 ; 実測値 : 404.2 (M + H)⁺

【 0 2 4 6 】

实施例 7 6

3 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾニトリル

【化 1 3 3 】

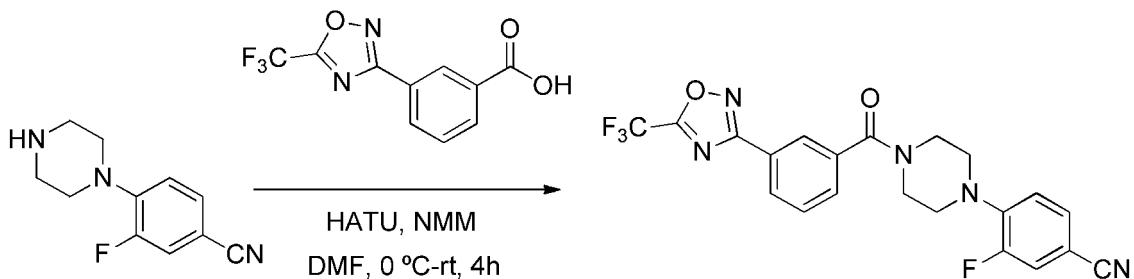


3,4-ジフルオロベンゾニトリル(2.0 g、14.3 mmol)及びピペラジン(6.19 g、71.8 mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド(10 mL)に溶解させ、溶液を1.5時間かけて120℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈して、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、減圧下で濃縮して、3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル(2.8 g、収率95%)を得、これを更に精製することなく用いた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 7.69-7.65 (dd, J = 3.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.56-7.53 (dd, J = 8.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.12-7.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.08-3.05 (m, 4H), 2.83-2.80 (m, 4H). MS (ESI) m/z: C₁₁H₁₂FN₃の計算値: 205.10；実測値: 205.9 (M + H)⁺

【0247】

3-フルオロ-4-(4-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル

【化134】



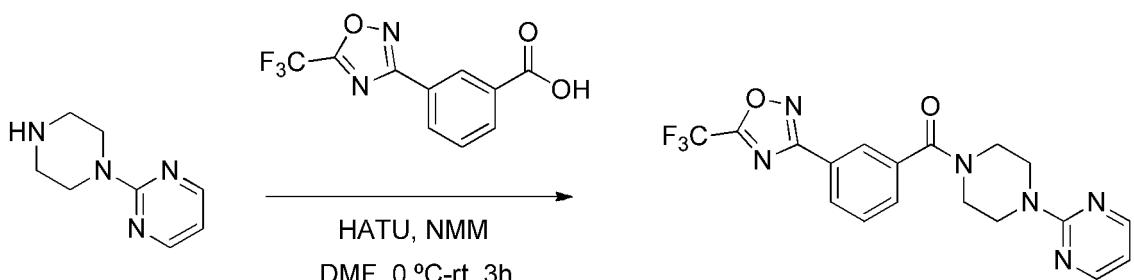
実施例37の工程3に記載の通り、3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル及び3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸からこの化合物を合成した(100 mg、収率38%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.17-8.15 (dt, J = 6.6 Hz, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.75-7.72 (m, 3H), 7.61-7.58 (dd, J = 8.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.17-7.13 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.19 (m, 4H). MS (ESI) m/z: C₂₁H₁₅F₄N₅O₂の計算値: 445.12；実測値: 446.2 (M + H)⁺

【0248】

実施例77

(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン

【化135】



実施例37の工程3に記載の通り、2-ピペラジン-1-イル-ピリミジン及び3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸からこの化合物を合成した(52 mg、収率33%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.35 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 8.23-8.21 (m, 2H), 7.68-7.61 (m, 2H), 6.58-6.56 (t, J = 4.7 Hz, 1H)

10

20

30

40

50

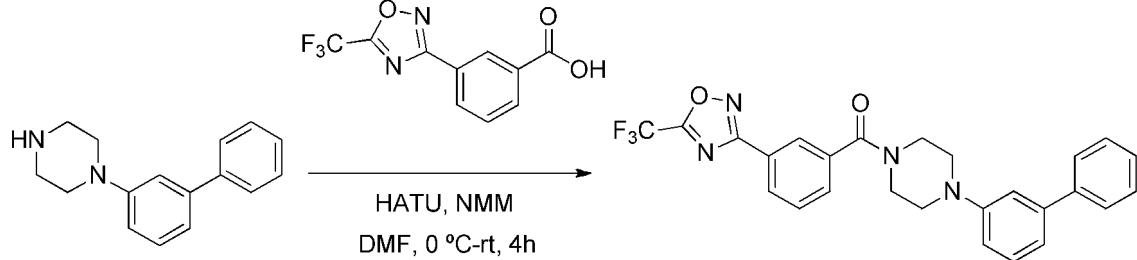
, 3.97 - 3.85 (m, 6H), 3.53 (m, 2H). MS (ESI) m/z: C₁₈H₁₅F₃N₆O₂ の計算値: 404.12; 実測値: 405.1 (M + H)⁺

【 0 2 4 9 】

実施例 7 8

(4-((1,1'-ビフェニル)-3-イル)ピペラジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン
【化136】

- 7 -



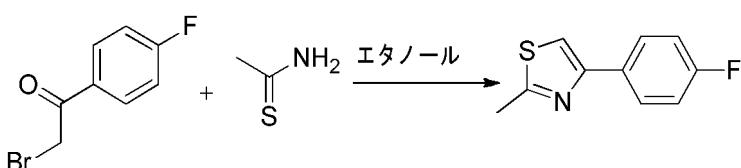
実施例 3 7 の工程 3 に記載の通り、1 - ([1 , 1 ' - ピフェニル] - 3 - イル) ピペラジン及び 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸からこの化合物を合成した (110 mg 、収率 40 %)。¹ H NMR (400 MHz, MeOD) 8.27 - 8.25 (m , 1 H) , 8.22 - 8.21 (m , 1 H) , 7.75 - 7.70 (m , 2 H) , 7.60 - 7.58 (m , 2 H) , 7.43 - 7.40 (m , 2 H) , 7.53 - 7.30 (m , 2 H) , 7.22 - 7.21 (m , 1 H) , 7.14 - 7.12 (m , 1 H) , 7.02 - 6.00 (m , 1 H) , 3.99 (m , 2 H) , 3.67 (m , 2 H) , 3.37 (m , 2 H) , 3.24 (m , 2 H) . MS (ESI) m/z : C₂₆H₂₁F₃N₄O₂ の計算値 : 478.16 ; 実測値 : 479.1 (M + H)⁺

[0 2 5 0]

寒施例 7 9

4-(4-フルオロフェニル)-2-メチルチアゾール

【化 1 3 7】

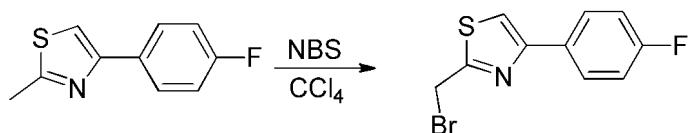


2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)エタノン(5.0g, 23.03mmol)のエタノール(50mL)溶液にチオアセトアミド(1.73g, 23.03mmol)を添加し、反応物を4時間70°で還流させた。次いで、反応混合物を室温に冷却し、アンモニア水溶液(20mL)でpH7に中和し、酢酸エチル(200mL)で抽出した。合わせた抽出物を水(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、4-(4-フルオロフェニル)-2-メチルチアゾール(4.0g, 90%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 7.95-8.00(m, 2H), 7.91(s, 1H), 7.23-7.29(m, 2H), 2.71(s, 3H). MS(ESI) m/z: C₁₀H₈FN₃の計算値: 193.04; 実測値: 194.0(M+H)⁺

[0 2 5 1]

2-(ブロモメチル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール

【化138】



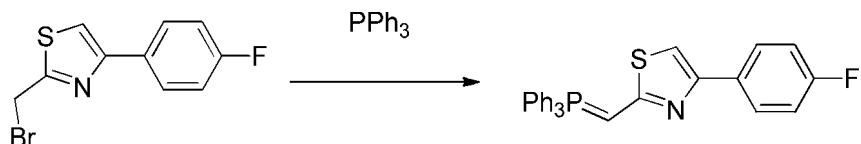
4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルチアゾール (3 . 5 g 、 18 . 13 mmol) の CCL_4 (30 . 0 mL) 溶液に N - ブロモスクシンイミド (3 . 22 g 、 18 . 13 mmol) を添加し、反応物を 80 度で一晩還流させた。次いで、反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗 2 - (ブロモメチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール (5 g)を得、これを更に精製することなく用いた。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8 . 18 (s , 1 H) , 7 . 93 - 8 . 01 (m , 2 H) , 7 . 26 - 7 . 31 (m , 2 H) , 5 . 07 (s , 2 H) . MS (ESI) m / z : C₁₀H₇BrFNS の計算値 : 272 . 94 ; 実測値 : 273 . 9 (M + H)⁺

10

【0252】

4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((トリフェニルホスホラニリデン) メチル) チアゾール

【化139】



20

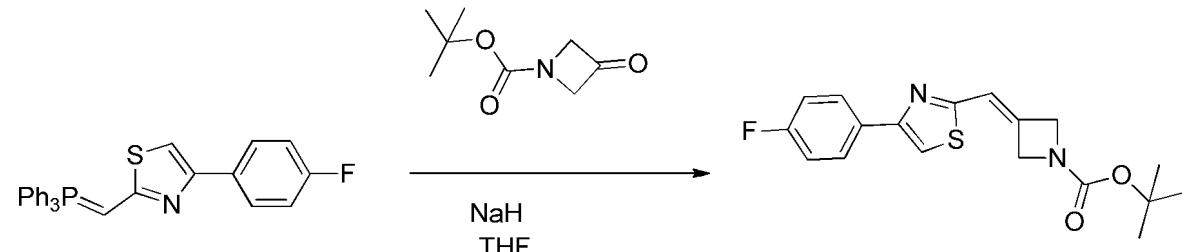
2 - (ブロモメチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール (5 g 、 18 . 38 mmol) のトルエン (30 . 0 mL) 溶液にトリフェニルホスフィン (4 . 82 g 、 18 . 38 mmol) を添加し、反応物を 2 時間 60 度で還流させた。沈殿物が形成されたら、それを濾過し、エーテル (10 mL) で 3 回洗浄して、2 - ((トリフェニルホスホラニリデン) メチル) チアゾール (1 . 1 g 、 10 . 89 %)を得、これを更に精製することなく用いた。MS (ESI) m / z : C₂₈H₂₁FNPS の計算値 : 453 . 11 ; 実測値 : 454 . 0 (M + H)⁺

30

【0253】

tert - ブチル 3 - ((4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イル) メチレン) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

【化140】



40

0 の 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((トリフェニルホスホラニリデン) メチル) チアゾール (3 . 1 g 、 5 . 84 mmol) の THF (15 . 0 mL) 溶液に水素化ナトリウム (0 . 818 g 、 20 . 4 mmol) を添加し、反応混合物を 30 分間で攪拌した。次いで、tert - ブチル 3 - オキソアゼチジン - 1 - カルボキシレート (1 . 0 g 、 5 . 84 mmol) を滴下し、反応混合物を室温に加温し、一晩攪拌した。次いで、反応混合物を碎いた氷に注ぎ、次いで、*Celite* を通して濾過した。濾液を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、t

50

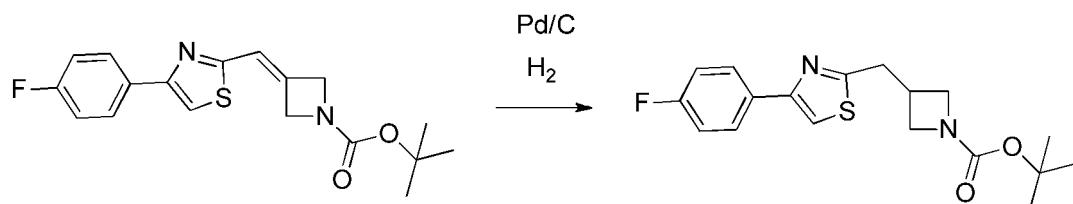
tert-ブチル 3 - ((4 - (4 - フルオロフェニル)チアゾール - 2 - イル)メチレン)アゼチジン - 1 - カルボキシレート (1.1 g, 10.89%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.78 - 7.82 (m, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.02 - 7.06 (m, 2 H), 6.54 - 6.55 (t, 1 H), 4.83 - 4.85 (t, 2 H), 4.61 - 4.64 (q, 2 H), 1.54 (s, 9 H). MS (ESI) m/z: C₁₈H₁₉FN₂O₂S の計算値: 346.12; 実測値: 347.0 (M+H)⁺

【0254】

tert-ブチル 3 - ((4 - (4 - フルオロフェニル)チアゾール - 2 - イル)メチル)アゼチジン - 1 - カルボキシレート

10

【化141】



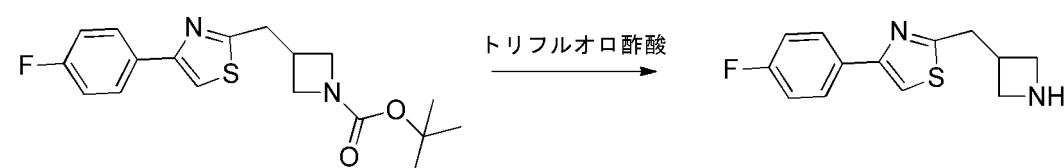
tert-ブチル 3 - ((4 - (4 - フルオロフェニル)チアゾール - 2 - イル)メチレン)アゼチジン - 1 - カルボキシレート (1.3 g, 3.75 mmol) のメタノール (175.0 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (0.650 g) を添加し、反応物の塊を室温にて 1 時間水素でバブリングしながら攪拌した。次いで、反応混合物を Celite を通して濾過し、メタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル 3 - ((4 - (4 - フルオロフェニル)チアゾール - 2 - イル)メチル)アゼチジン - 1 - カルボキシレート (1.1 g, 84.6%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.75 - 7.80 (m, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.00 - 7.05 (m, 2 H), 4.03 - 4.07 (t, 2 H), 3.42 - 3.72 (m, 2 H), 3.00 - 3.02 (m, 2 H), 2.95 - 2.99 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H). MS (ESI) m/z: C₁₈H₂₁FN₂O₂S の計算値: 348.13; 実測値: 349.0 (M+H)⁺

【0255】

2 - (アゼチジン - 3 イルメチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル)チアゾール

20

【化142】



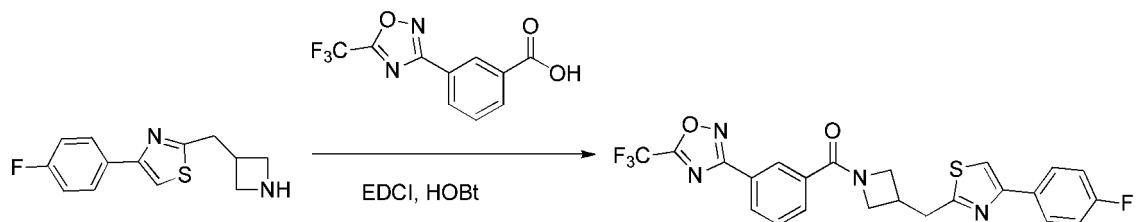
実施例 46 の工程 4 に記載の通り、tert-ブチル 3 - ((4 - (4 - フルオロフェニル)チアゾール - 2 - イル)メチル)アゼチジン - 1 - カルボキシレートからこの化合物を合成した (0.170 g, 59.64%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.71 (br, 1 H), 7.94 - 8.01 (m, 3 H), 7.24 - 7.28 (t, 2 H), 4.03 - 4.08 (t, 2 H), 3.81 - 3.86 (t, 2 H), 3.33 - 3.38 (m, 3 H). MS (ESI) m/z: C₁₃H₁₃FN₂S の計算値: 248.08; 実測値: 249.0 (M+H)⁺

【0256】

(3 - ((4 - (4 - フルオロフェニル)チアゾール - 2 - イル)メチル)アゼチジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)フェニル)メタノン

40

【化 1 4 3】



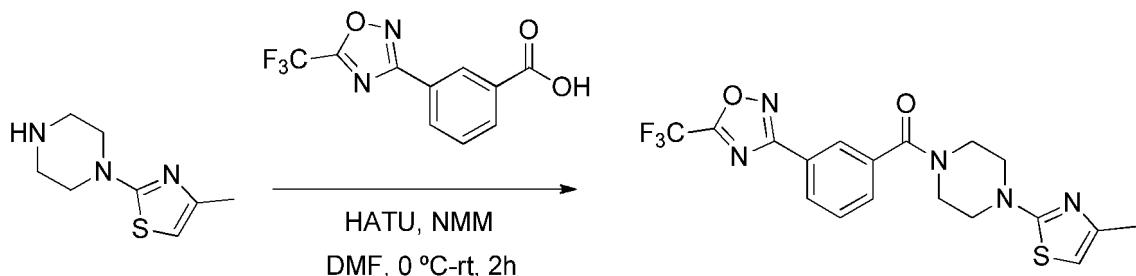
2 - (アゼチジン - 3 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル)チアゾール (0.170 g, 0.682 mmol) の DMF (10.0 mL) 溶液に、ジメチルアミノピリジン (0.151 g, 1.24 mmol)、EDCI (0.142 g, 0.744 mmol) 及び HOBt (0.095 g, 0.620 mmol) を添加し、次いで、3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸 (0.160 g, 0.62 mmol) を添加した。反応物を 2 時間室温で攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥しさせ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを (40% EtOAc / ヘキサン) を用いて分取薄層クロマトグラフィーにより精製して、(3 - ((4 - (4 - フルオロフェニル)チアゾール - 2 - イル)メチル)アゼチジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)フェニル)メタノン (0.140 g, 42.04%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (s, 1 H), 8.15 - 8.17 (d, 1 H), 7.94 - 7.95 (d, 1 H), 7.90 - 7.92 (m, 2 H), 7.86 - 7.88 (d, 1 H), 7.66 - 7.78 (t, 1 H), 7.19 - 7.23 (t, 2 H), 4.48 - 4.52 (t, 1 H), 4.17 - 4.25 (m, 2 H), 3.91 - 3.95 (m, 1 H), 3.42 - 3.43 (m, 2 H), 3.10 - 3.17 (m, 1 H) . MS (ESI) m/z: C₂₃H₁₆F₄N₄O₂S の計算値: 488.09; 實測値: 489.0 (M + H)⁺

【 0 2 5 7 】

実施例 8 0

(4-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン

【化 1 4 4】



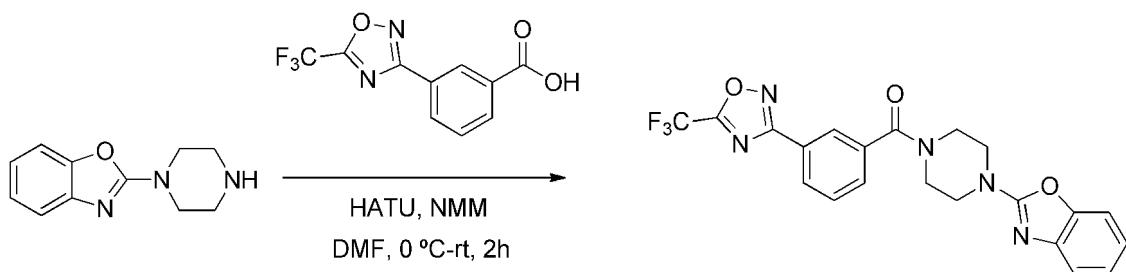
実施例 3 7 の工程 3 に記載の通り、4 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) チアゾール及び 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸から黄色の粘稠な液体としてこの化合物を合成した (90 mg、収率 39%)。¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 - 8.19 (m, 2 H), 7.67 - 7.61 (m, 2 H), 6.20 (m, 1 H), 3.94 (m, 2 H), 3.57 (m, 6 H), 2.26 (m, 3 H)。MS (ESI) m/z: C₁₈H₁₆F₃N₅O₂S の計算値: 423.10; 実測値: 424.2 (M + H)⁺。

3 2

实施例 8 1

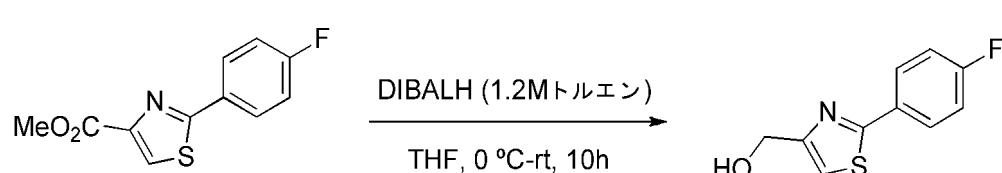
(4 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン

【化145】



実施例37の工程3に記載の通り、2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]オキサゾール及び3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸からこの化合物を合成した(20mg、収率12%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.26-8.22(m, 2H), 7.69-7.63(m, 2H), 7.40-7.39(m, 1H), 7.31-7.29(m, 1H), 7.23-7.19(t d, J = 7.7Hz, 1.1Hz, 1H), 7.10-7.06(m, 1H), 3.96-3.63(m, 8H). MS(ESI) m/z: C₂₁H₁₆F₃N₅O₃の計算値: 443.12; 実測値: 444.2(M+H)⁺

【0259】

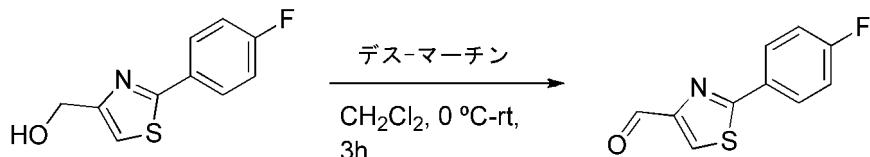
実施例82
【化146】
(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)メタノール

-30の、メチル2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-カルボキシレート(300mg、1.26mmol)の無水THF(6mL)溶液に、DIBAL-H(2.48mL、2.98mmol、トルエン中1.2M)を滴下した。反応混合物を室温に加温し、10時間攪拌した。飽和NH₄Cl溶液で反応混合物を慎重にクエンチし、Celliteを通して濾過し、EtOAcで希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル60~120メッシュ、溶出剤:石油エーテル中25%のEtOAc)により粗生成物を精製して、(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)メタノール(130mg、収率54%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 7.96-7.91(dd, J = 9.0Hz, 5.3Hz, 2H), 7.18-7.11(m, 3H), 4.84-4.82(d, J = 5.3Hz, 2H), 2.38-2.34(t, J = 6.2Hz, 1H). MS(ESI) m/z: C₁₀H₈FNOSの計算値: 209.03; 実測値: 209.9(M+H)⁺

【0260】

2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-カルバルデヒド

【化147】



実施例61の工程2に記載の通り、(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)メタノールからこの化合物を合成した(70mg、収率54%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 10.10(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8

10

20

30

40

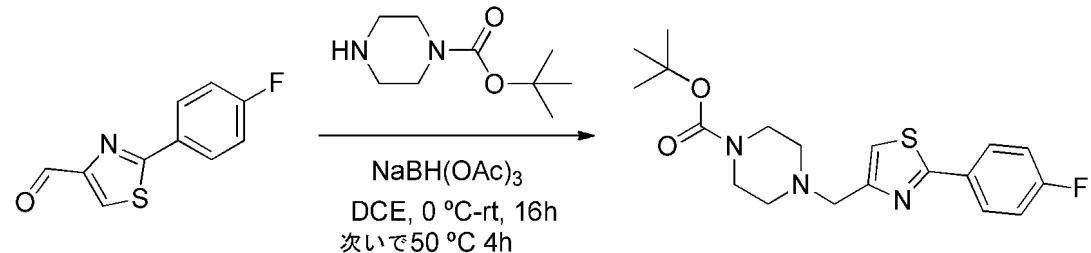
50

. 0 4 - 7 . 9 9 (d d , J = 8 . 9 H z , 5 . 2 H z , 2 H) , 7 . 2 2 - 7 . 1 6 (t , J = 8 . 6 H z , 2 H) . M S (E S I) m / z : C₁₀H₆FNOS の計算値 : 207.02 ; 実測値 : 208.3 (M + H)⁺

【0261】

t e r t - ブチル 4 - ((2 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化148】

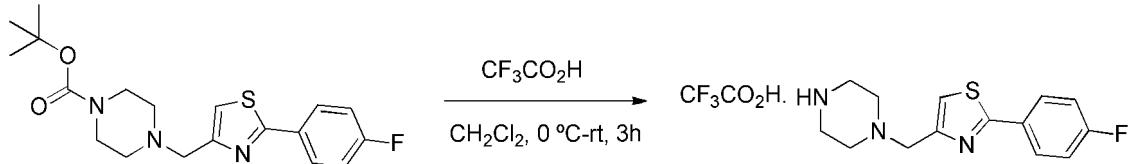


0 の 2 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 4 - カルバルデヒド (7 0 m g 、 0 . 3 4 m m o l) の 1 , 2 - ジクロロエタン (3 m L) 溶液に t e r t - ブチル (ピペラジン - 1 - カルボキシレート (6 2 m g 、 0 . 3 3 m m o l) を添加し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (8 5 m g 、 0 . 4 m m o l) を添加した。反応混合物を室温に加温し、16時間攪拌し、更に4時間かけて50に更に加熱した。10% NaHCO₃水溶液で反応混合物をクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を水及びブライントで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 6 0 ~ 1 2 0 メッシュ、溶出剤 : 石油エーテル中 3 5 % の EtOAc) により粗生成物を精製して、t e r t - ブチル 4 - ((2 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (8 2 m g 、 収率 6 4 %) を得た。¹H N M R (3 0 0 M H z , C D C l₃) 7 . 9 6 - 7 . 9 1 (d d , J = 9 . 0 H z , 5 . 3 H z , 2 H) , 7 . 1 5 - 7 . 0 9 (m , 3 H) , 3 . 7 5 (s , 2 H) , 3 . 5 0 - 3 . 4 6 (m , 4 H) , 2 . 5 5 - 2 . 5 2 (m , 4 H) , 1 . 4 6 (s , 9 H) . M S (E S I) m / z : C₁₉H₂₄FN₃O₂S の計算値 : 377.16 ; 実測値 : 378.3 (M + H)⁺

【0262】

2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) チアゾール T F A 塩

【化149】



実施例 4 6 の工程 4 に記載の通り、t e r t - ブチル 4 - ((2 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートからトリフルオロ酢酸塩としてこの化合物を合成し (4 3 m g 、 粗物質) 、これを更に精製することなく用いた。M S (E S I) m / z : C₁₄H₁₆FN₃S の計算値 : 277.10 ; 実測値 : 278.1 (M + H)⁺

【0263】

(4 - ((2 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン

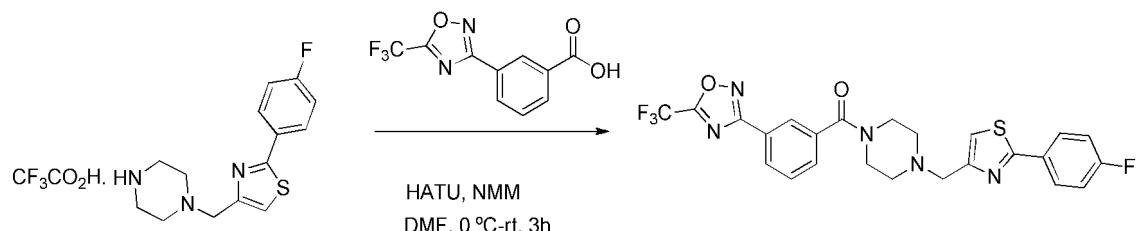
10

20

30

40

【化150】



実施例37の工程3に記載の通り、2-(4-フルオロフェニル)-4-(ピペラリジン-1-イルメチル)チアゾールTF A塩及び3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸からこの化合物を合成した(26mg、収率34%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.20-8.17(m, 2H), 7.95-7.92(dd, J=8.8Hz, 5.1Hz, 2H), 7.64-7.59(m, 2H), 7.16-7.11(m, 3H), 3.89(m, 2H), 3.80(s, 2H), 3.51(m, 2H), 2.72(m, 2H), 2.57(m, 2H)。MS(ESI)m/z: C₂₄H₁₉F₄N₅O₂Sの計算値: 517.12; 実測値: 518.2(M+H)⁺

10

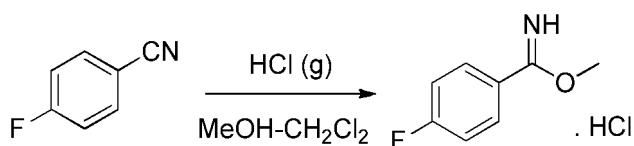
【0264】

実施例83

メチル4-フルオロベンズイミダート塩酸塩

20

【化151】



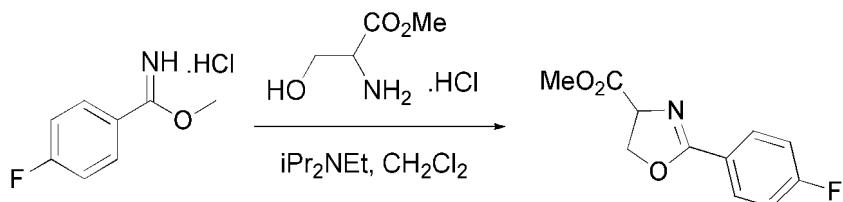
4-フルオロベンゾニトリル(5.0g、0.041mol)の無水MeOH-CH₂Cl₂C₁₂(20mL、1:1v/v)溶液に、飽和するまで無水HCl(g)を吹込んだ。透明な溶液を2日間0で維持して、塩酸塩としてメチル4-フルオロベンズイミダートを結晶させ、これを濾過により単離した(2.8g、収率36%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.95-7.92(m, 2H), 7.38(brs, 1H), 7.29-7.25(m, 2H), 3.06(s, 3H)。MS(ESI)m/z: C₈H₈FNOの計算値: 153.06; 実測値: 154.2(M+H)⁺

30

【0265】

メチル2-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロオキサゾール-4-カルボキシレート

【化152】



40

N,N-ジイソプロピルエチルアミン(11mL、63.3mmol)を、0のメチル4-フルオロベンズイミダート塩酸塩(10g、52.74mmol)及びDL-セリンメチルエステルHCl塩(9.9g、63.63mmol)の無水CH₂Cl₂(20mL)溶液に滴下した。反応混合物を24時間室温で攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、有機層をH₂O及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、オレンジ色の液体としてメチル2-(4-

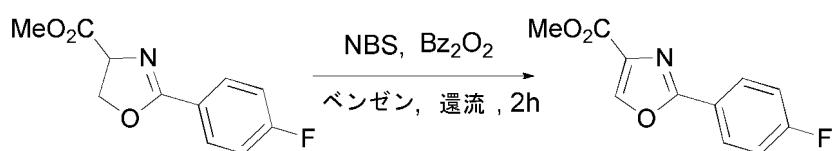
50

フルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 4 - カルボキシレート (9 . 5 g 、収率 81 %) を得た。¹ H NMR (300 MHz , CDCl₃) 8 . 02 - 7 . 97 (m , 2 H) , 7 . 13 - 7 . 07 (t , J = 8 . 7 Hz , 2 H) , 4 . 98 - 4 . 92 (m , 1 H) , 4 . 73 - 4 . 57 (m , 2 H) , 3 . 83 (s , 3 H) . MS (ESI) m / z : C₁₁H₁₀FNO₃ の計算値 : 223 . 06 ; 実測値 : 223 . 8 (M + H)⁺

【0266】

メチル 2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキシレート

【化153】

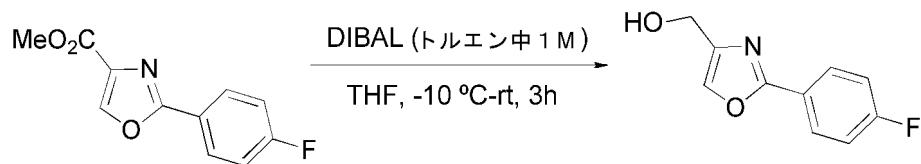


メチル 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 4 - カルボキシレート (9 . 0 g 、 40 . 3 mmol) の無水ベンゼン (180 mL) 溶液に過酸化ベンゾイル (0 . 49 g 、 2 . 0 mmol) を添加し、混合物を 15 分間還流させた。次いで、 N - プロモスクシンイミド (8 . 6 g 、 48 . 3 mmol) を添加し、反応混合物を 2 時間還流させた。反応混合物を氷冷水でクエンチし、粗生成物を EtOAc で抽出した。合わせて抽出物を 10 % NaHCO₃ 水溶液、 H₂O 及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ 60 ~ 1 20 メッシュ、溶出剤 : 石油エーテル中 10 ~ 15 % の EtOAc) により粗生成物を精製して、白色の固体としてメチル 2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキシレート (6 g 、 収率 67 %) を得た。¹ H NMR (400 MHz , CDCl₃) 8 . 29 (s , 1 H) , 8 . 14 - 8 . 10 (m , 2 H) , 7 . 19 - 7 . 15 (t , J = 8 . 5 Hz , 2 H) , 3 . 96 (s , 3 H) . MS (ESI) m / z : C₁₁H₈FNO₃ の計算値 : 221 . 05 ; 実測値 : 221 . 8 (M + H)⁺

【0267】

(2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イル) メタノール

【化154】

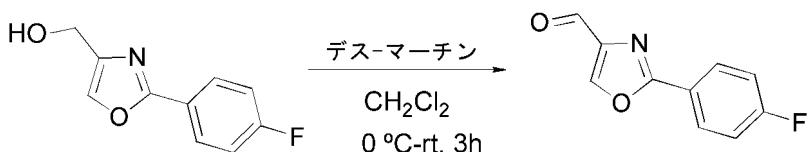


実施例 82 の工程 1 に記載の通り、メチル 2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキシレートから黄色の固体としてこの化合物を合成した (4 . 5 g 、 収率 86 %) 。¹ H NMR (300 MHz , CDCl₃) 8 . 06 - 8 . 01 (m , 2 H) , 7 . 65 (s , 1 H) , 7 . 18 - 7 . 12 (t , J = 8 . 7 Hz , 2 H) , 4 . 68 (s , 2 H) . MS (ESI) m / z : C₁₀H₈FNO₂ の計算値 : 193 . 05 ; 実測値 : 193 . 8 (M + H)⁺

【0268】

2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルバルデヒド

【化155】

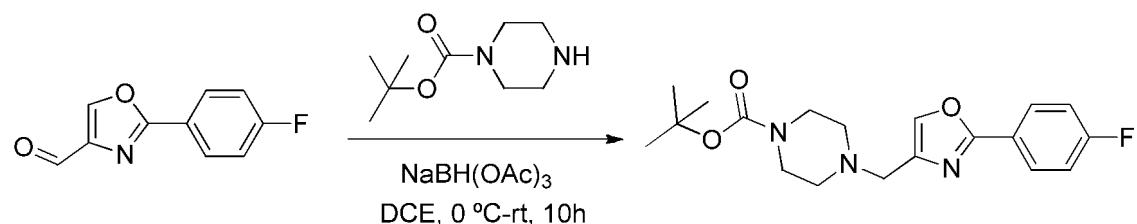


実施例61の工程2に記載の通り、(2-(4-フルオロフェニル)オキサゾール-4-イル)メタノールから白色の固体としてこの化合物を合成した(2.8g、収率63%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 10.01(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.14-8.10(m, 2H), 7.23-7.17(t, J=8.8Hz, 2H)。MS(ESI)m/z: C₁₀H₆FN₂O₂の計算値: 191.04; 実測値: 191.8(M+H)⁺

【0269】

t e r t - ブチル 4 - ((2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化156】

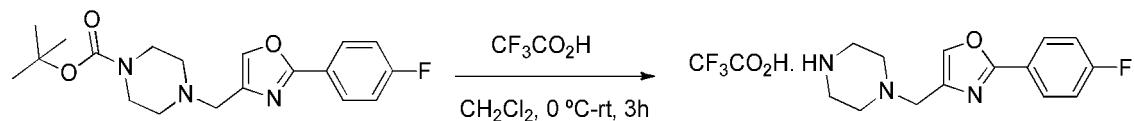


実施例82の工程3に記載の通り、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート及び2-(4-フルオロフェニル)オキサゾール-4-カルバルデヒドからこの化合物を合成した(240mg、収率42%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.07-8.03(dd, J=9.1Hz, 5.3Hz, 2H), 7.59(s, 1H), 7.16-7.12(t, J=8.8Hz, 2H), 3.54(s, 2H), 3.49-3.47(m, 4H), 2.52-2.49(m, 4H), 1.46(s, 9H)。MS(ESI)m/z: C₁₉H₂₄FN₃O₃の計算値: 361.18; 実測値: 362.2(M+H)⁺

【0270】

2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) オキサゾール TF A 塩

【化157】



実施例46の工程4に記載の通り、tert-ブチル4-(2-(4-フルオロフェニル)オキサゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレートからトリフルオロ酢酸塩としてこの化合物を合成し(130mg、粗物質)、これを更に精製することなく用いた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.67(br s, 2H), 8.21(s, 1H), 8.04-8.01(m, 2H), 7.42-7.38(t, J=8.9Hz, 2H), 3.80(m, 2H), 3.18(m, 4H), 2.88(m, 4H)。MS(ESI)m/z: C₁₄H₁₆FN₃Oの計算値: 261.13; 実測値: 262.0(M+H)⁺

【0271】

(4 - ((2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イル) メチル) ピペラジン

10

20

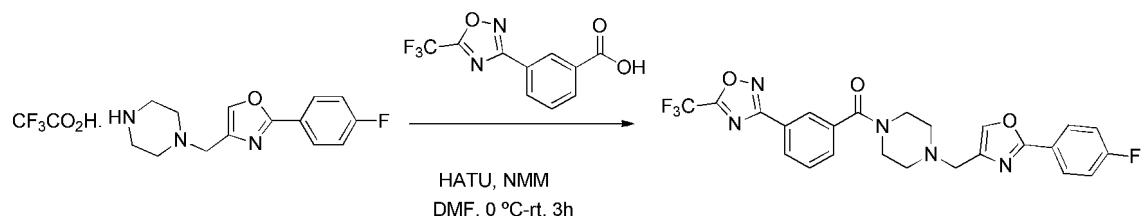
30

40

50

- 1 - イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノン

【化 1 5 8 】



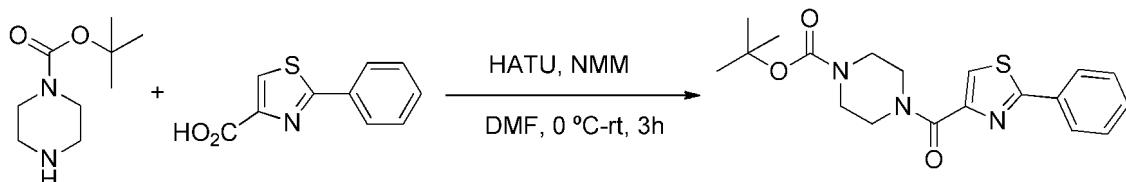
実施例 3 7 の工程 3 に記載の通り、2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (ピペラリジン - 1 - イルメチル) オキサゾール TFA 塩及び 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸からこの化合物を合成した (3.4 mg 、収率 14%)。¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.19 - 8.17 (m , 2 H) , 8.06 - 8.03 (dd , J = 8.7 Hz , 5.1 Hz , 2 H) , 7.63 - 7.57 (m , 3 H) , 7.17 - 7.12 (t , J = 8.7 Hz , 2 H) , 3.87 (m , 2 H) , 3.59 (s , 2 H) , 3.50 (m , 2 H) , 2.68 (m , 2 H) , 2.54 (m , 2 H) . MS (ESI) m/z : C₂₄H₁₉F₄N₅O₃ の計算値 : 501.14 ; 実測値 : 502.1 (M + H)⁺

【 0 2 7 2 】

案 例 8-4

t e r t - プチル 4 - (2 - フェニルチアゾール - 4 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 5 9 】

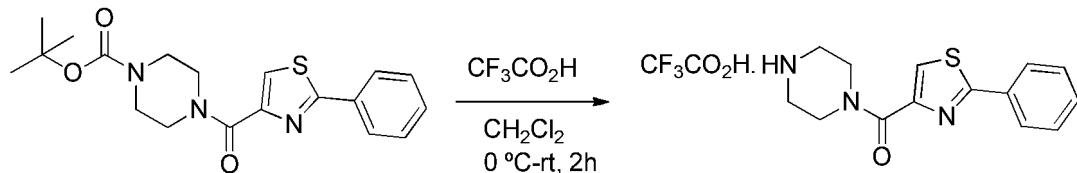


実施例 3 7 の工程 3 に記載の通り、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート及び2-フェニルチアゾール-4-カルボン酸からこの化合物を合成した(500mg、収率90%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.20(s, 1H), 8.00-7.96(m, 2H), 7.56-7.53(m, 3H), 3.76-3.64(m, 4H), 3.43(m, 4H), 1.42(s, 9H). MS(ESI) m/z: C₁₉H₂₃N₃O₃Sの計算値: 373.15; 実測値: 374.2(M+H)₊

〔 0 2 7 3 〕

(3-フェニルチアゾニル-4-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノンTFE塗膜

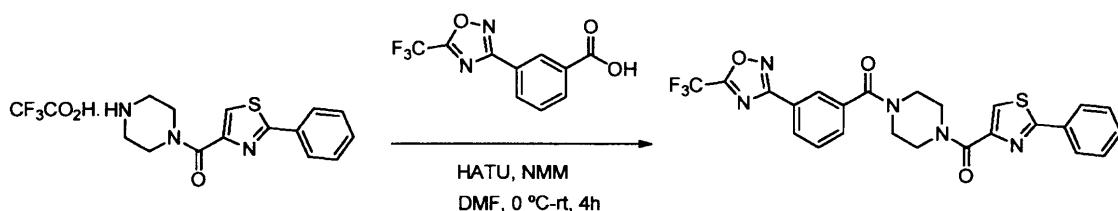
【化 1 6 0 】



実施例 4 6 の工程 4 に記載の通り、tert-ブチル 4-(2-フェニルチアゾール-4-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレートからトリフルオロ酢酸塩としてこの化合物を合成し (300 mg、粗物質)、これを次の工程でそのまま使用した。MS (ESI) m/z: C₁₄H₁₅N₃OS の計算値: 273.09；実測値: 274.0 (M+H)⁺

[0 2 7 4]

(2-フェニルチアゾール-4-イル)(4-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)メタノン
【化161】



実施例37の工程3に記載の通り、(2-フェニルチアゾール-4-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノンTFA塩及び3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸からこの化合物を合成した(145mg、収率37%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.22(s, 1H), 8.16-8.14(m, 1H), 8.10(s, 1H), 7.96(m, 2H), 7.74-7.72(m, 2H), 7.52(m, 3H), 3.89-3.69(m, 6H), 3.48(s, 2H). MS(ESI)m/z: C₂₄H₁₈F₃N₅O₃Sの計算値: 513.11; 実測値: 514.3(M+H)⁺

【0275】

実施例85
(1S,4S)-tert-ブチル5-(ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート
【化162】



BINAP(31mg、0.05mmol)及びPd₂dba₃(230mg、0.03mmol)の混合物をトルエンにとり、溶液をアルゴン雰囲気下で10分間かけて85に加熱した。溶液を40に冷却し、(1S,4S)-2-boc-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(250mg、1.26mmol)を添加し、次いで、2-ブロモピリジン(218mg、1.38mmol)及びナトリウムtert-ブトキシド(194mg、2.0mmol)を添加した。反応混合物を5時間かけて85に加熱し、室温に冷却し、EtOAcで希釈して、Celliteを通して濾過した。有機層を水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカ60~120メッシュ、溶出剤:石油エーテル中20~30%のEtOAc)により粗生成物を精製して、(1S,4S)-tert-ブチル5-(ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート(170mg、収率49%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 8.14(d, J=4.6Hz, 1H), 7.47-7.42(t, J=7.7Hz, 1H), 6.59-6.55(m, 1H), 6.35-6.32(d, J=8.6Hz, 1H), 4.90-4.79(m, 1H), 4.67-4.52(m, 1H), 3.57-3.35(m, 4H), 1.96-1.92(m, 2H), 1.46-1.42(m, 9H). MS(ESI)m/z: C₁₅H₂₁N₃O₂の計算値: 275.16; 実測値: 276.1(M+H)⁺

【0276】

(1S,4S)-2-(ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタンTFA塩

10

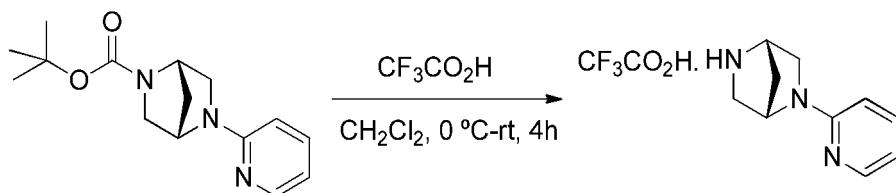
20

30

40

50

【化163】



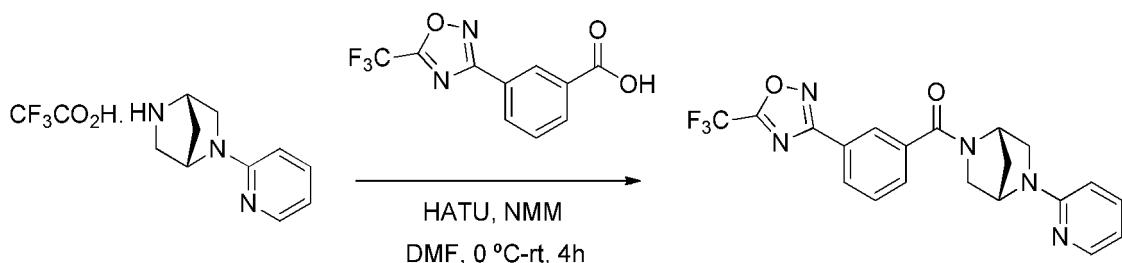
実施例46の工程4に記載の通り、(1S,4S)-tert-ブチル(5-(ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレートからトリフルオロ酢酸塩としてこの化合物を合成し(50mg、粗物質)、これを更に精製することなく用いた。MS(ESI)m/z: C₁₀H₁₃N₃の計算値: 175.11; 実測値: 175.9(M+H)⁺

10

【0277】

((1S,4S)-5-(ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタノン

【化164】



20

実施例37の工程3に記載の通り、(1S,4S)-2-(ピリジン-2-イル)2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタンTFA塩及び3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸からこの化合物を合成した(30mg、収率27%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.28-8.07(m, 3H), 7.74-7.71(m, 1H), 7.65-7.43(m, 2H), 6.66-6.55(m, 1H), 6.45-6.33(m, 1H), 5.16-4.94(m, 2H), 3.82-3.49(m, 4H), 2.10-2.05(m, 2H)。MS(ESI)m/z: C₂₀H₁₆F₃N₅O₂の計算値: 415.13; 実測値: 416.2(M+H)⁺

30

【0278】

医薬組成物

実施例A

従来の方法を使用して錠剤を調製し、以下のように製剤化する：

【表4】

40

成分	錠剤1個当たりの量
実施例Iの化合物	5mg
微結晶性セルロース	100mg
ラクトース	100mg
デンプングリコール酸ナトリウム	30mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
合計	237mg

【0279】

実施例B

50

従来の方法を使用してカプセル剤を調製し、以下のように製剤化する：
【表5】

成分	錠剤1個当たりの量
実施例3の化合物	1.5mg
乾燥デンプン	1.78mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
合計	1.95mg

【0280】

10

生物学的アッセイヒストンデアセチラーゼ9(HDAC9)阻害アッセイ：

インビトロにおける生化学的機能アッセイにおいて、新規ヒストンデアセチラーゼ9(HDAC9)阻害剤の特性評価を行った。前記アッセイは、HDAC9による蛍光発生基質の脱アセチル化により増加した蛍光シグナルを測定する。市販の基質は、クラスI I aのHDACに特異的であり、アセチル化されたリシン残基を含有し、脱アセチル後のトリプシン開裂時に蛍光シグナルを放出する。

【0281】

具体的には、まず、100%のDMSOで様々な濃度に希釈した試験化合物を、384ウェルアッセイプレートに分注する。次いで、完全アッセイバッファ(50mMのトリス-HCl、pH8.0、137mMのNaCl、2.7mMのKCl、1mMのMgCl₂、0.05%のBSA、及び0.005%のTween20)中の組換えHDAC9アイソフォーム4(BPS Bioscienceから購入)を、Multidrop Combiblock(Thermo Scientific)を使用して各ウェルに添加し(5μL/ウェル)、次いで、5μL/ウェルの基質(BPS Bioscienceから購入、最終4.5μM)を添加した。室温で45分間インキュベートした後、10μLの2×顕色剤溶液(40μMのトリプシン及び20μMのトリコスタチンAを含むアッセイバッファ)を添加した。次いで、室温でプレートを1時間インキュベートした後、Envision(Perkin Elmer)プレートリーダーにおいて450nmにて蛍光強度方式で読み取った。DMSOのみを含有している対照ウェルにおける蛍光シグナルに対して正規化することにより、各試験ウェルにおける化合物によるHDAC9活性の阻害割合を計算した。100μMの最終化合物濃度から始まる11点の3倍希釈系列から、ActivityBase5データ解析ツール(IDBS)を使用して、試験化合物のpIC₅₀値を非線形曲線当てはめにより計算した。

【0282】

用量応答実験については、正規化されたデータを以下の等式を用いてA B A S E / X C₅₀によって当てはめた： $y = a + (b - a) / (1 + (10^{x} / 10^c)^d)$ (式中、aは最小活性(%)であり、bは最大活性(%)であり、cはpIC₅₀であり、dはヒル勾配である)。

【0283】

平均値を決定するために、最低2回の実験についてpIC₅₀を平均する。上記方法を使用して決定したとき、実施例1～85の化合物は4.0を超えるpIC₅₀を示した。例えば、実施例1、38、61及び79の化合物は、平均>6のpIC₅₀で、上記方法においてHDAC9を阻害した。

【0284】

参照文献：

米国特許出願公開第20060269559号、米国特許第7,521,044号、国際公開第2007084775号

「Deacetylase inhibition promotes the generation and function of regulatory T cells

20

30

40

50

lls」, R. Tao, E. F. de Zoeten, E. O'zkaynak, C. Chen, L. Wang, P. M. Porrett, B. Li, L. A. Turk, E. N. Olson, M. I. Greene, A. D. Wells, W. W. Hancock, *Nature Medicine*, 13(11), 2007年.

「Expression of HDAC9 by Regulatory Cells Prevents Colitis in Mice」, E. F. de Zoeten, L. Wang, H. Sai, W. H. Dillmann, W. W. Hancock, *Gastroenterology*. 2009年10月28日.

「Immunomodulatory effects of deacetylases inhibitors: therapeutic targeting of FOXP3⁺ regulatory T cells」, L. Wang, E. F. de Zoeten, M. I. Greene及びW. W. Hancock, *Nature Review Drug Discovery*. 8(12): 969-81, 2009年及びその引用文献

「HDAC7 targeting enhances FOXP3⁺ Treg function and induces long-term allograft survival」, L. Wangら, *Am. J. Transplant* 9, S621 (2009年).

「Selective class II HDAC inhibitors impair myogenesis by modulating the stability and activity of HDAC-MEF2 complexes」, A. Nebbioso, F. Manzo, M. Miceli, M. Conte, L. Manente, A. Baldi, A. De Luca, D. Rotili, S. Valente, A. Mai, A. Usiello, H. Gronemeyer, L. Altuccia, *EMBO reports* 10(7), 776-782, 2009年及びその引用文献

「Myocyte Enhancer Factor 2 and Class II Histone Deacetylases Control a Gender-Specific Pathway of Cardioprotection Mediated by the Estrogen Receptor」, E. van Rooij, J. Fielitz, L. B. Sutherland, V. L. Thijssen, H. J. Crijns, M. J. Dimaio, J. Shelton, L. J. De Windt, J. A. Hill, E. N. Olson, *Circulation Research*, 2010年1月.

【手続補正書】

【提出日】平成24年10月2日(2012.10.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

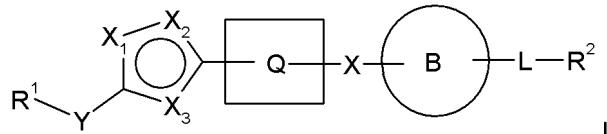
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iに記載の化合物又はその塩：

【化1】



〔式中、

R^1 は、少なくとも 2 つのフルオロ原子を含有するフルオロ ($C_1 - C_4$) アルキルであり、

Y は結合であり、且つ X_1 は O 、 N 、又は NH であり、 X_2 は N 又は CH であり、且つ X_3 は N 又は NH であるか、

あるいは、 Y は $-C(O)-$ であり、且つ X_1 及び X_2 は CH 又は N であり、 X_3 は O 又は S であるか、

あるいは、 Y は $-C(O)-$ であり、且つ X_1 は O であり、 X_2 は CH 又は N であり、且つ X_3 は CH 又は N であり、

Q は、 $A - Z$ 又は E であり、ここで、

A は、置換されていてもよい ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、フェニル、ナフチル、4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、又は 9 ~ 10 員のヘテロアリールであり、

ここで、前記置換されていてもよい ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、フェニル、ナフチル、4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、又は 9 ~ 10 員のヘテロアリールは、独立して、($C_1 - C_4$) アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ、 $-NR^A R^B$ 、及び $-((C_1 - C_4) \text{アルキル})NR^A R^B$ から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、且つ、

Z は、 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^X C(=O)-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 、 $-(C_1 - C_4)$ アルキル - であり、且つ、

E は、 $-((C_1 - C_6) \text{アルキル})C(=O)-$ 、 $-((C_1 - C_6) \text{アルキル})SO_2-$ 、 $-((C_1 - C_6) \text{アルキル})NR^X C(=O)-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 、 $-(C_1 - C_6) \text{アルキル} C H(CF_3)-$ であり、

X は、 NR^X 又は結合であり、

B は、フェニル、ピリジル、又は独立して N 、 O 、及び S から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルであり、

ここで、前記フェニル、ピリジル、又はヘテロシクロアルキルは、独立して、($C_1 - C_4$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール ($C_1 - C_4$) アルキル - 、($C_3 - C_7$) シクロアルキル ($C_1 - C_4$) アルキル - 、 $-OR^Y$ 、 $-(C_1 - C_4)OR^Y$ 、 $-NR^Y R^Y$ 、 $-(C_1 - C_4)NR^Y R^Y$ 、 $-C(=O)OR^Y$ 、 $-(C_1 - C_4)C(=O)OR^Y$ 、 $-C(=O)NR^Y R^Y$ 、 $-NR^Y C(=O)R^Y$ 、 $-(C_1 - C_4)NR^Y C(=O)R^Y$ 、 $-SO_2 NR^Y R^Y$ 、 $-(C_1 - C_4)SO_2 NR^Y R^Y$ 、 $-NR^Y SO_2 R^Y$ 、 $-(C_1 - C_4)NR^Y SO_2 R^Y$ 、 $-OC(=O)NR^Y R^Y$ 、 $-(C_1 - C_4)OC(=O)NR^Y R^Y$ 、 $-NR^Y C(=O)NR^Y R^Y$ 、及び $-(C_1 - C_4)NR^Y C(=O)NR^Y R^Y$ から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、

ここで、 B がヘテロシクロアルキルである場合、 X 及び L は、異なる環原子に結合し、 L は、結合又は ($C_1 - C_4$) アルキルであり、

R^2 は、($C_1 - C_4$) アルキル、 $-NR^A R^B$ 、 $-NR^A C(=O)R^B$ 、 $-C(=O)-NR^A R^B$ 、5 ~ 6 員のヘテロアリール、9 ~ 10 員のヘテロアリール、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、フェニル、 $-C(O)-$ (5 ~ 6 員のヘテロアリール)、 $-C(O)-$ (9 ~ 10 員のヘテロアリール)、 $-C(O)-$ (3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル)、 $-C(O)-$ (($C_3 - C_6$) シクロアルキル)、又は $-C(O)-$ フェニルであり、

ここで、前記 5 ~ 6 員のヘテロアリール、9 ~ 10 員のヘテロアリール、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、又はフェニル基のうちのいずれかは、独立して、($C_1 - C_4$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、($C_1 - C_4$) アルコキシ、($C_1 - C_4$) アルキルチオ - 、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ、(($C_1 - C_4$) アルキル) (($C_1 - C_4$) アルキル) $N(C_2 -$

C_4) アルコキシ、ヒドロキシル、- $NR^A R^B$ 、((C_1 - C_4) アルキル) $NR^A R^B$ 、及び置換されていてもよい 5 ~ 6 員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、ここで、前記置換されていてもよいヘテロアリール又はフェニル基は、独立して (C_1 - C_4) アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ (C_1 - C_4) アルキル、(C_1 - C_4) アルコキシ、ハロ (C_1 - C_4) アルコキシ、ヒドロキシル、- $NR^A R^B$ 、及び - ((C_1 - C_4) アルキル) $NR^A R^B$ から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、且つ、ここで、

各 R^A 及び R^B は、独立して、H、(C_1 - C_4) アルキル、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル、及び 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択されるか、あるいは R^A 及び R^B は、これらの結合を媒介している原子と共に、N、O、及び S から選択される 1 つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい 4 ~ 8 員の複素環を形成し、

各 R^X は、独立して、H、(C_1 - C_6) アルキル、又は置換されていてもよい (C_2 - C_6) アルキルから選択され、ここで、前記置換されていてもよい (C_2 - C_6) アルキルは、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、(C_1 - C_4) アルコキシ、(C_1 - C_4) アルキル) NH - 、又は ((C_1 - C_4) アルキル) ((C_1 - C_4) アルキル) N - により置換されていてもよく、且つ、

各 R^Y は、独立して、H、(C_1 - C_4) アルキル、フェニル、及び - (C_1 - C_4) アルキルフェニルから選択される】

(但し、前記化合物は、

4 - [(シクロヘキシルアミノ) カルボニル] - 3 - [[2 - [2 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] エチル] アミノ] カルボニル] - 1 - (3 R) - ピペラジンカルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチルエステル、

4 - { 4 - [4 - (2 - メチルプロピル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] アセチル } ピペリジン、

2 - [[3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] フェニル] メチル] - 6 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 3 (2 H) ピリダジノン、

3 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 1 - エチル - 4 , 5 - ジヒドロ - N - [3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [[4 - エトキシ - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] フェニル] スルホニル] - 4 - メチル - ピペラジン、

4 - { 4 - [4 - (2 - メチルプロピル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル] アセチル } ピペリジン、

4 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] アセチル } ピペリジン、

1 - [4 - (4 - アセチル - 2 - チアゾリル) - 1 - ピペリジニル] - 2 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] - エタノン、

3 ' - (4 - クロロフェニル) - 4 - シアノ - 4 ' , 5 ' - ジヒドロ - N - [4 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] フェニル] - [1 , 4 ' - ビ - 1 H - ピラゾール] - 1 ' - カルボキサミド、

4 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル] アセチル } ピペリジン、

N - [[2 , 3 - ジヒドロ - 5 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 7 - ベンゾフラニル] メチル] - 2 - フェニル - 3 - ピペリジ

ンアミン、

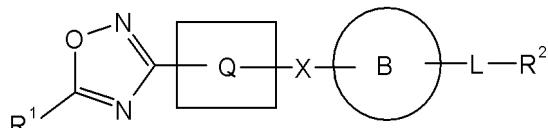
1 - [5 - [3 - [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 2 - チエニル] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノン、

3 - [[[4 - (1 - メチルエチル) フェニル] スルホニル] メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) - , 2 , 4 - オキサジアゾールではない)。

【請求項 2】

以下の式を有する、請求項 1 に記載の化合物または塩：

【化 2】



〔式中、

R^1 は、 - $C(F)_3$ であり、

Q は、 $A - Z$ 又は E であり、ここで、

A は、置換されていてもよい ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、フェニル、ナフチル、4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、又は 9 ~ 10 員のヘテロアリールであり、

ここで、前記置換されていてもよい ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、フェニル、ナフチル、4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、又は 9 ~ 10 員のヘテロアリールは、独立して ($C_1 - C_4$) アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ、- $NR^A R^B$ 、及び - (($C_1 - C_4$) アルキル) $NR^A R^B$ から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、且つ、

Z は、 - $C(=O)$ - 、 - SO_2 - 、 - $NR^X C(=O)$ - 、 - $CH(CF_3)$ - 、 - ($C_1 - C_4$) アルキル - であり、且つ、

E は、 - (($C_1 - C_6$) アルキル) $C(=O)$ - 、 - (($C_1 - C_6$) アルキル) SO_2 - 、 - (($C_1 - C_6$) アルキル) $NR^X C(=O)$ - 、 - $CH(CF_3)$ - 、 - ($C_1 - C_6$) アルキル) $CH(CF_3)$ - であり、

X は、 NR^X 又は結合であり、

B は、フェニル、ピリジル、又は独立して N 、 O 、及び S から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキルであり、

ここで、前記フェニル、ピリジル、又はヘテロシクロアルキルは、独立して ($C_1 - C_4$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール ($C_1 - C_4$) アルキル - 、 ($C_3 - C_7$) シクロアルキル ($C_1 - C_4$) アルキル - 、 - OR^Y 、 - ($C_1 - C_4$) OR^Y 、 - $NR^Y R^Y$ 、 - ($C_1 - C_4$) $NR^Y R^Y$ 、 - $C(=O) OR^Y$ 、 - ($C_1 - C_4$) $C(=O) OR^Y$ 、 - $C(=O) NR^Y R^Y$ 、 - $NR^Y C(=O) R^Y$ 、 - ($C_1 - C_4$) $NR^Y C(=O) R^Y$ 、 - $SO_2 NR^Y R^Y$ 、 - ($C_1 - C_4$) $SO_2 NR^Y R^Y$ 、 - $NR^Y SO_2 R^Y$ 、 - ($C_1 - C_4$) $NR^Y SO_2 R^Y$ 、 - $OC(=O) NR^Y R^Y$ 、 - ($C_1 - C_4$) $OC(=O) NR^Y R^Y$ 、 - $NR^Y C(=O) OR^Y$ 、 - ($C_1 - C_4$) $NR^Y C(=O) OR^Y$ 、 - $NR^Y C(=O) NR^Y R^Y$ 、及び - ($C_1 - C_4$) $NR^Y C(=O) NR^Y R^Y$ から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、

ここで、 B がヘテロシクロアルキルである場合、 X 及び L は、異なる環原子に結合し、 L は、結合又は ($C_1 - C_4$) アルキルであり、

R^2 は、 ($C_1 - C_4$) アルキル、 - $NR^A R^B$ 、 - $NR^A C(=O) R^B$ 、 - $C(=O) NR^A R^B$ 、5 ~ 6 員のヘテロアリール、9 ~ 10 員のヘテロアリール、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、フェニル、- $C(O)$ - (5 ~ 6 員のヘテロアリール)、- $C(O)$ - (9 ~ 10 員のヘテロアリール)、- $C(O)$

- (3 ~ 7員のヘテロシクロアルキル)、-C(O)-((C₃-C₆)シクロアルキル)、又は-C(O)-フェニルであり、

ここで、前記5 ~ 6員のヘテロアリール、9 ~ 10員のヘテロアリール、3 ~ 7員のヘテロシクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、又はフェニル基のうちのいずれかは、独立して(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキルチオ-、ハロ(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキル((C₁-C₄)アルキル)N(C₂-C₄)アルコキシ、ヒドロキシル、-NR^AR^B、((C₁-C₄)アルキル)NR^AR^B、及び置換されていてもよい5 ~ 6員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される1、2又は3個の基により置換されていてもよく、ここで、前記置換されていてもよいヘテロアリール又はフェニル基は、独立して(C₁-C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、ハロ(C₁-C₄)アルコキシ、ヒドロキシル、-NR^AR^B、及び-((C₁-C₄)アルキル)NR^AR^Bから選択される1、2又は3個の基により置換されていてもよく、ここで、

各R^A及びR^Bは、独立してH、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、5 ~ 6員のヘテロシクロアルキル、及び5 ~ 6員のヘテロアリールから選択されるか、あるいはR^A及びR^Bは、これらの結合を媒介している原子と共に、N、O、及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4 ~ 8員の複素環を形成し、

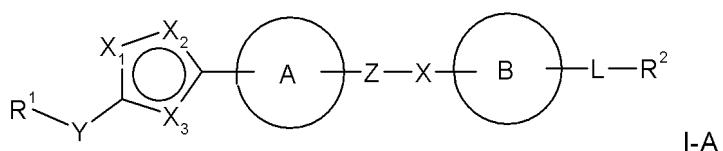
各R^Xは、独立してH、(C₁-C₆)アルキル、又は置換されていてもよい(C₂-C₆)アルキルから選択され、ここで、前記置換されていてもよい(C₂-C₆)アルキルは、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキル)NH-、又は((C₁-C₄)アルキル)((C₁-C₄)アルキル)N-により置換されていてもよく、且つ、

各R^Yは、独立して、H、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、及び-((C₁-C₄)アルキルフェニルから選択される]。

【請求項3】

式I-Aを有する、請求項1に記載の化合物または塩：

【化3】



〔式中、

R¹は、少なくとも2つのフルオロ原子を含有するフルオロ(C₁-C₄)アルキルであり、

Yは結合であり、且つX₁はO、N、又はNHであり、X₂はN又はCHであり、且つX₃はN又はNHであるか、

あるいは、Yは-C(O)-であり、且つX₁及びX₂はCH又はNであり、X₃はO又はSであるか、

あるいは、Yは-C(O)-であり、且つX₁はOであり、X₂はCH又はNであり、且つX₃はCH又はNであり、

Aは、置換されていてもよい(C₃-C₆)シクロアルキル、フェニル、ナフチル、4 ~ 7員のヘテロシクロアルキル、5 ~ 6員のヘテロアリール、又は9 ~ 10員のヘテロアリールであり、

ここで、前記置換されていてもよい(C₃-C₆)シクロアルキル、フェニル、ナフチル、4 ~ 7員のヘテロシクロアルキル、5 ~ 6員のヘテロアリール、又は9 ~ 10員のヘテロアリールは、独立して、(C₁-C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、ハロ(C₁-C₄)アルコキシ、-NR^A

R^B 、及び - (($C_1 - C_4$) アルキル) $NR^A R^B$ から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、

Z は、 - $C(=O)-$ 、 - SO_2- 、 - $NR^X C(=O)-$ 、 - $CH(CF_3)-$ 、 - $(C_1 - C_4)$ アルキル - であり、

X は、 NR^X 又は結合であり、

B は、フェニル、ピリジル、又は独立して N 、 O 、及び S から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルであり、

ここで、前記フェニル、ピリジル、又はヘテロシクロアルキルは、独立して、($C_1 - C_4$) アルキル、ハロ($C_1 - C_4$) アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール($C_1 - C_4$) アルキル - 、($C_3 - C_7$) シクロアルキル($C_1 - C_4$) アルキル - 、 - OR^Y 、 - $(C_1 - C_4)OR^Y$ 、 - NR^YR^Y 、 - $(C_1 - C_4)NR^YR^Y$ 、 - $C(=O)OR^Y$ 、 - $(C_1 - C_4)C(=O)OR^Y$ 、 - $C(=O)NR^YR^Y$ 、 - $(C_1 - C_4)NR^YC(=O)R^Y$ 、 - $SO_2NR^YR^Y$ 、 - $(C_1 - C_4)SO_2NR^YR^Y$ 、 - $NR^YSO_2R^Y$ 、 - $(C_1 - C_4)NR^YSO_2R^Y$ 、 - $OC(=O)NR^YR^Y$ 、 - $(C_1 - C_4)OC(=O)NR^YR^Y$ 、 - $NR^YC(=O)OR^Y$ 、 - $NR^YC(=O)NR^YR^Y$ 、及び - $(C_1 - C_4)NR^YC(=O)NR^YR^Y$ から選択される 1、2、又は 3 個の基により置換されていてもよく、

ここで、 B がヘテロシクロアルキルである場合、 X 及び L は、異なる環原子に結合し、 L は、結合又は($C_1 - C_4$) アルキルであり、

R^2 は、($C_1 - C_4$) アルキル、 - $NR^A R^B$ 、 - $NR^A C(=O)R^B$ 、 - $C(=O)NR^A R^B$ 、5 ~ 6 員のヘテロアリール、9 ~ 10 員のヘテロアリール、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、フェニル、 - $C(O)-$ (5 ~ 6 員のヘテロアリール)、 - $C(O)-$ (9 ~ 10 員のヘテロアリール)、 - $C(O)-$ (3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル)、 - $C(O)-$ (($C_3 - C_6$) シクロアルキル)、又は - $C(O)-$ フェニルであり、

ここで、前記 5 ~ 6 員のヘテロアリール、9 ~ 10 員のヘテロアリール、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、又はフェニル基のうちのいずれかは、独立して、($C_1 - C_4$) アルキル、ハロ($C_1 - C_4$) アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、($C_1 - C_4$) アルコキシ、($C_1 - C_4$) アルキルチオ - 、ハロ($C_1 - C_4$) アルコキシ、(($C_1 - C_4$) アルキル) (($C_1 - C_4$) アルキル) $N(C_2 - C_4)$ アルコキシ、ヒドロキシリル、 - $NR^A R^B$ 、(($C_1 - C_4$) アルキル) $NR^A R^B$ 、及び置換されていてもよい 5 ~ 6 員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、ここで、前記置換されていてもよいヘテロアリール又はフェニル基は、独立して、($C_1 - C_4$) アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、ハロ($C_1 - C_4$) アルコキシ、ヒドロキシリル、 - $NR^A R^B$ 、及び - (($C_1 - C_4$) アルキル) $NR^A R^B$ から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、且つ、ここで、

各 R^A 及び R^B は、独立して H 、($C_1 - C_4$) アルキル、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル、及び 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択されるか、あるいは R^A 及び R^B は、これらの結合を媒介している原子と共に、 N 、 O 、及び S から選択される 1 つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい 4 ~ 8 員の複素環を形成し、

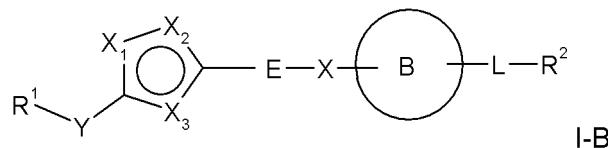
各 R^X は、独立して、 H 、($C_1 - C_6$) アルキル、又は置換されていてもよい ($C_2 - C_6$) アルキルから選択され、ここで、前記置換されていてもよい ($C_2 - C_6$) アルキルは、ヒドロキシリル、シアノ、アミノ、($C_1 - C_4$) アルコキシ、($C_1 - C_4$) アルキル) NH - 、又は (($C_1 - C_4$) アルキル) (($C_1 - C_4$) アルキル) N - により置換されていてもよく、且つ、

各 R^Y は、独立して、 H 、($C_1 - C_4$) アルキル、フェニル、及び - (($C_1 - C_4$) アルキルフェニルから選択される]。

【請求項 4】

式 I - B を有する、請求項 1 に記載の化合物または塩：

【化 4】



〔式中、

R¹ は、少なくとも 2 つのフルオロ原子を含有するフルオロ (C₁ - C₄) アルキルであり、

Y は結合であり、且つ X₁ は O、N、又は NH であり、X₂ は N 又は CH であり、且つ X₃ は N 又は NH であるか、

あるいは、Y は -C(O)- であり、且つ X₁ 及び X₂ は CH 又は N であり、X₃ は O 又は S であるか、

あるいは、Y は -C(O)- であり、且つ X₁ は O であり、X₂ は CH 又は N であり、且つ X₃ は CH 又は N であり、

E は、-((C₁ - C₆) アルキル)C(=O)-、-((C₁ - C₆) アルキル)SO₂-、-((C₁ - C₆) アルキル)NR^XC(=O)-、-CH(CF₃)-、-((C₁ - C₆) アルキル)CH(CF₃)-であり、

X は、NR^X 又は結合であり、

B は、フェニル、ピリジル、又は独立して N、O、及び S から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルであり、

ここで、前記フェニル、ピリジル、又はヘテロシクロアルキルは、独立して、(C₁ - C₄) アルキル、ハロ(C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール(C₁ - C₄) アルキル -、(C₃ - C₇) シクロアルキル(C₁ - C₄) アルキル -、-OR^Y、-((C₁ - C₄) OR^Y)、-NR^YR^Y、-((C₁ - C₄) NR^YR^Y)、-C(=O)O R^Y、-((C₁ - C₄) C(=O)OR^Y)、-C(=O)NR^YR^Y、-((C₁ - C₄) C(=O)NR^YR^Y)、-NR^YC(=O)R^Y、-((C₁ - C₄) NR^YC(=O)R^Y)、-SO₂NR^YR^Y、-((C₁ - C₄) SO₂NR^YR^Y)、-NR^YSO₂R^Y、-((C₁ - C₄) NR^YSO₂R^Y)、-OC(=O)NR^YR^Y、-((C₁ - C₄) OC(=O)NR^YR^Y)、-NR^YC(=O)OR^Y、-((C₁ - C₄) NR^YC(=O)OR^Y)、-NR^YC(=O)NR^YR^Y、及び -((C₁ - C₄) NR^YC(=O)NR^YR^Y) から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、

ここで、B がヘテロシクロアルキルである場合、X 及び L は、異なる環原子に結合し、L は、結合又は(C₁ - C₄) アルキルであり、

R² は、(C₁ - C₄) アルキル、-NR^AR^B、-NR^AC(=O)R^B、-C(=O)-NR^AR^B、5 ~ 6 員のヘテロアリール、9 ~ 10 員のヘテロアリール、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、フェニル、-C(O)-(5 ~ 6 員のヘテロアリール)、-C(O)-(9 ~ 10 員のヘテロアリール)、-C(O)-(3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル)、-C(O)-(C₃ - C₆) シクロアルキル)、又は -C(O)-フェニルであり、

ここで、前記 5 ~ 6 員のヘテロアリール、9 ~ 10 員のヘテロアリール、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、又はフェニル基のうちのいずれかは、独立して、(C₁ - C₄) アルキル、ハロ(C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) アルキルチオ -、ハロ(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) アルキル) ((C₁ - C₄) アルキル) N(C₂ - C₄) アルコキシ、ヒドロキシル、-NR^AR^B、((C₁ - C₄) アルキル) NR^AR^B、及び置換されていてもよい 5 ~ 6 員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される 1、2 又は 3 個の基により置換されていてもよく、ここで、前記置換されていてもよいヘ

テロアリール又はフェニル基は、独立して、(C₁ - C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、ハロ(C₁ - C₄)アルコキシ、ヒドロキシリ、-NR^AR^B、及び-((C₁ - C₄)アルキル)NR^AR^Bから選択される1、2又は3個の基により置換されていてもよく、且つ、ここで、

各R^A及びR^Bは、独立して、H、(C₁ - C₄)アルキル、フェニル、5~6員のヘテロシクロアルキル、及び5~6員のヘテロアリールから選択されるか、あるいはR^A及びR^Bは、これらの結合を媒介している原子と共に、N、O、及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい4~8員の複素環を形成し、

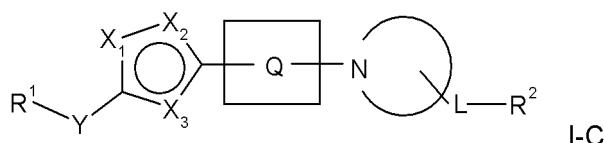
各R^Xは、独立して、H、(C₁ - C₆)アルキル、又は置換されていてもよい(C₂ - C₆)アルキルから選択され、ここで、前記置換されていてもよい(C₂ - C₆)アルキルは、ヒドロキシリ、シアノ、アミノ、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)アルキル)NH-、又は((C₁ - C₄)アルキル)((C₁ - C₄)アルキル)N-により置換されていてもよく、且つ、

各R^Yは、独立して、H、(C₁ - C₄)アルキル、フェニル、及び-((C₁ - C₄)アルキルフェニルから選択される】。

【請求項5】

式I-Cを有する、請求項1に記載の化合物または塩：

【化5】



〔式中、

R¹が、-CF₃であり、

Yが結合であり、且つX₁がO、N、又はNHであり、X₂がN又はCHであり、且つX₃がN又はNHであり、

Qが、-フェニル-C(=O)-、-フェニル-SO₂-、-フェニル-CH(CF₃)₂、-ピリジル-C(=O)-、-ピリジル-SO₂-、-ピリジル-CH(CF₃)₂、-イソキノリル-C(=O)-、-イソキノリル-SO₂-、-イソキノリル-CH(CF₃)₂、-インダゾリル-C(=O)-、-インダゾリル-SO₂-、-インダゾリル-CH(CF₃)₂、-(C₃-C₆)シクロアルキル-C(=O)-、-(C₃-C₆)シクロアルキル-SO₂、-(C₃-C₆)シクロアルキル-CH(CF₃)₂、-(C₁-C₈)アルキル-C(=O)-、-(C₁-C₈)アルキル-SO₂、又は-(C₁-C₈)アルキル-CH(CF₃)₂であり、

ここで、前記フェニル、ピリジル、イソキノリル、インダゾリル、又は(C₃-C₆)シクロアルキルが、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチル、又はトリフルオロメチルにより置換されていてもよく、

Lが、結合、メチレン、エチレン、又はプロピレンであり、

R²が、-C(=O)NH₂、モルホリニル、-CO-モルホリニル、ジメチルアミノ-、ジエチルアミノ-、ブチルアミノカルボニル-、-CO-ピロリジニル、-CO-インドリル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、又はインドリニルであり、

ここで、モルホリニル、ピロリジニル、インドリル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、又はベンズイミダゾロニル部分のいずれかが、独立して、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキルチオ-、ハロ(C₁-C₄)アルコキシ、((C₁-C₄)アルキル)((C₁-C₄)アルキル)N-により置換されていてもよく、且つ、

) N (C₂ - C₄) アルコキシ、ヒドロキシル、N R^A R^B、((C₁ - C₄) アルキル) N R^A R^B、及び置換されていてもよい 5 ~ 6 員のヘテロアリール又はフェニル基から選択される 1 又は 2 個の基で置換されていてもよく、ここで、前記置換されていてもよいヘテロアリール又はフェニル基が、独立して、(C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロ (C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、及びハロ (C₁ - C₄) アルコキシから選択される 1 又は 2 個の基により置換されていてもよく、

ここで、R^A 及び R^B が、独立して、H 及び (C₁ - C₄) アルキルから選択されるか、あるいは R^A 及び R^B が、これらが結合している窒素原子と共に、N、O、及びS から選択される 1 つの更なるヘテロ原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい 4 ~ 6 員の複素環を形成し、

【化 6】



が、1 つの更なる窒素環原子を含有してもよく、かつ置換されていてもよい 5 又は 6 員の複素環であり、ここで、前記 5 又は 6 員の複素環が、独立して、(C₁ - C₂) アルキル、ハロ (C₁ - C₂) アルキル、シアノ、- OR^Y、- (C₁ - C₂) OR^Y、- NR^Y R^Y、- (C₁ - C₂) NR^Y R^Y、- C (= O) OR^Y、- (C₁ - C₂) C (= O) OR^Y、- C (= O) NR^Y R^Y 及び - (C₁ - C₂) C (= O) NR^Y R^Y から選択される 1 又は 2 個の基により置換されていてもよく、ここで、各 R^Y が、独立して、H 及びメチルから選択される】。

【請求項 6】

R¹ が、CHF₂ 又は CF₃ である、請求項 1、3 及び 4 のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 7】

Y が結合である場合、X₁ が O であり、X₂ 及び X₃ が N である、請求項 1 及び 3 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 8】

Y が - C (O) - である場合、X₁ 及び X₂ が CH であり、X₃ が S である、請求項 1、3、4 および 6 のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 9】

A が、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、シアノ、- NR^A R^B 及び - ((C₁ - C₄) アルキル) NR^A R^B から選択される 1 個の基により置換されていてもよいフェニル又はピリジル基であるか、

あるいは、A が、独立して、メチル、エチル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、- NR^A R^B 及び - ((C₁ - C₄) アルキル) NR^A R^B から選択される 1 ~ 2 個の基により置換されていてもよいシクロプロピル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル基であり、ここで、各 R^A 及び R^B が、独立して H 及びメチルから選択される、請求項 1、3、4 及び 6 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 10】

Z が、- C (= O) - 又は - NH C (= O) - である、請求項 1 ~ 3 及び 6 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 11】

E が、- ((C₁ - C₄) アルキル) C (= O) - 又は - ((C₁ - C₄) アルキル) NR^X C (= O) - である、請求項 1、2 及び 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 12】

X が、NR^X 又は結合であり、ここで、各 R^X が、H、メチル、エチル、tert-ブチル、ヒドロキシエチル - 、メトキシメチル - 、シアノエチル - 、N - メチルアミノエチ

ル - 、及びジメチルアミノエチル - から選択される、請求項 1 ~ 4 及び 6 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 13】

B が、独立して (C₁ - C₂) アルキル、ハロ (C₁ - C₂) アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール (C₁ - C₃) アルキル - 、 (C₃ - C₆) シクロアルキル (C₁ - C₃) アルキル - 、 - OR^Y 、 - (C₁ - C₂) OR^Y 、 - N R^Y R^Y 、 - (C₁ - C₂) N R^Y R^Y 、 - C (= O) OR^Y 、 - (C₁ - C₂) C (= O) OR^Y 、 - C (= O) N R^Y R^Y 、及び - (C₁ - C₂) C (= O) N R^Y R^Y から選択される 1 又は 2 個の基により置換されていてもよい、1 又は 2 個の窒素原子を含有する 4 、 5 、 6 、又は 7 員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、各 R^Y が、独立して H 及びメチルから選択される、請求項 1 ~ 4 及び 6 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 14】

R² が、 - N (C H₂ C H₃)₂ 、 - C (= O) N H₂ 、 - C (= O) N H (C H₂ C H₂ C H₃) 、 - C (= O) モルホリニル、 - C (= O) ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1, 3 - ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ - イソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、又はインドリニルであり、ここで、前記フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、及びベンズイミダゾロニルが、独立してメチル、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ - 、ニトロ、フルオロ - フェニル、及びモルホリニルプロピル - から選択される 1 又は 2 個の基により置換されていてもよい、請求項 1 ~ 4 及び 6 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 15】

A が、非置換のフェニル若しくはピリジル基、又はエチル、フルオロ、シアノ、若しくはメトキシ基により置換されたフェニル基であり、

Z が、 - C (= O) - 又は - N R^X C (= O) - であり、

X が、 N R^X 又は結合であり、ここで、 R^X が、 H 、メチル、エチル、 t e r t - プチル、ヒドロキシエチル - 、メトキシメチル - 、シアノエチル - 、 N - メチルアミノエチル - 、及びジメチルアミノエチル - から選択され、

B が、独立してメチル、 - C H₂ O H 、及び - C (= O) O H から選択される 1 又は 2 個の基により置換されていてもよい 1, 4 - ジアゼパニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、又はアゼチジニルであり、

L が、結合又は (C₁ - C₃) アルキルであり、

R² が、 - N (C H₂ C H₃)₂ 、 - C (= O) N H₂ 、 - C (= O) N H (C H₂ C H₂ C H₃) 、 - C (= O) モルホリニル、 - C (= O) ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1, 3 - ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ - イソチアゾリル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニルであり、ここで、前記ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1, 3 - ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ - イソチアゾリル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニル部分が、独立してメチル、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ - 、ニトロ、フェニル、フルオロ - フェニル、及びモルホリニルプロピル - から選択される 1 又は 2 個の基により置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 16】

E が、 - ((C₁ - C₄) アルキル) C (= O) - 又は - ((C₁ - C₄) アルキル) N R^X C (= O) - であり、

Xが、NR^X又は結合であり、ここで、R^Xが、独立してH、(C₁-C₄)アルキル、又は置換されていてもよい(C₂-C₄)アルキルから選択され、ここで、前記置換されていてもよい(C₂-C₄)アルキルは、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、(C₁-C₄)アルコキシ、((C₁-C₄)アルキル)NH-、又は((C₁-C₄)アルキル)((C₁-C₄)アルキル)N-により置換されていてもよく、

Bが、独立して(C₁-C₂)アルキル、ハロ(C₁-C₂)アルキル、ハロゲン、シアノ、アリール(C₁-C₃)アルキル-、(C₃-C₆)シクロアルキル(C₁-C₃)アルキル-、-OR^Y、-(C₁-C₂)OR^Y、-NR^YR^Y、-(C₁-C₂)NR^YR^Y、-C(=O)OR^Y、-(C₁-C₂)C(=O)OR^Y、-C(=O)NR^YR^Y及び-(C₁-C₂)C(=O)NR^YR^Yから選択される1又は2個の基により置換されていてもよい、1又は2個の窒素原子を含有する4、5、6、又は7員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、各R^Yが、独立してH及びメチルから選択され、

Lが、結合又は(C₁-C₃)アルキルであり、

R²が、-N(CH₂CH₃)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₂CH₂CH₃)、-C(=O)モルホリニル、-C(=O)ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニルであり、ここで、前記ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、又はイソインドリニル部分が、独立してメチル、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ-、ニトロ、フェニル、フルオロ-フェニル、及びモルホリニルプロピル-から選択される1又は2個の基により置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物又は塩。

【請求項17】

Eが、-プロピル-C(=O)-であり、

Xが、NR^X又は結合であり、ここで、R^Xが、Hであり、

Bが、独立してメチル及び-C(=O)OHから選択される1又は2個の基により置換されていてもよい1,4-ジアゼパニル、ピペラジニル、又はピペリジニルであり、

Lが、結合であるか、又はメチル、エチル、若しくはプロピルであり、

R²が、-N(CH₂CH₃)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₂CH₂CH₃)、-C(=O)モルホリニル、-C(=O)ピロリジニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、チアゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエノピリミジニル、ベンゾ-イソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、又はインドリニルであり、ここで、前記フェニル、ピリジル、及びベンズイミダゾロニルが、独立してメチル、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ-、ニトロ、及びモルホリニルプロピル-から選択される1又は2個の基により置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物又は塩。

【請求項18】

実施例1～85のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学上許容される塩。

【請求項19】

請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物又は塩と、1種以上の薬学上許容される賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項20】

H D A C 媒介性疾患又は障害を治療する方法であって、治療上有効量の請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物又は塩を、それを必要としているヒトに投与することを含んでなる、方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 11/21104									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/497 (2011.01) USPC - 514/254.08 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC - 514/254.08 (see search terms below)											
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/254.04; 514/365; 514/257; 514/410; 514/411; 514/461 (see search terms below)											
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) USPTO-WEST - PGPB, USPT, USOC, EPAB, JPAB keywords: HDAC, inhibitors, heterocycle derivatives, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, oxazolyl, thieryl, treatment, cellular proliferation diseases, cancer, neurodegenerative diseases, schizophrenia, Alzheimer, crystal structure, binding pocket, active site, HDAC1, co-crystal, hydrophobic residues, zinc ion. INTERNET search											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 2009/0048228 A1 (ATTENNI et al.) 19 February 2009 (19.02.2009), para [0001]; [0006] - [0025]; [0061] - [0063]; [0066]; [0070] - [0072]; [0105]; [0201]; [0808]; [0811]; [0814].</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-8, 37-45 and 48</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">WO 01/18045 A1 (PAVLETICH et al.) 15 March 2001 (15.03.2001), pg 1, In 25-32; pg 7, In 17-21; pg 28, In 10 - pg 34, In 3. This document can be viewed by entering the doc number at the following url: http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-8, 37-45 and 48</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 2009/0048228 A1 (ATTENNI et al.) 19 February 2009 (19.02.2009), para [0001]; [0006] - [0025]; [0061] - [0063]; [0066]; [0070] - [0072]; [0105]; [0201]; [0808]; [0811]; [0814].	1-8, 37-45 and 48	Y	WO 01/18045 A1 (PAVLETICH et al.) 15 March 2001 (15.03.2001), pg 1, In 25-32; pg 7, In 17-21; pg 28, In 10 - pg 34, In 3. This document can be viewed by entering the doc number at the following url: http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP	1-8, 37-45 and 48
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
Y	US 2009/0048228 A1 (ATTENNI et al.) 19 February 2009 (19.02.2009), para [0001]; [0006] - [0025]; [0061] - [0063]; [0066]; [0070] - [0072]; [0105]; [0201]; [0808]; [0811]; [0814].	1-8, 37-45 and 48									
Y	WO 01/18045 A1 (PAVLETICH et al.) 15 March 2001 (15.03.2001), pg 1, In 25-32; pg 7, In 17-21; pg 28, In 10 - pg 34, In 3. This document can be viewed by entering the doc number at the following url: http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP	1-8, 37-45 and 48									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>											
Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed											
Date of the actual completion of the international search 25 February 2011 (25.02.2011)		Date of mailing of the international search report 18 MAR 2011									
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US 11/21104
--

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 9-36, 46-47 and 49
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 413/10 (2006.01)	C 0 7 D 413/10	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 Z
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 487/08	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 33/02 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 33/02	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
	A 6 1 P 17/00	
	A 6 1 P 37/08	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,I

D, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100111730

弁理士 伊藤 武泰

(72)発明者 エルカン、バログル

アメリカ合衆国マサチューセッツ州、ケンブリッジ、テクノロジー、スクエアー、200

(72)発明者 ショミール、ゴーシュ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州、ケンブリッジ、テクノロジー、スクエアー、200

(72)発明者 メルセデス、ロベラ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州、ケンブリッジ、テクノロジー、スクエアー、200

(72)発明者 ダービー、シュミット

アメリカ合衆国マサチューセッツ州、ケンブリッジ、テクノロジー、スクエアー、200

F ターム(参考) 4C050 AA03 BB04 CC04 EE02 FF01 GG01 HH04

4C056 AA01 AB02 AC05 AD01 AE03 FA16 FB01 FC01

4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB03 BB04 BB06 BB09 CC58 CC61

CC62 CC81 CC92 DD02 DD03 DD06 DD10 DD12 DD26 DD29

DD34 DD41 DD52 DD58 EE01

4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13 FF05 HH17 JJ01 JJ08 LL01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC71 BC73 BC82 CB03 CB29 GA02 GA07

GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 MA13 MA17 MA22 MA23

MA28 MA31 MA32 MA35 MA36 MA37 MA43 MA52 MA55 MA57

MA60 MA63 MA66 NA14 ZA01 ZA06 ZA12 ZA36 ZA42 ZA45

ZA53 ZA54 ZA55 ZA66 ZA68 ZA70 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97

ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35 ZB38 ZC06

ZC20 ZC35