

(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2008-540637

(P2008-540637A)

(43) 公表日 平成20年11月20日(2008.11.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C07D 413/14 (2006.01)	C07D 413/14 CSP	4C063
A61K 31/454 (2006.01)	A61K 31/454	4C086
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	
A61P 25/22 (2006.01)	A61P 25/22	
A61P 25/18 (2006.01)	A61P 25/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 134 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-511823 (P2008-511823)
 (86) (22) 出願日 平成18年5月17日 (2006.5.17)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年1月8日 (2008.1.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2006/002047
 (87) 国際公開番号 W02006/123257
 (87) 国際公開日 平成18年11月23日 (2006.11.23)
 (31) 優先権主張番号 0510141.5
 (32) 優先日 平成17年5月18日 (2005.5.18)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

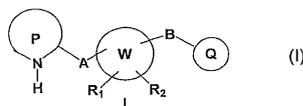
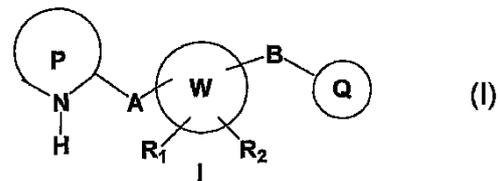
(71) 出願人 506417670
 アデックス ファーマ ソシエテ アノニ
 ム
 スイス国, セアッシュー1228 ジュネ
 ーブ, プラレワット, シュマン デ オー
 ル 12
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 陽性の代謝型グルタミン酸受容体アロステリックモジュレーターとしてのピロール誘導体

(57) 【要約】

本発明は、中枢神経系疾患、例えば、認識減退、統合失調症の陽性及び陰性の症候、並びに代謝型グルタミン酸受容体のmGluR5サブタイプが関連する他の中枢又は末梢神経系疾患に有用な、代謝型受容体の陽性アロステリックモジュレーター-サブタイプ5(「mGluR5」)としての式(1)の新規化合物を提供する。本発明はまた、mGluR5が関連するこのような疾患の予防又は治療における医薬化合物及び組成物にも関する。



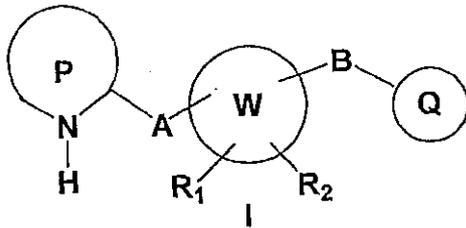
[式中、Wは、(C₄-C₇)シクロアルキル、(C₃-C₇)ヘテロシクロアルキル、(C₃-C₇)ヘテロシクロアルキル(C₁-C₃)アルキル又は(C₃-C₇)ヘテロシクロアルケニル環を示し；Pは、(C₅-C₇)ヘテロシクロアルキル、(C₅-C₇)ヘテロシクロアルケニル環、又は式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 I :

【化 1】



10

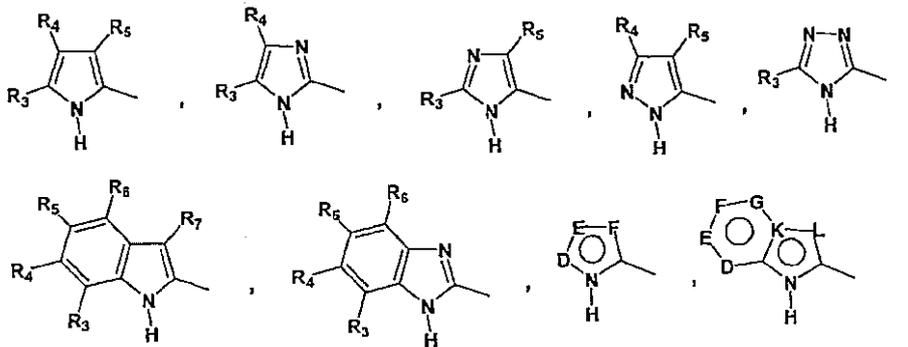
【式中、

Wは、(C₄-C₇)シクロアルキル、(C₃-C₇)ヘテロシクロアルキル、(C₃-C₇)ヘテロシクロアルキル(C₁-C₃)アルキル又は(C₃-C₇)ヘテロシクロアルケニル環を示し；

R₁及びR₂は独立に、水素、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、-(C₁-C₆)アルコキシを示すか、あるいはR₁及びR₂は一緒になって、(C₃-C₇)シクロアルキル環、カルボニル結合C=O又は炭素二重結合を形成し；

Pは、(C₅-C₇)ヘテロシクロアルキル、(C₅-C₇)ヘテロシクロアルケニル環、又は次式：

【化 2】



30

(式中、

R₃、R₄、R₅、R₆及びR₇は独立に、水素、ハロゲン、-NO₂、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₃-C₆)シクロアルキル、-(C₃-C₇)シクロアルキルアルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、ハロ-(C₁-C₆)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、アリール、-OR₈、-NR₈R₉、-C(=NR₁₀)NR₈R₉、-NR₈COR₉、NR₈CO₂R₉、NR₈SO₂R₉、-NR₁₀CO NR₈R₉、-SR₈、-S(=O)R₈、-S(=O)₂R₈、-S(=O)₂NR₈R₉、-C(=O)R₈、-C(O)-O-R₈、-C(=O)NR₈R₉、-C(=NR₈)R₉、又はC(=NOR₈)R₉置換基であり；ここで、場合により2個の置換基は介在原子と一緒に二環性ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール環を形成し；各環は、場合により、1~5個の独立したハロゲン、-CN、-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₀-C₆)アルキル、-O-(C₃-C₇)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-O-(C₁-C₃)アルキルアリール、-O-(C₁-C₃)アルキルヘテロアリール、-N((C₀-C₆)アルキル)((C₀-C₃)アルキルアリール)又は-N((C₀-C₆)アルキル)(C₀-C₃-)アルキルヘテロ

40

50

アリール)基により更に置換される。)

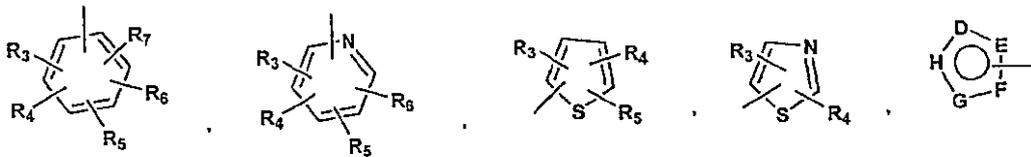
のヘテロアリール基を示し;

R_8 、 R_9 、 R_{10} は各々独立に、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、ハロ- (C_1-C_6) アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり; それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、-CN、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-N(C_0-C_6-アルキル)_2$ 、 $-N((C_0-C_6)アルキル)((C_3-C_7-シクロアルキル)$ 又は $-N((C_0-C_2)アルキル)$ (アリール)置換基により置換される;

PにおけるD、E、F、G、K及びLは独立に、 $-C(R_3)=$ 、 $-C(R_3)=C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R_3)-$ 又は $-S-$ を示し;

Qは、次式:

【化3】



20

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は独立に前記定義のとおりであり;

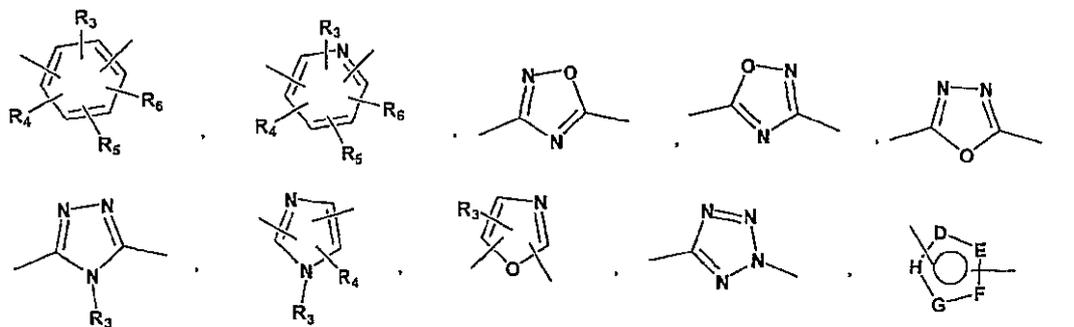
QにおけるD、E、F、G及びHは独立に、 $-C(R_3)=$ 、 $-C(R_3)=C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R_3)-$ 又は $-S-$ を示す。);

のシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基を示し;

Aは、アゾ- $N=N-$ 、エチル、エテニル、エチニル、 $-NR_8C(=O)-$ 、 $-NR_8C(=O)-O-$ 、 $-NR_8C(=O)-NR_9$ 、 $NR_8S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)NR_8-$ 、 $-O-C(=O)NR_8-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(=O)_2NR_8-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)NR_9-$ 、 $C(=NOR_8)NR_9-$ 、 $-NR_8C(=NOR_9)-$ 、 $=N-O-$ 、 $-O-N=C$ H-、又は次式:

30

【化4】



40

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、独立に前記定義のとおりであり;

AにおけるD、E、F、G及びHは独立に、 $-C(R_3)=$ 、 $-C(R_3)=C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R_3)-$ 又は $-S-$ であり;

R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、独立に前記定義のとおりである。)

50

のアリールもしくはヘテロアリール基であり；

Bは、単結合、 $-C(=O)-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-C(=O)-(C_2-C_6)$ アルケニル-、 $-C(=O)-(C_2-C_6)$ アルキニル-、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-C(=NR_8)NR_9$ 、 $-S(=O)-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $C(=NR_8)-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)$ アルキル-又は $-C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)$ アルキル-を示し（ここで、 R_8 及び R_9 は独立に前記定義のとおりである。）；

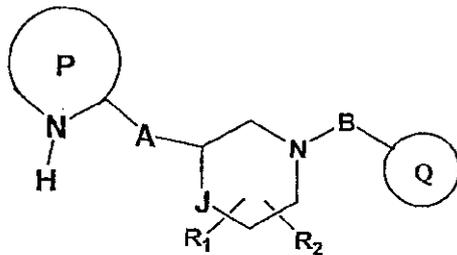
任意のNはN-オキシドでよい。]

で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物。

【請求項2】

下記式I-A：

【化5】



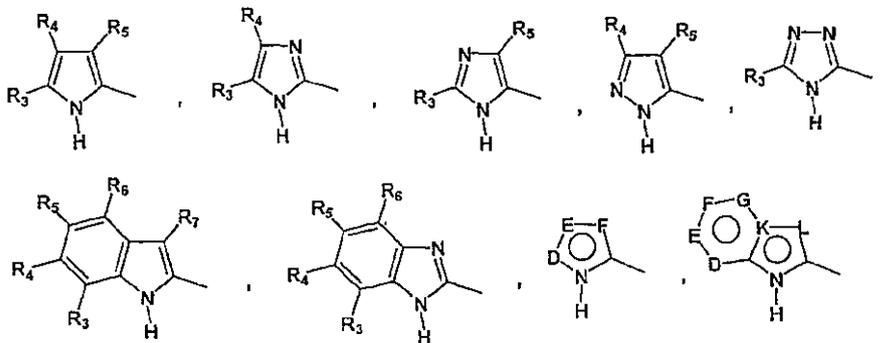
I-A

[式中、

R_1 及び R_2 は独立に、水素、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシを示すか、あるいは R_1 及び R_2 は一緒になって、 (C_3-C_7) シクロアルキル環、カルボニル結合 $C=O$ 又は炭素二重結合を形成し；

Pは、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルキル、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルケニル環、又は次式：

【化6】



(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は独立に、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、ハロ- $-(C_1-C_6)$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、アリール、 $-OR_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_{10})NR_8R_9$ 、 $-NR_8COR_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $-N$

10

20

30

40

50

$R_{10}CO$ NR_8R_9 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NR_8R_9$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(O)-O-R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_8)R_9$ 、又は $C(=NOR_8)R_9$ 置換基であり；ここで、場合により2個の置換基は介在原子と一緒に二環性ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール環を形成し；各環は、場合により、1~5個の独立したハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルアリール、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルヘテロアリール、 $-N((C_0-C_6)$ アルキル) $((C_0-C_3)$ アルキルアリール)又は $-N((C_0-C_6)$ アルキル) (C_0-C_3) アルキルヘテロアリール)基により更に置換される。)

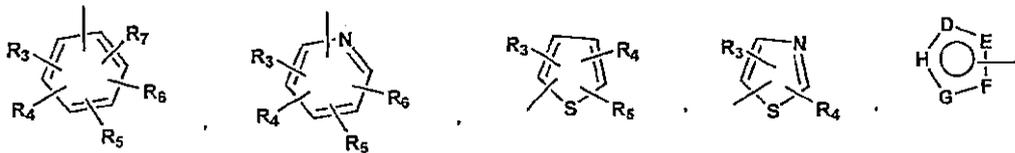
のヘテロアリール基を示し；

R_8 、 R_9 、 R_{10} は各々独立に、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、ハロ- (C_1-C_6) アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-N(C_0-C_6)$ アルキル) $_2$ 、 $-N((C_0-C_6)$ アルキル) $((C_3-C_7)$ シクロアルキル)又は $-N((C_0-C_2)$ アルキル) $($ アリール)置換基により置換される；

PにおけるD、E、F、G、K及びLは独立に、 $-C(R_3)=$ 、 $-C(R_3)=C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R_3)-$ 又は $-S-$ を示し；

Qは、次式：

【化7】



(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は独立に前記定義のとおりであり；

QにおけるD、E、F、G及びHは独立に、 $-C(R_3)=$ 、 $-C(R_3)=C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R_3)-$ 又は $-S-$ を示す。)

のシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基を示し；

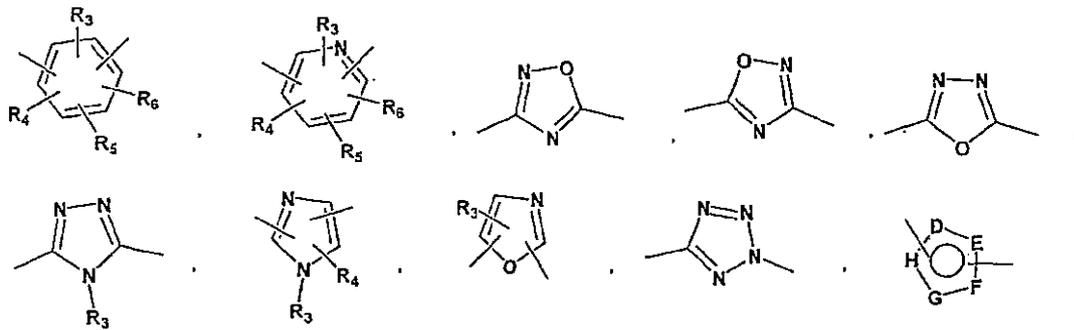
Aは、アゾ- $N=N-$ 、エチル、エテニル、エチニル、 $-NR_8C(=O)-$ 、 $-NR_8C(=O)-O-$ 、 $-NR_8C(=O)-NR_9$ 、 $NR_8S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)NR_8-$ 、 $-O-C(=O)NR_8-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(=O)_2NR_8-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)NR_9-$ 、 $C(=NOR_8)NR_9-$ 、 $-NR_8C(=NOR_9)-$ 、 $=N-O-$ 、 $-O-N=C$ H-、又は次式：

10

20

30

【化 8】



10

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、独立に前記定義のとおりであり；

AにおけるD、E、F、G及びHは独立に、 $-C(R_3)=$ 、 $-C(R_3)=C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R_3)-$ 又は $-S-$ であり；

R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、独立に前記定義のとおりである。）

20

のアリールもしくはヘテロアリール基であり；

Bは、単結合、 $-C(=O)-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-C(=O)-(C_2-C_6)$ アルケニル-、 $-C(=O)-(C_2-C_6)$ アルキニル-、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-C(=NR_8)NR_9-$ 、 $-S(=O)-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $C(=NR_8)-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)$ アルキル-又は $-C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)$ アルキル-を示し（ここで、 R_8 及び R_9 は独立に前記定義のとおりである。）；

Jは独立に、単結合、 $-(R_{10}$ 、 $R_{11})$ 、 $-O-$ 、 $N(R_{10})-$ 又は $-S-$ ；

(式中、

R_{10} 、 R_{11} は独立に、水素原子、 $-(C_1-C_6)$ アルキル-、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、八員 (C_1-C_6) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-N((C_0-C_6)$ アルキル) $((C_0-C_6)$ アルキル)又は $-N((C_0-C_2)$ アルキル) $((C_3-C_7)$ シクロアルキル)又は $-N((C_0-C_6)$ アルキル)(アリール)置換基により置換される。)；

30

を示し；

任意のNはN-オキシドでよい。]

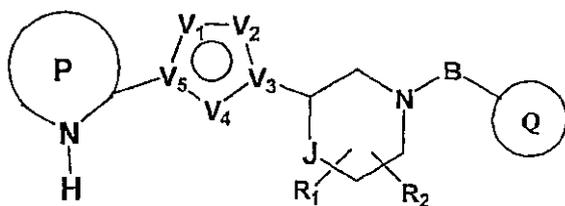
で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物。

【請求項 3】

下記式 I-B：

40

【化9】



I-B

10

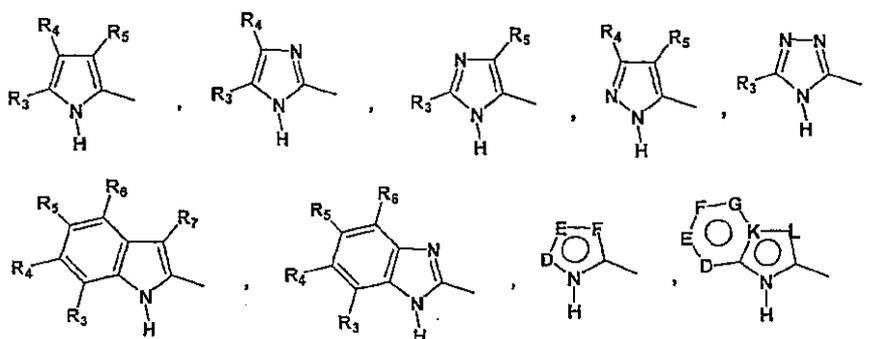
[式中、

R_1 及び R_2 は独立に、水素、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシを示すか、あるいは R_1 及び R_2 は一緒になって、 (C_3-C_7) シクロアルキル環、カルボニル結合 $C=O$ 又は炭素二重結合を形成し；

Pは、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルキル、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルケニル環、又は次式：

【化10】

20



30

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は独立に、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、ハロ $-(C_1-C_6)$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、アリール、 $-OR_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_{10})NR_8R_9$ 、 $-NR_8COR_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $-N R_{10}CO NR_8R_9$ 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NR_8R_9$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(O)-O-R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_8)R_9$ 、又は $C(=NOR_8)R_9$ 置換基であり；ここで、場合により2個の置換基は介在原子と一緒に二環性ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール環を形成し；各環は、場合により、1~5個の独立したハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルアリール、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルヘテロアリール、 $-N((C_0-C_6)$ アルキル)((C_0-C_3)アルキルアリール)又は $-N((C_0-C_6)$ アルキル)(C_0-C_3 -)アルキルヘテロアリール)基により更に置換される。) のヘテロアリール基を示し；

40

R_8 、 R_9 、 R_{10} は各々独立に、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、ハロ $-(C_1-C_6)$ アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、

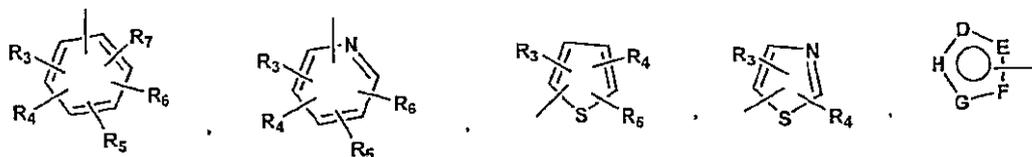
50

-CN、-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₀-C₆)アルキル、-O-(C₃-C₇)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-N(C₀-C₆-アルキル)₂、-N((C₀-C₆)アルキル)((C₃-C₇-)シクロアルキル)又は-N((C₀-C₂)アルキル)(アリール)置換基により置換される；

PにおけるD、E、F、G、K及びLは独立に、-C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R₃)-又は-S-を示し；

Qは、次式：

【化11】



10

(式中、

R₃、R₄、R₅、R₆及びR₇は独立に前記定義のとおりであり；

QにおけるD、E、F、G及びHは独立に、-C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R₃)-又は-S-を示す。)；

20

のシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基を示し；

V₁、V₂、V₃、V₄及びV₅は独立に、-C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R₃)-又は-S-を示し；

Bは、単結合、-C(=O)-(C₀-C₂)アルキル-、-C(=O)-(C₂-C₆)アルケニル-、-C(=O)-(C₂-C₆)アルキニル-、-C(=O)-O-、-C(=O)NR₈-(C₀-C₂)アルキル-、-C(=NR₈)NR₉、-S(=O)-(C₀-C₂)アルキル-、-S(=O)₂-(C₀-C₂)アルキル-、-S(=O)₂NR₈-(C₀-C₂)アルキル-、C(=NR₈)-(C₀-C₂)アルキル-、-C(=NOR₈)-(C₀-C₂)アルキル-又は-C(=NOR₈)NR₉-(C₀-C₂)アルキル-を示し(ここで、R₈及びR₉は独立に前記定義のとおりである。)；

Jは独立に、単結合、-(R₁₀、R₁₁)、-O-、N(R₁₀)-又は-S-；

(式中、

30

R₁₀、R₁₁は独立に、水素原子、-(C₁-C₆)アルキル-、-(C₃-C₆)シクロアルキル、-(C₃-C₇)シクロアルキルアルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、-CN、-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₀-C₆)アルキル、-O-(C₃-C₇)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-N((C₀-C₆)アルキル)((C₀-C₆)アルキル)又は-N((C₀-C₂)アルキル)((C₃-C₇)シクロアルキル)又は-N((C₀-C₆)アルキル)(アリール)置換基により置換される。)を示し；

任意のNはN-オキドでよい。]

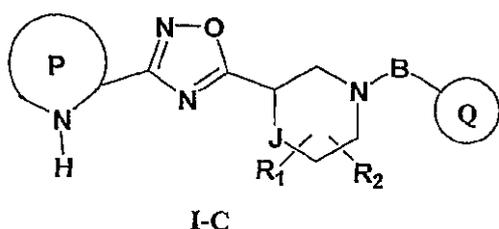
で表される、請求項1又は2記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、当該化合物の水和物もしくは溶媒和物。

40

【請求項4】

下記式I-C：

【化 1 2】



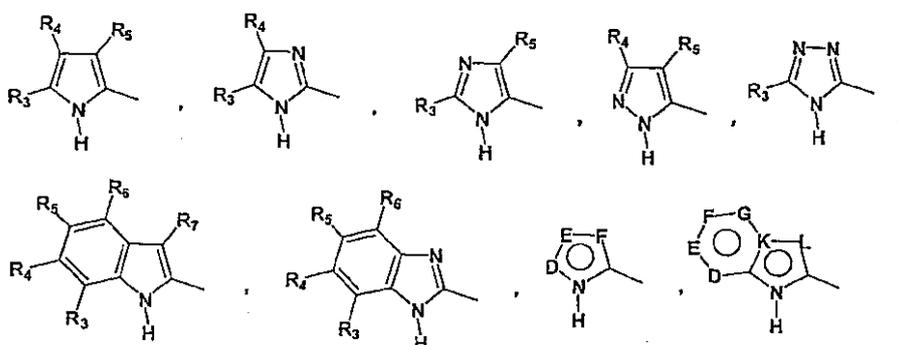
10

[式中、

R_1 及び R_2 は独立に、水素、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシを示すか、あるいは R_1 及び R_2 は一緒になって、 (C_3-C_7) シクロアルキル環、カルボニル結合 $C=O$ 又は炭素二重結合を形成し；

Pは、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルキル、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルケニル環、又は次式：

【化 1 3】



20

30

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は独立に、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、ハロ $-(C_1-C_6)$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、アリール、 $-OR_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_{10})NR_8R_9$ 、 $-NR_8COR_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $-N$ $R_{10}CO$ NR_8R_9 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NR_8R_9$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(O)-O-R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_8)R_9$ 、又は $C(=NOR_8)R_9$ 置換基であり；ここで、場合により2個の置換基は介在原子と一緒に二環性ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール環を形成し；各環は、場合により、1~5個の独立したハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルアリール、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルヘテロアリール、 $-N((C_0-C_6)$ アルキル) $((C_0-C_3)$ アルキルアリール)又は $-N((C_0-C_6)$ アルキル) (C_0-C_3) アルキルヘテロアリール基により更に置換される。) のヘテロアリール基を示し；

40

R_8 、 R_9 、 R_{10} は各々独立に、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、ハロ $-(C_1-C_6)$ アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、

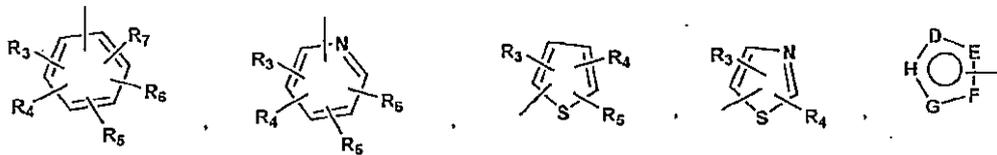
50

-CN、-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₀-C₆)アルキル、-O-(C₃-C₇)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-N(C₀-C₆-アルキル)₂、-N((C₀-C₆)アルキル)((C₃-C₇-)シクロアルキル)又は-N((C₀-C₂)アルキル)(アリール)置換基により置換される；

PにおけるD、E、F、G、K及びLは独立に、-C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R₃)-又は-S-を示し；

Qは、次式：

【化14】



10

(式中、

R₃、R₄、R₅、R₆及びR₇は独立に前記定義のとおりであり；

QにおけるD、E、F、G及びHは独立に、-C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-

20

、-N=、-N(R₃)-又は-S-を示す。)；

のシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基を示し；

Bは、単結合、-C(=O)-(C₀-C₂)アルキル-、-C(=O)-(C₂-C₆)アルケニル-、-C(=O)-(C₂-C₆)アルキニル-、-C(=O)-O-、-C(=O)NR₈-(C₀-C₂)アルキル-、-C(=NR₈)NR₉、-S(=O)-(C₀-C₂)アルキル-、-S(=O)₂-(C₀-C₂)アルキル-、-S(=O)₂NR₈-(C₀-C₂)アルキル-、C(=NR₈)-(C₀-C₂)アルキル-、-C(=NOR₈)-(C₀-C₂)アルキル-又は-C(=NOR₈)NR₉-(C₀-C₂)アルキル-を示し(ここで、R₈及びR₉は独立に前記定義のとおりである。)；

Jは独立に、単結合、-(R₁₀、R₁₁)、-O-、N(R₁₀)-又は-S-；

(式中、

R₁₀、R₁₁は独立に、水素原子、-(C₁-C₆)アルキル-、-(C₃-C₆)シクロアルキル、-(C₃-C₇)シクロアルキルアルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、八口(C₁-C₆)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、-CN、-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₀-C₆)アルキル、-O-(C₃-C₇)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-N((C₀-C₆)アルキル)((C₀-C₆)アルキル)又は-N((C₀-C₂)アルキル)((C₃-C₇)シクロアルキル)又は-N((C₀-C₆)アルキル)(アリール)置換基により置換される。)；

30

を示し；

任意のNはN-オキシドでよい。]

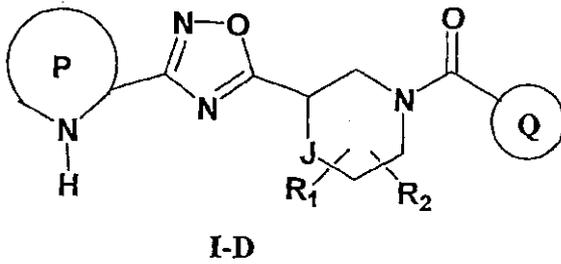
で表される、請求項1又は2記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、当該化合物の水和物もしくは溶媒和物。

【請求項5】

下記式I-D：

40

【化 1 5】



10

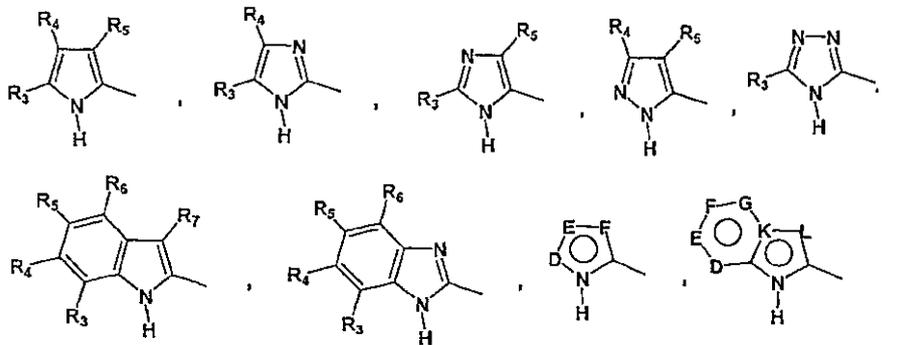
【式中、

R_1 及び R_2 は独立に、水素、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、アリアルキル、ヘテロアリアルキル、ヒドロキシ、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシを示すか、あるいは R_1 及び R_2 は一緒になって、 (C_3-C_7) シクロアルキル環、カルボニル結合 $C=O$ 又は炭素二重結合を形成し；

Pは、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルキル、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルケニル環、又は次式：

【化 1 6】

20



30

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は独立に、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、ハロ- (C_1-C_6) アルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、アリアルアルキル、アリアル、 $-OR_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_{10})NR_8R_9$ 、 $-NR_8COR_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $-NR_{10}CO NR_8R_9$ 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NR_8R_9$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(O)-O-R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_8)R_9$ 、又は $C(=NOR_8)R_9$ 置換基であり；ここで、場合により2個の置換基は介在原子と一緒に二環性ヘテロシクロアルキル、アリアル又はヘテロアリアル環を形成し；各環は、場合により、1~5個の独立したハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O$ (アリアル)、 $-O$ (ヘテロアリアル)、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルアリアル、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルヘテロアリアル、 $-N((C_0-C_6)$ アルキル) $((C_0-C_3)$ アルキルアリアル)又は $-N((C_0-C_6)$ アルキル) (C_0-C_3) アルキルヘテロアリアル)基により更に置換される。)

40

のヘテロアリアル基を示し；

R_8 、 R_9 、 R_{10} は各々独立に、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、ハロ- (C_1-C_6) アルキ

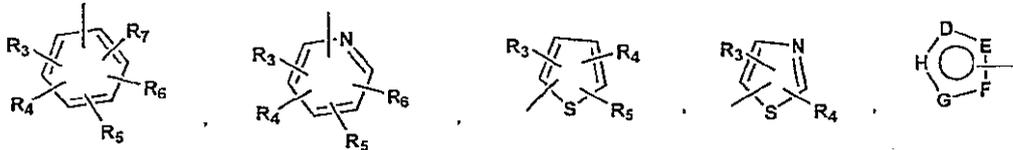
50

ル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、-CN、-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₀-C₆)アルキル、-O-(C₃-C₇)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-N(C₀-C₆-アルキル)₂、-N((C₀-C₆)アルキル)((C₃-C₇-シクロアルキル)又は-N((C₀-C₂)アルキル)(アリール)置換基により置換される；

PにおけるD、E、F、G、K及びLは独立に、-C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R₃)-又は-S-を示し；

Qは、次式：

【化17】



10

(式中、

R₃、R₄、R₅、R₆及びR₇は独立に前記定義のとおりであり；

20

QにおけるD、E、F、G及びHは独立に、-C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-

、-N=、-N(R₃)-又は-S-を示す。)；

のシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基を示し；

Jは独立に、単結合、-(R₁₀、R₁₁)、-O-、N(R₁₀)-又は-S-；

(式中、

R₁₀、R₁₁は独立に、水素原子、-(C₁-C₆)アルキル-、-(C₃-C₆)シクロアルキル、-(C₃-C₇)シクロアルキルアルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、-CN、-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₀-C₆)アルキル、-O-(C₃-C₇)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-N((C₀-C₆)アルキル)((C₀-C₆)アルキル)又は-N((C₀-C₂)アルキル)((C₃-C₇)シクロアルキル)又は-N((C₀-C₆)アルキル)(アリール)置換基により置換される。)を示し；

30

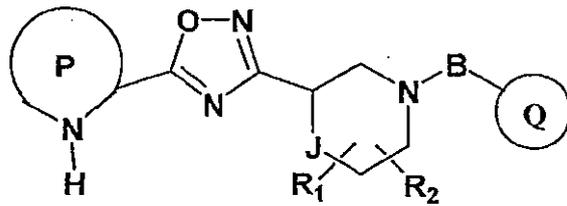
任意のNはN-オキシドでよい。]

で表される、請求項1又は2記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物。

【請求項6】

下記式II-A：

【化18】



II-A

10

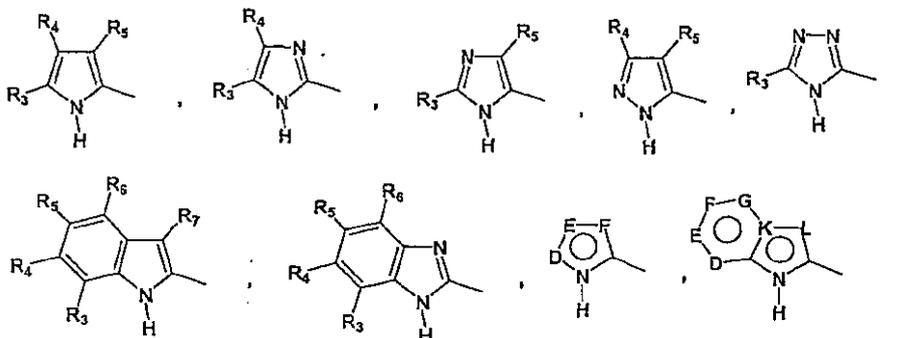
【式中、

R_1 及び R_2 は独立に、水素、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシを示すか、あるいは R_1 及び R_2 は一緒になって、 (C_3-C_7) シクロアルキル環、カルボニル結合 $C=O$ 又は炭素二重結合を形成し；

P は、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルキル、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルケニル環、又は次式：

【化19】

20



30

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は独立に、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、ハロ- (C_1-C_6) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、アリール、 $-OR_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_{10})NR_8R_9$ 、 $-NR_8COR_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $-NR_{10}CO NR_8R_9$ 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NR_8R_9$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(O)-O-R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_8)R_9$ 、又は $C(=NOR_8)R_9$ 置換基であり；ここで、場合により2個の置換基は介在原子と一緒に二環性ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール環を形成し；各環は、場合により、1~5個の独立したハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルアリール、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルヘテロアリール、 $-N((C_0-C_6)$ アルキル)((C_0-C_3)アルキルアリール)又は $-N((C_0-C_6)$ アルキル)(C_0-C_3 -)アルキルヘテロアリール)基により更に置換される。)

40

のヘテロアリール基を示し；

R_8 、 R_9 、 R_{10} は各々独立に、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、ハロ- (C_1-C_6) アルキ

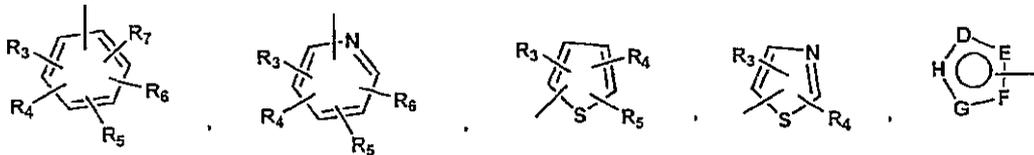
50

ル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、-CN、-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₀-C₆)アルキル、-O-(C₃-C₇)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-N(C₀-C₆-アルキル)₂、-N((C₀-C₆)アルキル)((C₃-C₇-シクロアルキル)又は-N((C₀-C₂)アルキル)(アリール)置換基により置換される；

PにおけるD、E、F、G、K及びLは独立に、-C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R₃)-又は-S-を示し；

Qは、次式：

【化20】



(式中、

R₃、R₄、R₅、R₆及びR₇は独立に前記定義のとおりであり；

QにおけるD、E、F、G及びHは独立に、-C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R₃)-又は-S-を示す。)；

のシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基を示し；

Bは、単結合、-C(=O)-(C₀-C₂)アルキル-、-C(=O)-(C₂-C₆)アルケニル-、-C(=O)-(C₂-C₆)アルキニル-、-C(=O)-O-、-C(=O)NR₈-(C₀-C₂)アルキル-、-C(=NR₈)NR₉、-S(=O)-(C₀-C₂)アルキル-、-S(=O)₂-(C₀-C₂)アルキル-、-S(=O)₂NR₈-(C₀-C₂)アルキル-、C(=NR₈)-(C₀-C₂)アルキル-、-C(=NOR₈)-(C₀-C₂)アルキル-又は-C(=NOR₈)NR₉-(C₀-C₂)アルキル-を示し(ここで、R₈及びR₉は独立に前記定義のとおりである。)；

Jは独立に、単結合、-(R₁₀、R₁₁)、-O-、N(R₁₀)-又は-S-；

(式中、

R₁₀、R₁₁は独立に、水素原子、-(C₁-C₆)アルキル-、-(C₃-C₆)シクロアルキル、-(C₃-C₇)シクロアルキルアルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、-CN、-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₀-C₆)アルキル、-O-(C₃-C₇)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-N((C₀-C₆)アルキル)((C₀-C₆)アルキル)又は-N((C₀-C₂)アルキル)((C₃-C₇)シクロアルキル)又は-N((C₀-C₆)アルキル)(アリール)置換基により置換される。)を示し；

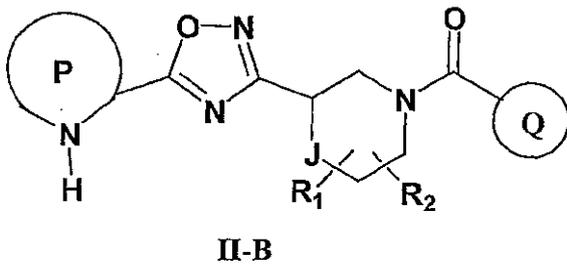
任意のNはN-オキシドでよい。]

で表される、請求項1又は2記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、当該化合物の水和物もしくは溶媒和物。

【請求項7】

下記式II-B：

【化 2 1】



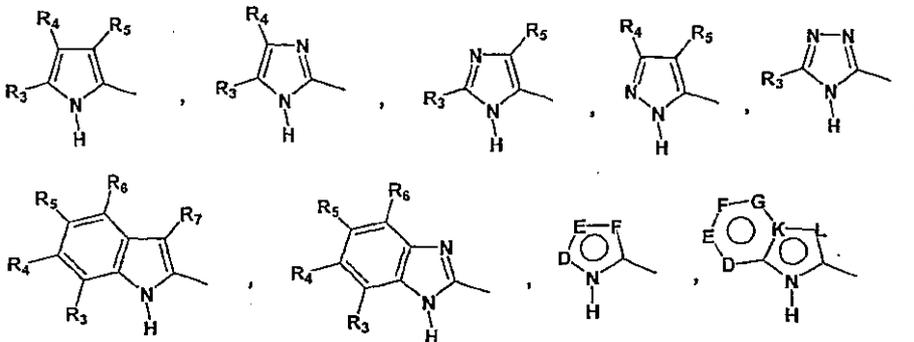
10

〔式中、

R_1 及び R_2 は独立に、水素、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシを示すか、あるいは R_1 及び R_2 は一緒になって、 (C_3-C_7) シクロアルキル環、カルボニル結合 $C=O$ 又は炭素二重結合を形成し；

Pは、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルキル、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルケニル環、又は次式：

【化 2 2】



20

30

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は独立に、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、ハロ $-(C_1-C_6)$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、アリール、 $-OR_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_{10})NR_8R_9$ 、 $-NR_8COR_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $-NR_{10}CO NR_8R_9$ 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NR_8R_9$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(O)-O-R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_8)R_9$ 、又は $C(=NOR_8)R_9$ 置換基であり；ここで、場合により2個の置換基は介在原子と一緒に二環性ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール環を形成し；各環は、場合により、1~5個の独立したハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルアリール、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルヘテロアリール、 $-N((C_0-C_6)$ アルキル) $((C_0-C_3)$ アルキルアリール)又は $-N((C_0-C_6)$ アルキル) $(C_0-C_3-$ アルキルヘテロアリール)基により更に置換される。)

40

のヘテロアリール基を示し；

R_8 、 R_9 、 R_{10} は各々独立に、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、ハロ $-(C_1-C_6)$ アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキ

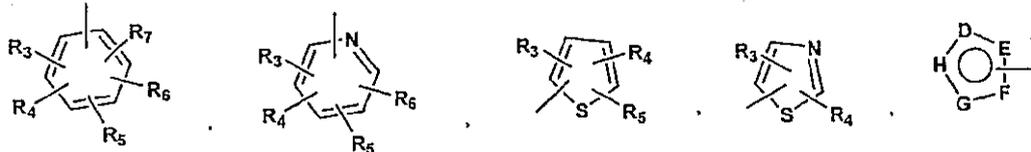
50

ル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、
 -CN、-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₀-C₆)アルキル、-O-(C₃-C₇)シクロアルキルアルキル、-O(
 アリール)、-O(ヘテロアリール)、-N(C₀-C₆-アルキル)₂、-N((C₀-C₆)アルキル)((C₃-C₇-
 シクロアルキル)又は-N((C₀-C₂)アルキル)(アリール)置換基により置換される；

PにおけるD、E、F、G、K及びLは独立に、-C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-
 、-O-、-N=、-N(R₃)-又は-S-を示し；

Qは、次式：

【化23】



10

(式中、

R₃、R₄、R₅、R₆及びR₇は独立に前記定義のとおりであり；

QにおけるD、E、F、G及びHは独立に、-C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O
 -、-N=、-N(R₃)-又は-S-を示す。)；

のシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基を示し；

Jは独立に、単結合、-(R₁₀、R₁₁)、-O-、N(R₁₀)-又は-S-；

(式中、

R₁₀、R₁₁は独立に、水素原子、-(C₁-C₆)アルキル-、-(C₃-C₆)シクロアルキル、-(C₃-C₇
)シクロアルキルアルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、ハロ(C₁-C₆)アル
 キル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり
 ；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、-CN、-(C₁-C₆)アルキ
 ル、-O-(C₀-C₆)アルキル、-O-(C₃-C₇)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテ
 ロアリール)、-N((C₀-C₆)アルキル)((C₀-C₆)アルキル)又は-N((C₀-C₂)アルキル)((C₃-C₇)
 シクロアルキル)又は-N((C₀-C₆)アルキル)(アリール)置換基により置換される。) 30
 を示し；

任意のNはN-オキシドでよい。]

で表される、請求項1又は2記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、当該化合物
 の水和物もしくは溶媒和物。

【請求項8】

光学異性体として存在することができ、そして、ラセミ混合物又は各光学異性体のい
 ずれかである、請求項1~7のいずれか1項記載の化合物。

【請求項9】

以下：

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-
 5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾ
 ール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾ
 ール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジア
 ザール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-
 3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

40

50

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(5-メチル-イソキサゾール-4-イル)-{(S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(4-ニトロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{(R)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(5-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

{(S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-フェニル)-メタノン

{(S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタノン

{(S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン

{(S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-イソキサゾール-4-イル)-メタノン

{(S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-フェニル)-メタノン

{(S)-3-[5-(4-ブromo-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタノン

{(S)-3-[3-(4-ブromo-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-フェニル)-メタノン

{(S)-3-[3-(4-ブromo-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{3-フルオロ-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

{3,3-ジフルオロ-5-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-フェニル)-メタノン

{3,3-ジメチル-5-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-フェニル)-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-テトラゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

10

20

30

40

50

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[5-(4-イソプロピル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピロリジン-1-イル}-メタノン

(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[5-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

{(S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン

(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[5-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

{(S)-3-[5-(4-ブromo-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン

(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[5-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[5-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

{(S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタノン

{(S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン

{(S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン

{(S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-イソキサゾール-4-イル)-メタノン

{(S)-3-[3-(4-ブromo-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン

(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(4-シアノ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

5- {3-[(S)-1-(6-フルオロ-ピリジン-3-カルボニル)-ピペリジン-3-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル}-1H-ピロール-3-カルボニトリル

5- {3-[(S)-1-(2-フルオロ-ピリジン-4-カルボニル)-ピペリジン-3-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル}-1H-ピロール-3-カルボニトリル

5- {3-[(S)-1-(3-フルオロ-ピリジン-4-カルボニル)-ピペリジン-3-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル}-1H-ピロール-3-カルボニトリル

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

{(S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-ピリジン-4-イル-メタノン

10

20

30

40

50

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[3-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、から選ばれる、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の化合物の治療上有効量、及び薬学的に許容される担体及び/又は賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 11】

ヒトを含む哺乳動物における症状を治療又は予防する方法であって、当該治療又は予防は、mGluR5アロステリックモジュレーターの神経調節系効果により影響又は促進され、そして請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物/組成物の有効量を、そのような治療又は予防の必要な哺乳動物に投与することを含む、前記方法。

10

【請求項 12】

ヒトを含む哺乳動物の症状を治療又は予防する方法であって、当該治療又は予防は、陽性のmGluR5アロステリックモジュレーター(エンハンサー)の神経調節系効果により影響又は促進され、そして請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物/組成物の有効量を、そのような治療又は予防の必要な哺乳動物に投与することを含む、前記方法。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物/組成物の有効量を投与することを含む、不安障害：広所恐怖症、全般性不安障害(GAD)、強迫性障害(OCD)、パニック障害、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、対人恐怖、他の恐怖症、及び物質誘発性不安障害からなる群より選ばれる中枢神経系疾患を治療又は予防するために有用な方法。

20

【請求項 14】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物/組成物の有効量を投与することを含む、小児期障害：注意欠陥多動性障害からなる群より選ばれる中枢神経系疾患を治療又は予防するために有用な方法。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物/組成物の有効量を投与することを含む、摂食障害(神経性無食欲症、神経性大食症)からなる群より選ばれる中枢神経系疾患を治療又は予防するために有用な方法。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物/組成物の有効量を投与することを含む、気分障害：双極性障害(I型及びII型)、循環病、鬱病、気分変調性障害、大鬱病性障害、及び物質誘発性気分障害からなる群より選ばれる中枢神経系疾患を治療又は予防するために有用な方法。

30

【請求項 17】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物/組成物の有効量を投与することを含む、精神異常：統合失調症、妄想性障害、分裂情動障害、分裂病様障害、及び物質誘発性精神病からなる群より選ばれる中枢神経系疾患を治療又は予防するために有用な方法。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物/組成物の有効量を投与することを含む、認知機能障害：精神錯乱、物質誘発性持続的精神錯乱、痴呆、HIV病に起因する痴呆、ハンチントン病に起因する痴呆、パーキンソン病に起因する痴呆、アルツハイマー型の痴呆、物質誘発性持続性痴呆、及び軽度認知機能障害からなる群より選ばれる中枢神経系疾患を治療又は予防するために有用な方法。

40

【請求項 19】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物/組成物の有効量を投与することを含む、人格障害：強迫性人格障害、統合失調質障害、及び統合失調型障害からなる群より選ばれる中枢神経系疾患を治療又は予防するために有用な方法。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物/組成物の有効量を投与することを含む、

50

物質関連障害：アルコール中毒、アルコール依存、アルコール離脱、アルコール離脱精神錯乱、アルコール誘導精神病、アンフェタミン依存、アンフェタミン離脱、コカイン依存、コカイン離脱、ニコチン依存、ニコチン離脱、オピオイド依存、及びオピオイド離脱からなる群より選ばれる中枢神経系疾患を治療又は予防するために有用な方法。

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項記載の化合物/組成物の有効量を投与することを含む、多発性硬化症、例えば良性の多発性硬化症、再発寛解型多発性硬化症、二次性進行型多発性硬化症、一次性進行型多発性硬化症、及び進行性再発型多発性硬化症からなる群より選ばれる中枢神経系疾患を治療又は予防するために有用な方法。

【請求項 2 2】

請求項 1 3 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の治療又は予防のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項記載の化合物/組成物の使用。

【請求項 2 3】

代謝型グルタミン酸受容体を画像化するためのトレーサーを製造するための本発明の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

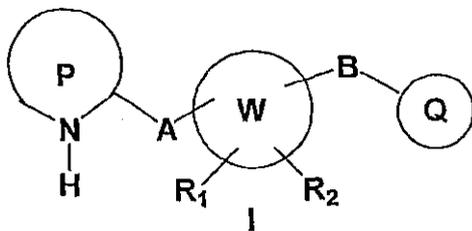
【技術分野】

【0 0 0 1】

発明の分野

【0 0 0 2】

【化 1】



【0 0 0 3】

本発明は、中枢神経系疾患、例えば認知衰退（統合失調症において陽性及び陰性の症候を示す）、並びにグルタミン酸代謝型受容体のmGluR5が関連する他の中枢又は末梢神経系疾患、の治療又は予防のために有用である、代謝型受容体-サブタイプ5（「mGluR5」）の陽性のアロステリックモジュレーターとしての式Iの新規化合物を提供する。本発明は、mGluR5が関連するこのような疾患の予防又は治療における医薬化合物、及び医薬組成物にも関する。

【背景技術】

【0 0 0 4】

発明の背景

グルタミン酸は、哺乳動物の中枢神経系（CNS）における主なアミノ酸伝達物質であり、イオンチャンネル型グルタミン酸受容体の受容体チャンネル（iGluR、すなわちNMDA、AMPA及びカイニン酸）及び代謝チャンネル型グルタミン酸受容体（mGluR）の活性化により、興奮性シナプス神経伝達を介在する。iGluRは、速興奮性伝達物質を引き起こし（Nakanishi S et al., (1998) Brain Res Brain Res Rev., 26: 230-235）、一方、mGluRは、シナプス効率の微調整に寄与するより調整的役割を有する。グルタミン酸は、多数の生理的機能、例えば、長期間の相乗作用(LTP)、学習及び記憶の根底にあると考えられるプロセスだけでなく、心血管調節、知覚及びシナプス可塑性の発達、を果たしている。加えて、グルタミン酸は、異なった神経疾患及び精神疾患の病理生理学において、特に、グルタミン酸

作動性神経伝達においてアンバランスが起こる場合には、重要な役割を果たしている。

【 0 0 0 5 】

mGluRは、7回-膜貫通型Gタンパク質-結合受容体である。当該ファミリーの8つのメンバーは、その配列相同性及び薬理的性質によって、3群（群I、II及びIII）に分類される (Schoepp DD et al. (1999) *Neuropharmacology*, 38: 1431-1476)。非常に多数の細胞内応答を導くmGluRの活性化、及び様々な伝達カスケードの活性化。mGluRメンバーの中で、mGluR5サブタイプは、神経精神病における神経伝達の欠乏又は過剰を相殺する点で興味が高い。mGluRは、群Iに属し、その活性化は、G-タンパク質介在機構により細胞応答を開始する。mGluR5は、ホスホリパーゼCに結合し、ホスホイノシチド加水分解及び細胞内カルシウム動態を刺激する。

10

【 0 0 0 6 】

mGluR5タンパク質は、後-シナプス濃度に近い、後-シナプス要素に局在化していることが証明されており (Lujan R et al. (1996) *Eur J Neurosci*. 8: 1488-500; Lujan R et al. (1997) *J Chem Neuroanat*, 13: 219-41)、前-シナプス要素にはほとんど検出されていない (Romano C et al. (1995) *J Comp Neurol*. 355: 455-69)。mGluR5受容体は、そのため、神経伝達に対する後-シナプス応答を修飾し、又は神経伝達物質の放出を調節する。

【 0 0 0 7 】

CNSにおいて、mGluR5受容体は、主に皮質、海馬、新線条体及び側座核に渡って豊富に存在する。これらの脳部位は、感情、モチベーションのプロセスに関連し、また、認知機能の多数の局面に関連することが明らかになっているので、mGluR5モジュレーターは治療的対象であると予測される。

20

【 0 0 0 8 】

多数の潜在的な臨床的兆候は、サブタイプ選択的なmGluR5モジュレーターの開発の標的であることが示唆されている。これらの兆候は、癲癇、神経障害性の疼痛及び炎症性疼痛、多数の精神疾患（例えば、不安症及び統合失調症）、運動障害（例えば、パーキンソン病）、神経保護（卒中及び頭部損傷）、片頭痛及び耽溺/薬物依存を含む（再考用に、Brauner-Osborne H et al. (2000) *J Med Chem*. 43: 2609-45; Bordi F and Ugolini A. (1999) *Prog Neurobiol*. 59: 55-79; Spooren W et al. (2003) *Behav Pharmacol*: 14: 257-77を参照）。

30

【 0 0 0 9 】

NMDA受容体によって反映されるグルタミン酸作動性系の機能低下又は統合失調症の推定原因としての機能低下の仮説は、過去数年に渡って高い支持を受けている（再考のために、Goff DC and Coyle JT (2001) *Am J Psychiatry*, 158: 1367-1377; Carlsson A et al. (2001) *Arm Rev Pharmacol Toxicol.*, 41: 237-260)。グルタミン酸作動性神経伝達の障害に関連する証拠は、グルタミン酸受容体のNMDAサブタイプのアンタゴニストが、非常に広い範囲の症候、並びに、統合失調症の生理的徴候、例えば前頭葉機能の低下、前パルス抑制の低下及び高められた皮質下性ドーパミン放出を再現できる、という発見により支持されている。加えて、臨床的研究は、mGluR5アレル頻度が、ある集団の中では統合失調症に関連し (Devon RS et al. (2001) *Mol Psychiatry*. 6: 311-4)、そして、mGluR5伝達の増加は、統合失調症の脳皮質の多数の細胞層において発見された、ことを示唆している (Ohnuma T et al. (1998) *Brain Res Mol Brain Res*. 56: 207-17)。

40

【 0 0 1 0 】

神経疾患及び精神疾患におけるmGluR5の関連は、群IのmGluRの*in vivo*での活性化が、主にmGluR5受容体の活性化により様々な脳部位でのNMDA受容体機能の相乗作用を誘導する、ことを示す証拠によって支持されている (Mannaioni G et al. (2001) *Neurosci*. 21: 5925-34; Awad H et al. (2000) *J Neurosci* 20: 7871-7879; Pisani A et al (2001) *Neuroscience* 106: 579-87; Benquet P et al (2002) *J Neurosci*. 22: 9679-86)。

【 0 0 1 1 】

記憶プロセスでのグルタミン酸の役割はまた、過去10年の間にしっかりと確立されてい

50

る (Martin SJ et al. (2000) *Annu. Rev. Neurosci.* 23: 649-711; Baudry M and Lynch G. (2001) *Neurobiol Learn Mem.*, 76: 284-297)。ヌル変異マウスの使用は、学習及び記憶におけるmGluR5の役割を強力に支持してきた。これらのマウスは、空間的学習及び記憶の2つの課題において選択的な口スを示し、CA1 LTPを減少させた (Lu et al. (1997) *J. Neurosci.*, 17: 5196-5205; Schulz B et al. (2001) *Neuropharmacology.* 41: 1-7; Jia Z et al. (2001) *Physiol Behav.*, 73: 793-802; Rodrigues et al. (2002) *J Neurosci.*, 22: 5219-5229)。

【 0 0 1 2 】

mGluR5がNMDA受容体介在事象 (currents) の相乗作用の原因となるという発見は、この受容体のアゴニストが、認知-増加剤としてだけでなくNMDA受容体機能を選択的に亢進することによって作用する新規な抗精神病薬としても有用であり得るという可能性を高める。

10

【 0 0 1 3 】

NMDARの活性化は、統合失調症に関連する神経回路網において機能低下性NMDARを可能にした。近年の*in vivo*データは、mGluR5活性化が、認知衰退、及び統合失調症における陽性及び陰性症候を治療するための新規かつ有効な方法であるかもしれない、ことを強力に示唆している (Kinney GG et al. (2002) 43: 292)。

【 0 0 1 4 】

mGluR5受容体は、そのため、不安障害、注意障害、摂食障害、気分障害、精神障害、認知障害、人格障害及び物質-誘発性障害の治療可能な疾患を含む、精神疾患及び神経疾患の治療のための潜在的な薬物標的として考えられている。

20

【 0 0 1 5 】

mGluR5機能の現在のモジュレーターのはほとんどは、グルタミン酸、キスカル酸又はフェニルグリシンの構造的アナログとして開発されており (Schoepp DD et al. (1999) *Neuropharmacology*, 38: 1431-1476)、グルタミン酸結合部位で作用する、*in vivo*で活性かつ選択的なmGluR5モジュレーターを開発するために非常に多くの挑戦がなされてきた。選択的なモジュレーターを開発するための新しい手段は、高度に保存されたオルソステリック (orthosteric) 結合部位とは異なった部位に結合することによって受容体を調節するという、アロステリック機構によって作用する分子を特定することである。

【 0 0 1 6 】

陽性のアロステリックmGluR5モジュレーターは、この魅力的な選択肢を提供する新規な薬理学的存在として、近年現れたものである。この種の分子は、mGluR1、mGluR2、mGluR4及びmGluR5について発見されている (Knoflach F et al. (2001) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98: 13402-13407; O'Brien JA et al. (2003) *Mol Pharmacol.* 64: 731-40; Johnson K et al. (2002) *Neuropharmacology* 43: 291; Johnson MP et al. (2003) *J Med Chem.* 46: 3189-92; Marino MJ et al. (2003) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100(23): 13668-73; for a review see Mutel V (2002) *Expert Opin. Ther. Patents* 12: 1-8; Kew JN (2004) *Pharmacol Ther.* 104(3): 233-44; Johnson MP et al (2004) *Biochem Soc Trans.* 32: 881-7)。DFB及び関連する分子は、*in vitro*でのmGluR5陽性アロステリックモジュレーター (しかし、低効力である) として記載されている (O'Brien JA et al. (2003) *Mol Pharmacol.* 64: 731-40)。ベンズアミド誘導体は、特許化されており (WO 2004/087048; O'Brien JA (2004) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 309: 568-77)、近年、アミノピラゾール誘導体は、mGluR5陽性アロステリックモジュレーターとして開示されている (Lindsley et al. (2004) *J. Med. Chem.* 47: 5825-8; WO 2005/087048)。アミノピラゾール誘導体の中で、CDPPBは、ラット行動モデルにおいて、*in vivo*で活性な抗精神病-様効果を示した (Kinney GG et al. (2005) *J Pharmacol Exp Ther* 313: 199-206)。この報告は、mGluR5のアロステリック相乗作用が抗精神病薬の開発の新規な方法を提供するかもしれないという仮説と一致する。近年、新規な一連の、mGluR5受容体の陽性アロステリックのモジュレーターが開示されている (WO 2005/044797)。Pfizer社による国際公開WO 99/45006は、ロタマーゼ酵素阻害剤としてオキサジアゾリル ピペリジン誘導体を開示している。アリ

30

40

50

ール及びヘテロアリーールオキサジアゾール化合物の数クラスは、US 04/106607、WO 03/05 6823、WO 02/72570、GB 1164572、FR 6671に開示されている。

【0017】

具体的に開示された化合物はいずれも、本発明の化合物に構造的に関連しない。本発明は、ヒトを含む哺乳動物における症状を治療又は予防する方法であって、当該治療又は予防が、mGluR5陽性アロステリックモジュレーターの神経調節効果によって影響され又は促進される、前記方法に関する。

【発明の開示】

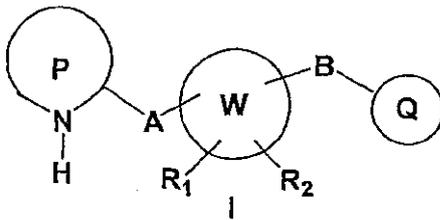
【0018】

発明の詳細な説明

本発明によれば、下記式I：

【0019】

【化2】



【0020】

[式中、

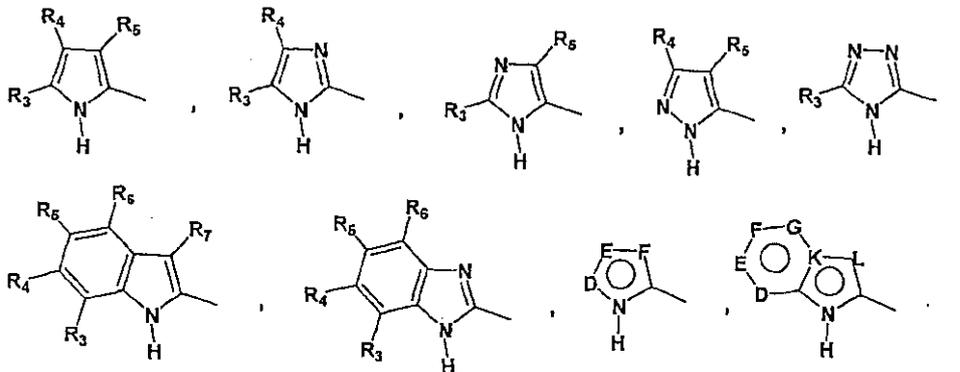
Wは、(C₄-C₇)シクロアルキル、(C₃-C₇)ヘテロシクロアルキル、(C₃-C₇)ヘテロシクロアルキル(C₁-C₃)アルキル又は(C₃-C₇)ヘテロシクロアルケニル環を示し；

R₁及びR₂は独立に、水素、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、ヒドロキシ、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、-(C₁-C₆)アルコキシを示すか、あるいはR₁及びR₂は一緒になって、(C₃-C₇)シクロアルキル環、カルボニル結合C=O又は炭素二重結合を形成し；

Pは、(C₅-C₇)ヘテロシクロアルキル、(C₅-C₇)ヘテロシクロアルケニル環、又は次式：

【0021】

【化3】



【0022】

(式中、

10

20

30

40

50

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は独立に、水素、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ アルケニル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ アルキニル、ハロ $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、アリール、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{COR}_9$ 、 $\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$ 、 $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{CO NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{SR}_8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{R}_9$ 、又は $\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{R}_9$ 置換基であり；ここで、場合により2個の置換基は介在原子と一緒に二環性ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール環を形成し；各環は、場合により、1~5個の独立したハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-\text{O}(\text{アリール})$ 、 $-\text{O}(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ アルキルアリール、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ アルキルヘテロアリール、 $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)$ アルキル) $((\text{C}_0-\text{C}_3)$ アルキルアリール)又は $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)$ アルキル) $(\text{C}_0-\text{C}_3-$ アルキルヘテロアリール)基により更に置換される。)

10

のヘテロアリール基を示し；

R_8 、 R_9 、 R_{10} は各々独立に、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、ハロ $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-\text{O}(\text{アリール})$ 、 $-\text{O}(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_0-\text{C}_6-\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)$ アルキル) $((\text{C}_3-\text{C}_7-$ シクロアルキル)又は $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_2)$ アルキル) (アリール) 置換基により置換される；

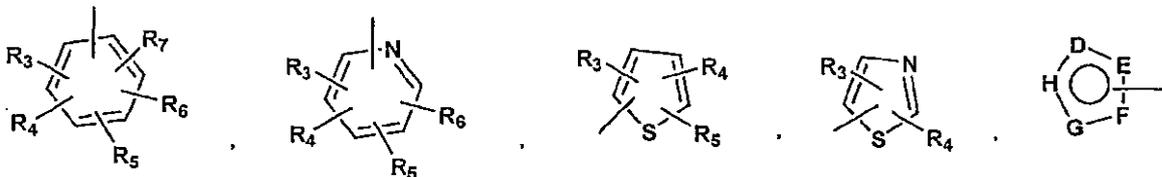
20

PにおけるD、E、F、G、K及びLは独立に、 $-\text{C}(\text{R}_3)=$ 、 $-\text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4)-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_3)-$ 又は $-\text{S}-$ を示し；

Qは、次式：

【0023】

【化4】



30

【0024】

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は独立に前記定義のとおりであり；

QにおけるD、E、F、G及びHは独立に、 $-\text{C}(\text{R}_3)=$ 、 $-\text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4)-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_3)-$ 又は $-\text{S}-$ を示す。)

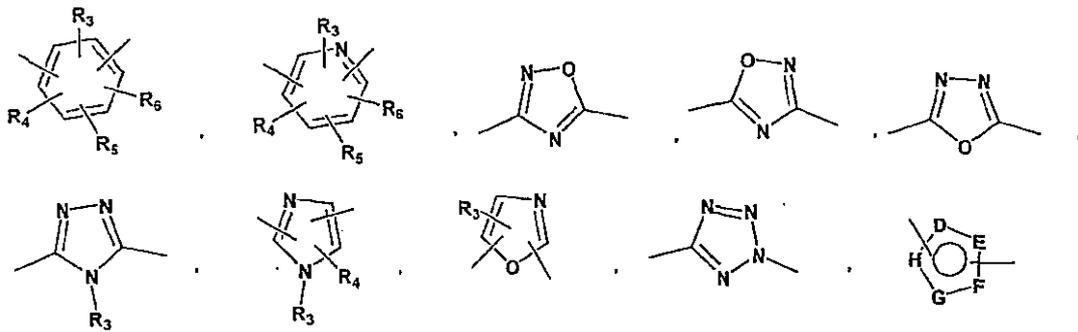
のシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基を示し；

40

Aは、アゾ $-\text{N}=\text{N}-$ 、エチル、エテニル、エチニル、 $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_9$ 、 $\text{NR}_8\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}=\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{NR}_9-$ 、 $\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{NR}_9-$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{NOR}_9)-$ 、 $=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{N}=\text{C}$ H-、又は次式：

【0025】

【化5】



10

【0026】

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、独立に前記定義のとおりであり；

AにおけるD、E、F、G及びHは独立に、 $-C(R_3)=$ 、 $-C(R_3)=C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R_3)-$ 又は $-S-$ であり；

R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、独立に前記定義のとおりである。)

20

のアリールもしくはヘテロアリール基であり；

Bは、単結合、 $-C(=O)-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-C(=O)-(C_2-C_6)$ アルケニル-、 $-C(=O)-(C_2-C_6)$ アルキニル-、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-C(=NR_8)NR_9$ 、 $-S(=O)-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $C(=NR_8)-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)$ アルキル-又は $-C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)$ アルキル-を示し(ここで、 R_8 及び R_9 は独立に前記定義のとおりである。)

任意のNはN-オキシドでよい。]

で表される新規化合物、又はその薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物を提供する。

30

【0027】

疑義を避けるために、本明細書において「 (C_1-C_6) 」は、1、2、3、4、5又は6の炭素原子を有する炭素基を意味する。「 (C_0-C_6) 」は、0、1、2、3、4、5又は6の炭素原子を有する炭素基を意味する。本明細書において、「C」は炭素原子を意味する。

【0028】

上記定義において、用語「 (C_1-C_6) アルキル」は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル等の基を含む。

【0029】

「 (C_2-C_6) アルケニル」は、例えば、エテニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、3-ブテニル、4-ペンテニル等の基を含む。

40

【0030】

「 (C_2-C_6) アルキニル」は、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル等の基を含む。

【0031】

「ハロゲン」は、例えば、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素等の原子を含む。

【0032】

「シクロアルキル」は、場合により置換されたヘテロ原子を含まない炭素環を称し、モノ-、ビ-、及びトリ環状飽和炭素環、並びに縮合環系を含む。かかる縮合環系は、縮合環系、例えばベンゾ縮合炭素環を形成するために、部分的又は完全に不飽和である環、例えば、ベンゼン環を含む。シクロアルキルは、スピロ縮合環系のような縮合環系を含む。シ

50

クロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、デカヒドロナフタレン、アダマンタン、インダニル、フルオレニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン等を含む。

【0033】

「ヘテロシクロアルキル」は、O、N、Sから独立に選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含む、場合により置換された炭素環を称する。それは、モノ-、ビ-、及びトリ環状飽和炭素環、並びに縮合環系を含む。かかる縮合環系は、縮合環系、例えばベンゾ縮合炭素環を形成するために、部分的又は完全に不飽和である1個の環、例えばベンゼン環を含むことができる。ヘテロシクロアルキルの例は、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、テトラヒドロチオフェン、インドリン、イソキノリン等を含む。

10

【0034】

「アリール」は、(C₆-C₁₀)アリール基、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等を含む。

【0035】

「アリールアルキル」は、(C₆-C₁₀)アリール-(C₁-C₃)アルキル基、例えばベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、3-フェニルプロピル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等を含む。

【0036】

「ヘテロアリール」は、フリル(フラン環)、ベンゾフラニル(ベンゾフラン環)、チエニル(チオフェン環)、ベンゾチオフェニル(ベンゾチオフェン環)、ピロリル(ピロール環)、イミダゾリル(イミダゾール環)、ピラゾリル(ピラゾール環)、チアゾリル(チアゾール環)、イソチアゾリル(イソチアゾール環)、トリアゾリル(トリアゾール環)、テトラゾリル(テトラゾール環)、ピリジル(ピリジン環)、ピラジニル(ピラジン環)、ピリミジニル(ピリミジン環)、ピリダジニル(ピリダジン環)、インドリル(インドール環)、イソインドリル(イソインドール環)、ベンゾイミダゾリル(ベンゾイミダゾール環)、プリンル基(プリン環)、キノリル(キノリン環)、フタラジニル(フタラジン環)、ナフチリジニル(ナフチリジン環)、キノキサリニル(キノキサリン環)、シノリル(シノリン環)、プテリジニル(プテリジン環)、オキサゾリル(オキサゾール環)、イソオキサゾリル(イソオキサゾール環)、ベンゾオキサゾリル(ベンゾオキサゾール環)、ベンゾチアゾリル(ベンゾチアゾール環)、フラザニル(フラザン環)等の環を形成するために、酸素、窒素又はイオウから選ばれる1~4個のヘテロ原子を含む5~10員ヘテロ環基を含む。

20

30

【0037】

「ヘテロアリールアルキル」は、ヘテロアリール-(C₁-C₃-アルキル)基を含む。ヘテロアリールの例は、上記定義で示したものの、例えば、2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、1-イミダゾリルメチル基、2-イミダゾリルメチル基、2-チアゾリルメチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、1-キノリルメチル基等と同一である。

【0038】

「溶媒和」は、溶質(例えば、式Iの化合物)及び溶媒によって形成される可変の化学量論の複合体を称する。溶媒は、水のような薬学的に許容される溶媒である;好ましくは、かかる溶媒は、溶質の生物活性を妨害しないかもしれない。

40

【0039】

「場合により」は、後に記載される事象(複数)が起こるかもしれないし又は起こらないかもしれないことを意味し、起こる2つの事象(複数)及び起こらない2つの事象(複数)を含む。

【0040】

用語「置換された」は、指定された置換基(複数)による置換を称する。複数の置換度は、特に断らない限り許容される。

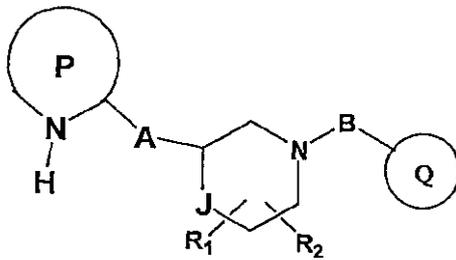
【0041】

本発明の好ましい化合物は、下記式I-A:

50

【 0 0 4 2 】

【 化 6 】



I-A

10

【 0 0 4 3 】

[式 中 、

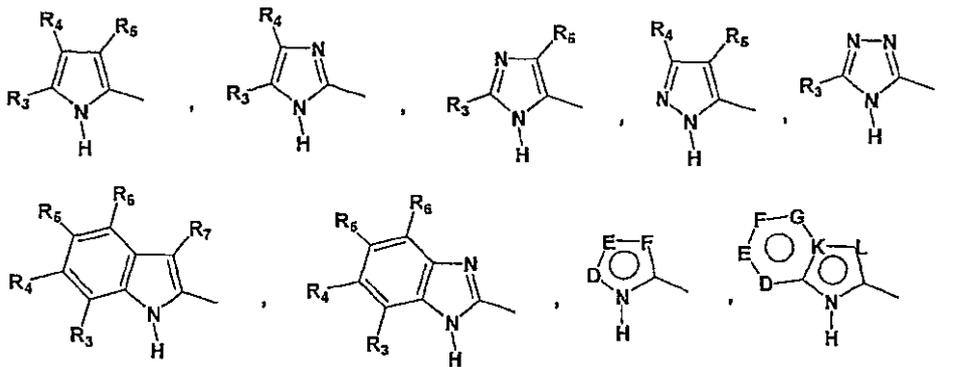
R_1 及び R_2 は独立に、水素、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシを示すか、あるいは R_1 及び R_2 は一緒になって、 (C_3-C_7) シクロアルキル環、カルボニル結合 $C=O$ 又は炭素二重結合を形成し；

20

Pは、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルキル、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルケニル環、又は次式：

【 0 0 4 4 】

【 化 7 】



30

【 0 0 4 5 】

(式 中 、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は独立に、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、ハロ $-(C_1-C_6)$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、アリール、 $-OR_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_{10})NR_8R_9$ 、 $-NR_8COR_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $-NR_{10}CO NR_8R_9$ 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NR_8R_9$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(O)-O-R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_8)R_9$ 、又は $C(=NOR_8)R_9$ 置換基であり；ここで、場合により2個の置換基は介在原子と一緒に二環性ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール環を形成し；各環は、場合により、1~5個の独立したハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルアリール、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルヘテロアリール、 $-N((C_0-C_6)$ アルキル) $((C_0-C_3)$ アルキルアリール)又は $-N((C_0-C_6)$ アルキル) $(C_0-C_3-$)アルキルヘテロ

40

50

アリール)基により更に置換される。)

のヘテロアリール基を示し;

R_8 、 R_9 、 R_{10} は各々独立に、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、ハロ- (C_1-C_6) アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり; それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、-CN、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-N(C_0-C_6-アルキル)_2$ 、 $-N((C_0-C_6)アルキル)((C_3-C_7-シクロアルキル)$ 又は $-N((C_0-C_2)アルキル)$ (アリール)置換基により置換される;

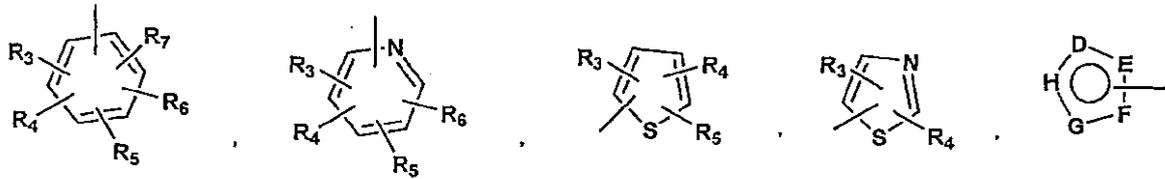
PにおけるD、E、F、G、K及びLは独立に、 $-C(R_3)=$ 、 $-C(R_3)=C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R_3)-$ 又は $-S-$ を示し;

10

Qは、次式:

【0046】

【化8】



20

【0047】

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は独立に前記定義のとおりであり;

QにおけるD、E、F、G及びHは独立に、 $-C(R_3)=$ 、 $-C(R_3)=C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R_3)-$ 又は $-S-$ を示す。);

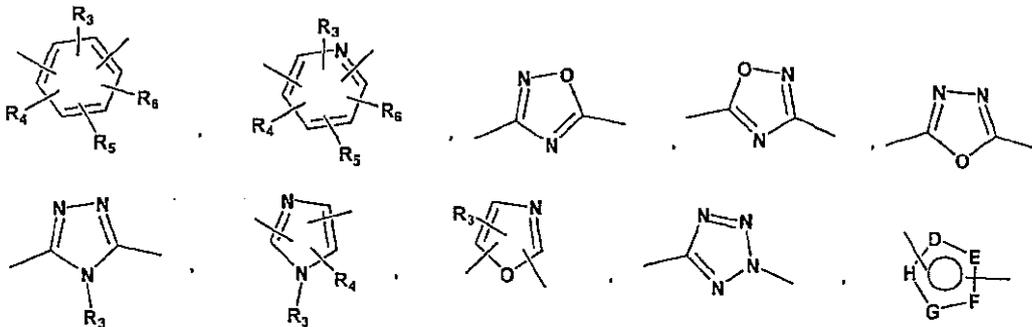
のシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基を示し;

Aは、アゾ-N=N-、エチル、エテニル、エチニル、 $-NR_8C(=O)-$ 、 $-NR_8C(=O)-O-$ 、 $-NR_8C(=O)-NR_9$ 、 $NR_8S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)NR_8-$ 、 $-O-C(=O)NR_8-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(=O)_2NR_8-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)NR_9-$ 、 $C(=NOR_8)NR_9-$ 、 $-NR_8C(=NOR_9)-$ 、 $=N-O-$ 、 $-O-N=C$ H-、又は次式:

30

【0048】

【化9】



40

【0049】

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、独立に前記定義のとおりであり;

50

AにおけるD、E、F、G及びHは独立に、 $-C(R_3)=$ 、 $-C(R_3)=C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R_3)-$ 又は $-S-$ であり；

R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、独立に前記定義のとおりである。)のアリールもしくはヘテロアリール基であり；

Bは、単結合、 $-C(=O)-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-C(=O)-(C_2-C_6)$ アルケニル-、 $-C(=O)-(C_2-C_6)$ アルキニル-、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-C(=NR_8)NR_9$ 、 $-S(=O)-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $C(=NR_8)-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)$ アルキル-又は $-C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)$ アルキル-を示し(ここで、 R_8 及び R_9 は独立に前記定義のとおりである。)；

Jは独立に、単結合、 $-(R_{10}, R_{11})$ 、 $-O-$ 、 $N(R_{10})-$ 又は $-S-$ ；
(式中、

R_{10} 、 R_{11} は独立に、水素原子、 $-(C_1-C_6)$ アルキル-、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、八員環 (C_1-C_6) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-N((C_0-C_6)$ アルキル) $((C_0-C_6)$ アルキル)又は $-N((C_0-C_2)$ アルキル) $((C_3-C_7)$ シクロアルキル)又は $-N((C_0-C_6)$ アルキル)(アリール)置換基により置換される。)を示し；

任意のNはN-オキシドでよい。]

で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物である。

【0050】

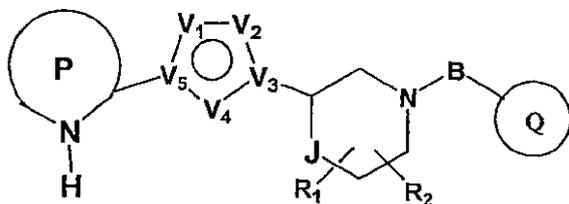
本発明は、2つの可能な立体異性体を含み、ラセミ化合物のみならず、個々のエナンチオマーも含む。

【0051】

本発明の特に好ましい化合物は、下記式I-B：

【0052】

【化10】



I-B

【0053】

[式中、

R_1 及び R_2 は独立に、水素、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシを示すか、あるいは R_1 及び R_2 は一緒になって、 (C_3-C_7) シクロアルキル環、カルボニル結合 $C=O$ 又は炭素二重結合を形成し；

Pは、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルキル、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルケニル環、又は次式：

【0054】

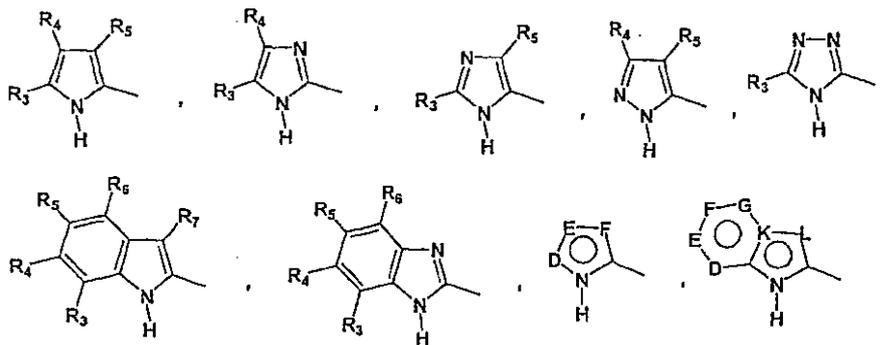
10

20

30

40

【化 1 1】



10

【 0 0 5 5 】

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は独立に、水素、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ アルケニル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ アルキニル、ハロ- (C_1-C_6) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、アリール、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{COR}_9$ 、 $\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$ 、 $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{CO NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{SR}_8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{R}_9$ 、又は $\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{R}_9$ 置換基であり；ここで、場合により2個の置換基は介在原子と一緒に二環性ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール環を形成し；各環は、場合により、1~5個の独立したハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-\text{O}(\text{アリール})$ 、 $-\text{O}(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ アルキルアリール、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ アルキルヘテロアリール、 $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)$ アルキル) $((\text{C}_0-\text{C}_3)$ アルキルアリール)又は $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)$ アルキル) $(\text{C}_0-\text{C}_3-$ アルキルヘテロアリール)基により更に置換される。)

20

のヘテロアリール基を示し；

30

R_8 、 R_9 、 R_{10} は各々独立に、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、ハロ- (C_1-C_6) アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-\text{O}(\text{アリール})$ 、 $-\text{O}(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_0-\text{C}_6-\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)$ アルキル) $((\text{C}_3-\text{C}_7-$ シクロアルキル)又は $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_2)$ アルキル) (アリール) 置換基により置換される；

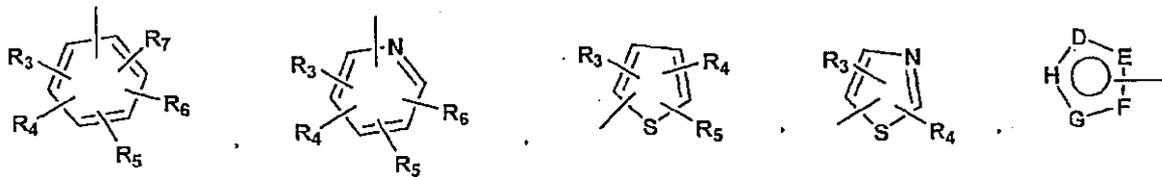
PにおけるD、E、F、G、K及びLは独立に、 $-\text{C}(\text{R}_3)=$ 、 $-\text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4)-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_3)-$ 又は $-\text{S}-$ を示し；

Qは、次式：

40

【 0 0 5 6 】

【化12】



10

【0057】

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は独立に前記定義のとおりであり；

QにおけるD、E、F、G及びHは独立に、 $-C(R_3)=$ 、 $-C(R_3)=C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R_3)-$ 又は $-S-$ を示す。)；

のシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基を示し；

V_1 、 V_2 、 V_3 、 V_4 及び V_5 は独立に、 $-C(R_3)=$ 、 $-C(R_3)=C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R_3)-$ 又は $-S-$ を示し；

Bは、単結合、 $-C(=O)-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-C(=O)-(C_2-C_6)$ アルケニル-、 $-C(=O)-(C_2-C_6)$ アルキニル-、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-C(=NR_8)NR_9-$ 、 $-S(=O)-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $C(=NR_8)-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)$ アルキル-又は $-C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)$ アルキル-を示し(ここで、 R_8 及び R_9 は独立に前記定義のとおりである。)；

Jは独立に、単結合、 $-(R_{10}、R_{11})$ 、 $-O-$ 、 $N(R_{10})-$ 又は $-S-$ ；

(式中、

R_{10} 、 R_{11} は独立に、水素原子、 $-(C_1-C_6)$ アルキル-、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、ハロ(C_1-C_6)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-N((C_0-C_6)$ アルキル)((C_0-C_6)アルキル)又は $-N((C_0-C_2)$ アルキル)((C_3-C_7)シクロアルキル)又は $-N((C_0-C_6)$ アルキル)(アリール)置換基により置換される。)を示し；

任意のNはN-オキシドでよい。]

で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物である。

【0058】

本発明は、2つの可能な立体異性体を含み、ラセミ化合物のみならず、個々のエナンチオマーも含む。

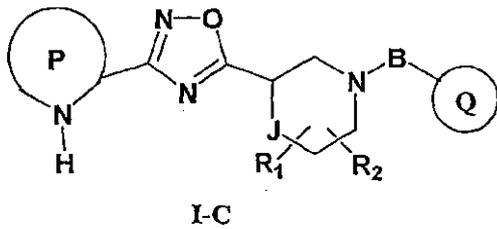
【0059】

本発明の更に好ましい化合物は、下記式I-C：

【0060】

40

【化13】



10

【0061】

[式中、

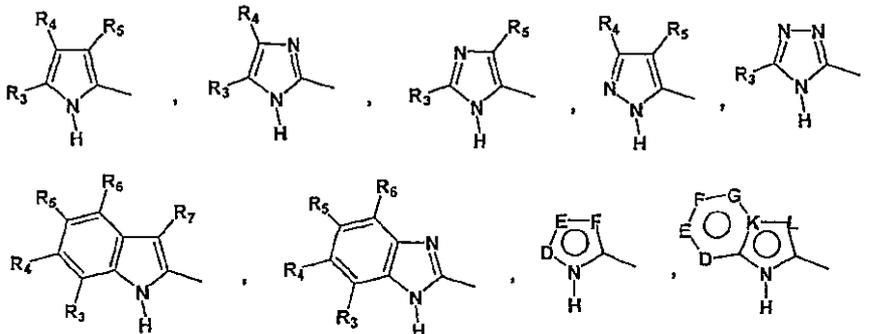
R_1 及び R_2 は独立に、水素、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、アリアルキル、ヘテロアリアルキル、ヒドロキシ、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシを示すか、あるいは R_1 及び R_2 は一緒になって、 (C_3-C_7) シクロアルキル環、カルボニル結合 $C=O$ 又は炭素二重結合を形成し；

Pは、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルキル、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルケニル環、又は次式：

【0062】

20

【化14】



30

【0063】

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は独立に、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、ハロ $-(C_1-C_6)$ アルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、アリアルアルキル、アリアル、 $-OR_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_{10})NR_8R_9$ 、 $-NR_8COR_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $-NR_{10}CO NR_8R_9$ 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NR_8R_9$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(O)-O-R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_8)R_9$ 、又は $C(=NOR_8)R_9$ 置換基であり；ここで、場合により2個の置換基は介在原子と一緒に二環性ヘテロシクロアルキル、アリアル又はヘテロアリアル環を形成し；各環は、場合により、1~5個の独立したハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O$ (アリアル)、 $-O$ (ヘテロアリアル)、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルアリアル、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルヘテロアリアル、 $-N((C_0-C_6)$ アルキル) $((C_0-C_3)$ アルキルアリアル)又は $-N((C_0-C_6)$ アルキル) $(C_0-C_3-$ アルキルヘテロアリアル)基により更に置換される。)

40

のヘテロアリアル基を示し；

R_8 、 R_9 、 R_{10} は各々独立に、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_3-C_7)

50

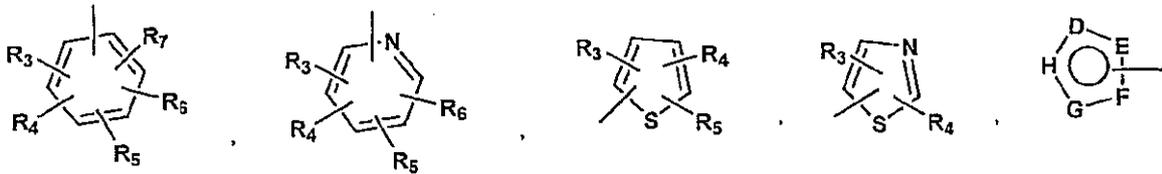
シクロアルキルアルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、ハロ-(C₁-C₆)アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、-CN、-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₀-C₆)アルキル、-O-(C₃-C₇)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-N(C₀-C₆-アルキル)₂、-N((C₀-C₆)アルキル)((C₃-C₇-)シクロアルキル)又は-N((C₀-C₂)アルキル)(アリール)置換基により置換される；

PにおけるD、E、F、G、K及びLは独立に、-C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R₃)-又は-S-を示し；

Qは、次式：

【0064】

【化15】



10

20

【0065】

(式中、

R₃、R₄、R₅、R₆及びR₇は独立に前記定義のとおりであり；

QにおけるD、E、F、G及びHは独立に、-C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R₃)-又は-S-を示す。)；

のシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基を示し；

Bは、単結合、-C(=O)-(C₀-C₂)アルキル-、-C(=O)-(C₂-C₆)アルケニル-、-C(=O)-(C₂-C₆)アルキニル-、-C(=O)-O-、-C(=O)NR₈-(C₀-C₂)アルキル-、-C(=NR₈)NR₉、-S(=O)-(C₀-C₂)アルキル-、-S(=O)₂-(C₀-C₂)アルキル-、-S(=O)₂NR₈-(C₀-C₂)アルキル-、C(=NR₈)-(C₀-C₂)アルキル-、-C(=NOR₈)-(C₀-C₂)アルキル-又は-C(=NOR₈)NR₉-(C₀-C₂)アルキル-を示し(ここで、R₈及びR₉は独立に前記定義のとおりである。)；

30

Jは独立に、単結合、-(R₁₀、R₁₁)、-O-、N(R₁₀)-又は-S-；

(式中、

R₁₀、R₁₁は独立に、水素原子、-(C₁-C₆)アルキル-、-(C₃-C₆)シクロアルキル、-(C₃-C₇)シクロアルキルアルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、-CN、-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₀-C₆)アルキル、-O-(C₃-C₇)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-N((C₀-C₆)アルキル)((C₀-C₆)アルキル)又は-N((C₀-C₂)アルキル)((C₃-C₇)シクロアルキル)又は-N((C₀-C₆)アルキル)(アリール)置換基により置換される。)；

40

任意のNはN-オキシドでよい。]

で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物である。

【0066】

本発明は、2つの可能な立体異性体を含み、ラセミ混合物のみならず、個々のエナンチオマーも含む。

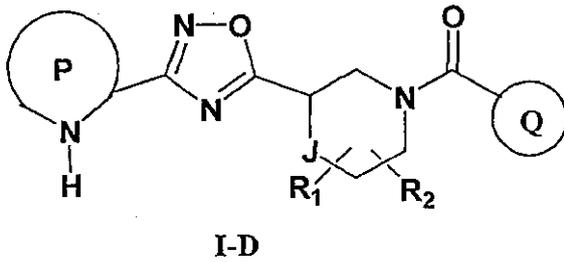
【0067】

別の局面では、本発明の化合物は、下記式(I-D)：

【0068】

50

【化16】



10

【0069】

〔式中、

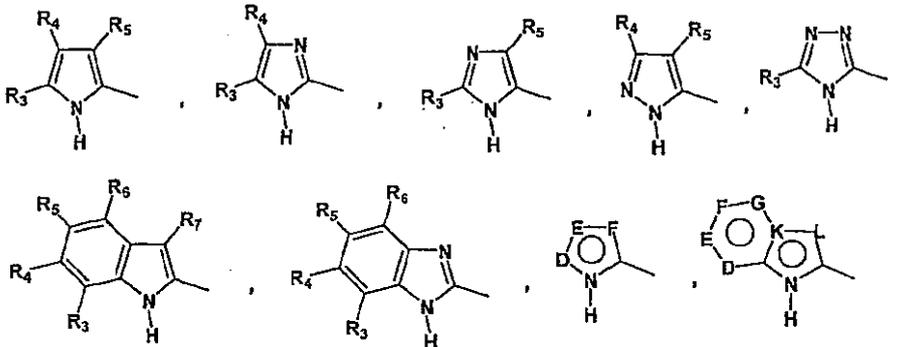
R_1 及び R_2 は独立に、水素、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、アリーラルキル、ヘテロアリーラルキル、ヒドロキシ、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシを示すか、あるいは R_1 及び R_2 は一緒になって、 (C_3-C_7) シクロアルキル環、カルボニル結合 $C=O$ 又は炭素二重結合を形成し；

Pは、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルキル、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルケニル環、又は次式：

【0070】

20

【化17】



30

【0071】

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は独立に、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、ハロ $-(C_1-C_6)$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリーラルキル、アリーラルキル、アリール、 $-OR_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_{10})NR_8R_9$ 、 $-NR_8COR_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $-NR_{10}CO NR_8R_9$ 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NR_8R_9$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(O)-O-R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_8)R_9$ 、又は $C(=NOR_8)R_9$ 置換基であり；ここで、場合により2個の置換基は介在原子と一緒に二環性ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール環を形成し；各環は、場合により、1~5個の独立したハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルアリール、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルヘテロアリール、 $-N((C_0-C_6)$ アルキル) $((C_0-C_3)$ アルキルアリール)又は $-N((C_0-C_6)$ アルキル) $(C_0-C_3-$ アルキルヘテロアリール)基により更に置換される。)のヘテロアリール基を示し；

40

50

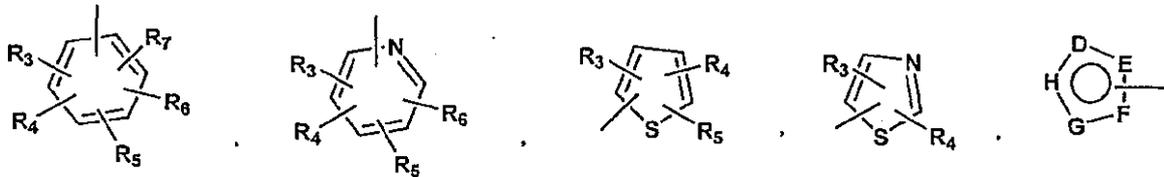
R_8 、 R_9 、 R_{10} は各々独立に、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、ハロ- (C_1-C_6) アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、-CN、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-N(C_0-C_6)$ アルキル $_2$ 、 $-N((C_0-C_6)$ アルキル) $((C_3-C_7)$ シクロアルキル)又は $-N((C_0-C_2)$ アルキル)(アリール)置換基により置換される；

PにおけるD、E、F、G、K及びLは独立に、 $-C(R_3)=$ 、 $-C(R_3)=C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R_3)-$ 又は $-S-$ を示し；

Qは、次式：

【0072】

【化18】



10

20

【0073】

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は独立に前記定義のとおりであり；

QにおけるD、E、F、G及びHは独立に、 $-C(R_3)=$ 、 $-C(R_3)=C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R_3)-$ 又は $-S-$ を示す。)；

のシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基を示し；

Jは独立に、単結合、 $-(R_{10}$ 、 $R_{11})$ 、 $-O-$ 、 $N(R_{10})-$ 又は $-S-$ ；

(式中、

R_{10} 、 R_{11} は独立に、水素原子、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、-CN、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-N((C_0-C_6)$ アルキル) $((C_0-C_6)$ アルキル)又は $-N((C_0-C_2)$ アルキル) $((C_3-C_7)$ シクロアルキル)又は $-N((C_0-C_6)$ アルキル)(アリール)置換基により置換される。)を示し；

任意のNはN-オキシドでよい。]

で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物である。

30

40

【0074】

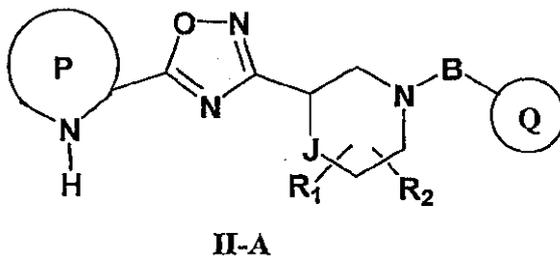
本発明は、2つの可能な立体異性体を含み、ラセミ混合物のみならず、個々のエナンチオマーも含む。

【0075】

本発明の別の局面は、下記式II-A：

【0076】

【化19】



10

【0077】

【式中、

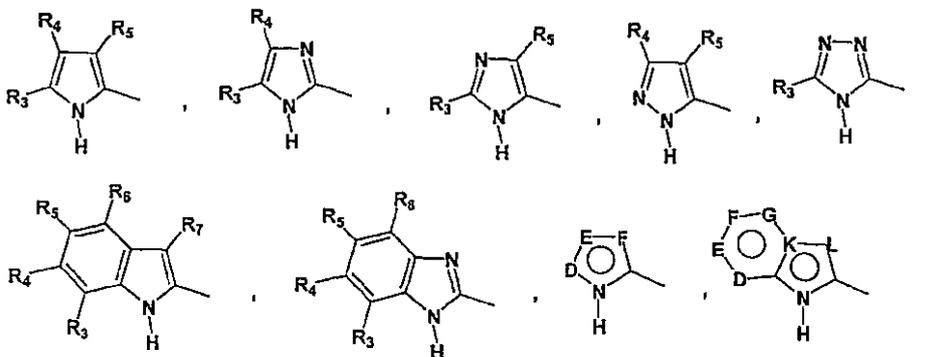
R_1 及び R_2 は独立に、水素、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、アリーラルキル、ヘテロアリーラルキル、ヒドロキシ、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシを示すか、あるいは R_1 及び R_2 は一緒になって、 (C_3-C_7) シクロアルキル環、カルボニル結合 $C=O$ 又は炭素二重結合を形成し；

Pは、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルキル、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルケニル環、又は次式：

【0078】

20

【化20】



30

【0079】

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は独立に、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、ハロ $-(C_1-C_6)$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリーラルキル、アリーラルキル、アリール、 $-OR_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_{10})NR_8R_9$ 、 $-NR_8COR_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $-NR_{10}CO NR_8R_9$ 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NR_8R_9$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(O)-O-R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_8)R_9$ 、又は $C(=NOR_8)R_9$ 置換基であり；ここで、場合により2個の置換基は介在原子と一緒に二環性ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール環を形成し；各環は、場合により、1~5個の独立したハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O(アリール)$ 、 $-O(ヘテロアリール)$ 、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルアリール、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルヘテロアリール、 $-N((C_0-C_6)$ アルキル) $((C_0-C_3)$ アルキルアリール)又は $-N((C_0-C_6)$ アルキル) $(C_0-C_3-$ アルキルヘテロアリール)基により更に置換される。)

40

のヘテロアリール基を示し；

R_8 、 R_9 、 R_{10} は各々独立に、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_3-C_7)

50

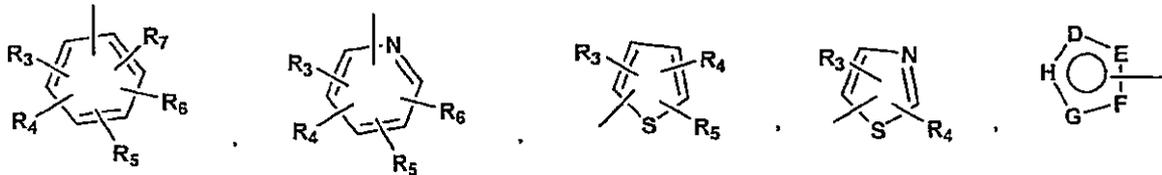
シクロアルキルアルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、ハロ-(C₁-C₆)アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、-CN、-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₀-C₆)アルキル、-O-(C₃-C₇)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-N(C₀-C₆-アルキル)₂、-N((C₀-C₆)アルキル)((C₃-C₇-)シクロアルキル)又は-N((C₀-C₂)アルキル)(アリール)置換基により置換される；

PにおけるD、E、F、G、K及びLは独立に、-C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R₃)-又は-S-を示し；

Qは、次式：

【0080】

【化21】



10

20

【0081】

(式中、

R₃、R₄、R₅、R₆及びR₇は独立に前記定義のとおりであり；

QにおけるD、E、F、G及びHは独立に、-C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R₃)-又は-S-を示す。)；

のシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基を示し；

Bは、単結合、-C(=O)-(C₀-C₂)アルキル-、-C(=O)-(C₂-C₆)アルケニル-、-C(=O)-(C₂-C₆)アルキニル-、-C(=O)-O-、-C(=O)NR₈-(C₀-C₂)アルキル-、-C(=NR₈)NR₉、-S(=O)-(C₀-C₂)アルキル-、-S(=O)₂-(C₀-C₂)アルキル-、-S(=O)₂NR₈-(C₀-C₂)アルキル-、C(=NR₈)-(C₀-C₂)アルキル-、-C(=NOR₈)-(C₀-C₂)アルキル-又は-C(=NOR₈)NR₉-(C₀-C₂)アルキル-を示し(ここで、R₈及びR₉は独立に前記定義のとおりである。)；

30

Jは独立に、単結合、-(R₁₀、R₁₁)、-O-、N(R₁₀)-又は-S-；

(式中、

R₁₀、R₁₁は独立に、水素原子、-(C₁-C₆)アルキル-、-(C₃-C₆)シクロアルキル、-(C₃-C₇)シクロアルキルアルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、-CN、-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₀-C₆)アルキル、-O-(C₃-C₇)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-N((C₀-C₆)アルキル)((C₀-C₆)アルキル)又は-N((C₀-C₂)アルキル)((C₃-C₇)シクロアルキル)又は-N((C₀-C₆)アルキル)(アリール)置換基により置換される。)；

40

を示し；

任意のNはN-オキシドでよい。]

で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物である。

【0082】

本発明は、2つの可能な立体異性体を含み、ラセミ混合物のみならず、個々のエナンチオマーも含む。

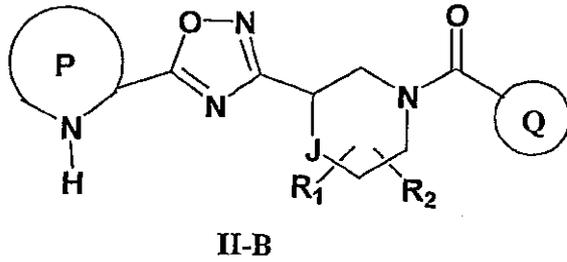
【0083】

本発明の実施態様は、下記式II-B：

【0084】

50

【化22】



10

【0085】

[式中、

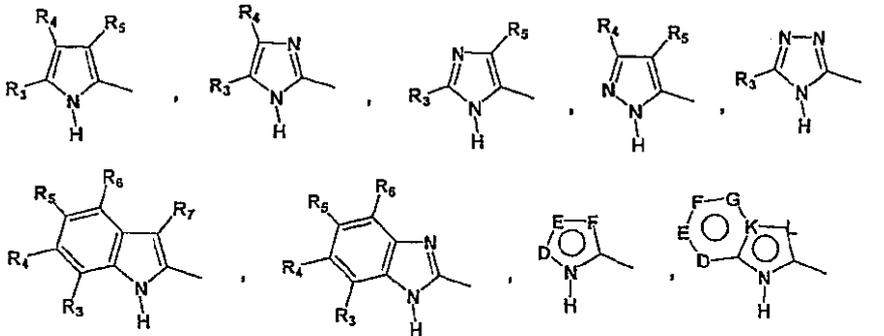
R_1 及び R_2 は独立に、水素、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシを示すか、あるいは R_1 及び R_2 は一緒になって、 (C_3-C_7) シクロアルキル環、カルボニル結合 $C=O$ 又は炭素二重結合を形成し；

Pは、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルキル、 (C_5-C_7) ヘテロシクロアルケニル環、又は次式：

20

【0086】

【化23】



30

【0087】

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は独立に、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、ハロ $-(C_1-C_6)$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、アリール、 $-OR_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_{10})NR_8R_9$ 、 $-NR_8COR_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $-NR_{10}CO NR_8R_9$ 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NR_8R_9$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(O)-O-R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_8)R_9$ 、又は $C(=NOR_8)R_9$ 置換基であり；ここで、場合により2個の置換基は介在原子と一緒に二環性ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール環を形成し；各環は、場合により、1~5個の独立したハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O(アリール)$ 、 $-O(ヘテロアリール)$ 、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルアリール、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルヘテロアリール、 $-N((C_0-C_6)$ アルキル) $((C_0-C_3)$ アルキルアリール)又は $-N((C_0-C_6)$ アルキル) $(C_0-C_3-$ アルキルヘテロアリール)基により更に置換される。)

40

のヘテロアリール基を示し；

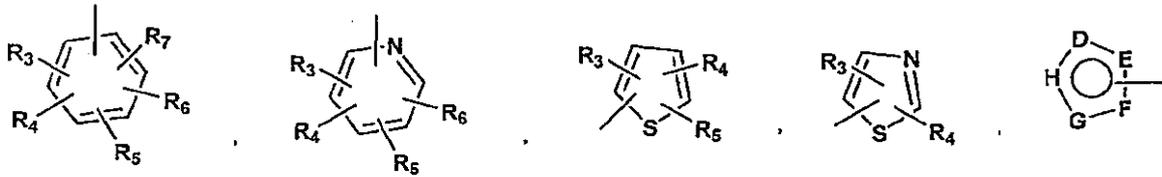
50

R_8 、 R_9 、 R_{10} は各々独立に、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、ハロ- (C_1-C_6) アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、-CN、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-N(C_0-C_6)$ アルキル $_2$ 、 $-N((C_0-C_6)$ アルキル) $((C_3-C_7)$ シクロアルキル)又は $-N((C_0-C_2)$ アルキル)(アリール)置換基により置換される；

PにおけるD、E、F、G、K及びLは独立に、 $-C(R_3)=$ 、 $-C(R_3)=C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R_3)-$ 又は $-S-$ を示し；

Qは、次式：

【0088】
【化24】



10

20

【0089】

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は独立に前記定義のとおりであり；

QにおけるD、E、F、G及びHは独立に、 $-C(R_3)=$ 、 $-C(R_3)=C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R_3)-$ 又は $-S-$ を示す。)；

のシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基を示し；

Jは独立に、単結合、 $-(R_{10}$ 、 $R_{11})$ 、 $-O-$ 、 $N(R_{10})-$ 又は $-S-$ ；

(式中、

R_{10} 、 R_{11} は独立に、水素原子、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；それらのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、-CN、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-N((C_0-C_6)$ アルキル) $((C_0-C_6)$ アルキル)又は $-N((C_0-C_2)$ アルキル) $((C_3-C_7)$ シクロアルキル)又は $-N((C_0-C_6)$ アルキル)(アリール)置換基により置換される。)を示し；

任意のNはN-オキシドでよい。]

で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物を含む。

【0090】

本発明は、2つの可能な立体異性体を含み、ラセミ混合物のみならず、個々のエナンチオマーも含む。

【0091】

特に好ましい化合物は、以下：

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

30

40

50

(3,4-ジフルオロ-フェイル)-{(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-{3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-{3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{3-[5-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{3-[5-(2H-ピラゾール-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{3-[5-(2H-ピラゾール-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{3-[5-(1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{3-[5-(1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

{(S)-3-[3-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-{(5-メチル-イソキサゾール-4-イル)-メタノン

(5-メチル-イソキサゾール-4-イル)-{(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{3-[5-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

{3-[5-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-{(5-メチル-イソキサゾール-4-イル)-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

10

20

30

40

50

(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-テトラゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[5-(4-イソプロピル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピロリジン-1-イル}-メタノン

(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[5-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

{(S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン

(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[5-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

{(S)-3-[5-(4-ブromo-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン

(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[5-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[5-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

{(S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタノン

{(S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン

{(S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン

{(S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-イソキサゾール-4-イル)-メタノン

{(S)-3-[3-(4-ブromo-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン

(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(4-シアノ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

5-{3-[(S)-1-(6-フルオロ-ピリジン-3-カルボニル)-ピペリジン-3-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル}-1H-ピロール-3-カルボニトリル

5-{3-[(S)-1-(2-フルオロ-ピリジン-4-カルボニル)-ピペリジン-3-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル}-1H-ピロール-3-カルボニトリル

5-{3-[(S)-1-(3-フルオロ-ピリジン-4-カルボニル)-ピペリジン-3-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル}-1H-ピロール-3-カルボニトリル

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

10

20

30

40

50

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

{(S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-ピリジン-4-イル-メタノン

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[3-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、である。

【0092】

本発明は、式Iの化合物の薬学的に許容される酸付加塩、又は薬学的に許容される担体もしくは賦形剤に関する。

10

【0093】

本発明は、ヒトを含む哺乳動物を治療又は予防する方法であって、当該治療又は予防は、mGluR5アロステリックモジュレーター、特に陽性アロステリックモジュレーターの神経調節効果により影響され又は促進される、前記方法に関する。

【0094】

本発明は、末梢又は中枢神経系疾患、例えば、寛容又は依存症、不安症、鬱病、精神科疾患、例えば、精神病、炎症又は神経障害性の疼痛、記憶障害、アルツハイマー病、虚血、薬物乱用及び耽溺を治療又は予防するために有用な方法に関する。

【0095】

本発明は、約0.01~1000 mgの活性成分/単位用量を提供する医薬組成物に関する。当該組成物は、任意の好適な経路により投与することができる。例えば、カプセル剤の形態で経口的に、注射用液剤の形態で非経口的に、眼軟膏又はローションの形態で局所的に、点眼薬の形態で眼科的に、座薬の形態で直腸的に。

20

【0096】

本発明の医薬製剤は、当該分野の慣用的訃報により製造することができる；医薬組成物の性質は、所望の投与経路に依拠するだろう。総日量は、通常、約0.05~2000 mgの範囲である。

【0097】

合成法

一般式Iの化合物は、以下の合成スキームによって部分的に示される有機合成も当該分野で公知の方法によって製造することができる。以下に記載のスキームの全てにおいて、化学の一般的原則に従って必要な場合には、感受性又は反応性基のための保護基が採用される、ことを十分に理解されたい。保護基は、有機合成の標準的な方法に従って扱われる (Green T.W. and Wuts P.G.M. (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley et Sons)。これらの基は、当業者に容易に明きからである方法を用いて化合物合成の都合の良い段階で除かれる。プロセスの選択、及び反応条件及び他の実施の順序は、当然式Iの化合物の製造と一致するだろう。

30

【0098】

式Iの化合物は、エナンチオマーの混合物として示すことができる。これは、各々の純粋なR-又はS-エナンチオマーに分割することができる。例えば、式I化合物の特定のエナンチオマーが望ましい場合には、それは、不斉合成により、又はキラル補助剤による誘導化によって製造することができる。ここでは、得られたジアステレオマー混合物は分離され、補助剤は除かれて純粋な所望のエナンチオマーを与える。代わりに、分子が塩基性の官能基例えばアミノ、又は酸性の官能基例えばカルボキシルを含む場合には、この分割は、光学活性な酸を用いる、式Iの化合物の塩の、様々な溶媒からの分別結晶化により、又は文献で公知の他の方法、例えば、キラルカラムクロマトグラフィーにより、簡便に達成することができる。最終化合物、中間体又は出発物質の分割は、Elieil E.L., Wilen S.H. and Mander L.N. (1984) *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscienceにより記載されているような、当該分野で公知の任意の好適な方法により達成することがで

40

50

きる。

【0099】

式Iのヘテロ環式化合物の多くは、当該分野で周知の合成経路を用いて製造することができる (Katrizky A.R. and. Rees CW. (1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press)。

【0100】

反応から得られた生成物は、抽出、クロマトグラフィー、結晶化、蒸留等の標準的な方法を用いて単離、精製することができる。

【0101】

Wが3-置換ピペリジン環である式I-Aの化合物は、スキーム1~4に記載の合成手順に従って製造することができる。ここで、Pは、前記定義のN-H機能を有するヘテロ環式環であり、Qは、前記のアリール又はヘテロアリールであり、Bは、 $-C(=O)-(C_0-C_2)$ アルキル-を示す。

10

【0102】

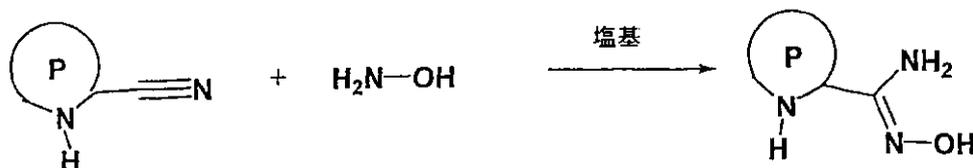
出発物質は、以下の合成スキーム1により部分的に示される有機合成の当該分野で公知の方法により製造することができる。

【0103】

【化25】

スキーム1

20



【0104】

30

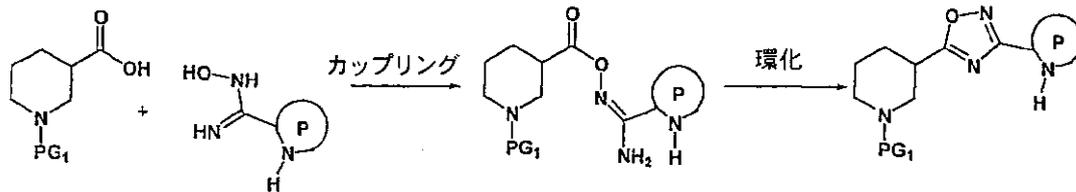
次に、ニトリル誘導体 (例えば、4-フルオロ-ベンジルニトリル) は、好適な溶媒 (例えば、メチルアルコール、エチルアルコール) 中で、中性又は塩基性条件、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルピロピルエチルアミン、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等下で、ヒドロキシルアミンと反応する。反応は、典型的には、合計で約1時間から最高48時間の時間範囲の間、反応温度をゆっくりと周囲温度から全体で70 °C、最高80 °Cの温度範囲まで上昇させることにより進行する (例えば、Lucca, George V. De; Kim, Ui T.; Liang, Jing; Cordova, Beverly; Klabe, Ronald M.; et al; J.Med.Chem.; EN; 41; 13; 1998; 2411-2423, Lila, Christine; Gloanec, Philippe; Cadet, Laurence; Herve, Yolande; Founder, Jean; et al; Synth. Commun.; EN; 28; 23; 1998; 4419-4430参照、並びに: Sendzik, Martin; Hu1Hon C; Tetrahedron Lett.; EN; 44; 2003; 8697-8700及び中性条件下での反応についての文献を参照)。

40

【0105】

【化26】

スキーム2



10

【0106】

置換アミドオキシム誘導体（スキーム1に記載）は、スキーム2に概略を示した方法を用いてアシル-アミドオキシム誘導体に変換することができる。スキーム2において、PG₁は、アミノ保護基、例えばtert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジル等である。カップリング反応は、好適な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサソ）中、好適な塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンの存在下で、有機合成の当該分野で公知のカップリング試薬、例えば、EDCI（1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、DCC（N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド）により進めることができる。典型的には、共-触媒、例えば、HOBT（ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール）、HOAT（1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール）が反応混合物中に存在してもよい。反応は典型的には、約2時間～約12時間の範囲の時間で、周囲温度から全体で最高60℃の範囲の温度で進行し、中間体であるアシル-アミドオキシムを生成する。環化は、約2時間～最高18時間の範囲の時間で、約80℃～最高約150℃の温度範囲で熱的に進行することができる（例えば、Suzuki, Takeshi; Iwaoka, Kiyoshi; Imanishi, Naoki; Nagakura, Yukinori; Miyata, Keiji; et al.; Chem. Pharm. Bull.; EN; 47; 1; 1999; 120-122参照）。反応から得られた生成物は、標準的な方法、例えば、抽出、クロマトグラフィー、結晶化、蒸留等を用いて単離、精製することができる。

20

30

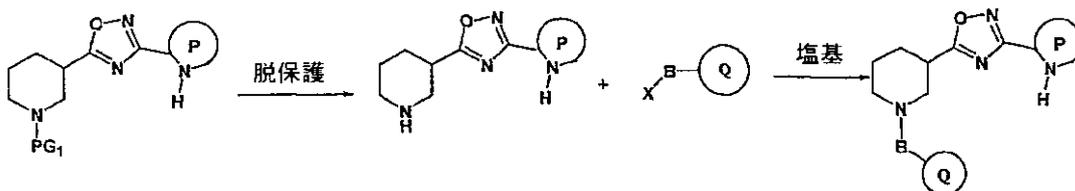
【0107】

最終ステップは、スキーム3に記載の方法、又はスキーム4に記載の方法のいずれかにより達成することができる。

【0108】

【化27】

スキーム3



40

【0109】

スキーム3から明らかなように、保護基PG₁は、標準的な方法を用いて取り除かれる。スキーム3において、Bは前記定義のとおりであり、Xはハロゲンであり、例えばピペリジン誘

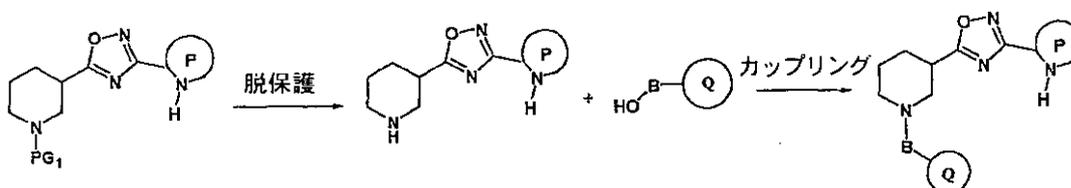
50

導体は、当業者に容易に明らかである方法を用いてアリール又はヘテロアリールアシルクロリドと反応する。反応は、好適な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン）中で、塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピリジンにより進行することができる。反応は典型的に、約4～最高12時間の範囲の時間で、0～周囲温度まで、ゆっくりと反応を上昇させることにより進行する。

【0110】

【化28】

スキーム4



10

【0111】

スキーム4から明らかなように、保護基PG₁は、標準的方法を用いて取り除かれる。カップリング反応は、好適な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン）中、好適な塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンの存在下で、有機合成の当該分野で公知のカップリング試薬、例えば、EDCI (1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、DCC (N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド)により、又はポリマー-固定カップリング試薬、例えば、ポリマー-固定カルボジイミド (PS-DCC、ex Argonaut Technologies) により進めることができる。典型的には、共-触媒、例えば、HOBT (ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール)、HOAT (1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール) が反応混合物中に存在してもよい。反応は典型的には、約2時間～最高12時間の範囲の時間で、周囲温度で進行する。

20

【0112】

JがCH₂で、R₁、R₂がHである式II-Bの化合物は、スキーム5で示される合成手順に従って製造することができる。ここで、Pは、前記定義のN-H機能を有するヘテロ環式環であり、Qは、前記のアリール又はヘテロアリールであり、Bは、-C(=O)-(C₀-C₂)アルキル-を示す。

30

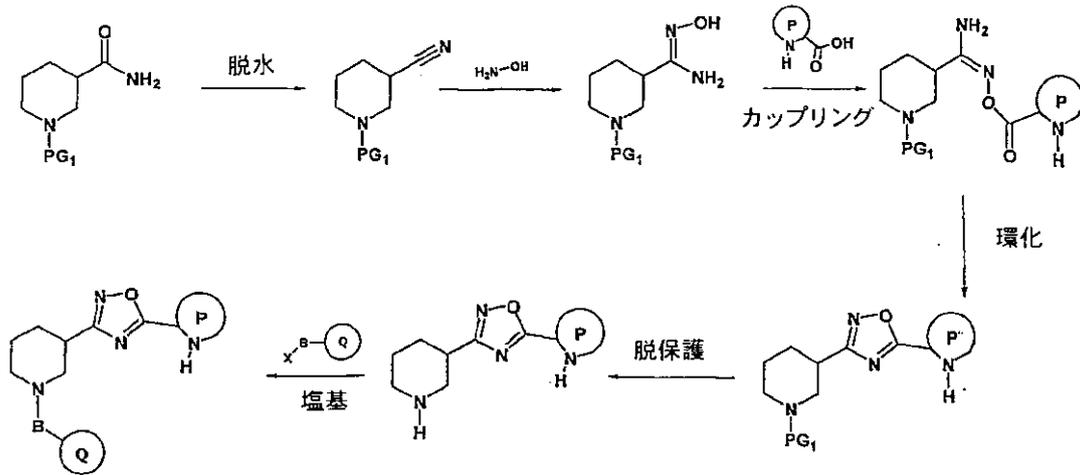
【0113】

下記のオキサジアゾール環は、当該分野で周知の合成経路に従って製造される (Katritzky A.R. and Rees CW. (1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press)。

【0114】

【化29】

スキーム5



10

【0115】

20

出発のニトリル誘導体は、好適な溶媒（例えば、メチルアルコール、エチルアルコール）中、中性又は塩基性条件、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等の存在下でヒドロキシラミンと反応する。反応は典型的には、合計で約1時間から最高48時間の時間範囲の間、反応温度をゆっくりと周囲温度から全体で70、最高80の温度範囲まで上昇させることにより進行する（例えば、Lucca, George V. De; Kim, Ui T.; Liang, Jing; Cordova, Beverly; Klabe, Ronald M.; et al; J.Med.Chem.; EN; 41; 13; 1998; 2411-2423, Lila, Christine; Gloanec, Philippe; Cadet, Laurence; Herve, Yolande; Founder, Jean; et al; Synth. Commun.; EN; 28; 23; 1998; 4419-4430参照、並びに: Sendzik, Martin; Hu1Hon C; Tetrahedron Lett.; EN; 44; 2003; 8697-8700及び中性条件下での反応についての文献を参照）。

30

【0116】

置換アミドオキシム誘導体（スキーム5に記載）は、スキーム1で概略した方法を用いてアシル-アミドオキシム誘導体に変換することができる。スキーム1において、PG₁は、アミノ保護基、例えばtert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジル等である。カップリング反応は、好適な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサソラン）中、好適な塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンの存在下で、有機合成の当該分野で公知のカップリング試薬、例えば、EDCI（1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、DCC（N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド）により進めることができる。典型的には、共-触媒、例えば、HOBT（ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール）、HOAT（1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール）が反応混合物中に存在してもよい。反応は典型的には、約2時間～約12時間の範囲の時間で、周囲温度から全体で最高60の範囲の温度で進行し、中間体であるアシル-アミドオキシムを生成する。環化は、約2時間～最高18時間の範囲の時間で、約80～最高約150の温度範囲で、中間体アシル-アミドオキシムを精製することなく反応混合物を温めることにより、熱的に進行することができる（例えば、Suzuki, Takeshi; Iwaoka, Kiyoshi; Imanishi, Naoki; Nagakura, Yukinori; Miyata, Keiji; et al.; Chem. Pharm. Bull.; EN; 47; 1; 1999; 120-122参照）。別の点では、アシル-アミドオキシムは、標準的な方法を用いて単離、精製することができる。環化反応は、典型的には、好適な溶媒（例えば、アセトニトリル、ジオキサソラン）中、塩基性条件、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸ナトリウム、水酸化ナ

40

50

トリウム等の存在下で実行する。反応は典型的には、約2時間～約18時間の範囲の時間で、約80～最高約150の温度範囲で進行する。

【0117】

反応から得られた生成物は、抽出、クロマトグラフィー、結晶化、蒸留等の標準的な方法を用いて単離、精製することができる。

【0118】

次いで、保護基PG₁は、標準的方法を用いて取り除かれる。スキーム5において、Bは前記定義のとおりであり、Xはハロゲン又はヒドロキシルであり；例えばピペリジン誘導体は、当業者に容易に明らかである方法を用いてアリアル又はヘテロアリアルシルクロリドと反応する。反応は、好適な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン）中で、塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピリジンにより進行することができる。反応は典型的に、約4～最高12時間の範囲の時間で、0～周囲温度まで、ゆっくりと反応を上昇させることにより進行する。

10

【0119】

XがOHである時、カップリング反応は、好適な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン）中、好適な塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンの存在下で、有機合成の当該分野で公知のカップリング試薬、例えば、EDCI（1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、DCC（N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド）により、又はポリマー-固定カップリング試薬、例えば、ポリマー-固定カルボジイミド（PS-DCC, ex Argonaut Technologies）により進めることができる。典型的には、共-触媒、例えば、HOBT（ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール）、HOAT（1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール）が反応混合物中に存在してもよい。反応は典型的には、約2時間～最高12時間の範囲の時間で、周囲温度で進行する。

20

【0120】

性質が塩基性である式Iの化合物は、様々な無機及び有機酸を用いて、非常に多くの異なった薬学的に許容される塩を形成することができる。これらの塩は、好適な有機溶媒、例えば、メタノール、エタノール又はイソプロパノール中で、選ばれた鉱酸又は有機酸の実質的に等価な量で塩基性化合物を処理することにより容易に製造される（Stahl P.H., Wermuth CG., Handbook of Pharmaceuticals Salts, Properties, Selection and Use, Wiley, 2002参照）。

30

【0121】

以下の非-限定的な実施例は本発明を例証することを目的とする。実証された化合物の物理データは、その化合物の帰属された構造と一致する。

【実施例】

【0122】

他に記載しない限り、全ての出発物質は、商業的供給者から入手され、更に精製することなく使用される。

【0123】

具体的には、実施例及び明細書に渡って、以下の略が使用される。

40

【0124】

【表1】

g(グラム)	rt(室温)
mg(ミリグラム)	MeOH(メタノール)
mL(ミリリットル)	
μl(マイクロリットル)	Hz(ヘルツ)
M(モラー)	LCMS(液体クロマトグラフィー マススペクトル)
MHz(メガヘルツ)	HPLC(高速液体クロマトグラフィー)
mmol(ミリモル)	NMR(核磁気共鳴)
Min(分)	1H(プロトン)
AcOEt(酢酸エチル)	Na ₂ SO ₄ (硫酸ナトリウム)
K ₂ CO ₃ (炭酸カリウム)	MgSO ₄ (硫酸マグネシウム)
CDCI ₃ (重水素化クロロホルム)	HOBT(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)
EDCI·HCl(1-3(ジメチルアミノプロピル)-3- エチルカルボジイミド、塩酸塩)	RT(保持時間)
EtOH(エチルアルコール)	NaOH(水酸化ナトリウム)
% (パーセント)	h(時間)
DCM(ジクロロメタン)	HCl(塩酸)
DIEA(ジイソプロピルエチルアミン)	n-BuLi(n-ブチルリチウム)
Mp(融点)	THF(テトラヒドロフラン)

10

20

【0125】

飽和食塩水についての全ての言及は、飽和NaCl水溶液を言う。他に記載しない限り、全ての温度は（摂氏温度）で示す。全ての反応は、特に他に言及しない限り、室温にて不活性雰囲気下で行った。

【0126】

ブルッカ-500MHz又はブルッカ-300MHzで¹H NMRスペクトルを記録した。化学シフトを100万分の1(ppm、単位)で示す。結合定数をヘルツ(Hz)単位で示す。分裂パターンは、見かけの多重度で示し、s(一重線)、d(二重線)、t(三重線)、q(四重線)、quint(五重線)、m(多重線)として示す。

30

【0127】

以下の条件下、LCMSを測定した：

方法A) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ。カラム：Waters XTerra MS C18 (50x 4.6 mm、2.5 μm)。流速：1 mL/分。移動相：A相 = 水/CH₃CN 95/5 + 0.05% TFA、B相 = 水/CH₃CN = 5/95 + 0.05% TFA。0~1分 (A: 95%、B: 5%)、1~4分 (A: 0%、B: 100%)、4~6分 (A: 0%、B: 100%)、6~6.1分 (A: 95%、B: 5%)。T= 35 ; UV検出：Waters光ダイオードアレイ996、200~400 nm。

40

【0128】

方法B) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ。カラム：Waters XTerra MS C18 (50x 4.6 mm、2.5 μm)。流速：1.2 mL/分。移動相：A相 = 水/CH₃CN 95/5 + 0.05% TFA、B相 = 水/CH₃CN = 5/95 + 0.05% TFA。0~0.8分 (A: 95%、B: 5%)、0.8~3.3分 (A: 0%、B: 100%)、3.3~5分 (A: 0%、B: 100%)、5~5.1分 (A: 95%、B: 5%)。T= 35 ; UV検出：Waters光ダイオードアレイ996、200~400 nm。

【0129】

方法C)：ポンプ515、2777サンプルマネージャ、Micromass ZQ Single四極子 (Waters)。カラム：3.5 μm SunFire RP C-18(Waters)で充填した2.1x50 mmステンレス鋼；流速

50

: 0.25 mL/分 : スプリット比 MS : 廃棄 / 1:4 ; 移動相 : A相 = 水 / CH₃CN 95/5 + 0.1% TFA、B相 = 水 / CH₃CN = 5/95 + 0.1% TFA。0 ~ 1.0分 (A: 98%、B: 2%)、1.0 ~ 5.0分 (A: 0%、B: 100%)、5.0 ~ 9.0分 (A: 0%、B: 100%)、9.1 ~ 12分 (A: 98%、B: 2%) ; UV検出波長 : 254 nm ; 注人体積 : 5 μl。

【 0 1 3 0 】

方法D) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ。カラム : Waters Symmetry C18 (75x4.6 mm、3.5 μm)。流速 : 1.5 mL/分。移動相 : A相 = 水 / CH₃CN 95/5 + 0.05% TFA、B相 = 水 / CH₃CN = 5/95 + 0.05% TFA。0 ~ 0.5分 (A: 95%、B: 5%)、0.5 ~ 7分 (A: 0%、B: 100%)、7 ~ 8分 (A: 0%、B: 100%)、8 ~ 8.1分 (A: 95%、B: 5%)。T= 35 ; UV検出 : Waters光ダイオードアレイ996、200 ~ 400 nm。

10

【 0 1 3 1 】

方法E) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ。カラム : Waters Symmetry C18 (75x4.6 mm、3.5 μm)。流速 : 1.5 mL/分。移動相 : A相 = 水 / CH₃CN 95/5 + 0.05% TFA、B相 = 水 / CH₃CN = 5/95 + 0.05% TFA。0 ~ 0.1分 (A: 95%、B: 5%)、6分 (A: 0%、B: 100%)、6 ~ 8分 (A: 0%、B: 100%)、8.1分 (A: 95%、B: 5%)。T= 35 ; UV検出 : Waters光ダイオードアレイ996、200 ~ 400 nm。

【 0 1 3 2 】

方法F) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ。カラム : Waters Symmetry C18 (75x4.6 mm、3.5 μm)。流速 : 1.0 mL/分。移動相 : A相 = 水 / CH₃CN 95/5 + 0.05% TFA、B相 = 水 / CH₃CN = 5/95 + 0.05% TFA。0 ~ 1分 (A: 95%、B: 5%)、11分 (A: 0%、B: 100%)、11 ~ 12分 (A: 0%、B: 100%)、12.1分 (A: 95%、B: 5%)。T= 35 ; UV検出 : Waters光ダイオードアレイ996、200 ~ 400 nm。

20

【 0 1 3 3 】

方法G) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ。カラム : Waters XTerra MS C18 (50x4.6 mm、3.0 μm)。流速 : 1.5 mL/分。移動相 : A相 = 水 / CH₃CN 95/5 + 0.05% TFA、B相 = 水 / CH₃CN = 5/95 + 0.05% TFA。0 ~ 0.5分 (A: 95%、B: 5%)、5.5分 (A: 0%、B: 100%)、5.5 ~ 8分 (A: 0%、B: 100%)、8.1分 (A: 95%、B: 5%)。T= 35 ; UV検出 : Waters光ダイオードアレイ996、200 ~ 400 nm。

【 0 1 3 4 】

方法H) UPLC装置 : Waters Acquity、Micromass ZQ2000 シングル四重極 (Waters)。カラム : 1.7 μm Acquity UPLC-BEHで充填した2.1x50 mmステンレス鋼 ; 流速 : 0.50 mL/分 ; 移動相 : A相 = 水 / CH₃CN 95/5 + 0.05% TFA、B相 = 水 / CH₃CN = 5/95 + 0.05% TFA。0 ~ 0.1分 (A: 95%、B: 5%)、1.6分 (A: 0%、B: 100%)、1.6 ~ 1.9分 (A: 0%、B: 100%)、2.4分 (A: 95%、B: 5%) ; UV検出波長 : 254 nm。

30

【 0 1 3 5 】

方法I) UPLC装置 : Waters Acquity、Micromass ZQ2000 シングル四重極 (Waters)。カラム : 1.7 μm Acquity UPLC-BEHで充填した2.1x50 mmステンレス鋼 ; 流速 : 0.50 mL/分 ; 移動相 : A相 = 水 / CH₃CN 95/5 + 0.05% TFA、B相 = 水 / CH₃CN = 5/95 + 0.05% TFA。0 ~ 0.3分 (A: 95%、B: 5%)、3.3分 (A: 0%、B: 100%)、3.3 ~ 3.9分 (A: 0%、B: 100%)、4.4分 (A: 95%、B: 5%) ; UV検出波長 : 254 nm。

40

【 0 1 3 6 】

方法L) UPLC装置 : Waters Acquity、Micromass ZQ2000 シングル四重極 (Waters)。カラム : 1.7 μm Acquity UPLC-BEHで充填した2.1x50 mmステンレス鋼 ; 流速 : 0.50 mL/分 ; 移動相 : A相 = 水 / CH₃CN 95/5 + 0.05% TFA、B相 = 水 / CH₃CN = 5/95 + 0.05% TFA。0 ~ 0.1分 (A: 95%、B: 5%)、3.1分 (A: 0%、B: 100%)、3.1 ~ 3.9分 (A: 0%、B: 100%)、4.4分 (A: 95%、B: 5%) ; UV検出波長 : 254 nm。

【 0 1 3 7 】

方法M) Waters Alliance、2795 HT Micromass ZQ。カラム : Waters XTerra MS C18 (50x4.6 mm、3.5 μm)。流速 : 1.0 mL/分。移動相 : A相 = 水 / CH₃CN 95/5 + 0.05% TFA、B相 = 水 / CH₃CN = 5/95 + 0.05% TFA。0 ~ 0.1分 (A: 95%、B: 5%)、9分 (A: 0%、B: 100%)、

50

9～12分 (A: 0%、B: 100%)、12.1分 (A: 95%、B: 5%)。T= 35 ; UV検出: Waters光ダイオードアレイ996、200～400 nm。

【 0 1 3 8 】

方法N) HPLC装置: Waters Acquity、MS検出器: Waters ZQ2000。カラム: Acquity UPLC-BEH C18 50x2.1 mm x1.7 μm; 流速: 0.4 mL/分; 移動相: A相 = 水/CH₃CN 95/5 + 0.1% TFA、B相 = 水/CH₃CN = 5/95 + 0.1% TFA。0～0.25分 (A: 98%、B: 2%)、0.25～4.1分 (A: 0%、B: 100%)、4.0～5.0分 (A: 0%、B: 100%)、5.1～6分 (A: 98%、B: 2%); UV検出波長: 254 nm。

【 0 1 3 9 】

方法O) HPLC装置: Waters Acquity、MS検出器: Waters ZQ2000。カラム: Acquity UPLC-BEH C18 50x2.1 mm x1.7 μm; 流速: 0.6 mL/分; 移動相: A相 = 水/CH₃CN 95/5 + 0.1% TFA、B相 = 水/CH₃CN = 5/95 + 0.1% TFA。0～0.25分 (A: 98%、B: 2%)、3.30分 (A: 0%、B: 100%)、3.3～4.0分 (A: 0%、B: 100%)、4.1分 (A: 98%、B: 2%); UV検出波長: 254 nm。

10

【 0 1 4 0 】

方法P) HPLC装置: Waters Acquity、MS検出器: Waters ZQ2000。カラム: Acquity UPLC-BEH C18 50x2.1 mm x1.7 μm; 流速: 0.3 mL/分; 移動相: A相 = 水/CH₃CN 95/5 + 0.1% TFA、B相 = 水/CH₃CN = 5/95 + 0.1% TFA。0～0.5分 (A: 98%、B: 2%)、2.0分 (A: 20%、B: 80%)、6.0分 (A: 0%、B: 100%)、6.0～9.5分 (A: 0%、B: 100%)、9.6分 (A: 98%、B: 2%)、9.6～11.0分 (A: 98%、B: 2%); UV検出波長: 254 nm。

20

【 0 1 4 1 】

方法Q): ポンプ 1525u (Waters)、2777サンプルマネージャ、Micromass ZQ2000 シングル四重極 (Waters); PDA検出器: 2996 (Waters)。3.5 μm Luna C-18(Waters)で充填したカラム2.1x30 mmステンレス鋼; 流速: 0.25 ml/分; スプリット比 MS: 廃棄/1:4; 移動相: A相 = 水/アセトニトリル 95/5 + 0.1% TFA、B相 = 水/アセトニトリル 5/95 + 0.1% TFA。0～1.0分 (A: 98%、B: 2%)、1.0～5.0分 (A: 0%、B: 100%)、5.0～9.0分 (A: 0%、B: 100%)、9.1～12分 (A: 98%、B: 2%); UV検出波長: 254 nm; 注入体積: 5 μm。

【 0 1 4 2 】

方法R): ポンプ1525u (Waters)、2777サンプルマネージャ、Micromass ZQ2000 シングル四重極 (Waters); PDA検出器: 2996 (Waters)。カラムFusion RP-C 18、20x2 mmx2 μm; 流速: 0.25 ml/分; スプリット比 MS: 廃棄/1:4; 移動相: A相 = 水/アセトニトリル 95/5 + 0.1% TFA、B相 = 水/アセトニトリル 5/95 + 0.1% TFA。0～1.0分 (A: 98%、B: 2%)、1.0～5.0分 (A: 0%、B: 100%)、5.0～9.0分 (A: 0%、B: 100%)、9.1～12分 (A: 98%、B: 2%); UV検出波長: 254 nm; 注入体積: 5 μm。

30

【 0 1 4 3 】

方法S): ポンプ1525u (Waters)、2777サンプルマネージャ、Micromass ZQ2000 シングル四重極 (Waters); PDA検出器: 2996 (Waters)。Column: Acquity UPLC-BEH C18 50x2.1 mmx1.7um; 流速: 0.25 ml/分; スプリット比 MS: 廃棄/1:4; 移動相: A相 = 水/アセトニトリル 95/5 + 0.1% TFA、B相 = 水/アセトニトリル 5/95 + 0.1% TFA。0～1.0分 (A: 98%、B: 2%)、1.0～5.0分 (A: 0%、B: 100%)、5.0～9.0分 (A: 0%、B: 100%)、9.1～12分 (A: 98%、B: 2%); UV検出波長: 254 nm; 注入体積: 5 μm。

40

【 0 1 4 4 】

方法T): ポンプ1525u (Waters)、2777サンプルマネージャ、Micromass ZQ2000 シングル四重極 (Waters); PDA検出器: 2996 (Waters)。カラム: Ascentis 100x2.1mm x 3 μm; 流速: 0.3 ml/分; 移動相: A相 = 水/アセトニトリル 95/5 + 0.1% TFA、B相 = 水/アセトニトリル 5/95 + 0.1% TFA。0～0.5分 (A: 98%、B: 2%)、2.0分 (A: 20%、B: 80%)、6.0 (A: 0%、B: 100%)、6.0～9.5分 (A: 0%、B: 100%); 9.6分 (A: 98%、B: 2%)、9.6～11.0分 (A: 98%、B: 2%); UV検出波長: 254 nm。

【 0 1 4 5 】

全ての質量スペクトルは、エレクトロスプレーイオン化(ESI)法で測定した。

50

【 0 1 4 6 】

反応のほとんどは、0.25 mm Macherey-Nagelシリカゲルプレート(60F-2254)上で薄層クロマトグラフィーにより追跡し、UV光により観察した。フラッシュカラムクロマトグラフィーをシリカゲル(220~440メッシュ、フルカ)上で行った。融点測定は、Buchi B-540器で行った。

【 0 1 4 7 】

使用したマイクロ波オーブンは、反応温度及び圧力を監視し、コンピュータ制御により所望の温度を維持する内部探針を備えた、Biotage (Optimizer(商標))製の装置である。

【 0 1 4 8 】

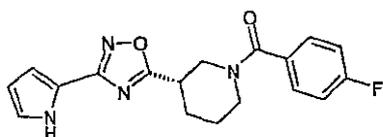
実施例 1

10

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-[ピロール-2-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

【 0 1 4 9 】

【 化 3 0 】



20

【 0 1 5 0 】

1(A) {(S)-3-[3-(1H-[ピロール-2-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

1H-ピロール-2-カルボニトリル (0.110 mL, 1.3 mmol) のEtOH (2 mL)の溶液に、ヒドロキシルアミン (50重量%水溶液, 0.318 mL, 5.2 mmol) を室温で加え、この溶液を2時間還流下で攪拌した。溶媒を減圧下で除き、N-ヒドロキシ-1H-ピロール-2-カルボジイミドを得た。これは直ちに次のステップに使用した。

【 0 1 5 1 】

30

N-ヒドロキシ-1H-ピロール-2-カルボキシアミジン (1.3 mmol)、S-1-Boc-ピペリジン-3-カルボン酸 (0.3 g, 1.3 mmol)、EDCI HCl (0.374 g, 1.95 mmol) 及びHOBt (0.2 g, 1.3 mmol) のジオキサン (6 mL) 混合物を窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌し、次いで反応混合物を7時間還流下で加熱した。溶媒を減圧下に濃縮した。残渣を水 (20 mL) 及びDCM (20 mL) で希釈し、相を分離し、有機層を水 (20 mL x 2回) 及びNaOH 1N (20 mL x 2回) で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶出液: DCM/MeOH/99/1) で精製し、0.11 gの(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た。

収率: 26%; (茶色油); LCMS (RT): 5.45分 (方法A); MS (ES+) はm/z: 318.2 (MH+)を与えた。

40

【 0 1 5 2 】

1(B) (S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩

(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.11 g, 0.35 mmol) をジオキサン (2 mL) に溶解し、2 mLのHCl 4N (ジオキサン溶液) を0 で滴下した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に濃縮し、76 mg (収率: 定量的) の(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩を白色固体として得た。

収率: 定量的; (茶色固体); LCMS (RT): 0.65分 (方法 A); MS (ES+) は m/z: 218.2

50

(MH+)を与えた。

【 0 1 5 3 】

1(C) (4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩 (76 mg, 0.35 mmol) の乾燥ジクロロメタン懸濁液 (15 mL) に、トリエチルアミン (0.12 mL, 0.87 mmol) 及び4-フルオロベンゾイルクロリド (0.045 mL, 0.38 mmol) を0 で滴下した。反応混合物を室温まで上昇させ、終夜、窒素雰囲気下で攪拌した。次いで、溶液をNaOH 1N (10 mL) で処理し、相を分離した。有機層を水 (5 mL) 及び飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶出液: DCM/MeOH/NH₄OH 98:2:0.2) で精製し、80 mgの標題化合物を得た。

10

収率: 58% (白色粉末); mp = 130 ~ 135 ; []^D₂₀ = +118.13 (c=1.02, MeOH); LCMS (RT): 6.63分 (方法O); MS (ES+)はm/z: 341.2 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆), (ppm): 11.52 (s br, 1H); 7.47 (dd, 2H); 7.23 (dd, 2H); 6.97 (m, 1H); 6.74 (m, 1H); 6.21 (m, 1H); 4.22 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.50 (dd, 1H); 3.35 (ddd, 1H); 3.27 (ddd, 1H); 2.24 (m, 1H); 1.96 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.63 (m, 1H)。

【 0 1 5 4 】

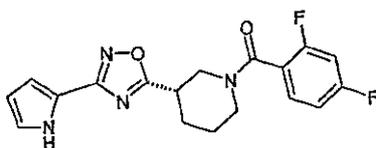
実施例 2

20

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【 0 1 5 5 】

【化 3 1】



30

【 0 1 5 6 】

実施例1(C)に記載の方法に従い、(実施例1(B)に記載のようにして製造した) (S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、化合物を製造した。最終化合物をプレパラティブHPLCにより精製した。

収率20% (茶色油); LCMS (RT): 6.59分 (方法Q); MS (ES+)はm/z: 359.1 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆), (ppm): 11.53 (s br, 1H); 7.46 (ddd, 1H); 7.25 (ddd, 1H); 7.14 (ddd, 1H); 6.97 (m, 1H); 6.74 (m, 1H); 6.22 (m, 1H); 4.35 (s br, 1H); 3.91 (s br, 1H); 3.52 (dd, 1H); 3.40-3.18 (m, 2H); 2.24 (m, 1H); 1.97 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.62 (m, 1H)。

40

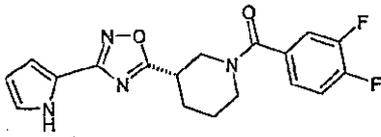
【 0 1 5 7 】

実施例 3

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【 0 1 5 8 】

【化32】



【0159】

10

実施例1(C)に記載の方法に従い、(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩（実施例1(B)に記載のようにして製造した）から出発して、化合物を製造した。最終化合物をプレパラティブHPLCにより精製した。

収率：25%（茶色油）；LCMS (RT)：6.65分（方法Q）；MS (ES+)はm/z：359.1 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆), (ppm)：11.54 (s br, 1H)；7.46 (m, 2H)；7.27 (m, 1H)；6.97 (m, 1H)；6.74 (m, 1H)；6.21 (m, 1H)；3.41-3.23 (m, 2H)；2.24 (m, 1H)；1.95 (m, 1H)；1.82 (m, 1H)；1.64 (m, 1H)。

【0160】

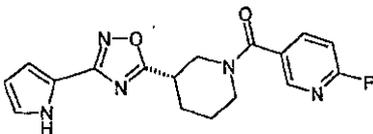
20

実施例 4

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0161】

【化33】



30

【0162】

(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩（実施例1(B)に記載のようにして製造した）(0.1 g, 0.39mmol)、6-フルオロニコチン酸 (66 mg, 0.47 mmol)、HOAT (80 mg, 0.59 mmol)、PS-DC (ex Argonaut Technologies, 0.66 g, 0.79 mmol, 充填：1.2 mmol/g) 及びTEA (0.14 mL, 1 mmol) の乾燥ジクロロメタン (10 mL) の混合物を周回式振盪器 (IKA Vibrax VXR) 下で終夜維持した。残渣を濾去し、ジクロロメタンで繰り返して洗浄した；濾液をHCl 1N (10 mL x 2回)、NaOH 1N (水溶液) (10 mL x 2回) 及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶出液：AcOEt/ヘキサン 7/3) で精製し、28 mgの (6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを得た。

40

収率：23%（白色固体）；mp= 131 ~ 132 ；[α]_{D20} = +45.54 (c=0.67, MeOH)；LCMS (RT)：7.04分（方法Q）；MS (ES+)はm/z：342.2 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆), (ppm)：11.54 (s br, 1H)；8.32 (m, 1H)；8.03 (ddd, 1H)；7.22 (ddd, 1H)；6.97 (m, 1H)；6.74 (m, 1H)；6.22 (m, 1H)；4.22 (m, 1H)；3.76 (m, 1H)；3.55 (dd, 1H)；3.44-3.28 (m, 2H)；2.24 (m, 1H)；1.98 (m, 1H)；1.81 (m, 1H)；1.67 (m, 1H)。

50

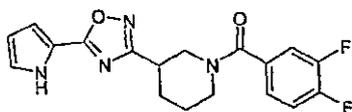
【 0 1 6 3 】

実施例 5

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【 0 1 6 4 】

【化 3 4】



10

【 0 1 6 5 】

5(A) 3-カルバモイル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

トリエチルアミン (0.96 mL, 6.89 mmol) 及びクロルギ酸エチル (0.69 mL, 7.23 mmol) を、窒素雰囲気下で0 で、1-Boc-ピペリジン-3-カルボン酸 (1.58 g, 6.89 mmol) のクロロホルム (10 mL) 溶液に滴下した。0 で10分間攪拌後、NH₃ (気体) を1時間、当該溶液中にバブルした。次いで、反応混合物を室温で3時間攪拌し、5% NaHCO₃(aq)を加え、相を分離した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮し、標題化合物を得た。これは更に精製することなく次のステップに使用した。

20

収率：定量的；LCMS (RT)：3.31分 (方法A)；MS (ES+)はm/z：229.0 (MH+)を与えた。

【 0 1 6 6 】

5(B) 3-シアノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

S-カルバモイル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.58 g, 6.89 mmol) のピリジン (15 mL) 溶液に、窒素雰囲気下で、0 で、オキシ塩化リン (0.64 mL, 6.89 mmol) を滴下した。室温で終夜攪拌後、酢酸エチルを加え、当該溶液を10% HCl (2回) で洗浄した。相を分離し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥した、減圧下に濃縮した。更に精製することなく、次のステップに標題化合物を使用した。

収率：定量的；LCMS (RT)：4.48分 (方法A)；MS (ES+)はm/z：211.1 (MH+)を与えた。

30

【 0 1 6 7 】

5(C) 3-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

3-シアノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.4 g, 6.89 mmol) 及びヒドロキシルアミン水溶液 (50%水溶液, 1.7 mL, 27.5 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液を、2時間リフラックスした。溶媒を減圧下に濃縮し、標題化合物を得た。これは更に精製することなく、次のステップに使用した。

収率：定量的；LCMS (RT)：2.71分 (方法A)；MS (ES+)はm/z：244.0 (MH+)を与えた。

【 0 1 6 8 】

5(D) 3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

3-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.4 g, 1.6 mmol)、1H-ピロール-2-カルボン酸 (182 mg, 1.6 mmol)、HOBT (248 mg, 1.6 mmol)、EDCI HCl (0.47 g, 2.5 mmol) 及び乾燥トリエチルアミン (0.461 mL, 3.29 mmol) の乾燥ジオキサン (4 mL) の混合物を、窒素雰囲気下、周囲温度で20時間攪拌しながら維持した。次いで、反応混合物を5時間リフラックスし、溶媒を減圧下に濃縮した。残渣を水 (15 mL) 及び酢酸エチル (15 mL) で希釈し、有機層を分離し、有機層を水 (10 mL, 2回)、Na₂CO₃ 1N (10 mL, 2回) 及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧下に除き、残渣を得、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液：石油エーテル/酢酸エチル 4:1) により精製し、純粋な標題化合物 (110 mg)

40

50

g) を得た。

収率: 38%; LCMS (RT): 5.54分 (方法A); MS (ES+)はm/z: 319.1 (MH+)を与えた。

【0169】

5(E) 3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩
3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボ
ン酸 tert-ブチルエステル (0.110 g, 0.35 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、1.
5 mLのHCl 4N (ジオキサン溶液) を0 で加え、反応混合物を室温まで上昇させ、20時間
攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、標題化合物を白色固体として得た。これは、更に精製
することなく、次のステップに使用した。

収率: 定量的; LCMS (RT): 2.25分 (方法A); MS (ES+)はm/z: 219.1 (MH+)を与えた。

10

【0170】

5(F) (3,4-ジフルオロ-フェニル)-{3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾ
ール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン
3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩 (88
mg, 0.35 mmol) の乾燥ジクロロメタン (5 mL)、トリエチルアミン (145 μ L, 1 mmol)
及び3,4-ジフルオロベンゾイルクロリド (52 μ L, 0.4 mmol) の懸濁液に、0 で滴下し
た。反応混合物を室温まで上昇させ、窒素雰囲気下で30分間、攪拌した。次いで、当該溶
液を水 (5 mL) で処理し、相を分離した。有機層をHCl 0.5 N (10 mL, 2回)、5% NaHCO₃
(10 mL, 2回) で順次洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッ
シュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液 石油エーテル: AcOEt 1:1) tにより精製
し、49 mgの標題化合物を得た。

20

収率: 70% (白色固体); mp= 177 ; LCMS (RT): 6.88分 (方法Q); MS (ES+)はm/z: 359
.1 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆), (ppm): 12.02 (s br, 1H); 7.44 (m, 2H); 7.26 (m, 1H); 7.12
(dd, 1H); 6.96 (dd, 1H); 6.30 (dd, 1H); 4.22 (m, 1H); 3.80 (m, 1H); 3.34 (dd, 1
H); 3.22 (ddd, 1H); 3.10 (m, 1H); 2.19 (m, 1H); 1.96-1.76 (m, 2H); 1.64 (m, 1H)

。

【0171】

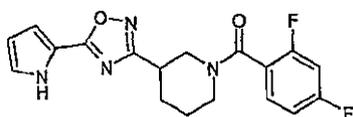
実施例 6

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-{3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-
イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

30

【0172】

【化35】



40

【0173】

3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩 (実
施例5(E)に記載のようにして製造した) から出発して、実施例5(F)に記載の方法に従って
化合物を製造した。最終化合物の精製は、シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー
により行った (溶出液: ヘキサン: AcOEt 1:1)。

収率: 61% (白色固体); mp= 151 ; LCMS (RT): 7.11分 (方法Q); MS (ES+)はm/z: 359
.1を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆), (ppm): 12.02 (s br, 1H); 7.45 (m, 1H); 7.22 (m, 1H); 7.12
(m, 2H); 6.96 (d, 1H); 6.30 (dd, 1H); 4.57 (m br, 1H); 3.95 (m br, 1H); 3.44-3.

50

13 (m, 2H); 3.05 (m, 1H); 2.19 (m, 1H); 1.96-1.74 (m, 2H); 1.59 (m, 1H)。

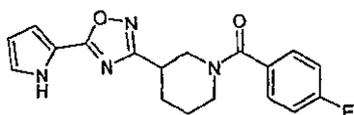
【 0 1 7 4 】

実施例 7

(4-フルオロ-フェニル)-{3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【 0 1 7 5 】

【 化 3 6 】



10

【 0 1 7 6 】

3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩 (実施例5(E)に記載のようにして製造した) から出発して、実施例5(F)に記載の方法に従って化合物を製造した。最終化合物の精製は、シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにより行った (溶出液: ヘキサン: AcOEt 1:1)。

収率: 52% (白色固体); mp= 158 ; LCMS (RT): 6.88分 (方法Q); MS (ES+)はm/z: 341.2 (MH+)を与えた。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆), (ppm): 12.03 (s br, 1H); 7.47 (dd, 2H); 7.22 (dd, 2H); 7.12 (dd, 1H); 6.96 (dd, 1H); 6.30 (dd, 1H); 4.26 (m, 1H); 3.83 (m, 1H); 3.32 (dd, 1H); 3.19 (ddd, 1H); 3.08 (m, 1H); 2.19 (m, 1H); 1.96-1.76 (m, 2H); 1.63 (m, 1H)。

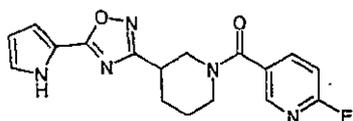
【 0 1 7 7 】

実施例 8

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【 0 1 7 8 】

【 化 3 7 】



30

【 0 1 7 9 】

3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩 (50 mg, 0.2 mmol; 実施例5(E)に記載のようにして製造した)、6-フルオロ-ニチコン酸 (32 mg, 0.23 mmol)、EDCI HCl (56 mg, 0.3 mmol)、HOBT (44 mg, 0.3 mmol) 及びTEA (0.083 mL, 0.59 mmol) のDCM (3 mL)の混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下に濃縮した。残渣を水(5 mL)及び酢酸エチル (10 mL) で希釈し、相を分離し、有機層をNa₂CO₃ 2N (5 mL x 2回) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。減圧下での溶媒の濃縮により、粗固体を得た。これをシリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した(石油エーテル/酢酸 1:1)。

40

収率: 56% (白色固体); mp= 143 ; LCMS (RT): 6.44分 (方法Q); MS (ES+)はm/z: 342.1 (MH+)を与えた。

50

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), (ppm): 12.03 (s br, 1H); 8.31 (m, 1H); 8.02 (ddd, 1H); 7.21 (ddd, 1H); 7.13 (dd, 1H); 6.96 (dd, 1H); 6.30 (dd, 1H); 4.24 (m, 1H); 3.81 (m, 1H); 3.46-3.21 (m, 2H); 3.13 (m, 1H); 2.19 (m, 1H); 1.97-1.76 (m, 2H); 1.65 (m, 1H)。

【 0 1 8 0 】

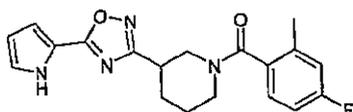
実施例 9

(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-{3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【 0 1 8 1 】

【化 3 8】

10



【 0 1 8 2 】

酸の選択として4-フルオロ-2-メチル-安息香酸を用い、3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩 (実施例5(E)に記載のようにして製造した) から出発して、実施例8に記載の方法に従って化合物を製造した。最終化合物の精製は、シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにより行った (溶出液 石油エーテル/酢酸エチル 1:1)。

20

収率: 43% (白色固体); mp= 203 ; LCMS (RT): 6.68分 (方法Q); MS (ES+)はm/z: 355.2 (MH+)を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), (ppm): 12.02 (s br, 1H); 7.22 (m, 1H); 7.15-6.92 (m, 4H); 6.30 (dd, 1H); 4.56 (m br, 1H); 3.79 (m br, 1H); 3.32 (dd, 1H); 3.21-2.99 (m, 2H); 2.24 (s, 3H); 2.19 (m, 1H); 1.96-1.72 (m, 2H); 1.58 (m, 1H)。

【 0 1 8 3 】

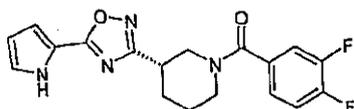
実施例 10

(3,4-ジフルオロフェニル)-{3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【 0 1 8 4 】

【化 3 9】

30



40

【 0 1 8 5 】

10(A) (S)-3-カルバモイル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

トリエチルアミン (1.21 mL, 8.72 mmol) 及びクロルギ酸エチル (0.8 mL, 8.30 mmol) を、(S)-1-Boc-ピペリジン-3-カルボン酸 (2 g, 8.72 mmol) のクロロホルム (40 mL) 溶液に窒素雰囲気下0 で滴下した。0 で10分間攪拌した後、NH₃(ガス) を当該溶液に1時間バブルした。次いで、反応混合物を室温で3時間攪拌し、5% NaHCO₃(aq) を添加し、相を分離した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮し、標題化合物を得た。これは更に精製することなく、次のステップに使用した。

50

収率：定量的；LCMS (RT)：3.31分 (方法A)；MS (ES+)はm/z：229.0 (MH+)を与えた。

【0186】

10(B) (S)-3-シアノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

オキシ塩化リン (812 μ L, 8.72 mmol) を、(S)-3-カルバモイル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2 g, 8.72 mmol) のピリジン (20 mL) 溶液に、窒素雰囲気下0 で滴下した。室温で終夜攪拌後、酢酸エチルを加え、この溶液を10% HCl (2回) で洗浄した。相を分離し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下に濃縮して乾燥させた。標題化合物を更に精製することなく、次のステップに使用した。

収率：定量的；LCMS (RT)：4.48分 (方法A)；MS (ES+)はm/z：211.1 (MH+)を与えた。

【0187】

10(C) (S)-3-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

(S)-3-シアノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.8 g, 8.72 mmol) 及びヒドロキシルアミン水溶液 (50%水溶液, 2.1 mL, 34.88 mmol) のエタノール (20 mL) の溶液を2時間、還流した。溶媒を減圧下に濃縮し、標題化合物を得た。これは更に精製することなく、次のステップに使用した。

収率：定量的；LCMS (RT)：2.71分 (方法A)；MS (ES+)はm/z：244.0 (MH+)を与えた。

【0188】

10(D) (S)-3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

実施例10(C)のようにして製造した(S)-3-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.4 g, 1.6 mmol)、1H-ピロール-2-カルボン酸 (182 mg, 1.6 mmol)、HOBt (248 mg, 1.6 mmol)、EDCI HCl (0.47 g, 2.5 mmol) 及び乾燥トリエチルアミン (0.461 mL, 3.29 mmol) の乾燥ジオキサン (4 mL) の混合物を、窒素雰囲気下、周囲温度で20時間、攪拌しながら維持した。次いで、反応混合物を5時間還流し、溶媒を減圧下に濃縮した。残渣を水 (15 mL) 及び酢酸エチル (15 mL) で希釈し、相を分離し、有機層を水 (10 mL, 2回)、1N Na₂CO₃ (10 mL, 2回) 及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧下に除き、残渣を得、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液：石油エーテル/酢酸エチル 4:1) で精製し、標題化合物 (110 mg) を得た。

収率：35%；LCMS (RT)：5.55分 (方法A)；MS (ES+)はm/z：319.1 (MH+)を与えた。

【0189】

10(E) (S)-3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩

(S)-3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.110 g, 0.35 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、1.5 mLの4N HCl (ジオキサン溶液) を0 で加え、反応混合物を室温まで上昇させ、20時間攪拌した。溶媒を減圧下に濃縮し、標題化合物を白色固体として得、精製することなく、次のステップに使用した。

収率：定量的；LCMS (RT)：2.25分 (方法A)；MS (ES+)はm/z：219.1 (MH+)を与えた。

【0190】

10(F) (3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(S)-3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩 (88 mg, 0.35 mmol) の乾燥ジクロロメタン (5 mL) の懸濁液に、トリエチルアミン (145 μ L, 1 mmol) 及び3,4-ジフルオロベンゾイルクロリド (52 μ L, 0.4 mmol) を0 で滴下した。反応混合物を室温まで上昇させ、窒素雰囲気下30分間攪拌した。次いで、溶液を水 (5 mL) で処理し、相を分離した。有機層を5 N HCl (10 mL, 2回)、5% NaHCO₃ (10 mL, 2回) で順次洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液：石油エーテル：AcOEt 1:1) で精製し、49 mg

10

20

30

40

50

の標題化合物を得た。

収率：48% (白色固体); mp= 168 ; LCMS (RT): 6.42分 (方法Q); MS (ES+)はm/z: 359.2 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆), (ppm): 12.02 (s br, 1H); 7.50-7.38 (m, 2H); 7.27 (m, 1H); 7.12 (dd, 1H); 6.96 (dd, 1H); 6.30 (dd, 1H); 4.22 (m, 1H); 3.80 (m, 1H); 3.34 (dd, 1H); 3.22 (ddd, 1H); 3.10 (ddd, 1H); 2.19 (m, 1H); 1.97-1.76 (m, 2H); 1.63 (m, 1H)。

【0191】

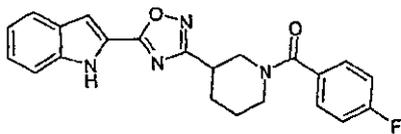
実施例 11

(4-フルオロ-フェニル)-{3-[5-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

10

【0192】

【化40】



20

【0193】

H(A) 3-[5-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

3-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.3 g, 1.2 mmol, 実施例5(C)に記載のようにして製造)、1H-インドール-2-カルボン酸 (0.2 g, 1.2 mmol)、HOBT (0.17 g, 1.2 mmol)、EDCI HCl (0.71 g, 3.7 mmol) 及び乾燥DIEA (0.631 mL, 3.7 mmol) の乾燥アセトニトリル (10 mL) の混合物を、マイクロ波オーブン中で30分間、130 で加熱した。溶媒を減圧下に濃縮し、次いで残渣を水 (15 mL) 及び酢酸エチル (15 mL) で希釈した。相を分離し、有機層を水 (10 mL, 2回)、1N Na₂CO₃ (10 mL, 2回) 及び飽和食塩水で順次希釈した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧下に除き、残渣を得、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: 石油エーテル: 酢酸エチル 4:1) で精製し、純粋な標題化合物 (120 mg) を得た。

30

収率：27%; LCMS (RT): 6.47分 (方法A); MS (ES+)はm/z: 369.1 (MH+)を与えた。

【0194】

11(B) 2-(3-ピペリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール塩酸塩

3-[5-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (実施例H(A)に記載のようにして製造) から出発して、実施例10(E)に記載の方法に従って化合物を製造した。

40

収率：定量的 (白色固体); LCMS (RT): 3.06分 (方法A); MS (ES+)はm/z: 269.1 (MH+)を与えた。

【0195】

11(C) (4-フルオロ-フェニル)-{3-[5-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

2-(3-ピペリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール塩酸塩 (実施例H(B)に記載のようにして製造) を用いて、実施例10(F)に記載の方法に従って化合物を製造した。最終化合物の精製は、シリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン: AcOEt 6:4) により行った。

収率：64% (白色固体); mp= 199 ~ 201 ; LCMS (RT): 7.28分 (方法Q); MS (ES+)はm/z

50

: 391.2 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆), (ppm): 12.04 (s br, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.53 (dd, 1H); 7.48 (dd, 2H); 7.34 (dd, 1H); 7.30 (ddd, 1H); 7.23 (dd, 2H); 7.13 (ddd, 1H); 4.31 (m, 1H); 3.85 (m, 1H); 3.38 (dd, 1H); 3.27-3.11 (m, 2H); 2.25 (m, 1H); 2.00-1.78 (m, 2H); 1.65 (m, 1H)。

【0196】

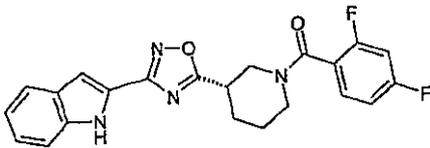
実施例 12

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0197】

10

【化41】



20

【0198】

12(A) (S)-3-[3-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

1H-インドール-2-カルボニトリルから出発して、実施例1(A)に記載の方法に従って化合物を製造した。(S)-3-[3-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルは更に精製することなく使用した。

収率: 定量的 (茶色油); LCMS (RT): 6.41分 (方法A); MS (ES+)はm/z: 369.1 (MH+)を与えた。

【0199】

12(B) 2-((S)-5-ピペリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール塩酸塩

30

(S)-3-[3-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから出発して、実施例1(B)に記載の方法に従って化合物を製造した。

収率: 定量的 (茶色固体); LCMS (RT): 2.63分 (方法B); MS (ES+)はm/z: 269.1 (MH+)を与えた。

【0200】

12(C) (2,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

2-((S)-5-ピペリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール塩酸塩から出発して、実施例1(C)に記載の方法に従って化合物を製造した。(2,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: AcOEt: 石油エーテル 3:7) により純粋に得た。

40

収率: 3% (白色固体); LCMS (RT): 7.13分 (方法Q); MS (ES+)はm/z: 409.3 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆), (ppm): 11.67 (s br, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.52-7.43 (m, 2H); 7.30-7.03 (m, 5H); 4.41 (m, 1H); 3.98 (m, 1H); 3.58 (dd, 1H); 3.45-3.19 (m, 2H); 2.29 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 1.84 (m, 1H); 1.65 (m, 1H)。

【0201】

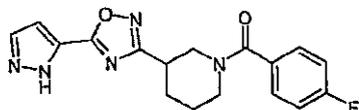
50

実施例 13

(4-フルオロ-フェニル)-{3-[5-(2H-ピラゾール-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0202】

【化42】



10

【0203】

13(A) 3-[5-(2H-ピラゾール-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

3-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.5 g, 2.05 mmol, 実施例5(C)に記載のようにして製造)、2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.23 mg, 2.05 mmol)、HOBT (0.31 mg, 2.05 mmol)、EDCI HCl (0.59 g, 3.08 mmol)

及び乾燥トリエチルアミン (1.1 mL, 4 mmol) の乾燥ジオキサン (8 mL) の混合物を、窒素雰囲気下、周囲温度で5時間攪拌しながら維持した。次いで、反応混合物をDCMで希釈し、5% NaHCO₃及び飽和食塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル (溶出液: DCM: MeOH 20:1.5) 上で精製し、520 mgの3-{(ヒドロキシアミノ)-[(2H-ピラゾール-3-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (収率: 75%; LCMS (RT): 3.18分 (方法A); MS (ES+)はm/z: 338.06を与えた)を得た。

20

【0204】

3-{(ヒドロキシアミノ)-[(2H-ピラゾール-3-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.52 g, 1.54 mmol) 及びトリエチルアミン (0.43 mL, 3.086 mmol) のジオキサン (4 mL) 溶液を14時間還流し、次いで減圧下に部分的に溶媒を除いた。沈殿した固体を濾過して、360 mgの標題化合物を得た。

30

収率: 73% (白色固体); LCMS (RT): 3.5分 (方法A); MS (ES+)はm/z: 320.1 (MH+)を与えた。

【0205】

13(B) 3-[5-(2H-ピラゾール-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸酸

3-[5-(2H-ピラゾール-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (実施例13(A)に記載のようにして製造) から出発して、実施例5(E)に記載の方法に従って化合物を製造した。

収率: 定量的 (白色固体); LCMS (RT): 1.1分 (方法C); MS (ES+)はm/z: 220.1 (MH+)を与えた。

40

【0206】

13(C) (4-フルオロ-フェニル)-{3-[5-(2H-ピラゾール-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

3-[5-(2H-ピラゾール-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩 (実施例13(B)に記載のようにして製造) を用いて、実施例5(F)に記載の方法に従って化合物を製造した。最終化合物の精製は、シリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液: AcOEt: ヘキサン 3:1) により行った。

収率: 62% (アモルファス白色固体); LCMS (T.R.): 6.90分 (方法Q); MS (ES+)はm/z: 342.2 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆), (ppm): 13.60 (s br, 1H); 7.93 (d, 1H); 7.47 (dd, 2H); 7.2

50

3 (dd, 2H); 6.92 (d, 1H); 4.23 (m, 1H); 3.83 (m, 1H); 3.37 (dd, 1H); 3.27-3.09 (m, 2H); 2.20 (m, 1H); 1.98-1.76 (m, 2H); 1.63 (m, 1H)。

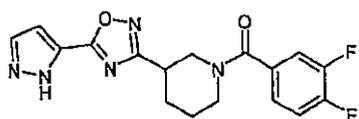
【 0 2 0 7 】

実施例 14

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{3-[5-(2H-ピラゾール-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【 0 2 0 8 】

【 化 4 3 】



10

【 0 2 0 9 】

3-[5-(2H-ピラゾール-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩 (実施例13(B)に記載のようにして製造) を用いて、実施例5(F)に記載の方法に従って化合物を製造した。最終化合物の精製は、シリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液: AcOEt: 石油エーテル 3:1) により行った。

20

収率: 54% (アモルファス白色固体); LCMS (RT): 7.07分 (方法Q); MS (ES+)はm/z: 360.2 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆), (ppm): 13.61 (s br, 1H); 7.93 (d, 1H); 7.51-7.39 (m, 2H); 7.27 (m, 1H); 6.92 (d, 1H); 4.19 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.39 (dd, 1H); 3.30-3.11 (m, 2H); 2.19 (m, 1H); 2.00-1.76 (m, 2H); 1.64 (m, 1H)。

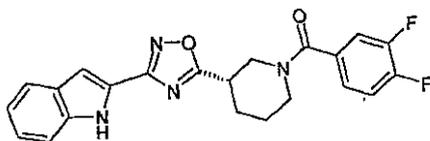
【 0 2 1 0 】

実施例 15

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【 0 2 1 1 】

【 化 4 4 】



30

【 0 2 1 2 】

2-((S)-5-ピペリジン-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩 (実施例13(B)に記載のようにして製造) を用いて、実施例1(C)に記載の方法に従って化合物を製造した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: AcOEt: 石油エーテル 3:7) 後に、(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを純粋に得た。

40

収率: 13% (白色固体); mp = 93 ~ 94 ; LCMS (RT): 7.11分 (方法Q); MS (ES+)はm/z: 409.2 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆), (ppm): 11.70 (s br, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.53-7.42 (m, 3H); 7.28 (m, 1H); 7.22 (dd, 1H); 7.12 (s br, 1H); 7.07 (dd, 1H); 4.24 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 3.57 (dd, 1H); 3.45 (m, 1H); 3.31 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.02 (m, 1H);

50

1.82 (m, 1H); 1.67(m, 1H)。

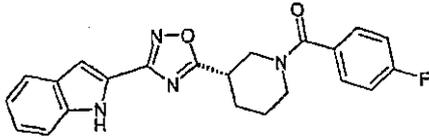
【 0 2 1 3 】

実施例 16

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【 0 2 1 4 】

【 化 4 5 】



10

【 0 2 1 5 】

2-((S)-5-ピペリジン-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩 (実施例13(B)に記載のようにして製造) を用いて、実施例1(C)に記載の方法に従って化合物を製造した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: AcOEt: 石油エーテル 3:7) 後に、(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを純粋に得た。

20

収率: 18% (白色固体); LCMS (RT): 6.99分 (方法Q); MS (ES+)はm/z: 391.2 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆), (ppm): 11.70 (s, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.48 (m, 3H); 7.28-7.18 (m, 3H); 7.12 (m, 1H); 7.07 (dd, 1H); 4.27 (m, 1H); 3.78 (m, 1H); 3.56 (dd, 1H); 3.43 (m, 1H); 3.30 (ddd, 1H); 2.30 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.84 (m, 1H); 1.67 (m, 1H)。

【 0 2 1 6 】

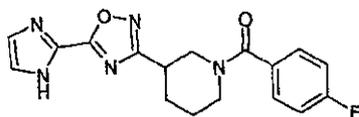
実施例 17

(4-フルオロ-フェニル)-{3-[5-(1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

30

【 0 2 1 7 】

【 化 4 6 】



40

【 0 2 1 8 】

17(A) 3-[5-(1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

3-(N-ヒドロキシカルバミドイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.25 g, 1.03 mmol, 実施例5(C)に記載のようにして製造)、1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (116 mg, 1.03 mmol)、HOBT (161 mg, 1.05 mmol)、EDCI HCl (0.3 g, 1.55 mmol) 及び乾燥トリエチルアミン (0.29 mL, 2.05 mmol) の乾燥DCM (10 mL)の混合物を、窒素雰囲気下周囲温度で4時間攪拌した。次いで、この溶液を減圧下に濃縮し、粗生成物をシリカゲル (溶出液: DCM: MeOH 20:1) 上で精製し、100 mgの3-{(ヒドロキシイミノ)-[(1H-

50

イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (収率: 29%; LCMS (RT): 2.54分 (方法B); MS (ES+)はm/z: 357.95 (MH+)を与えた)を得た。

【0219】

3-{[(ヒドロキシイミノ)-[(1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.1 g, 0.3 mmol) 及びDIEA (0.043 mL, 0.3 mmol) のMeCN (4 mL) 溶液を、マイクロ波照射下で、密封管内で、150 で30分間加熱した。冷却すると、白色固体が沈殿し、濾過により収集し、43 mgの標題化合物を得た。

収率: 45% (白色固体); LCMS (RT): 2.97分 (方法 B); MS (ES+)はm/z: 320.1 (MH+)を与えた。

【0220】

17(B) 3-[5-(1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジントリフルオロ酢酸

実施例17(A)に記載のように製造した3-[5-(1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (40 mg, 0.125 mmol) をDCM (1 mL) に溶解し、TFA (1mL) を加えた。当該溶液を30分間攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除き、標題化合物を無色粘性物質として得、精製せずに使用した。

収率: 定量的 (無色粘性物質); LCMS (RT): 0.65分 (方法B); MS (ES+)はm/z: 220.1 (MH+)を与えた。

【0221】

17(C) (4-フルオロ-フェニル)-{3-[1H-イミダゾール-2-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-ピペリジン-1-イル}-メタノン

4-フルオロベンゾイルクロリド (16 μ L, 0~13 mmol) を、3-[5-(1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジントリフルオロ酢酸 (実施例19(B)に記載のようにして製造) 及びトリエチルアミン (35 μ L, 0.25 mmol) の乾燥DCM (2 mL) の攪拌溶液に加えた。当該溶液を窒素雰囲気下に2時間攪拌し、次いで減圧下に濃縮した。粗生成物の精製は、シリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液: DC M:MeOH 20:1) により行った。標題化合物を白色固体 (35 mg) として得た。

収率: 81% (アモルファス白色固体); LCMS (RT): 5.58分 (方法Q); MS (ES+)はm/z: 342.1 (MH+)を得た。

1 H-NMR (DMSO- d_6 , 343K), (ppm): 8.80 (s br, 1H); 7.47 (dd, 2H); 7.36 (s, 2H); 7.23 (dd, 2H); 4.29 (m, 1H); 3.83 (m, 1H); 3.34 (dd, 1H); 3.25-3.08 (m, 2H); 2.22 (m, 1H); 1.98-1.77 (m, 2H); 1.64 (m, 1H)。

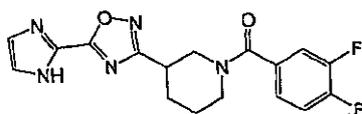
【0222】

実施例 18

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{3-[5-(1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0223】

【化47】



【0224】

3-[5-(1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジントリフルオロ酢酸 (実施例17(B)に記載のようにして製造) 及び3,4-ジフルオロベンゾイルクロリドから出発して、実施例17(C)に記載の実験方法に従って標題化合物を得た。ジエチ

10

20

30

40

50

ルエーテルからの粉碎により精製を行い、(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{3-[5-(1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを白色固体として得た。

収率：60% (白色固体)；mp=148.5 ~ 148.9 ；LCMS (RT)：6.73分 (方法Q)；MS (ES+)はm/z：360.2 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 343K), (ppm)：13.51 (s br, 1H)；7.52-7.38 (m, 3H)；7.32-7.20 (m, 2H)；4.21 (m, 1H)；3.79 (m, 1H)；3.45-3.08 (m, 3H)；2.29-2.14 (m, 1H)；2.12-1.46 (m, 3H)。

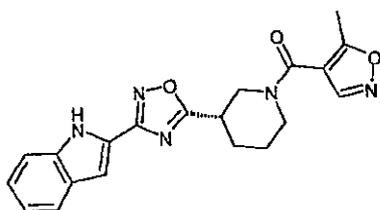
【0225】

実施例 19

{(S)-3-[3-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-メタノン

【0226】

【化48】



10

20

【0227】

2-((S)-5-ピペリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール塩酸塩 (実施例12(B)に記載のようにして製造) から出発し、5-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸を酸として選択して用いることにより、実施例4に記載の方法に従って化合物を製造した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液：DCM) の後、{(S)-3-[3-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-メタノンを純粋に得た。

30

収率：5% (白色粉末)；mp=163 ~ 164 ；LCMS (RT)：6.63分 (方法Q)；MS (ES+)はm/z：378.2 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 373K), (ppm)：11.48 (s br, 1H)；8.54 (s, 1H)；7.64 (d, 1H)；7.51 (d, 1H)；7.22 (dd, 1H)；7.12 (m, 1H)；7.07 (dd, 1H)；4.27 (dd, 1H)；3.80 (ddd, 1H)；3.63 (dd, 1H)；3.48-3.33 (m, 2H)；2.48 (s, 3H)；2.30 (m, 1H)；2.04 (m, 1H)；1.88 (m, 1H)；1.68 (m, 1H)。

【0228】

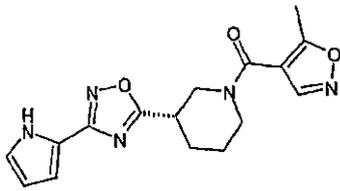
実施例20

(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-{(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

40

【0229】

【化 4 9】



10

【 0 2 3 0】

(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩 (実施例1(B)のようにして製造) から出発し、5-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸を酸として選択して用いることにより、実施例4に記載の方法に従って化合物を製造した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: ヘキサン/酢酸エチル 3:7) の後、(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-{(S)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを純粋に得た。

収率: 60% (白色粉末); mp=125~127 ; $[\alpha]_{20}^D = +47.8$ (c = 0.68, MeOH); LCMS (RT): 6.01分 (方法Q); MS (ES+)はm/z: 328.1 (MH+)を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 373K), (ppm): 11.32 (s br, 1H); 8.52 (s, 1H); 6.97 (m, 1H); 6.74 (m, 1H); 6.22 (m, 1H); 4.22 (dd, 1H); 3.78 (ddd, 1H); 3.58 (dd, 1H); 3.36 (m, 2H); 2.46 (s, 3H); 2.24 (m, 1H); 2.06-1.79 (m, 2H); 1.66 (m, 1H)。

20

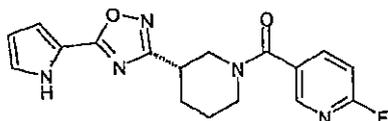
【 0 2 3 1】

実施例 21

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【 0 2 3 2】

【化 5 0】



30

【 0 2 3 3】

((S)-3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩 (実施例10(E)に記載のようにして製造) から出発し、6-フルオロ-ピリジン-3-カルボン酸を酸として選択して用いることにより、実施例8に記載の方法に従って化合物を製造した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:1) の後、(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを純粋に得た。

40

収率: 49% (白色固体); mp=147 ; $[\alpha]_{20}^D = +118.45$ (c = 1.005, MeOH); LCMS (RT): 6.03分 (方法Q); MS (ES+)はm/z: 342.1 (MH+)を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 343K), (ppm): 12.05 (s br, 1H); 8.32 (m, 1H); 8.03 (ddd, 1H); 7.21 (ddd, 1H); 7.13 (dd, 1H); 6.96 (dd, 1H); 6.30 (dd, 1H); 4.23 (m, 1H); 3.81 (m, 1H); 3.37 (dd, 1H); 3.26 (ddd, 1H); 3.13 (m, 1H); 2.19 (m, 1H); 1.97-1.76 (m, 2H); 1.66 (m, 1H)。

【 0 2 3 4】

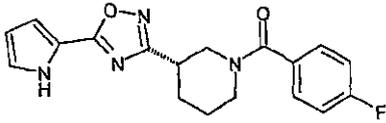
実施例 22

50

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0235】

【化51】



10

【0236】

((S)-3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩 (実施例10(E)に記載のようにして製造) から出発し、4-フルオロベンゾイルクロリドをアシル化剤として用いることにより、実施例1(C)に記載の方法に従って化合物を製造した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:1) の後、(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを純粋に得た。

収率: 54% (白色固体); mp=181 ; $[\alpha]_{20}^D = +108.05$ (c = 0.975, MeOH); LCMS (RT) : 6.41分 (方法Q); MS (ES+)はm/z: 341.2 (MH+)を与えた。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 343K), (ppm): 12.04 (s br, 1H); 7.47 (dd, 2H); 7.22 (dd, 2H); 7.12 (m, 1H); 6.96 (m, 1H); 6.30 (dd, 1H); 4.26 (m, 1H); 3.83 (m, 1H); 3.31 (dd, 1H); 3.19 (ddd, 1H); 3.08 (m, 1H); 2.19 (m, 1H); 1.95-1.76 (m, 2H); 1.62 (m, 1H)。

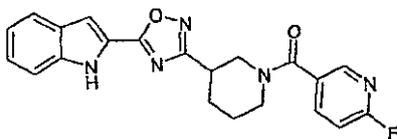
【0237】

実施例 23

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{3-[5-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0238】

【化52】



30

【0239】

2-(3-ピペリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール塩酸塩 (実施例11(B)に記載のようにして製造) から出発し、4-フルオロ-ピリジン-S-カルボン酸を酸として選択して用いることにより、実施例8に記載の方法に従って化合物を製造した。

40

収率: 51% (白色固体); mp=163.1 ~ 164.3 ; LCMS (RT): 7.52分 (方法Q); MS (ES+)はm/z: 392.2 (MH+)を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 343K), (ppm): 12.07 (s br, 1H); 8.33 (m, 1H); 8.05 (ddd, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.53 (dd, 1H); 7.34 (d, 1H); 7.30 (ddd, 1H); 7.22 (dd, 1H); 7.12 (dd, 1H); 4.28 (m, 1H); 3.83 (m, 1H); 3.43 (dd, 1H); 3.34-3.16 (m, 2H); 2.24 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.85 (m, 1H); 1.70 (m, 1H)。

【0240】

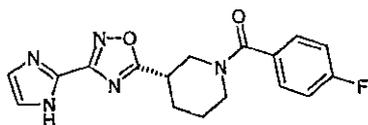
実施例 24

50

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0241】

【化53】



10

【0242】

24(A) 1H-イミダゾール-2-カルボン酸アミド

1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (200 mg, 1.78 mmol) 及びチオニルクロリド (3 mL) の溶液を2時間還流した。反応混合物を室温で冷却し、トルエン (5 mL) に注ぎ、得られた沈殿を濾過によって集め、次いでジエチルエーテルで洗浄した。固体を濃NH₄OH (aq) (3 mL) に溶解し、10 で1時間攪拌し、次いで混合物を室温まで上昇させた。固体が沈殿し、濾過し、水で洗浄し、真空オープン中で40 で1晩乾燥し、72 mgの1H-イミダゾール-2-カルボン酸アミドを得た。

収率: 36%; LCMS (RT): 0.62分 (方法D); MS (ES+)がm/z: 112.0 (MH+)を与えた。

20

【0243】

24(B) N-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-2-カルボキシアミジン

1H-イミダゾール-2-カルボン酸アミド (360 mg, 3.24 mmol) 及びフェニルジクロロホスフェート (2 mL) の溶液をマイクロ波オープン中で170 で8分間加熱した。反応混合物を室温で冷却し、水 (50 mL) に注いだ。この溶液を0 で冷却し、NaOH 10 Mの添加によりpHを11に調整した。酢酸エチルを加え、相を分離した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮し、1H-イミダゾール-2-カルボニトリルを得た。1H-イミダゾール-2-カルボニトリル及びヒドロキシルアミン (50%水溶液, 794 μL, 13 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液を4時間還流した。溶媒を除き、粗生成物N-ヒドロキシ-1H-2-カルボキシアミジンを精製することなく次にステップに使用した。

30

収率: 定量的; LCMS (RT): 0.62分 (方法D); MS (ES+)はm/z: 127.0 (MH+)を与えた。

【0244】

24(C) (S)-3-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

N-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-2-カルボキシアミジン (3.24 mmol)、S-1-Boc-ピペリジン-3-カルボン酸 (0.743 g, 3.24 mmol)、EDCI HCl (0.932 g, 4.86 mmol) 及びHOBT (0.438 g, 3.24 mmol) のDCM (10 mL) の混合物を、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。混合物をNaHCO₃ (aq)で洗浄し、相を分離し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: DCM/MeOH 98/2) による粗生成物の精製は、固体を与え、これをCH₃CN (5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (450 μL, 3.24 mmol) を加え、得られた溶液を150 で1時間マイクロ波オープン中で加熱した。溶媒を除き、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: DCM/MeOH 98/2) により精製し、(S)-3-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (50 mg) を得た。

40

収率: 5%; LCMS (RT): 3.21分 (方法D); MS (ES+)はm/z: 342.11 (MH+)を与えた。

【0245】

24(D) (S)-3-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩

(S)-3-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (50 mg, 0.157 mmol) のジクロロメタン (1 mL) の溶

50

液に、1 mLのHCl 4N (ジオキサン溶液) を0 で加え、反応混合物を室温まで上昇させ、2時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、標題化合物を白色固体として得、更に精製することなく、次のステップに使用した。

収率：定量的。

【0246】

24(E) (4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(S)-3-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、アシル化剤として4-フルオロベンゾイルクロリドを用いて、実施例1(C)に記載の実験方法に従って標題化合物を得た。プレパラティブHPLCによる精製は、(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを無色油として与えた。

10

収率：12% (無色油)；LCMS (RT)：5.34分 (方法Q)；MS (ES+)はm/z：342.2 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 343K), (ppm)：7.48 (dd, 2H)；7.30 (s, 2H)；7.24 (dd, 2H)；4.27 (m, 1H)；3.79 (m, 1H)；3.51 (dd, 1H)；3.42 (ddd, 1H)；3.26 (ddd, 1H)；2.27 (m, 1H)；2.05-1.78 (m, 2H)；1.66 (m, 1H)。

【0247】

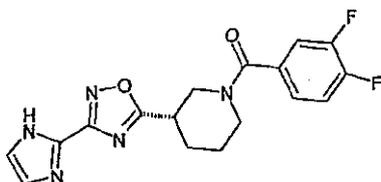
実施例 25

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

20

【0248】

【化54】



30

【0249】

(S)-3-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩 (実施例24(D)に記載のようにして製造) から出発して、酸の選択として3,4-ジフルオロ安息香酸を用いて、実施例4に記載の同一の実験方法に従って標題化合物を得た。精製は、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液：DCM/MeOH 98:2) により行った。

収率：19% (白色粉末)；mp=156~157 ; [α]_D²⁰= +90.0 (c = 0.50, MeOH)；LCMS (RT)：5.31分 (方法Q)；MS (ES+)はm/z：360.2 (MH+)を与えた。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆, 343K), (ppm)：12.91 (s br, 1H)；7.53-7.40 (m, 2H)；7.34-7.13 (m, 3H)；4.23 (m, 1H)；3.76 (m, 1H)；3.53 (dd, 1H)；3.43 (ddd, 1H)；3.29 (ddd, 1H)；2.29 (m, 1H)；1.98 (m, 1H)；1.83 (m, 1H)；1.66 (m, 1H)。

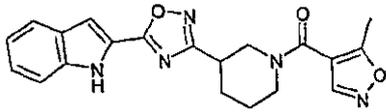
【0250】

実施例 26

{3-[5-(1H-インドール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-イソキサゾール-4-イル)-メタノン

【0251】

【化55】



【0252】

2-(3-ピペリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-1H-インドール塩酸塩 (実施例11(B)に記載のようにして製造) から出発して、酸の選択として5-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸を用いて、実施例8に記載の方法に従って化合物を製造した。

収率: 97% (白色固体); mp=175.6 ~ 177.2 ; LCMS (RT): 8.01分 (方法Q); MS (ES+) は m/z: 378.2 (MH+) を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆; 343K), (ppm): 12.08 (s br, 1H); 8.60 (s, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.53 (dd, 1H); 7.35 (dd, 1H); 7.30 (ddd, 1H); 7.13 (ddd, 1H); 4.31 (m, 1H); 3.87 (m, 1H); 3.42 (dd, 1H); 3.28 (ddd, 1H); 3.17 (m, 1H); 2.48 (d, 3H); 2.23 (m, 1H); 2.03-1.79 (m, 2H); 1.66 (m, 1H)。

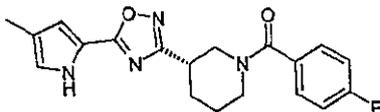
【0253】

実施例 27

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0254】

【化56】



【0255】

27(A) (S)-3-カルバモイル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

トリエチルアミン (1.21 mL, 8.72 mmol) 及びクロルギ酸エチル (0.8 mL, 8.30 mmol) を、(S)-1-Boc-ピペリジン-3-カルボン酸 (2 g, 8.72 mmol) のクロロホルム (40 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、0 °C で滴下した。0 °C で10分間攪拌後、当該溶液にNH₃(ガス)を1時間バブルした。次いで、反応混合物を室温で3時間攪拌し、5% NaHCO₃(aq) を加え、相を分離した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下に濃縮し、標題化合物を得、更に精製することなく、次のステップに使用した。

収率: 定量的; LCMS (RT): 3.31分 (方法A); MS (ES+) は m/z: 229.0 (MH+) を与えた。

【0256】

27(B) (S)-3-シアノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

オキシ塩化リン (812 μL, 8.72 mmol) を、(S)-3-カルバモイル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2 g, 8.72 mmol) のピリジン (20 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、0 °C で滴下した。室温で終夜攪拌後、酢酸エチルを加え、溶液を10% HCl (2回) で洗浄した。相を分離し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して乾燥した。標題化合物を更に精製することなく次のステップに使用した。

収率: 定量的; LCMS (RT): 4.48分 (方法A); MS (ES+) は m/z: 211.1 (MH+) を与えた。

【0257】

27(C) (S)-1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピペリジン-3-カルボニトリル

10

20

30

40

50

(S)-3-シアノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.5 g, 7.14 mmol) をジオキサン (15 mL) に溶解し、10 mLのHCl 4N (ジオキサン溶液) を0 で滴下した。反応混合物を室温まで上昇させ、2時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、標題化合物を白色固体として得、更に精製することなく、次のステップに使用した。得られた混合物を室温で5時間攪拌した。溶媒を減圧下に濃縮し、(S)-ピペリジン-3-カルボニトリル塩酸塩を白色固体として得、更に精製することなく次のステップに使用した。

【0258】

(S)-ピペリジン-3-カルボニトリル塩酸塩 (7.14 mmol) の乾燥ジクロロメタン (100 mL) 懸濁液に、トリエチルアミン (3 mL, 21.4 mmol) 及び4-フルオロベンゾイルクロリド (930 μ L, 7.85 mmol) を0 で滴下した。反応混合物を室温まで上昇させ、窒素雰囲気下、3時間攪拌した。次いで、この溶液を5% NaHCO₃ (50 mL, 2回) で処理し、分離した。有機層を1N HCl (50 mL) 及び飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下に濃縮した。粗生成物はフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液グラディエント: 石油エーテル/酢酸エチル 7:3から石油エーテル/酢酸エチル 1:1まで) により精製し、1.01gの標題化合物を得た。

収率: 61% (黄色油); LCMS (RT): 3.7分 (方法D); MS (ES+)はm/z: 233.1 (MH+)を与えた。

【0259】

27(D) (S)-1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-N-ヒドロキシ-ピペリジン-3-カルボキシアミジン

(S)-1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピペリジン-3-カルボニトリル (1.01 g, 4.35 mmol) 及びヒドロキシルアミン水溶液 (50%水溶液, 1.1 mL, 17.4 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液を4時間還流した。溶媒を減圧下に濃縮し、標題化合物 (1.15 g) を得、更に精製することなく次のステップに使用した。

収率: 定量的; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 343K), (ppm): 8.61 (s br, 1H); 7.44 (dd, 2H); 7.22 (dd, 2H); 5.12 (s br, 2H); 4.00 (m, 2H); 3.17-2.82 (m, 3H); 2.23 (m, 1H); 1.98 (m, 1H); 1.78-1.55 (m, 2H)。

【0260】

27(E) (4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(S)-1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-N-ヒドロキシ-ピペリジン-3-カルボキシアミジン (150 mg, 0.56 mmol)、4-メチル-ピロール-2-カルボン酸 (70 mg, 0.56 mmol)、EDCI HCl (162 mg, 0.85 mmol) 及びHOBT (85 mg, 0.56 mmol) のジオキサン (2 mL) 溶液を、窒素雰囲気下、40 で2時間攪拌し、次いで90 で20時間、次いで24時間還流した。混合物を酢酸エチルで希釈し、1N Na₂CO₃(aq)で洗浄し、相を分離し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル 3:2) による粗生成物の精製は、固体を与え、酢酸エチル/ジエチルエーテル 1:1から粉碎した。(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを得た (20 mg)。

収率: 10% (白色固体); mp=183 ; LCMS (RT): 6.69分 (方法Q); MS (ES+)はm/z: 355.1 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 343K), (ppm): 11.61 (s br, 1H); 7.46 (dd, 2H); 7.21 (dd, 2H); 6.89 (m, 1H); 6.76 (m, 1H); 4.24 (m, 1H); 3.84 (m, 1H); 3.31 (dd, 1H); 3.18 (ddd, 1H); 3.05 (m, 1H); 2.18 (m, 1H); 2.09 (s, 3H); 1.95-1.73 (m, 2H); 1.70-1.51 (m, 1H)。

【0261】

実施例 28

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[5-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

10

20

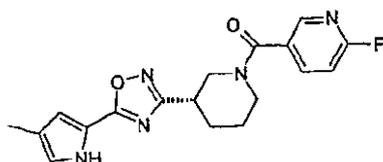
30

40

50

【 0 2 6 2 】

【 化 5 7 】



10

【 0 2 6 3 】

28(A) (S)-3-[5-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-メチル-ピロール-2-カルボン酸 (412 mg, 3.28 mmol)、HOAT (448 mg, 3.28 mmol)、EDCI HCl (948 mg, 4.92 mmol) の乾燥ジオキサン (12 mL) の混合物を窒素雰囲気下で50 で1時間攪拌しながら維持し、次いで、実施例10(C)の記載のようにして製造した(S)-3-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.8 g, 3.28 mmol) を加え、反応混合物を50 で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮した。残渣を水 (15 mL) 及び酢酸エチル (15 mL) で希釈し、相を分離し、有機層を5% NaHCO₃(aq) (10 mL, 2回) 及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧下に除き、残渣を得、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルシリ, 溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:1) で精製し、950 mgの固体を得た。固体をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、活性化モレキュラーシーブス4Aを加え、混合物をマイクロ波オープン中で120 で2時間加熱した。酢酸エチルを加え、モレキュラーシーブスを濾した。濾液を減圧下に濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル 2:1) により精製し、(S)-3-[5-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (464 mg) を黄色油として得た。

20

収率: 43% (黄色油); LCMS (RT): 5.3分 (方法E); MS (ES+)はm/z: 333.2 (MH+)を与えた。

30

【 0 2 6 4 】

28(B) (S)-3-[5-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩

(S)-3-[5-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.46 g, 1.38 mmol) のジクロロメタン (20 mL) の溶液に、3.45 mLのHCl 4N (ジオキサン溶液) を0 で加え、反応混合物を室温まで上昇させ、3時間攪拌した。溶媒を減圧下に濃縮し、標題化合物を茶色固体として得、更に精製することなく次のステップに使用した。

収率: 定量的。

【 0 2 6 5 】

28(C) (6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[5-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

6-フルオロ-ニコチン酸 (63 mg, 0.44 mmol)、HOAT (76 mg, 0.55 mmol)、EDCI HCl (107 mg, 0.55 mmol) 及びトリエチルアミン (156 μ L, 1.11 mmol) の乾燥DCM (10 mL) の混合物を、窒素雰囲気下、RTで15分間攪拌を維持し、次いで(S)-3-[5-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩 (0.1 g, 0.37 mmol) を加え、反応混合物をRTで2時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、5% NaHCO₃(aq) (10 mL, 2回) 及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧下に除き、残渣を得、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル 1.5:1) により精製して、59 mgの固体を得た。次いで、この固体をEtOH

40

50

/iPrOHから結晶化して、44 mgの(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[5-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを得た。

収率: 33% (白色固体); $[\alpha]_{20}^D = +124.5$ ($c = 0.90$, MeOH); LCMS (RT): 2.61分 (方法N); MS (ES+)はm/z: 356.4 (MH+)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 353K), (ppm): 11.70 (s br, 1H); 8.31 (m, 1H); 8.02 (ddd, 1H); 7.20 (dd, 1H); 6.90 (m, 1H); 6.77 (m, 1H); 4.23 (m, 1H); 3.81 (m, 1H); 3.37 (dd, 1H); 3.26 (ddd, 1H); 3.12 (m, 1H); 2.18 (m, 1H); 2.09 (s, 3H); 1.96-1.76 (m, 2H); 1.65 (m, 1H)。

【0266】

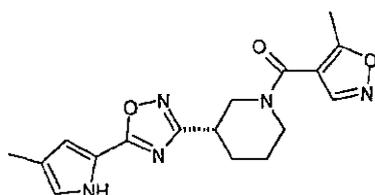
10

実施例 29

(5-メチル-イソオキサゾール-4-yl)-{(S)-3-[5-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0267】

【化58】



20

【0268】

実施例28(B)に記載のようにして製造した(S)-3-[5-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、5-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸を酸として選択して、実施例28(C)に記載の実験方法に従って、標題化合物を製造した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル 1.5:1) により精製を行った。

30

収率: 36% (白色固体); $[\alpha]_{20}^D = +95.0$ ($c = 1.01$; MeOH); LCMS (RT): 2.56分 (方法N); MS (ES+)はm/z: 342.4 (MH+)を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 353K), (ppm): 11.69 (s br, 1H); 8.57 (m, 1H); 6.90 (m, 1H); 6.77 (m, 1H); 4.24 (m, 1H); 3.85 (m, 1H); 3.36 (dd, 1H); 3.26 (ddd, 1H); 3.07 (m, [0640] 1H); 2.47 (d, 3H); 2.18 (m, 1H); 2.09 (m, 3H); 1.97-1.77 (m, 2H); 1.63 (m, 1H)。

【0269】

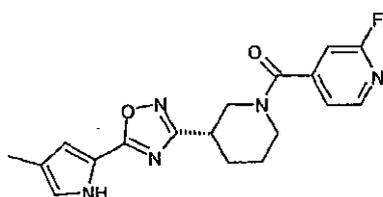
実施例 30

(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[5-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

40

【0270】

【化59】



10

【0271】

実施例28(B)に記載のようにして製造した(S)-3-[5-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、2-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸を酸として選択して、実施例28(C)に記載の実験方法に従って、標題化合物を製造した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル 2:1)により精製を行った。

収率: 49% (白色固体); $[\alpha]_{20}^D = +100.1$ (c = 0.82, MeOH); LCMS (RT): 2.64分 (方法N); MS (ES+)はm/z: 356.4 (MH+)を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 353K), (ppm): 11.69 (s br, 1H); 8.31 (d, 1H); 7.34 (ddd, 1H); 7.16 (m, 1H); 6.90 (m, 1H); 6.77 (m, 1H); 4.60-3.53 (m br, 2H); 3.41-3.07 (m, 3H); 2.18 (m, 1H); 2.10 (s, 3H); 1.96-1.74 (m, 2H); 1.65 (m, 1H)。

20

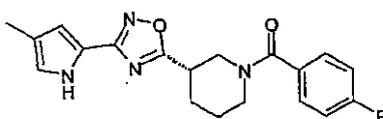
【0272】

実施例 31

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0273】

【化60】



30

【0274】

31(A) 4-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド

4-メチル-ピロール-2-カルボン酸 (250 mg, 2 mmol) 及びカルボニル-ジイミダゾール (356 mg, 2.2 mmol) のアセトニトリル (10 mL) の溶液を室温で2時間攪拌し、次いで、濃 NH_4OH (2 mL) を加え、混合物を80 で加熱した。溶媒を除き、残渣を水に溶解し、1N HClで処理してpHを1に調整した。酢酸エチルを次いで加え、相を分離し、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下に濃縮した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント: ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 0:100まで)で精製し、215 mgを得た。

40

収率: 87%; LCMS (RT): 2.01分 (方法D); MS (ES+)はm/z: 125.1 (MH+)を与えた。

【0275】

31(B) 4-メチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル

4-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド (210 mg, 1.7 mmol) のオキシ塩化リン (5 mL) 溶液を100 で5分間加熱し、混合物を冷却し、氷を加え、濃 NH_4OH を加え、pHを10に調整した。酢酸エチルで抽出を行い、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラデ

50

イエント：ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 60:40まで) で精製し、180 mgを得た。

収率：100%；LCMS (RT)：2.74分 (方法B)；MS (ES+)はm/z：107.0 (MH+)を与えた。

【0276】

31(C) N-ヒドロキシ-4-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシアミジン

4-メチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル (180 mg, 1.7 mmol) 及びヒドロキシルアミン水溶液 (50%水溶液, 460 μ L, 7 mmol) のエタノール (10 mL) の溶液を1時間還流した。溶媒を減圧下に濃縮し、粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント：ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 0:100まで) で精製し、240 mgを得た。

10

収率：100%；LCMS (RT)：0.63分 (方法B)；MS (ES+)はm/z：140.1 (MH+)を与えた。

【0277】

31(D) (S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

(S)-N-Boc-ニペコチン酸 (460 mg, 2 mmol)、HOAT (272 mg, 2 mmol)、EDCI HCl (480 mg, 2.5 mmol) の乾燥DCM (10 mL) の混合物を、窒素雰囲気下で周囲温度で10分間攪拌を維持し、次いでN-ヒドロキシ-4-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシアミジン (240 mg, 1.7 mmol) を加え、RTでの攪拌を終夜維持した。溶媒を減圧下で除き、残渣を得、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント：ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 60:40まで) により精製した。このようにして得られた固体をアセトニトリル (2 mL) に溶解し、マイクロ波オーブン中で、密封管中で80 $^{\circ}$ Cで2時間20分間加熱した。溶媒を除き、粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント：ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 80:20まで) により精製し、(S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た。

20

収率：12%；LCMS (RT)：5.84分 (方法D)；MS (ES+)はm/z：333.1 (MH+)を与えた。

【0278】

31(E) (S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン トリフルオロ酢酸

30

(S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (50 mg, 0.15 mmol) のジクロロメタン (2 mL) の溶液に、0.5 mLのTFAを0 $^{\circ}$ Cで加え、反応混合物を暗がり0 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌した。溶媒を減圧下に濃縮し、標題化合物を得、精製することなく次のステップに使用した。

収率：定量的；LCMS (RT)：2.6分 (方法D)；MS (ES+)はm/z：233.2 (MH+)を与えた。

【0279】

31(F) (4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン トリフルオロ酢酸から出発して、アシル化剤として4-フルオロベンゾイルクロリドを用いて、実施例1(C)に記載の方法に従って化合物を製造した。最終化合物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント：ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 60:40まで) により精製した。

40

収率：60% (オフホワイト色固体)； $[\alpha]_{20}^D = +114$ (c = 0.4, MeOH)；mp= 188 ~ 190 $^{\circ}$ C；LCMS (RT)：7.01分 (方法C)；MS (ES+)はm/z：355.2 (MH+)を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 343K), δ (ppm): 11.15 (s, 1H); 7.46 (dd, 2H); 7.23 (dd, 2H); 6.73 (m, 1H); 6.55 (m, 1H); 4.21 (m, 1H); 3.76 (m, 1H); 3.48 (dd, 1H); 3.38-3.19 (m, 2H); 2.23 (m, 1H); 2.07 (s, 3H); 2.01-1.76 (m, 2H); 1.64 (m, 1H)。

【0280】

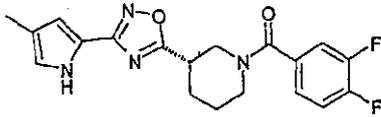
実施例 32

50

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0281】

【化61】



10

【0282】

実施例31(E)に記載のようにして製造した(S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン トリフルオロ酢酸から出発して、アシル化剤として3,4-ジフルオロベンゾイルクロリドを用いて、実施例1(C)に記載の方法に従って化合物を製造した。最終化合物は、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液グラディエント：ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 40:60まで）により精製した。

収率：77%（白色固体）； $[\alpha]_{20}^D = +107$ （ $c = 0.5$, MeOH）； $mp = 166 \sim 167$ ；LCMS（RT）：3.02分（方法N）；MS（ES+）は m/z ：373.1（MH+）を与えた。

20

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ，353K），（ppm）：11.09（s br，1H）；7.51-7.38（m，2H）；7.26（m，1H）；6.73（m，1H）；6.56（m，1H）；4.18（m，1H）；3.73（dt，1H）；3.51（dd，1H）；3.40-3.24（m，2H）；2.23（m，1H）；2.08（s，3H）；2.02-1.75（m，2H）；1.65（m，1H）。

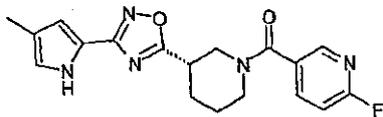
【0283】

実施例 33

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0284】

【化62】



30

【0285】

実施例31(E)に記載のようにして製造し(S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン トリフルオロ酢酸から出発して、酸として6-フルオロニコチン酸を用いて、実施例28(C)に記載の方法に従って化合物を製造した。最終化合物は、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液グラディエント：ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 0:100まで）により精製した。

40

収率：93%（白色固体）； $[\alpha]_{20}^D = +131$ （ $c = 0.5$, MeOH）；LCMS（RT）：2.58分（方法N）；MS（ES+）は m/z ：356.1（MH+）を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ，353K），（ppm）：11.16（s br，1H）；8.31（m，1H）；8.02（ddd，1H）；7.22（dd，1H）；6.74（m，1H）；6.56（m，1H）；4.21（m，1H）；3.76（m，1H）；3.54（dd，1H）；3.43-3.27（m，2H）；2.22（m，1H）；2.08（s，3H）；2.03-1.75（m，2H）；1.66（m，1H）。

【0286】

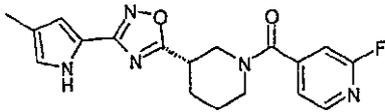
実施例 34

50

(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0287】

【化63】



10

【0288】

実施例31(E)に記載のようにして製造した(S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン トリフルオロ酢酸から出発して、酸として2-フルオロ-イソニコチン酸を用いて、実施例28(C)に記載の方法に従って化合物を製造した。最終化合物は、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液グラディエント：ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 1:1まで）により精製した。

収率：49%（白色ガラス状物質）； $[\alpha]_{20}^D = +113$ (c=0.67, MeOH)；LCMS (RT)：3.68分（方法P）；MS (ES+)はm/z：356.4 (MH+)を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 353K), (ppm)：11.15 (s br, 1H)；8.32 (m, 1H)；7.34 (ddd, 1H)；7.16 (m, 1H)；6.74 (m, 1H)；6.56 (m, 1H)；4.18 (m br, 1H)；3.69 (m br, 1H)；3.53 (dd, 1H)；3.43-3.24 (m, 2H)；2.22 (m, 1H)；2.08 (s, 3H)；2.03-1.75 (m, 2H)；1.67 (m, 1H)。

20

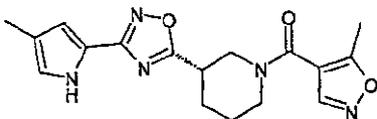
【0289】

実施例 35

(5-メチル-イソオキサゾール-4-yl)-{(S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0290】

【化64】



30

【0291】

実施例31(E)に記載のようにして製造した(S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン トリフルオロ酢酸から出発して、酸として5-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸を用いて、実施例28(C)に記載の方法に従って化合物を製造した。最終化合物は、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液グラディエント：ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 1:1まで）により精製した。

40

収率：68%（無色粘性物質）； $[\alpha]_{20}^D = +102.5$ (c = 0.62, MeOH)；LCMS (RT)：2.5分（方法N）；MS (ES+)はm/z：342.3 (MH+)を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 353K), (ppm)：11.15 (s br, 1H)；8.58 (m, 1H)；6.74 (m, 1H)；6.56 (m, 1H)；4.22 (m, 1H)；3.78 (dt, 1H)；3.54 (dd, 1H)；3.42-3.27 (m, 2H)；2.46 (d, 3H)；2.22 (m, 1H)；2.08 (m, 3H)；2.03-1.76 (m, 2H)；1.65 (m, 1H)。

【0292】

実施例 36

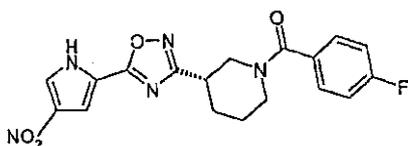
(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(4-ニトロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジア

50

ゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0293】

【化65】



10

【0294】

4-ニトロ-ピロール-2-カルボン酸 (200 mg, 1.28 mmol)、EDCI HCl (370 mg, 1.92 mmol) 及びHOAT (175 mg, 1.28 mmol) のジオキサン (70 mL) の混合物を50℃で1時間攪拌し、次いで、実施例27(D)に記載のようにして製造した(S)-1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-N-ヒドロキシ-ピペリジン-3-カルボキシアミジン (340 mg, 1.28 mmol) を加え、混合物を80℃で終夜、次いで室温で週末の間攪拌し、20時間還流した。溶媒を除いた。残渣を酢酸エチル及び水で希釈し、相を分離し、有機層をNa₂CO₃(aq)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液グラディエント: DCM/MeOH 99:1からDCM/MeOH 97:3まで) による粗生成物の精製は、固体を与え、ジイソプロピルエーテルから粉砕した。

20

収率: 34% (白色粉末); $[\alpha]_{20}^D = +92.8$ (c = 0.91 MeOH); mp= 157 ~ 158 °C; LCMS (RT): 6.47分 (方法Q); MS (ES+)はm/z: 386.1 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 368K), (ppm): 13.10 (s br, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.45 (dd, 2H); 7.43 (m, 1H); 7.20 (dd, 2H); 4.26 (m, 1H); 3.82 (m, 1H); 3.38 (dd, 1H); 3.23 (ddd, 1H); 3.14 (m, 1H); 2.27-2.16 (m, 1H); 1.99-1.77 (m, 2H); 1.71-1.55 (m, 1H)。

【0295】

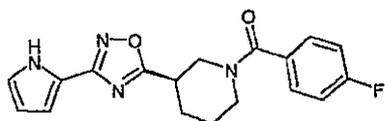
実施例 37

(4-フルオロ-フェニル)-{(R)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

30

【0296】

【化66】



40

【0297】

1H-ピロール-2-カルボニトリルから出発し、(R)-N-Boc-ニペコチン酸を用いて、実施例1に記載の実験方法に従い標題化合物を製造した。最終化合物の精製は、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液グラディエント: ヘキサン/酢酸エチル 7:3からヘキサン/酢酸エチル 1:1) により行った。得られた無色油をジイソプロピルエーテルで粉砕し、(4-フルオロ-フェニル)-{(R)-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを白色固体として得た。

収率: 47% (白色粉末); $[\alpha]_{20}^D = -125.7$ (c = 0.98, MeOH); mp= 132 ~ 133 °C; LCMS (RT): 6.71分 (方法C); MS (ES+)はm/z: 341.1 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆), (ppm): 11.54 (s br, 1H); 7.46 (dd, 2H); 7.23 (dd, 2H); 6.

50

97 (m, 1H); 6.74 (m, 1H); 6.21 (m, 1H); 4.22 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.50 (dd, 1H); 3.39- 3.21 (m, 2H); 2.24 (m, 1H); 2.02-1.75 (m, 2H); 1.63 (m, 1H)。

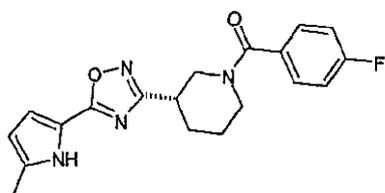
【 0 2 9 8 】

実施例 38

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(5-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【 0 2 9 9 】

【 化 6 7 】



10

【 0 3 0 0 】

38(A) 5-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸

Curran, T.; Keaney, M.; J. Org. Chem., 61 (25), 1996, 9068-9069に記載のようにして製造したS-メチル-1H-ピロール-カルボン酸 エチルエステル (400 mg, 2.61 mmol) 及び水酸化ナトリウム (520 mg, 13 mmol) のジオキサン/水/エタノール (10 mL/1 mL/2 mL) 溶液を3時間還流した。溶媒を除き、粗生成物を水及びDCMで分配した。1N HClをpHが1になるように加え、相を分離した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮し、固体を得、精製することなく次のステップに使用した。

20

収率：定量的；LCMS (RT)：2.51分 (方法D)；MS (ES+)はm/z：126.03 (MH+)を与えた。

【 0 3 0 1 】

38(B) (4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(5-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

5-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 (236 mg, 1.89 mmol)、実施例27(D)に記載のようにして製造した(S)-1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-N-ヒドロキシ-ピペリジン-3-カルボキシアミジン (500 mg, 1.89 mmol)、EDCI HCl (543 mg, 2.84 mmol) 及びHOAT (257 mg, 1.89 mmol) のDCM (15 mL) の混合物を室温で終夜攪拌し、次いで溶媒を除き、残渣をジオキササンに溶解し、24時間還流した。溶媒を除き、残渣を酢酸エチル及び水で希釈し、相を分離し、有機層をNa₂CO₃(aq)、次いで1N HClで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下に濃縮した。粗生成物の精製はプレパラティブHPLCにより行った。

30

収率：1% (黒色油)；LCMS (RT)：7.41分 (方法C)；MS (ES+)はm/z：355.2 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 343K), (ppm): 10.86 (s br, 1H); 8.15 (dd, 2H); 7.44 (dd, 2H); 6.39 (m, 1H); 5.82 (m, 1H); 4.56 (m, 1H); 4.23 (m, 1H); 3.44-3.18 (m, 2H); 3.09 (m, 1H); 2.24 (m, 1H); 2.20 (s, 3H); 1.99-1.80 (m, 2H); 1.61 (m, 1H)。

40

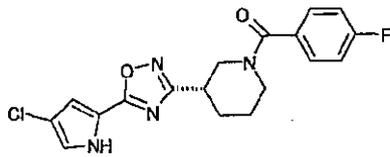
【 0 3 0 2 】

実施例 39

{(S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}- (4-フルオロ-フェニル)-メタノン

【 0 3 0 3 】

【化68】



【0304】

39(A) 4-クロロ-1H-ピロール-2-カルボン酸

Belanger, Tetrahedron Lett.; 1979; 2505-2508に記載のようにして製造した2,2,2-トリクロロ-1-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-エタノン (14.12 mmol) 及び5 mLの10% NaOH (aq) のTHF (10 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を除き、粗生成物を水及び酢酸エチルの間で分配し、10% HClを加えて、pHを5に調整した。相を分離し、水層を酢酸エチルで再抽出し、併せた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥した。濃縮後、4-クロロ-1H-ピロール-2-カルボン酸を固体として得、更に精製することなく次のステップに使用した。

収率：定量的； LCMS (RT)： 3.3分 (方法D)； MS (ES+)はm/z： 145.9及び147.9 (MH+)を与えた。

【0305】

39(B) (S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-クロロ-1H-ピロール-2-カルボン酸 (769 mg, 5.28 mmol)、実施例10(C)に記載のようにして製造した(S)-3-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (4.8 mmol)、EDCI HCl (1.38 g, 7.2 mmol) 及びHOAT (653 mg, 4.8 mmol) のジオキササン (15 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を除き、残渣を酢酸エチル及び水で希釈し、相を分離し、有機層を1M NaOH (aq)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣を少量のモレキュラーシーブス4Aの存在下にアセトニトリル (2 mL) に溶解し、マイクロ波オープン中で、密封管中で、100 °Cで50分間加熱した。溶媒を除き、粗生成物を短いシリカゲルパッド (溶出液：石油エーテル/酢酸エチル 2:1) に通過させ、(S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (250 mg) を得た。

収率：73% (黄色油)； LCMS (RT)： 5.42分 (方法E)； MS (ES+)はm/z： 353.08 (MH+)を得た。

【0306】

39(C) (S)-3-[5-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩

(S)-3-[5-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.25 g, 0.71 mmol) のジクロロメタン (10 mL) の溶液に、1.7 mLの4N HCl (ジオキササン溶液) を0 °Cで加え、反応混合物を室温まで上昇させ、3時間攪拌した。溶媒を減圧下に濃縮し、標題化合物を得、更に精製することなく次のステップに使用した。

収率：92%； LCMS (RT)： 3.0分 (方法D)； MS (ES+)はm/z： 253.1 (MH+)を与えた。

【0307】

39(D) {(S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-フェニル)-メタノン

実施例39(C)に記載のようにして製造した(S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、アシル化剤として4-フルオロベンゾイルクロリドを用いて、実施例1(C)に記載の方法に従って化合物を製造した

10

20

30

40

50

。最終化合物は、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液：石油エーテル/酢酸エチル 1:2）により精製した。

収率：79%（白色固体）；LCMS（RT）：3.00分（方法N）；MS（ES+）はm/z：375.2（MH+）を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 353K），（ppm）：7.46（dd，2H）；7.22（dd，2H）；7.20（m，1H）；6.94（d，1H）；4.25（m，1H）；3.83（m，1H）；3.33（dd，1H）；3.20（ddd，1H）；3.09（m，1H）；2.19（m，1H）；1.96-1.76（m，2H）；1.62（m，1H）。

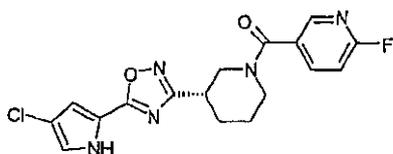
【0308】

実施例 40

{(S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタノン

【0309】

【化69】



10

20

【0310】

実施例39(C)に記載のようにして製造した(S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、酸として6-フルオロニコチン酸を選択して、実施例28(C)に記載の方法に従って化合物を製造した。精製は、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液：石油エーテル/酢酸エチル 1:2）により行った。

収率：82%（白色固体）； $[\alpha]_{20}^D = +109.8$ （ $c = 1.08$ ，MeOH）；LCMS（RT）：2.69分（方法N）；MS（ES+）はm/z：376.3（MH+）を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ，353K），（ppm）：12.37（s br，1H）；8.31（m，1H）；8.02（ddd，1H）；7.23-7.18（m，2H）；6.94（d，1H）；4.24（m，1H）；3.81（m，1H）；3.38（dd，1H）；3.27（ddd，1H）；3.14（m，1H）；2.20（m，1H）；1.98-1.76（m，2H）；1.66（m，1H）。

30

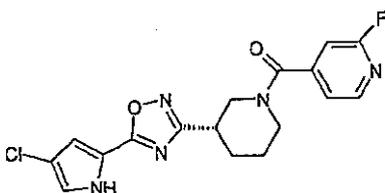
【0311】

実施例 41

{(S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン

【0312】

【化70】



40

【0313】

実施例39(C)に記載のようにして製造した(S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、酸として2-フルオロピリジン-4-カルボン酸を選択して、実施例28(C)に記載の実験方法に従って標題化合物を製造した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液：石油エーテル/酢酸エ

50

チル 1:2) により精製を行った。

収率: 86% (白色固体); $[\alpha]_{20}^D = +94.5$ ($c = 0.92$, MeOH); LCMS (RT): 2.69分 (方法N); MS (ES+)は m/z : 376.2 (MH+)を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 373K), (ppm): 12.24 (s br, 1H); 8.31 (m, 1H); 7.32 (ddd, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.13 (m, 1H); 6.93 (d, 1H); 4.19 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 3.39 (dd, 1H); 3.26 (ddd, 1H); 3.15 (m, 1H); 2.20 (m, 1H); 1.98-1.76 (m, 2H); 1.67 (m, 1H)。

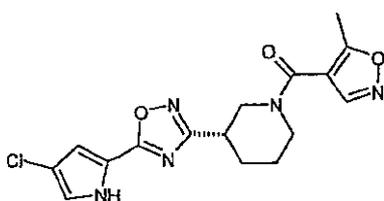
【0314】

実施例 42

{(S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-イソキサゾール-4-イル)-メタノン

【0315】

【化71】



10

20

【0316】

実施例39(C)に記載のようにして製造した(S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール3-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、酸として5-メチル-イソキサゾール-4-カルボン酸を選択して、実施例28(C)に記載の実験方法に従って標題化合物を製造した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:2) により精製を行った。

収率: 91% (白色固体); $[\alpha]_{20}^D = +90.2$ ($c = 1.05$, MeOH); LCMS (RT): 2.63分 (方法N); MS (ES+)は m/z : 362.2 (MH+)を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 373K), (ppm): 12.27 (s br, 1H); 8.53 (m, 1H); 7.18 (d, 1H); 6.94 (d, 1H); 4.25 (m, 1H); 3.84 (m, 1H); 3.39 (dd, 1H); 3.28 (ddd, 1H); 3.10 (m, 1H); 2.47 (d, 3H); 2.20 (m, 1H); 1.98-1.79 (m, 2H); 1.64 (m, 1H)。

30

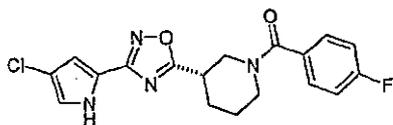
【0317】

実施例 43

{(S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-フェニル)-メタノン

【0318】

【化72】



40

【0319】

43(A) 4-クロロ-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド

Belanger, Tetrahedron Lett.; 1979; 2505-2508に記載のようにして製造した2,2,2-トリクロロ-1-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-エタノン (7.6 mmol) 及び濃 NH_4OH (15 mL)

50

のアセトニトリル (15 mL) の溶液を10分間還流した。溶媒を除き、粗生成物を水及び酢酸エチルの間に分配し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル 4:6) により精製した。

収率: 100%; LCMS (RT): 2.37分 (方法D); MS (ES+) はm/z: 145.17 (MH+) を与えた。

【0320】

43(B) 4-クロロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル

4-クロロ-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド (570 mg, 3.94 mmol) 及びオキシ塩化リン (370 μ L, 3.94 mmol) のピリジン (10 mL) 溶液を室温で終夜攪拌し、次いで混合物を酢酸エチルで希釈し、10% HCl (2回) 洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル 9:1) で精製した。

収率: 22%; LCMS (RT): 3.97分 (方法D); MS (ES+) はm/z: 127.13 (MH+) を与えた。

【0321】

43(C) 4-クロロ-N-ヒドロキシ-1H-ピロール-2-カルボキシアミジン

4-クロロ-1H-ピロール-2-カルボニトリルから出発して実施例31(C)に記載の実験方法と同一の実験方法に従って化合物を製造した。

収率: 100%; LCMS (RT): 0.71分 (方法D); MS (ES+) はm/z: 160.21 (MH+) を与えた。

【0322】

43(D) (S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

(S)-N-Boc-ニペコチン酸 (199 mg, 0.87 mmol)、4-クロロ-N-ヒドロキシ-1H-ピロール-2-カルボキシアミジン (0.87 mmol)、HOAT (119 mg, 0.87 mmol)、EDCI HCl (250 mg, 1.305 mmol) の乾燥ジオキサン (10 mL) の混合物を窒素雰囲気下80 °Cで16時間加熱した。溶媒を減圧下で除き、残渣を水及び酢酸エチルの間で分配し、相を分離した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、残渣を得、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル 8:2) で精製した。

収率: 20%; LCMS (RT): 6.03分 (方法D); MS (ES+) はm/z: 353.0 (MH+) を与えた。

【0323】

43(E) (S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩

(S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (60 mg, 0.17 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、1.0 mLの4N HCl (ジオキサン溶液) を0 °Cで加え、反応混合物を室温まで上昇させ、1時間攪拌した。溶媒を減圧下に濃縮し、標題化合物を得、更に精製することなく次のステップに使用した。

収率: 定量的; LCMS (RT): 2.68分 (方法D); MS (ES+) はm/z: 253.28 (MH+) を与えた。

【0324】

43(F) {(S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-フェニル)-メタノン

実施例43(E)に記載のようにして製造した(S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、アシル化剤として4-フルオロベンゾイルクロリドを用いて、実施例43(E)に記載の方法に従って化合物を製造した。最終化合物をプレパラティブHPLCにより精製した。

収率: 31% (ピンク色固体); $[\alpha]_{20}^D = +114.1$ (c = 0.80, CH₃OH); LCMS (RT): 6.0分 (方法R); MS (ES+) はm/z: 375.1 (MH+) を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 353K), δ (ppm): 11.83 (s br, 1H); 7.45 (dd, 2H); 7.22 (dd, 2H); 7.03 (dd, 1H); 6.69 (dd, 1H); 4.22 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.51 (dd, 1H); 3.41-3.19 (m, 2H); 2.24 (m, 1H); 2.04-1.75 (m, 2H); 1.64 (m, 1H)。

【0325】

10

20

30

40

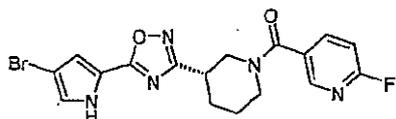
50

実施例 44

{ (S)-3-[5-(4-ブromo-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル }-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタノン

【 0 3 2 6 】

【 化 7 3 】



10

【 0 3 2 7 】

44(A) (S)-1-(6-フルオロ-ピリジン-3-カルボニル)-N-ヒドロキシ-ピペリジン-3-カルボキシアミジン

実施例27(B)に記載のようにして製造した(S)-3-シアノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.33 g, 11.1 mmol) をDCM (15 mL) に溶解し、9 mLのHCl 4N (ジオキササン溶液) を0 で滴下した。得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、(S)-ピペリジン-3-カルボニトリル塩酸塩を白色固体として得、更に精製することなく次のステップに使用した。

20

【 0 3 2 8 】

(S)-ピペリジン-3-カルボニトリル塩酸塩 (11.1 mmol)、6-フルオロ-ニコチン酸 (1.6 g, 11.1 mmol)、HOBT (2.24 g, 16.6 mmol)、EDCI HCl (2.13 g, 11.1 mmol) 及びトリエチルアミン (3.1 mL, 22.2 mmol) の乾燥DCM (20 mL) の混合物を窒素雰囲気下、RTで終夜攪拌しながら維持した。混合物をDCMで希釈し、5% Na₂CO₃(aq) (10 mL, 2回) 及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧下に除き、残渣を得、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: DCM/MeOH 98:2) により精製して1.36 gの(S)-1-(6-フルオロ-ピリジン-3-カルボニル)-ピペリジン-3-カルボニトリルを得た。

【 0 3 2 9 】

(S)-1-(6-フルオロ-ピリジン-3-カルボニル)-ピペリジン-3-カルボニトリル (150 mg, 0.64 mmol) 及び ヒドロキシシルアミン水溶液 (50%水溶液, 160 µL, 2.6 mmol) のエタノール (5 mL) の溶液を4時間還流した。溶媒を減圧下で濃縮し、標題化合物を得、更に精製することなく次のステップに使用した。

30

収率: 定量的; HPLC (RT): 1.48分 (方法F)。

【 0 3 3 0 】

44(B) 4-ブromo-1H-ピロール-2-カルボン酸

Belanger, Tetrahedron Lett.; 1979; 2505-250に記載のようにして製造した1-(4-ブromo-1H-ピロール-2-イル)-2,2,2-トリクロロ-エタノン (4.7 mmol) 及び1 mLの10% NaOH(aq) のTHF (5 mL) の溶液を室温で1時間攪拌した。溶媒を除き、粗生成物を水及び酢酸エチルの間で分配し、次いで10% HClでpHを5に調整した。相を分離し、水層を酢酸エチルで再抽出し、併せた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥した。濃縮後、4-ブromo-1H-ピロール-2-カルボン酸を固体として得、更に精製することなく次のステップに使用した。

40

収率: 64%; LCMS (RT): 2.74分 (方法B); MS (ES+)はm/z: 191及び193を与えた。

【 0 3 3 1 】

44(C) { (S)-3-[5-(4-ブromo-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル }-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタノン

4-ブromo-1H-ピロール-2-カルボン酸 (134 mg, 0.704 mmol), (S)-1-(6-フルオロ-ピリジン-3-カルボニル)-N-ヒドロキシ-ピペリジン-3-カルボキシアミジン (0.64 mmol)、EDC (184 mg, 0.96 mmol)、HOAT (87 mg, 0.64 mmol) のジオキササン (5 mL) 溶液を室温で終

50

夜攪拌した。溶媒を除き、粗生成物をDCMで希釈し、1N NaOHで洗浄し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮し、固体を得、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液：DCM/MeOH 9:1）により精製した。この精製後に得られた固体をアセトニトリルに溶解し、マイクロ波オーブン中で、密封管中で、110 で6時間加熱し、次いで、更に加熱サイクルを行った（6時間、130 、マイクロ波オーブン）。溶媒を減圧下に濃縮し、粗生成物をプレパラティブHPLCで精製した。

収率：11%（黄色油）； $[\alpha]_{20}^D = +95.19$ （ $c = 1.2$, CH_3OH ）；LCMS（RT）：2.80分（方法N）；MS（ES+）は m/z ：420.0（MH+）を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ （ DMSO-d_6 353K），（ppm）：12.36（s br, 1H）；8.30（m, 1H）；8.01（ddd, 1H）；7.22（d, 1H）；7.19（dd, 1H）；6.99（d, 1H）；4.23（m, 1H）；3.80（m, 1H）；3.39（dd, 1H）；3.27（ddd, 1H）；3.14（m, 1H）；2.20（m, 1H）；1.98-1.76（m, 2H）；1.66（m, 1H）。

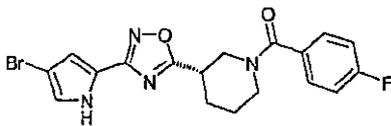
【0332】

実施例 45

{(S)-3-[3-(4-プロモ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-フェニル)-メタン

【0333】

【化74】



20

【0334】

45(A) (S)-3-[3-(4-プロモ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩

実施例43(A)、43(B)、43(C)、43(D)及び43(E)に記載の実験方法に従って、1-(4-プロモ-1H-ピロール-2-イル)-2,2,2-トリクロロ-エタノン（Belanger, Tetrahedron Lett.; 1979; 2505-2508に記載のようにして製造）から出発して化合物を製造した。

LCMS（RT）：2.93分（方法D）；MS（ES+）は m/z ：297.17（MH+）を与えた。

【0335】

45(B) {(S)-3-[3-(4-プロモ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-フェニル)-メタン

実施例45(A)に記載のようにして製造した(S)-3-[3-(4-プロモ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、アシル化剤として4-フルオロベンゾイルクロリドを用いて、実施例1(C)に記載の方法に従って化合物を製造した。最終化合物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液：石油エーテル/酢酸エチル 7:3）、次いでプレパラティブHPLCにより精製した。

40

収率：26%（白色固体）； $[\alpha]_{20}^D = +123.3$ （ $c = 0.73$, CH_3OH ）；LCMS（RT）：6.08分（方法R）；MS（ES+）は m/z ：419.1（MH+）を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ （ DMSO-d_6 353K），（ppm）：11.89（s br, 1H）；7.45（dd, 2H）；7.22（dd, 2H）；7.06（d, 1H）；6.75（d, 1H）；4.22（m, 1H）；3.75（m, 1H）；3.51（dd, 1H）；3.41-3.21（m, 2H）；2.24（m, 1H）；2.04-1.76（m, 2H）；1.63（m, 1H）。

【0336】

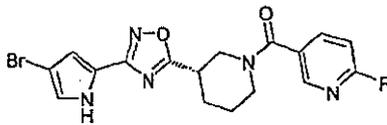
実施例 46

{(S)-3-[3-(4-プロモ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタン

【0337】

50

【化75】



【0338】

実施例45(A)に記載のようにして製造した(S)-3-[3-(4-ブロモ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、酸として6-フルオロニコチン酸を用いて、実施例28(C)に記載の実験方法に従って標題化合物を製造した。最終化合物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液：DCM/MeOH 99:1）、次いでプレパラティブHPLCにより精製した。

収率：30%（白色粘性固体）；LCMS（RT）：2.72分（方法N）；MS（ES+）はm/z：419.9（MH+）を得た。

¹H-NMR（DMSO-d₆ 353K），（ppm）：11.91（s br, 1H）；8.30（m, 1H）；8.01（dd, 1H）；7.21（dd, 1H）；7.06（dd, 1H）；6.75（dd, 1H）；4.23（m, 1H）；3.76（m, 1H）；3.55（dd, 1H）；3.45-3.27（m, 2H）；2.25（m, 1H）；2.05-1.76（m, 2H）；1.67（m, 1H）。

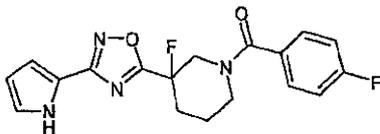
【0339】

実施例 47

(4-フルオロ-フェニル)-{3-フルオロ-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0340】

【化76】



【0341】

47(A) 1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル

ニコチン酸エチル（0.5 mL, 3.21 mmol）の乾燥DCM（10 mL）の冷溶液に、4-フルオロベンゾイルクロリド（380 μL, 3.21 mmol）及びトリエチルアミン（496 μL, 3.54 mmol）をゆっくりと加えた。室温で2時間攪拌後、溶媒を除き、残渣を水及び酢酸エチルで処理した。相を分離し、有機層を1N NaOH（2回）、1N HCl（2回）及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下に濃縮し、881 mgの油を得、更に精製することなく次のステップに使用した。

収率：98%（油）；LCMS（RT）：4.57分（方法D）；MS（ES+）はm/z：280.3（MH+）を与えた。

【0342】

47(B) 3-フルオロ-1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル

LHMDS（THFの1N溶液，3.5 mL，3.48 mmol）を1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル（881 mg，3.16 mmol）の乾燥THF（20 mL）の溶液にゆっくりと加え、窒素雰囲気下で-78 °Cで冷却した。この溶液を-78 °Cで1時間攪拌し、次いでN-フルオロ-ジベンゼンスルホンイミド（997 mg，3.16 mmol）の乾燥THF（10 mL）溶液をゆっくりと加えた。-78 °Cで3時間攪拌後、混合物を室温まで上昇させ、室温で攪拌した。1N

HClを0 でゆっくりと滴下した。溶媒を除き、残渣を1N HCl及び酢酸エチルで処理した。相を分離し、有機層を1N HCl (3回) 及び飽和食塩水で洗浄し、次いで有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮し、粗油を得た。この油は、更に精製することなく次のステップに使用した。

収率：定量的 (油); LCMS (RT): 4.59分 (方法D); MS (ES+)はm/z: 298.2 (MH+)を与えた。

【0343】

47(C) 3-フルオロ-1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピペリジン-3-カルボン酸

3-フルオロ-1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル (3.16 mmol) 及びNaOH (126 mg, 3.16 mmol) の水 (10 mL) 及びエタノール (10 mL) の溶液を3時間還流した。溶媒を除いた。残渣の水層を水で希釈し、DCMで2回洗浄し、次いで6 N HClで酸性化し、pHを1に調整した。水層をDCMで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮し、1.3gの黄色油を得た。

収率：定量的; LCMS (RT): 3.34分 (方法D); MS (ES+)はm/z: 270.26 (MH+)を与えた。

【0344】

47(D) (4-フルオロ-フェニル)-{3-フルオロ-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

3-フルオロ-1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (450 mg, 1.67 mmol)、実施例1(A)に記載のようにして製造したN-ヒドロキシ-1H-ピロール-2-カルボキシアミジン (209 mg, 1.67 mmol)、HOBt (225 mg, 1.67 mmol)、EDCI HCl (480 mg, 2.5 mmol) 及びトリエチルアミン (470 μ L, 3.34 mmol) のジオキサン (25 mL) 溶液をRTで2時間攪拌し、次いで3時間還流した。溶媒を除き、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: DCM/酸エチル 20:1) により精製し、135 mgの (4-フルオロ-フェニル)-{3-フルオロ-3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを得た。

収率：23% (白色固体); mp= 114.8~118 ; LCMS (RT): 2.82分 (方法N); MS (ES+)はm/z: 359.1 (MH+)を与えた。

1 H-NMR (DMSO- d_6 , 353K), (ppm): 11.60 (s br, 1H); 7.46 (dd, 2H); 7.25 (dd, 2H); 7.01 (ddd, 1H); 6.79 (ddd, 1H); 6.24 (ddd, 1H); 4.42 (m, 1H); 4.02-3.78 (m, 2H); 3.27 (m, 1H); 2.47-2.24 (m, 2H); 1.96-1.74 (m, 2H)。

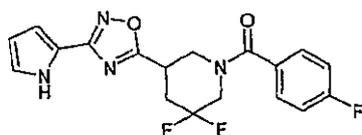
【0345】

実施例 48

{3,3-ジフルオロ-5-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-フェニル)-メタノン

【0346】

【化77】



【0347】

48(A) 5-ヒドロキシ-ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル

5-ヒドロキシ-ピペリジン-3-カルボン酸 (900 mg, 6.2 mmol) 及びH₂SO₄ (1.5 mL) の無水エタノール (80 mL) 溶液を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下に除き、粗5-ヒドロキシ-ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステルを更に精製することなく次のステップに使用した。

収率：100%；LCMS (RT)：0.63分 (方法D)；MS (ES+)はm/z：174.32 (MH+)を与えた。

【0348】

48(B) 1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-5-ヒドロキシ-ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル

5-ヒドロキシ-ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル (1.08 g, 6.2 mmol)、4-フルオロ安息香酸 (870 mg, 6.2 mmol)、HOAt (850 mg, 6.2 mmol)、EDCI HCL (1.78 g, 9.3 mmol) 及びトリエチルアミン (8.7 mL, 62 mmol) の乾燥DCM (70 mL) の混合物を、窒素雰囲気下に室温で3日間攪拌しながら維持した。有機層を2N HCl (1x40 mL)、5% Na₂CO₃(aq) (1x40 mL)、飽和食塩水 (1x40 mL) で洗浄し、次いでNa₂SO₄上で乾燥した。溶媒を減圧下に除き、1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-5-ヒドロキシ-ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステルを得、更に精製することなく次のステップに使用した。

10

収率：100%；LCMS (RT)：2.69分 (方法B)；MS (ES+)はm/z：296.24 (MH+)を与えた。

【0349】

48(C) 1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-5-オキソ-ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル

DMSO (120 µL, 1.65 mmol) の乾燥DCM (15 mL) の溶液を窒素雰囲気下、-78 で冷却した。オキサリルクロリド (140 µL, 1.5 mmol) を加え、混合物を-78 で15分間攪拌し、次いで1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-5-ヒドロキシ-ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル (300 mg, 1.02 mmol) を加えた。混合物を-78 で3時間攪拌し、次いでトリエチルアミン (425 µL, 3.05 mmol) を加えた。-78 での攪拌を30分間維持し、反応を室温まで上昇させた。DCM (30 mL) を加え、溶液を5%クエン酸溶液 (2x40 mL) で洗浄し、溶媒を減圧下に除き、粗1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-5-オキソ-ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステルを更に精製することなく次のステップに使用した。

20

収率：63%；LCMS (RT)：2.72分 (方法B)；MS (ES+)はm/z：294.24 (MH+)を与えた。

【0350】

48(D) 5,5-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル

1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-5-オキソ-ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル (189 mg, 0.64 mmol) の乾燥DCM (15 mL) の溶液を窒素雰囲気下に-78 で冷却した。DAST (700 µL, 5.2 mmol) を加え、反応を室温まで上昇させ、次いで攪拌を終夜維持した。DCM (30 mL) を加え、溶液を5% NaHCO₃(aq) (2x40 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、次いで溶媒を減圧下に除き、粗5,5-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステルを更に精製することなく次のステップに使用した。

30

収率：96%；LCMS (RT)：3.29分 (方法 B)；MS (ES+)はm/z：316.22 (MH+)を与えた。

【0351】

48(E) 5,5-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピペリジン-3-カルボン酸

5,5-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル (194 mg, 0.61 mmol) 及びNaOH (50 mg, 1.22 mmol) のジオキサン/H₂O 10/1 (33 mL) の溶液を室温で3時間攪拌し、溶媒を減圧下に除いた。粗残渣をH₂Oに溶解し、次いで5% HClを加えてpHを2に調整した。水層をAcOEt (3x10 mL) で抽出し、次いで併せた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、溶媒を減圧下で除いた。粗5,5-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピペリジン-3-カルボン酸を更に精製することなく次のステップに使用した。

40

収率：95%；LCMS (RT)：2.81分 (方法B)；MS (ES+)はm/z：288.18 (MH+)を与えた。

【0352】

48(F) {3,3-ジフルオロ-5-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-フェニル)-メタン

1H-ピロール-2-カルボニトリル (4.6 mL, 54.3 mmol) 及びヒドロキシルアミン (50%水溶液, 13.3 mL, 217.2 mmol) のエタノール (150 mL) の溶液を4時間還流し、次いで溶媒を減圧下で除き、N-ヒドロキシ-1H-ピロール-2-カルボキシアミジンを得た。5,5-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (167 mg, 0.58 mmol)、HOAT (80 mg, 0.58 mmol) 及びEDCI HCl (165 mg, 0.87 mmol) のジオキサン (60 mL) の混合

50

物を50 で2時間攪拌し、次いでN-ヒドロキシ-1H-ピロール-2-カルボキシアミジン (80 mg, 0.58 mmol) を加え、混合物を室温で3日間、次いで80 で終夜攪拌した。溶媒を減圧下で除き、粗生成物をAcOEt及びH₂Oの間で分配した。2層を分離し、有機層を5% Na₂CO₃(aq) (2x10 mL)、飽和食塩水 (1x10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。溶媒を減圧下に除き、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: ヘキサン/酢酸エチル 70:30) 及びプレパラティブHPLCで精製した。

収率: 14% (白色粉末); LCMS (RT): 2.9分 (方法N); MS (ES+)はm/z: 377.0 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆ 353K), (ppm): 11.48 (s br, 1H); 7.54 (dd, 2H); 7.28 (dd, 2H); 6.96 (ddd, 1H); 6.75 (ddd, 1H); 6.22 (ddd, 1H); 4.40 (m, 1H); 4.15 (m, 1H); 3.77-3.50 (m, 3H); 2.80-2.56 (m, 2H)。

10

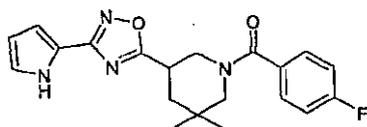
【0353】

実施例 49

{3,3-ジメチル-5-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-フェニル)-メタン

【0354】

【化78】



20

【0355】

49(A) 3,3-ジメチル-4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (500 mg, 4.2 mmol) の乾燥 THF (10 mL) 溶液を窒素雰囲気下、10 に冷却した。NaH (403 mg, 9.2 mmol) 及びCH₃I (664 μL, 10.5 mmol) を10 で30分間攪拌した。溶媒を減圧下で除き、粗生成物をジエチルエーテル及び飽和食塩水の間で分配した。2層を分離し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥した。溶媒を減圧下に除き、粗3,3-ジメチル-4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを更に精製することなく次のステップに使用した。

30

収率: 73%; ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.05 (s, 6H), 1.45 (s, 9H), 2.50 (t, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.75 (t, 2H)。

【0356】

49(B) 5,5-ジメチル-4-オキソ-ピペリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル

3,3-ジメチル-4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.8 g, 7.9 mmol) の乾燥THF (30 mL) の溶液を窒素雰囲気下で-78 で冷却した。LHMDS (THFの1M溶液, 9.5 mL, 9.5 mmol) を加え、攪拌を-78 で1時間維持し、次いでCNCO₂Me (752 μL, 9.5 mmol) をゆっくりと加えた。混合物を-78 で10分間攪拌し、H₂O (30 mL) を加えた。反応を室温まで上昇させた。THFを減圧下に除き、水相を酢酸エチル (3x30 mL) で抽出した。併せた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、次いで溶媒を減圧下に除き、粗5,5-ジメチル-4-オキソ-ピペリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステルを更に精製することなく次のステップに使用した。

40

収率: 100%; LCMS (RT): 6.39分 (方法D); MS (ES+)はm/z: 286.2 (MH+)を与えた。

【0357】

49(C) 1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル

5,5-ジメチル-4-オキソ-ピペリジン-1,3-ジカルボン酸-1-tert-ブチルエステル-3-メチ

50

ルエステル (200 mg, 0.70 mmol) のDCM (5 mL) 溶液を0 で冷却した。HCl (4Mジオキサン溶液, 1.5 mL, 6 mmol) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に除き、粗生成物をDCM (5 mL) に溶解した。トリエチルアミン (293 μ L, 2.1 mmol) 及び4-フルオロベンゾイルクロリド (99 μ L, 0.84 mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。有機層を1M HCl (2x5 mL)、NaHCO₃ (2x5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。溶媒を減圧下に除き、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: ヘキサン/酢酸エチル 10:1) により精製し、1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステルを得た。

収率: 21%; LCMS (RT): 5.28分 (方法D); MS (ES+)はm/z: 308.16 (MH+)を与えた。

【0358】

49(D) 1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-4-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル (80 mg, 0.26 mmol) のMeOH (1 mL) 溶液に、NaBH₄ (10 mg, 0.26 mmol) を加えた。混合物を室温で15分間攪拌し、次いでアセトン (5 mL) を加えた。溶媒を減圧下に除き、粗生成物を酢酸エチルに溶解し、1M HCl (2x5 mL) で洗浄した。粗1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-4-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステルを更に精製することなく次のステップに使用した。

収率: 100%; LCMS (RT): 3.73分 (方法D); MS (ES+)はm/z: 310.29 (MH+)を与えた。

【0359】

49(E) 1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-5,5ジメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-4-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル (280 mg, 0.91 mmol) のDCM (10 mL) の溶液を0 で冷却し、トリエチルアミン (380 μ L, 2.73 mmol) 及びMsCl (106 μ L, 1.37 mmol) を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで溶液をH₂O (2x10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を減圧下に除き、粗生成物をトルエン (5 mL) に溶解した。DBU (272 μ L, 1.82 mmol) を加え、混合物を80 で30分間加熱した。溶液をDCMで希釈し、1M HCl (2x15 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、溶媒を減圧下に除いた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: DCM/メタノール 100:1) で精製し、1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-5,5-ジメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸 メチルエステルを得た。

収率: 48%; LCMS (RT): 4.86分 (方法D) MS (ES+)はm/z: 292.24 (MH+)を与えた。

【0360】

49(F) 1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-5,5-ジメチル-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

10% Pd/C (20 mg) のEtOH (10 mL) 懸濁液に、1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-5,5-ジメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸 メチルエステル (125 mg, 0.43 mmol) を加えた。混合物を終夜水素化した (40 ps、室温)。混合物をセライトパッド上で濾過し、溶媒を減圧下に除き、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: ヘキサン/酢酸エチル 80:20) により精製して、1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-5,5-ジメチル-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステルを得た。

収率: 37%; LCMS (RT): 4.88分 (方法D); MS (ES+)はm/z: 294.25 (MH+)を与えた。

【0361】

49(G) リチウム 1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-5,5-ジメチル-ピペリジン-3-カルボキシレート

1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-5,5-ジメチル-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル (43 mg, 0.15 mmol) のTHF/MeOH 1:1 (5 mL) 溶液に、LiOH (4 mg, 0.15 mmol) 及びH₂O (100 μ L) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除き、粗リチウム 1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-5,5-ジメチル-ピペリジン-3-カルボキシレートを更に精

10

20

30

40

50

製することなく次のステップに使用した。

収率：100%；LCMS (RT)：4.02分 (方法D)；MS (ES+)はm/z：280.26 (MH+)を与えた。

【0362】

49(H) {3,3-ジメチル-5-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-フェニル)-メタノン

リチウム 1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-5,5-ジメチル-ピペリジン-3-カルボキシレート (42 mg, 0.15 mmol)、HOAT (20 mg, 0.15 mmol) 及びEDCI HCl (43 mg, 0.23 mmol) のジオキサン (2 mL) 混合物を室温で10分間攪拌した。N-ヒドロキシ-1H-ピロール-2-カルボキシアミジン (19 mg, 0.15 mmol, 実施例1(A)に記載のようにして製造) 及びトリエチルアミン (41 μ L, 0.30 mmol) を加えた。混合物を室温で3日間、次いで80 で4時間攪拌した。溶媒を減圧下に除き、粗生成物をDCMに溶解し、5% Na₂CO₃(aq) (2x5 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、溶媒を減圧下に除き、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル；溶出液：DCM/メタノール 98:2) により精製した。

10

収率：60% (白色固体)；LCMS (RT)：3.09分 (方法N)；MS (ES+)はm/z：369.2 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆ 353K), (ppm)：11.42 (s br, 1H)；7.50 (dd, 2H)；7.25 (dd, 2H)；6.96 (dd, 1H)；6.73 (dd, 1H)；6.21 (dd, 1H)；4.47 (m, 1H)；3.71 (m, 1H)；3.46 (m, 1H)；3.21-3.04 (m, 2H)；2.00 (m, 1H)；1.74 (dd, 1H)；0.99 (s, 3H)；0.96 (s, 3H)。

20

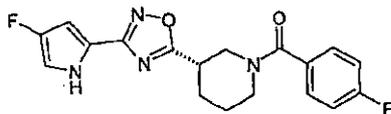
【0363】

実施例 50

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0364】

【化79】



30

【0365】

50(A) (S)-4-オキソ-N-Boc-ピロリジン-2-カルボン酸 メチルエステル

DMSO (1.38 mL, 19.5 mmol) の乾燥DCM (30 mL) 溶液を-78 で冷却し、オキサリルクロリド (1.65 mL, 18 mmol) を加えた。-78 で15分間攪拌した後、N-Boc-trans-4-ヒドロキシピロリンメチルエステル (3.07g, 12.5 mmol) を加え、得られた溶液をN₂下-50 で4時間攪拌した。トリエチルアミン (5 mL, 36 mmol) を加え、当該溶液を室温までゆっくりと上昇させ、終夜攪拌した。この溶液を約50 mLのDCMにより希釈し、10%クエン酸水溶液で2回洗浄し、次いで水及び飽和食塩水で洗浄した。この溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を除き、生成物を黄白色油として得た。

40

収率：100%；LCMS (RT)：3.53分 (方法 A)；MS (ES+)はm/z：244 (MH+)を与えた。

【0366】

50(B) (S)-4,4-ジフルオロ-N-Boc-ピロリジン-2-カルボン酸 メチルエステル

(S)-4-オキソ-N-Boc-ピロリジン-2-カルボン酸 メチルエステル (1 g, 4.1 mmol) の乾燥DCM (10 mL) 溶液をN₂下で-78 に冷却し、次いでジエチルアミノサルファートリフルオリド (1.95 mL, 16 mmol) を加えた。混合物を-78 で10分間攪拌し、室温まで上昇させ、N₂下で2時間攪拌した。氷を加え、溶液を5% NaHCO₃(aq) で塩基性にし、DCMで3回抽出した。併せた有機抽出物を5% NaHCO₃(aq) 溶液、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を除き、所望の生成物を黄色油として得た。

50

収率：99%；LCMS (RT)：5.03分 (方法D)；MS (ES+)はm/z：266 (MH+)を与えた。

【0367】

50(C) (S)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-カルボン酸 メチルエステル トリフルオロ酢酸 (S)-4,4-ジフルオロ-N-Boc-ピロリジン-2-カルボン酸 メチルエステル (1.08 g, 4.07 mmol) をTFA (5 mL) に溶解し、N₂下で30分間攪拌した。溶媒を減圧下で除き、MeOHに溶解した残渣をSCXイオン交換カラム上に充填し、MeOH及びDCMで洗浄し、5% NH₃のMeOHで希釈した。溶媒を除き、生成物を茶白色油として得た。

収率：77%；LCMS (RT)：0.63分 (方法A)；MS (ES+)はm/z：166 (MH+)を与えた。

【0368】

50(D) (S)-4,4-ジフルオロ-N-トシル-ピロリジン-2-カルボン酸 メチルエステル トシルクロリド (667 mg, 3.5 mmol) 及びトリエチルアミン (550 μL, 4 mmol) を、S)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-カルボン酸 メチルエステル トリフルオロ酢酸 (520 mg, 3.15 mmol) のDCM溶液に加え、得られた混合物を2日間攪拌した。この溶液を10%クエン酸水溶液で2回洗浄し、次いで5% NaHCO₃溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、溶媒を除いた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント：ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 70:30) で精製し、無色油として生成物を得た。これは放置すると固化した。

収率：76%；LCMS (RT)：5.2分 (方法D)；MS (ES+)はm/z：320 (MH+)を与えた。

【0369】

50(E) 4-フルオロ-1H-ピロール-2-カルボン酸 メチルエステル ナトリウム (830 mg, 35 mmol) をN₂下に乾燥MeOH (10 mL) に溶解し、(S)-4,4-ジフルオロ-N-トシル-ピロリジン-2-カルボン酸 メチルエステル (765 mg, 2.4 mmol) の乾燥MeOH (10 mL) 溶液に加えた。この溶液をN₂下に2時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除いた。10%クエン酸水溶液 (30 mL) を加え、この溶液をEtOAcで3回抽出した。併せた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を除いた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント：ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 75:25まで) により精製し、生成物を白色固体として得た。

収率：77%；LCMS (RT)：3.7分 (方法D)；MS (ES+)はm/z：112 [M-OMe]⁺を与えた。

【0370】

50(F) 4-フルオロ-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-フルオロ-1H-ピロール-2-カルボン酸 メチルエステル (264 mg, 1.85 mmol) 及びNaOH (75 mg, 1.9 mmol) を1:1 ジオキサン/水 (10 mL) に溶解し、終夜攪拌した。溶媒を除き、10%クエン酸水溶液 (20 mL) を加え、溶液をEtOAcで3回抽出した。併せた有機抽出物を飽和食塩で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を除き、生成物を白色固体として得た。

収率：97% LCMS (RT)：2.7分 (方法D)；MS (ES+)はm/z：130 (MH+)を与えた。

【0371】

50(G) 4-フルオロ-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド カルボニルジイミダゾール (340 mg, 2.1 mmol) を4-フルオロ-1H-ピロール-2-カルボン酸 (230 mg, 1.78 mmol) のMeCN (10 mL) の溶液に加え、90分間攪拌した。濃NH₄OH溶液 (2 mL) を加え、得られた混合物を30分間還流した。溶媒を除き、10%クエン酸水溶液 (10 mL) を加え、当該溶液をEtOAcで3回抽出した。有機抽出物を併せ、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を除き、生成物を白色固体として得た。

収率：100% LCMS (RT)：2.1分 (方法G)；MS (ES+)はm/z：129 (MH+)を与えた。

【0372】

50(H) 4-フルオロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル 4-フルオロ-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド (210 mg, 1.7 mmol) のオキシ塩化リン (5 mL) 溶液を100 で5分間加熱し、冷却し、氷を加え、濃NH₄OH溶液で塩基性にし、次いでEtOAcで3回抽出した。有機抽出物を併せ、乾燥し、溶媒を除き、生成物を茶白色油として得た。

10

20

30

40

50

収率：90% LCMS (RT)：3.5分 (方法G)；MS (ES+)はm/z：111 (MH+)を与えた。

【0373】

50(I) 4-フルオロ-N-ヒドロキシ-1H-ピロール-2-カルボキシアミジン

50% ヒドロキシルアミン水溶液 (1.2 mL, 20 mmol) を、4-フルオロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (176 mg, 1.6 mmol) のエタノール (3 mL) 溶液に加え、1時間還流下で加熱した。溶媒を減圧下に除き、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント：ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 0:100まで) により精製し、生成物を白色固体として得た。

収率：95% LCMS (RT)：1.4分 (方法G)；MS (ES+)はm/z：144 (MH+)を与えた。

【0374】

50(J) (S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

(S)-N-Boc-ニペコチン酸 (229 mg, 1 mmol)、HOAT (163 mg, 1.2 mmol)、EDCI HCl (230 mg, 1.2 mmol) の乾燥DCM (10 mL) の混合物をN₂下で10分間攪拌し、4-フルオロ-N-ヒドロキシ-1H-ピロール-2-カルボキシアミジン (131 mg, 0.92 mmol) を加え、溶液を終夜攪拌した。溶液を水、10%クエン酸水溶液及び5% NaHCO₃溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を除き、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント：ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 80:20) により精製した残渣を得た。このようにして得た固体をアセトニトリル (2 mL) に溶解し、マイクロ波反応器中で90分間、75 °Cで密封管中で加熱した。溶媒を除き、粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント：ヘキサン/酢酸エチル 100:0 からヘキサン/酢酸エチル 80:20まで) により精製し、生成物を白色固体として得た。

収率：64%；LCMS (RT)：5.8分 (方法D)；MS (ES+)はm/z：337 (MH+)を与えた。

【0375】

50(K) (S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩

(S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (200 mg, 0.59 mmol) をDCM (5 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を加えた。溶液を30分間乾燥し、次いで溶媒を除き、高減圧下で乾燥した。

収率：100%；LCMS (RT)：2.6分 (方法D)；MS (ES+)はm/z：237 (MH+)を与えた。

【0376】

50(L) (4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩 (104 mg, 0.3 mmol) をDCM (5 mL) に溶解し、4-フルオロ-ベンゾイルクロリド (49 μL, 0.4 mmol) を加え、次いでトリエチルアミン (125 μL, 0.9 mmol) を加えた。この溶液を1時間攪拌し、0.1 M HCl溶液、0.1 M NaOHで洗浄し、溶媒を除いた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント：ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 30:70) により精製し、生成物を白色固体として得た。

収率：68%；[α]_D²⁰ = +116.6 (c = 0.5, MeOH)；mp = 146.5 ~ 147.2 °C；LCMS (RT)：2.84分 (方法N)；MS (ES+)はm/z：359.1 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 353K), (ppm)：11.38 (s br, 1H)；7.46 (dd, 2H)；7.42 (dd, 2H)；6.83 (m, 1H)；6.53 (m, 1H)；4.22 (dd, 1H)；3.76 (dt, 1H)；3.50 (dd, 1H)；3.40 - 3.21 (m, 2H)；2.24 (m, 1H)；2.03-1.76 (m, 2H)；1.64 (m, 1H)。

【0377】

実施例 51

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オ

10

20

30

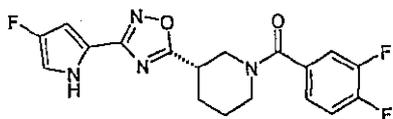
40

50

キサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0378】

【化80】



10

【0379】

(S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩 (104 mg, 0.3 mmol) (実施例50(K)に記載のようにして製造) をDCM (5 mL) に溶解し、3,4-ジフルオロベンゾイルクロリド (50 μ L, 0.4 mmol) を加え、次いでトリエチルアミン (125 μ L, 0.9 mmol) を加えた。この溶液を1時間攪拌し、0.1 M HCl溶液、0.1 M NaOHで洗浄し、溶媒を除いた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント: ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 30:70まで) で精製し、生成物を白色固体として得た。

収率: 63%; $[\alpha]_{20}^D = +111.2$ (c = 0.5, MeOH); mp = 147.5 ~ 148.2 ; LCMS (RT): 2.91分 (方法N); MS (ES+)はm/z: 377.0 (MH+)を与えた。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 353K), (ppm): 11.39 (s br, 1H); 7.50-7.39 (m, 2H); 7.25 (m, 1H); 6.84 (m, 1H); 6.53 (m, 1H); 4.20 (dd, 1H); 3.74 (dt, 1H); 3.51 (dd, 1H); 3.42- 3.23 (m, 2H); 2.23 (m, 1H); 2.02-1.75 (m, 2H); 1.65 (m, 1H)。

【0380】

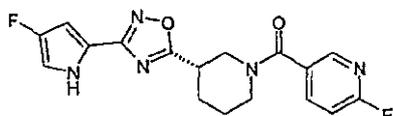
実施例 52

[0915] (6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0381】

【化81】

30



【0382】

52(A) (S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩

40

(S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (120 mg, 0.36 mmol) (実施例50(J)に記載のようにして製造) をDCM (1 mL) に溶解し、4M HClのジオキサン (2 mL) を加えた。この溶液を室温で30分間攪拌し、溶媒を除き、高減圧下で乾燥した。

収率: 100%; LCMS (RT): 2.6分 (方法D); MS (ES+)はm/z: 237 (MH+)を与えた。

【0383】

52(B) (6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

6-フルオロニコチン酸 (56 mg, 0.4 mmol)、HOAT (68 mg, 0.5 mmol)、EDCI HCl (96 mg, 0.5 mmol) の乾燥DCM (10 mL) の混合物を室温で10分間、 N_2 下で攪拌し、次いで(S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン

50

塩酸塩 (98 mg, 0.36 mmol) 及びトリエチルアミン (83 μ L, 0.6 mmol) を加え、溶液を室温で1時間攪拌した。この溶液を水及び0.2M NaOH溶液で洗浄し、乾燥し、溶媒を除き、残渣を得、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル カートリッジグラディエント: ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 30:70まで) により精製し、無色粘性物質として生成物を得た。

収率: 77%; $[\alpha]_{20}^D = +72$ ($c = 0.3$, MeOH); LCMS (RT): 3.27分 (方法P); MS (ES+) は m/z : 360.1 (MH+)を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 353K), (ppm): 11.45 (s br, 1H); 8.31 (m, 1H); 8.02 (ddd, 1H); 7.22 (dd, 1H); 6.85 (dd, 1H); 6.54 (d, 1H); 4.23 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.55 (dd, 1H); 3.46-3.26 (m, 2H); 2.23 (m, 1H); 2.04-1.75 (m, 2H); 1.67 (m, 1H)。

10

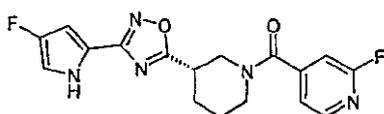
【0384】

実施例 53

(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0385】

【化82】



20

【0386】

2-フルオロイソニコチン酸 (42 mg, 0.3 mmol)、HOAT (41 mg, 0.3 mmol)、EDCI HCl (58 mg, 0.3 mmol) の乾燥DCM (10 mL) の混合物を室温で、 N_2 下で10分間攪拌し、次いで(S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩 (63 mg, 0.23 mmol) (実施例52(A)に記載のようにして製造した) 及びトリエチルアミン (83 μ L, 0.6 mmol) を加え、溶液を室温で終夜攪拌した。この溶液を水及び0.2M NaOH溶液で洗浄し、乾燥し、溶媒を除き、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント: ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 0:100まで) により残渣を得、無色粘性物質として生成物を得た。

30

収率: 73%; $[\alpha]_{20}^D = +110$ ($c = 0.7$, MeOH); LCMS (RT): 2.50分 (方法N); MS (ES+) は m/z : 360.3 (MH+)を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 353K), (ppm): 11.44 (s br, 1H); 8.32 (d, 1H); 7.33 (ddd, 1H); 7.15 (m, 1H); 6.86 (dd, 1H); 6.54 (d, 1H); 4.18 (m, 1H); 3.71 (m, 1H); 3.53 (dd, 1H); 3.45-3.22 (m, 2H); 2.22 (m, 1H); 2.04-1.75 (m, 2H); 1.67 (m, 1H)。

【0387】

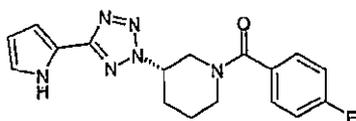
実施例 54

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-テトラゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

40

【0388】

【化83】



50

【 0 3 8 9 】

54(A) (4-フルオロ-フェニル)-((R)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-メタノン

(R)-3-ヒドロキシピペリジン塩酸塩 (0.2 g, 1.45 mmol)、4-フルオロ安息香酸 (0.204 g, 1.45 mmol)、EDCI HCl (0.42 g, 2.18 mmol)、HOBt (0.196 g, 1.45 mmol)、トリエチルアミン (320 μ L, 4.36 mmol) のジクロロメタン (10 mL) の混合物を、室温で終夜窒素雰囲気下で攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、0.1N HCl (2回)、0.1N NaOH (2回) 及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮し、黄白色油 (275 mg) を得、更に精製することなく次のステップに使用した。

収率: 85%; $[\alpha]_{20}^D = -8.7$ ($c = 0.615$, CHCl_3); LCMS (RT): 3.1分 (方法D); MS (ES+) は m/z : 224.0 (MH+) を与えた。 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); (ppm): 7.43 (dd, 2H); 7.08 (dd, 2H); 4.00-3.14 (m br, 5H); 2.27 (s br, 1H); 1.98-1.76 (m, 2H); 1.74-1.55 (m, 2H)。

【 0 3 9 0 】

54(B) 5-(1H-ピロール-2-イル)-2H-テトラゾール

2-シアノピロール (300 μ L, 3.55 mmol)、アジ化ナトリウム (275 mg, 4.25 mmol) 及び塩化アンモニウム (134 mg, 4.25 mmol) をDMF (1 mL) に溶解し、マイクロ波反応器中で密封管中で、120 $^\circ\text{C}$ で20分間、次いで160 $^\circ\text{C}$ で25分間、次いで180 $^\circ\text{C}$ で5分間加熱した。冷却後、反応中に生じた管の圧力を抜き、水を加えた。この溶液をEtOAcで洗浄し、1M HCl でpHを約3に酸性化し、DCMで3回抽出した。併せた有機抽出物を乾燥し、溶媒を除き、白色固体として生成物を得た。 20

収率: 57%; LCMS (RT): 1.8分 (方法D); MS (ES+) は m/z : 136 (MH+) を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$); (ppm): 11.92 (s br, 1H); 7.01 (d, 1H); 6.79 (d, 1H); 6.24 (dd, 1H)。

【 0 3 9 1 】

54(C) (4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(1H-ピロール-2-イル)-テトラゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

ジソプロピルアザジカルボキシレート (DIAD, 141 μ L, 0.72 mmol) を、5-(1H-ピロール-2-イル)-2H-テトラゾール (95 mg, 0.7 mmol)、(4-フルオロ-フェニル)-((R)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-メタノン (100 mg, 0.36 mmol) 及び固相に結合したトリフェニルホスフィン (PS- PPh_3 , ex Argonaut Technologies, 2.4 mmol/g, 420 mg, 1 mmol) を充填) のジクロロメタン (4 mL) の混合物に、0 $^\circ\text{C}$ で攪拌しながら滴下した。混合物を100 $^\circ\text{C}$ で30分間、マイクロ波反応器中で密封管中で加熱した。残渣を濾去し、DCM及びMeOHで洗浄した。併せた溶液を減圧下に濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント: DCM/MeOH 100:0からDCM/MeOH 98:2まで) により精製した。このようにして回収された粗原料をトルエンに溶解し、シリカゲルカートリッジ (Isolute Flash II 2 g, ヘキサン, 次いでヘキサン/ジエチルエーテル 75:25, 次いでヘキサン/ジエチルエーテル, 次いでDCM/MeOH 98:2で溶出) を通過させた。標題化合物を無色粘性物質として純粋に得た。 30

収率: 30%; LCMS (RT): 6.28分 (方法Q); MS (ES+) は m/z : 341.2 (MH+) を与えた。 40

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 368K), (ppm): 11.31 (s br, 1H); 7.45 (dd, 2H); 7.19 (dd, 2H); 6.93 (m, 1H); 6.70 (m, 1H); 6.21 (m, 1H); 4.99 (dddd, 1H); 4.31 (dd, 1H); 3.77 (dd, 1H); 3.71 (m, 1H); 3.42 (ddd, 1H); 2.47-2.23 (m, 2H); 2.03-1.90 (m, 1H); 1.73 (m, 1H)。

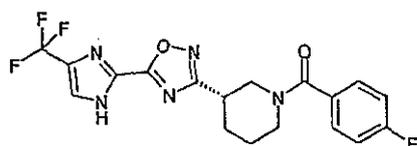
【 0 3 9 2 】

実施例 55

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【 0 3 9 3 】

【化 8 4】



【 0 3 9 4 】

55(A) 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 エチルエステル 10

3,3-ジブromo-1,1,1-トリフルオロプロパノン (1g, 3.7 mmol) を酢酸ナトリウム三水合物 (1g, 7.4 mmol) の水 (5 mL) 溶液に加え、混合物を30分間還流した。冷却後、グルオキシル酸エチル (590 μ L, 3 mmol) 及び濃アンモニア溶液 (500 μ L) のMeOH (2 mL) 溶液を室温で24時間攪拌した。pHを約8に調整し、この溶液をEtOAcで3回抽出した。併せた有機抽出物を乾燥し、溶媒を除き、生成物を白色固体として得た。

収率: 69%; LCMS (RT): 3.31分 (方法A); MS (ES+)はm/z: 209 (MH+)を与えた。

【 0 3 9 5 】

55(B) 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸ナトリウム塩

4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 エチルエステル (245 mg, 1.18 mmol) を5M NaOH溶液 (235 μ L, 1.18 mmol) に溶解し、70 $^{\circ}$ Cで12時間加熱した。トルエンを用いる共沸蒸留により溶媒を除き、生成物を白色固体として得た。 20

収率: 100%; LCMS (RT): 2.32分 (方法D); MS (ES+)はm/z: 181 (MH+)を与えた。

【 0 3 9 6 】

55(C) (S)-3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (417 mg, 2.06 mmol) 及び(S)-3-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (500 mg, 2.06 mmol) (実施例10(C)に記載のようにして製造)をジオキサン (5 mL) に溶解した。HOAt (561 mg, 4.12 mmol) を攪拌しながら加え、次いでEDCI HCl (593 mg, 3.1 mmol)を加えた。この溶液を70 $^{\circ}$ Cで9時間加熱し、冷却し、水を加え、この溶液をEtOAcで3回抽出した。併せた有機抽出物を乾燥し、溶媒を除いた。このようにして得られた固体をアセトニトリル (2 mL) に溶解し、マイクロ波反応器中で80 $^{\circ}$ Cで1時間、密封管中で加熱した。溶媒を除き、残渣をEtOAcに溶解し、5%クエン酸溶液、1M NaOH及び飽和食塩水で2回洗浄し、溶媒を除いた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage シリカゲル, EtOAc/ヘキサン 10:90で溶出) により精製し、所望の生成物を得た。 30

収率: 10%; LCMS (RT): 4.18分 (方法A); MS (ES+)はm/z: 389 (MH+)を与えた。

【 0 3 9 7 】

55(D) (S)-3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩

(S)-3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (83 mg, 0.214 mmol) を2:1のDCM/ MeOH (3 mL) 混合物に溶解し、4M HClジオキサン (1 mL) を0 $^{\circ}$ Cで加えた。この溶液をN₂下、室温で2時間攪拌し、次いで溶媒を除き、生成物を白色固体として得た。 40

収率: 100%; LCMS (RT): 2.80分 (方法A); MS (ES+)はm/z: 289 (MH+)を与えた。

【 0 3 9 8 】

55(E) (4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタン

(S)-3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩 (70 mg, 0.214 mmol) を0 $^{\circ}$ Cで乾燥DCM (7 mL) に懸濁し、トリエチルアミン (63 μ L, 0.45 mmol) を加え、次いで4-フルオロベンゾイルクロリド (2 50

5 μ L, 0.214 mmol)を加えた。混合物を N_2 下に室温で3時間攪拌し、水、5%クエン酸溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、溶媒を除いた。残渣をプレパラティブHPLCにより精製し、標題化合物を得た。

収率: 13%; LCMS (RT): 2.76分 (方法N); MS (ES+)は m/z : 410.1 (MH+)を与えた。

1H -NMR (DMSO- d_6 , 353K), (ppm): 7.97 (m, 1H); 7.47 (dd, 2H); 7.21 (dd, 2H); 4.28 (m, 1H); 3.83 (m, 1H); 3.38 (dd, 1H); 3.29-3.12 (m, 2H); 2.24 (m, 1H); 2.00-1.76 (m, 2H); 1.65 (m, 1H)。

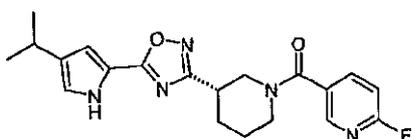
【0399】

実施例 56

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[5-(4-イソプロピル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタン 10

【0400】

【化85】



20

【0401】

56(A) 3-メチル-2-メチレン-ブチルアルデヒド

Tetrahedron, 1996, 1231-1234に記載のようにして化合物を製造した。

収率: 37%; 1H -NMR (CDCl₃): 9.54 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.94 (s, 1H), 2.81 (m, 1H), 1.09 (d, 1H)。

【0402】

56(B) (トルエン-4-スルホニルアミノ)-酢酸 メチルエステル

(トルエン-4-スルホニルアミノ)-酢酸 (2 g, 8.72 mmol) のメタノール (60 mL) 溶液に、濃 H_2SO_4 (1.5 mL)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除いた。粗生成物をDCM (20 mL)に溶解し、有機相を H_2O (1x20 mL)、5% Na_2CO_3 (aq) (1x20 mL)及び飽和食塩水 (1x20 mL)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、溶媒を減圧下に除いた。粗(トルエン-4-スルホニルアミノ)-酢酸 メチルエステルを更に生成することなく次のステップに使用した。 30

収率: 98%; LCMS (RT): 3.47分 (方法A); MS (ES+)は m/z : 244.03 (MH+)を与えた。

【0403】

56(C) 3-ヒドロキシ-4-イソプロピル-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 メチルエステル

3-メチル-2-メチレン-ブチルアルデヒド (850 mg, 8.72 mmol) 及び (トルエン-4-スルホニルアミノ)-酢酸 メチルエステル (2.09 g, 8.59 mmol) のTHF (60 mL)の溶液に、DBU (2.90 mL, 19.18 mmol)を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除き、粗生成物をジエチルエーテル (50 mL)に溶かした。有機層を1N HCl (1x50 mL)、5% $NaHCO_3$ (aq) (1x50 mL)及び H_2O (1x50 mL)で洗浄し、溶媒を減圧下に除いた。粗生成物3-ヒドロキシ-4-イソプロピル-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 メチルエステルを更に精製することなく次のステップに使用した。 40

収率: 99%; LCMS (RT): 3.94分 (方法A); MS (ES+)は m/z : 341.00 (MH+)を与えた。

【0404】

56(D) 4-イソプロピル-1-(トルエン-4-スルホニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボン酸 メチルエステル

3-ヒドロキシ-4-イソプロピル-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 メチルエステル (2.89 g, 8.46 mmol) のピリジン (30 mL)溶液を0 で冷却した。POCl₃ 50

(2 mL) を5分かけて滴下し、混合物を室温で3日間攪拌した。混合物を氷に注ぎ、ジエチルエーテルで希釈した。2層を分離し、有機相をHCl 5% (2x20 mL)、5% NaHCO₃(aq) (2x20 mL) 及び飽和食塩水 (1x20 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、次いで溶媒を減圧下に除いて、粗4-イソプロピル-1-(トルエン-4-スルホニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボン酸 メチルエステルを得、更に精製することなく次のステップに使用した。

収率: 68%; LCMS (RT): 4.35分 (方法A); MS (ES+)はm/z: 324.03 (MH+)を与えた。

【0405】

56(E) 4-イソプロピル-1H-ピロール-2-カルボン酸 メチルエステル

4-イソプロピル-1-(トルエン-4-スルホニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボン酸 (1.86 g, 5.75 mmol) のトルエン (100 mL) 溶液に、DBU (1.72 mL, 11.50 mmol) を加えた。混合物を4時間還流し、次いで室温まで冷却し、ジエチルエーテルで希釈した。有機層を10% HCl (2x100 mL)、5% NaHCO₃(aq) (2x100 mL) 及び飽和食塩水 (1x100 mL) で洗浄し、次いでNa₂SO₄上で乾燥し、溶媒を減圧下に除き、粗4-イソプロピル-1H-ピロール-2-カルボン酸 メチルエステルを得、更に精製することなく次のステップに使用した。

収率: 65%; LCMS (RT): 3.94分 (方法A); MS (ES+)はm/z: 168.05 (MH+)を与えた。

【0406】

56(F) 4-イソプロピル-1H-ピロール-2-カルボン酸

4-イソプロピル-1H-ピロール-2-カルボン酸 メチルエステル (530 mg, 3.17 mmol) 及びNaOH (400 mg, 9.51 mmol) のジオキサン/H₂O 10/1 (110 mL) 混合物を4時間還流し、次いで室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下に除いた。粗残渣をH₂Oに溶解し、5% HClを加えてpHを2に調整した。水相をAcOEt (3x30 mL) で抽出し、次いで併せた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、溶媒を減圧下に除いた。4-イソプロピル-1H-ピロール-2-カルボン酸を更に精製することなく次のステップに使用した。

収率: 97%; LCMS (RT): 1.16分 (方法H); MS (ES+)はm/z: 154.14 (MH+)を与えた。

【0407】

56(G) (S)-3-[5-(4-イソプロピル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-イソプロピル-1H-ピロール-2-カルボン酸 (200 mg, 1.31 mmol)、HOAT (180 mg, 1.31 mmol)、EDCI HCl (380 mg, 1.96 mmol) のジオキサン (30 mL) の混合物を50 で5時間攪拌し、次いで(S)-3-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (320 mg, 1.31 mmol, 実施例10(C)に記載のようにして製造) を加えた。混合物を80 で終夜攪拌し、次いで室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧下に除き、粗生成物を酢酸エチルに溶解し、有機層を5% Na₂CO₃(aq) (2x30 mL) 及び飽和食塩水 (1x30 mL) で洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、溶媒を減圧下に除いた。粗生成物をCH₃CNに溶解し、トリエチルアミン (182 µL, 1.3 mmol) を加え、混合物をマイクロ波オーブン中で密封管中で130 で5時間加熱した。溶媒を除き、粗生成物をシリカゲルカートリッジ (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル 80:20) により精製し、(S)-3-[5-(4-イソプロピル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た。

収率: 100%; LCMS (RT): 4.72分 (方法A); MS (ES+)はm/z: 261.14 (MH+)を与えた。

【0408】

56(H) (6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[5-(4-イソプロピル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

(S)-3-[5-(4-イソプロピル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (500 mg, 1.31 mmol) のDCM (60 mL) 溶液を0 に冷却し、次いでHCl (4Mジオキサン, 2 mL, 8 mmol) を加えた。混合物を室温で15時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除いた。粗生成物をDCM (50 mL) に溶解し、6-フルオロ-ニコチン酸 (185 mg, 1.31 mmol)、HOAT (180 mg, 1.31 mmol)、EDCI HCl (380 mg, 1.96 mmol) 及びトリエチルアミン (580 µL, 3.93 mmol) を加えた。混合物を室温

10

20

30

40

50

で3日間攪拌し、溶媒を減圧下に除いた。粗生成物を酢酸エチルに溶解し、有機層を 5% Na_2CO_3 (aq) (2x20 mL) 及び飽和食塩水 (1x20 mL) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、溶媒を減圧下に除いた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: ヘキサン/酢酸エチル 50:50) で精製して、(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[5-(4-イソプロピル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを得た。

収率: 26% (茶色油); $[\alpha]_{20}^D = +90.8$ ($c = 0.93$, CH_3OH); LCMS (RT): 4.23分 (方法N); MS (ES+)は m/z : 384.1 (MH+)を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 353K), (ppm): 11.71 (s br, 1H); 8.30 (m, 1H); 8.02 (ddd, 1H); 7.20 (dd, 1H); 6.92 (in, 1H); 6.84 (m, 1H); 4.23 (m, 1H); 3.81 (m, 1H); 3.38 (dd, 1H); 3.27 (ddd, 1H); 3.16-3.06 (m, 1H); 2.84 (sept, 1H); 2.19 (m, 1H); 1.97-1.75 (m, 2H); 1.66 (m, 1H); 1.21 (d, 6H)。

10

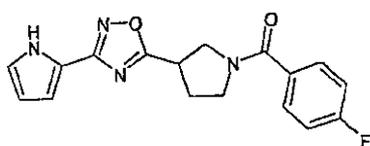
【0409】

実施例 57

(4-フルオロ-フェニル)-{3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピロリジン-1-イル}-メタノン

【0410】

【化86】



20

【0411】

57(A) 3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピロリジン-カルボン酸 tert-ブチルエステル

1H-ピロール-2-カルボニトリル (0.110 mL, 1.3 mmol) のEtOH (2 mL)、ヒドロキシルアミン (50重量%水溶液, 0.318 mL, 5.2 mmol) を室温で加え、この溶液を2時間還流した。溶媒を減圧下に除き、N-ヒドロキシ-1H-ピロール-2-カルボキシアミジンを得、更に精製することなく直ちに使用した。

30

【0412】

N-ヒドロキシ-1H-ピロール-2-カルボキシアミジン (290 mg, 2.32 mmol)、Boc-1-ピロリジン-3-カルボン酸 (0.5 g, 2.32 mmol)、EDCI HCl (0.668 g, 3.48 mmol) 及びHOBT (0.358 g, 2.32 mmol) 及びトリエチルアミン (977 μL , 6.96 mmol) のジオキサン (40 mL) の混合物を窒素雰囲気下に還流しながら9時間攪拌した。溶媒を減圧下に濃縮した。残渣を水 (20 mL) 及び酢酸エチル (20 mL) で希釈し、相を分離し、有機層を水 (20 mL x 2回) 及び1N NaOH (20 mL x 2回)、次いで5%クエン酸溶液で順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下に濃縮した。647 mgの3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た。

40

収率: 92%; LCMS (RT): 7.8分 (方法F); MS (ES+)は m/z : 305.3 (MH+)を与えた。

【0413】

57(B) 5-ピロリジン-3-イル-3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール塩酸塩 3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.64 g, 2.10 mmol) をDCM (8 mL) 及びMeOH (0.5 mL) に溶解し、8 mLの4N HCl (ジオキサン溶液) を0 で滴下した。得られた混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下に除き、497 mg (収率: 98%) の5-ピロリジン-3-イル-3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール塩酸塩を白色固体として得た。

50

収率：98%；LCMS (RT)：2.33分 (方法F)；MS (ES+)はm/z：205.3 (MH+)を与えた。

【0414】

57(C) (4-フルオロ-フェニル)-{3-[3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピロリジン-1-イル}-メタノン

5-ピロリジン-3-イル-3-(1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール塩酸塩 (500 mg, 2.08 mmol) の乾燥ジクロロメタン (20 mL) の懸濁液に、トリエチルアミン (0.614 mL, 4.37 mmol) 及び4-フルオロベンゾイルクロリド (0.246 mL, 2.08 mmol) を0 で滴下した。反応混合物を室温まで上昇させ、窒素雰囲気下で室温で終夜撹拌した。次いでこの溶液を1N NaOH (10 mL) で処理し、相を分離した。有機層を水 (5 mL) 及び飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下に濃縮した。粗生成物をラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液グラディエント：石油エーテル/酢酸エチル 6:4から石油エーテル/酢酸エチル 1:1まで) で精製し、213 mgの標題化合物を得た。

10

収率：33% (ベージュ色粘性固体)；LCMS (RT)：5.56分 (方法R)；MS (ES+)は m/z：327.2 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 353K), (ppm)：11.46 (s br, 1H)；7.60 (dd, 2H)；7.23 (dd, 2H)；6.97 (m, 1H)；6.75 (m, 1H)；6.22 (dd, 1H)；4.01-3.79 (m, 3H)；3.71-3.57 (m, 2H)；2.44 (m, 1H)；2.29 (m, 1H)。

【0415】

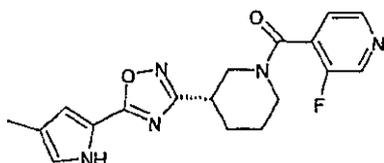
実施例 58

(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[5-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

20

【0416】

【化87】



30

【0417】

実施例28(B)に記載のようにして製造した(S)-3-[5-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、酸として3-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸を選択して、実施例28(C)に記載の実験方法に従って標題化合物を製造した。精製をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液：石油エーテル/酢酸エチル 1:2) により行った。

収率：98% (白色アモルファス固体)；[α]_D²⁰ = +101.8 (c = 0.94; MeOH)；LCMS (RT)：1.91分 (方法S)；MS (ES+)はm/z：356.1 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 373 K), (ppm)：11.57 (s br 1H)；8.61 (s 1H)；8.50 (dd 1H)；7.43 (dd 1H)；6.89 (s 1H)；6.67 (s 1H)；4.45 (m br 1H)；3.95 (m br 1H)；3.38 (m 1H)；3.30 (m 1H)；3.06 (m 1H)；2.20 (m 1H)；2.11 (s 3H)；1.99-1.79 (m 2H)；1.63 (m 1H)。

40

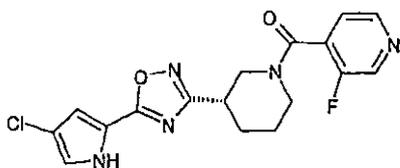
【0418】

実施例 59

{(S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-{(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン

【0419】

【化 8 8】



【 0 4 2 0】

10

実施例28(B)に記載のようにして製造した(S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、酸として3-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸を選択して、実施例28(C)に記載の実験方法に従って標題化合物を製造した。精製をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液：石油エーテル/酢酸エチル 2:8）及びプレパラティブHPLCにより行った。

収率：18%；LCMS (RT)：2.01分（方法S）；MS (ES+)はm/z：376.1 (MH+)を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 373K), (ppm)：12.26 (s br 1H)；8.61 (s 1H)；8.50 (d 1H)；7.43 (dd 1H)；7.18 (d 1H)；6.93 (s 1H)；4.51 (m br 1H)；3.87 (m br 1H)；3.46 (m 1H)；3.27 (m 1H)；3.10 (m 1H)；2.21 (m 1H)；2.00-1.80 (m 2H)；1.64 (m 1H)。

【 0 4 2 1】

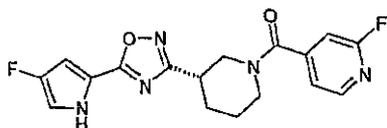
20

実施例 60

(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(s)-3-[5-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【 0 4 2 2】

【化 8 9】



30

【 0 4 2 3】

60(A) (S)-3-[5-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

実施例50(F)に記載のようにして製造した4-フルオロ-1H-ピロール-2-カルボン酸 (300 mg, 2.33 mmol)、実施例10(C)に記載のようにして製造した(S)-3-(N-ヒドロキシカルバミイミドイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (567 mg, 2.33 mmol)、EDC I HCl (672 mg, 3.5 mmol) 及びHOBT (315 mg, 2.33 mmol) のジオキサン (10 mL) 混合物を、活性化モレキュラーシーブス3Aの存在したで室温で次いで80 で24時間攪拌した。モレキュラーシーブスを濾去し、次いで溶媒を除いた。粗生成物の精製をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液：石油エーテル/酢酸エチル 8:2）により行った。

40

収率：38%；LCMS (RT)：5.91分（方法D）；MS (ES+)はm/z：337.0 (MH+)を与えた。

【 0 4 2 4】

60(B) (S)-3-[5-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩

(S)-3-[5-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (77 mg, 0.23 mmol) のDCM (3 mL) 溶液を0 で冷却し、次いで4M HClのジオキサン (1 mL) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除いた。

50

収率：定量的。

【0425】

60(C) (2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[5-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

実施例60(B)に記載のようにして製造した(S)-3-[5-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、酸として2-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸を選択して、実施例28(C)に記載の実験方法に従って標題化合物を製造した。精製は、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液：石油エーテル/酢酸エチル 4:6）により行った。

収率：61%（白色固体）；LCMS（RT）：1.97分（方法S）；MS（ES+）はm/z：360.0（MH+）を与えた。

¹H-NMR（DMSO-d₆ 353K），（ppm）：11.97（s br 1H）；8.32（d 1H）；7.34（m 1H）；7.16（m 1H）；7.04（dd 1H）；6.78（m 1H）；4.24（m br 1H）；3.76（m br 1H）；3.46-3.05（m 3H）；2.19（m 1H）；1.96-1.76（m 2H）；1.66（m 1H）。

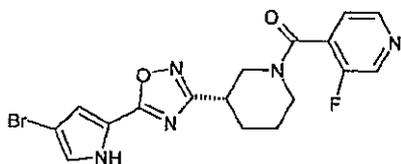
【0426】

実施例 61

{(S)-3-[5-(4-ブromo-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン

【0427】

【化90】



【0428】

61(A) (S)-3-[5-(4-ブromo-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩

実施例44(B)に記載のようにして製造した4-ブromo-1H-ピロール-2-カルボン酸から出発して、実施例28(A)及び28(B)に記載の実験方法に従って、標題化合物を製造した。

収率：38%；LCMS（RT）：2.65分（方法E）；MS（ES+）はm/z：297.03及び299.03を与えた。

【0429】

61(B) {(S)-3-[5-(4-ブromo-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン

実施例61(A)に記載のようにして製造した(S)-3-[5-(4-ブromo-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、酸として3-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸を選択して、実施例28(C)に記載の実験方法に従って、標題化合物を製造した。精製は、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液：石油エーテル/酢酸エチル 1:2）で行った。

収率：79%；LCMS（RT）：3.12分（方法P）；MS（ES+）はm/z：419.9（MH+）を与えた。

¹H-NMR（DMSO-d₆ 373K），（ppm）：12.34（s br, 1H）；8.61（s, 1H）；8.50（m, 1H）；7.44（dd, 1H）；7.22（d, 1H）；6.99（s, 1H）；4.98-3.86（m br 5 2H）；3.41（m, 1H）；3.27（m, 1H）；3.10（m, 1H）；2.21（m, 1H）；2.01-1.80（m, 2H）；1.65（m, 1H）。

【0430】

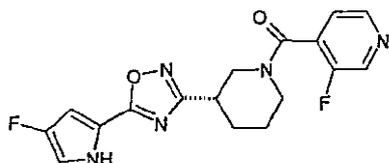
実施例 62

(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[5-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]

オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0431】

【化91】



10

【0432】

実施例60(B)に記載のようにして製造した(S)-3-[5-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、酸として3-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸を使用して、実施例28(C)に記載の実験方法に従って標題化合物を製造した。精製は、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液：DCM/MeOH 99:1）により行った。

収率：64%；LCMS (RT)：1.83分（方法S）；MS (ES+)はm/z：360.1 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆ 373K), (ppm)：11.87 (s br, 1H)；8.62 (s, 1H)；8.51 (m, 1H)；7.43 (dd, 1H)；7.01 (m, 1H)；6.76 (s br, 1H)；4.75-4.20 (m br, 2H)；3.41 (m, 1H)；3.28 (m, 1H)；3.10 (m, 1H)；2.20 (m, 1H)；2.01-1.79 (m, 2H)；1.64 (m, 1H)。

20

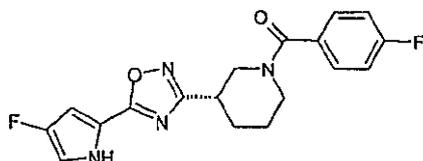
【0433】

実施例 63

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0434】

【化92】



30

【0435】

実施例60(B)に記載のようにして製造した(S)-3-[5-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、アシル化剤として4-フルオロベンゾイクロリドを用いて、実施例1(C)に記載の実験方法に従って、標題化合物を製造した。精製は、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液：DCM/MeOH 98:2）により行った。

収率：31%；LCMS (RT)：2.21分（方法S）；MS (ES+)はm/z：359.1 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆ 353K), (ppm)：12.01 (s br 1H)；7.47 (dd 2H)；7.23 (dd 2H)；7.04 (m 1H)；6.68 (m 1H)；4.25 (m 1H)；3.83(m 1H)；3.33 (dd 1H)；3.20 (ddd 1H)；3.09(m 1H)；2.20 (m 1H)；1.96-1.77 (m 2H)；1.64 (m 1H)。

40

【0436】

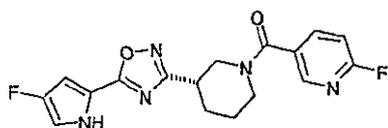
実施例 64

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[5-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0437】

50

【化93】



【0438】

実施例60(B)に記載のようにして製造した(S)-3-[5-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、酸として2-フルオロ-ピリジン-5-カルボン酸として、実施例28(C)に記載の実験方法に従って、標題化合物を製造した。精製は、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液：石油エーテル/酢酸エチル 4:6）及び第二のカラムフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液：DCM）により行った。

収率：7%（粘性白色固体）；LCMS (RT)：1.99分（方法S）；MS (ES+)はm/z：360.1 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆ 353K), (ppm): 11.99 (s br 1H); 8.31 (m 1H); 8.02 (ddd 1H); 7.21 (ddd 1H); 7.05 (dd 1H); 6.78 (m 1H); 4.24 (m 1H); 3.80 (m 1H); 3.38 (dd 1H); 3.27 (ddd 1H); 3.13 (m 1H); 2.20 (m 1H); 1.97-1.77 (m 2H); 1.76 (m 1H)。

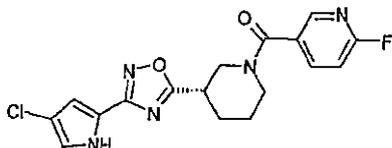
【0439】

実施例 65

{(S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタノン

【0440】

【化94】



【0441】

実施例43(E)に記載のようにして製造した(S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、酸として2-フルオロ-ピリジン-5-カルボン酸を用いて、実施例28(C)に記載の実験方法に従って、標題化合物を製造した。精製は、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液：DCM/MeOH 40:1）により行った。

収率：56%（白色アモルファス固体）；[α]_D = +125.0 (c = 0.98; MeOH)；LCMS (RT)：2.12分（方法S）；MS (ES+)はm/z：376.1 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆ 353K), (ppm): 11.88 (s br 1H); 8.13 (m 1H); 8.02 (ddd 1H); 7.22 (dd 1H); 7.04 (d 1H); 6.70 (d 1H); 4.23 (m 1H); 3.76 (m 1H); 3.55 (dd 1H); 3.41 (ddd 1H); 3.33 (ddd 1H); 2.25 (m 1H); 1.97 (m 1H); 1.82 (m 1H); 1.68 (m 1H)。

【0442】

実施例 66

{(S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン

10

20

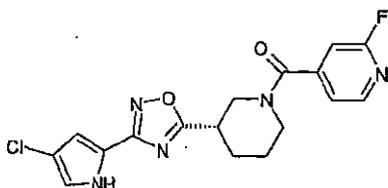
30

40

50

【 0 4 4 3 】

【 化 9 5 】



10

【 0 4 4 4 】

実施例43(E)に記載のようにして(S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、酸として2-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸を用いて、実施例28に記載の実験方法に従って、標題化合物を製造した。精製は、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液：DCM/MeOH 40:1）及び連続してカラムフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液：石油エーテル/酢酸エチル 2:1）により行った。

収率：66%（白色アモルファス固体）； $[\alpha]_D^{25} = +120.6$ （ $c = 0.79$ ；MeOH）；LCMS（RT）：2.12分（方法S）；MS（ES+）は m/z ：376.1（MH+）を与えた。

20

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 353K），（ppm）：11.90（s br 1H）；8.33（d 1H）；7.34（m 1H）；7.16（m 1H）；7.04（d 1H）；6.70（d 1H）；4.16（m br 1H）；3.70（m br 1H）；3.54（dd 1H）；3.41（m 1H）；3.30（m 1H）；2.25（m 1H）；1.96（m 1H）；1.82（m 1H）；1.67（m 1H）。

【 0 4 4 5 】

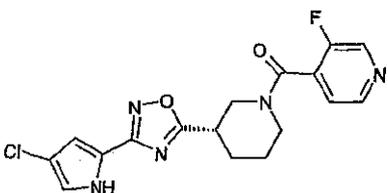
実施例 67

{(S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン

【 0 4 4 6 】

【 化 9 6 】

30



【 0 4 4 7 】

実施例43(E)に記載のようにして製造した(S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、酸として3-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸を用いて、実施例28(C)に記載の実験方法に従って、標題化合物を製造した。精製は、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液：石油エーテル/酢酸エチル 2:1）により行った。

40

収率：84%（白色アモルファス固体）； $[\alpha]_D^{25} = +107.7$ （ $c = 1.09$ ；MeOH）；LCMS（RT）：2.00分（方法S）；MS（ES+）は m/z ：376.1（MH+）を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ，353K），（ppm）：11.90（s br 1H）；8.65（s 1H）；8.52（dd 1H）；7.44（dd 1H）；7.04（d 1H）；6.70（m br 1H）；4.51（m br 1H）；4.07（m br 1H）；3.57（dd 1H）；3.38（m 2H）；2.25（m 1H）；1.99（m 1H）；1.83（m 1H）；1.66（m 1H）。

【 0 4 4 8 】

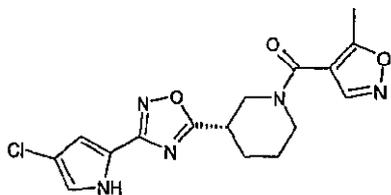
50

実施例 68

{(S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-メタノン

【0449】

【化97】



10

【0450】

実施例43(E)に記載のようにして製造した(S)-3-[3-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、酸として5-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸を用いて、実施例28(C)に記載の実験方法に従って、標題化合物を製造した。精製は、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液：DCM/MeOH 40:1）により行った。

20

収率：38%（白色アモルファス固体）； $[\alpha]_D^{25} = +95.1$ (c = 0.54; MeOH)；LCMS (RT)：2.09分（方法S）；MS (ES+)はm/z：362.1 (MH+)を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 373K), (ppm)：11.77 (s br 1H)；8.54 (s 1H)；7.02 (m 1H)；6.70 (m 1H)；4.23 (dd 1H)；3.79 (dd 1H)；3.57 (dd 1H)；3.37 (m 2H)；2.47 (d 3H)；2.25 (m 1H)；1.97 (m 1H)；1.85 (m 1H)；1.66 (m 1H)。

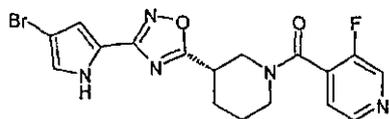
【0451】

実施例 69

{(S)-3-[3-(4-ブromo-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン

【0452】

【化98】



30

【0453】

実施例45(A)に記載のようにして製造した(S)-3-[3-(4-ブromo-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、酸として3-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸を選択して、実施例28(C)に記載の実験方法に従って、標題化合物を製造した。精製は、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液グラディエント：ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 0:100まで）により行った。

40

収率：60%（白色アモルファス固体）； $[\alpha]_D^{25} = +100.3$ (c = 0.525, MeOH)；LCMS (RT)：5.20分（方法T）；MS (ES+)はm/z：419.9 (MH+)を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 353K), (ppm)：11.97 (s br 1H)；8.64 (s 1H)；8.52 (dd 1H)；7.45 (dd 1H)；7.08 (m 1H)；6.76 (m br 1H)；4.51 (s br 1H)；4.06 (m br 1H)；3.57 (dd 1H)；3.37 (m 2H)；2.25 (m 1H)；1.99 (m 1H)；1.81 (m 1H)；1.64 (m 1H)。

【0454】

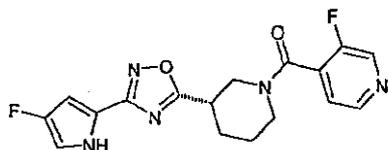
50

実施例 70

(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0455】

【化99】



10

【0456】

実施例52(A)に記載のようにして製造した(S)-3-[3-(4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、酸として3-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸を選択して、実施例28(C)に記載の実験方法に従って、標題化合物を製造した。

収率：40% (白色固体); LCMS (RT): 1.83分 (方法S); MS (ES+)はm/z: 360.1 (MH+)を与えた。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆, 353K), (ppm): 11.46 (s br 1H); 8.64 (s 1H); 8.52 (dd 1H); 7.45 (dd 1H); 6.86 (m 1H); 6.54 (m br 1H); 4.49 (m br 1H); 4.07 (m br 1H); 3.56 (dd 1H); 3.34 (m 2H); 2.25 (m 1H); 1.99 (m 1H); 1.82 (m 1H); 1.64 (m 1H)。

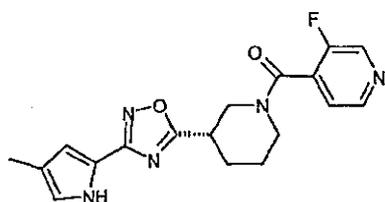
【0457】

実施例 71

(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0458】

【化100】



30

【0459】

実施例31(E)に記載のようにして製造した(S)-3-[3-(4-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジントリフルオロ酢酸から出発して、酸として3-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸を選択して、実施例28に記載の実験方法に従って、標題化合物を製造した。精製は、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル 2:1) により行った。

40

収率：65% (白色アモルファス固体); [α]_D = +112.1 (c = 0.80; MeOH); LCMS (RT): 1.89分 (方法S); MS (ES+)はm/z: 356.1 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 353K), (ppm): 11.16 (s br 1H); 8.65 (s 1H); 8.52 (dd 1H); 7.45 (dd 1H); 6.74 (s 1H); 6.57 (m br 1H); 4.51 (m br 1H); 4.06 (m br 1H); 3.56 (dd 1H); 3.34 (m br 2H); 2.24 (m 1H); 2.08 (s 3H); 1.98(m 1H); 1.82 (m 1H); 1.64 (m 1H)。

【0460】

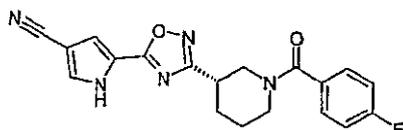
50

実施例 72

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(4-シアノ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0461】

【化101】



10

【0462】

72(A) 5-(2,2,2-トリクロロ-アセチル)-1H-ピロール-3-カルボニトリル

2,2,2-トリクロロ-1-(1H-ピロール-2-イル)-エタノン (1.5 g, 7 mmol) (Belanger; Tetrahedron Lett.; 1979; 2505-2508に記載のようにして製造)のMeCN (15 mL)の溶液を0に冷却し、クロロスルホニルイソシアネート (1.32 mL, 15 mmol)を加えた。この溶液を室温に上昇させ、N₂下で3時間攪拌し、次いでDMF (5 mL)を加え、この溶液を終夜攪拌した。水を加え、溶液をDCMで3回抽出した。併せた有機抽出物を5% NaHCO₃溶液で洗浄し、溶媒を除いた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント: ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 40:60まで)で精製し、生成物を白黄色固体として得た。

20

収率: 85%; LCMS (RT): 5.0分 (方法D); MS (ES+)はm/z: 237 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (CDCl₃); (ppm): 9.72 (s br, 1H); 7.10 (s, 1H); 7.09 (s, 1H)。

【0463】

72(B) (4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(4-シアノ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

5-(2,2,2-トリクロロ-アセチル)-1H-ピロール-3-カルボニトリル (150 mg, 0.63 mmol)、(S)-1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-N-ヒドロキシ-ピペリジン-3-カルボキシアミジン (167 mg, 0.63 mmol) (実施例27(D)の記載のようにして製造)、及びトリエチルアミン (100 μL, 0.72 mmol)をMeCNに溶解し、マイクロ波反応器中で密封管中で、100 °Cで15分間、次いで120 °Cで30分間加熱した。溶媒を除き、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント: ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 20:80まで)で精製し、生成物を無色粘性物質として得、DCM/ヘキサンで再結晶化し、生成物を白色固体として得た。

30

収率: 26%; mp=204.8~205.6 °C; [α]_D = +87 (c = 0.42, MeOH); LCMS (RT): 2.62分 (方法S); MS (ES+)はm/z: 366.3 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆ 353K), (ppm): 13.06 (s br, 1H); 7.87 (d, 1H); 7.46 (dd, 2H); 7.37 (d, 1H); 7.23 (dd, 2H); 4.27 (m, 1H); 3.83 (m, 1H); 3.34 (dd, 1H); 3.21 (ddd, 1H); 3.13 (ddd, 1H); 2.21 (m, 1H); 1.97-1.77 (m, 2H); 1.62 (m, 1H)。

40

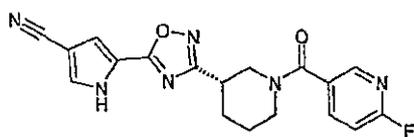
【0464】

実施例 73

5-{(S)-3-[5-(4-フルオロ-ピリジン-3-カルボニル)-ピペリジン-3-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル}-1H-ピロール-3-カルボニトリル

【0465】

【化 1 0 2】



【 0 4 6 6 】

73(A) (S)-3-[5-(4-シアノ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 10

5-(2,2,2-トリクロロ-アセチル)-1H-ピロール-3-カルボニトリル (750 mg, 4.19 mmol) (Belanger; Tetrahedron Lett.; 1979; 2505-2508に記載のようにして製造)、(S)-3-(N-ヒドロキシカルバミイミドイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (730 mg, 4.11 mmol) (実施例10(C)に記載のようにして製造)、及びトリエチルアミン (500 μ L, 7.2 mmol) のMeCN (40 mL) 溶液を3時間還流し、溶媒を除いた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント: ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 40:60まで) により精製し、白色固体を得た。この中間体をMeCN (2 mL) の溶解し、マイクロ波反応器中で密封管中で、100 で30分間、次いで120 で1時間加熱した。この溶液をSCX カートリッジ (MeOHで溶出) を通過させ、溶媒を除いた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント: ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 50:50まで) により精製し、生成物を白色固体として得た。 20

収率: 21%; LCMS (RT): 2.46分 (方法I); MS (ES+)はm/z: 344 (MH+)を与えた。

【 0 4 6 7 】

73(B) (S)-3-[5-(4-シアノ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩

(S)-3-[5-(4-シアノ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (300 mg, 0.9 mmol) を4M HClジオキサン (3 mL) に溶解し、N₂下で室温で90分間攪拌した。溶媒を除き、残渣を高減圧下で乾燥し、生成物を白色固体として得た。 30

収率: 100%; LCMS (RT): 1.15分 (方法I); MS (ES+)はm/z: 244 (MH+)を与えた。

【 0 4 6 8 】

73(C) 5-{3-[(S)-1-(6-フルオロ-ピリジン-3-カルボニル)-ピペリジン-3-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル}-1H-ピロール-3-カルボニトリル

6-フルオロニコチン酸 (50 mg, 0.35 mmol)、HOAT (55 mg, 0.4 mmol)、EDCI HCl (77 mg, 0.4 mmol) の乾燥DCM (10 mL) の混合物をN₂下で室温で10分間攪拌し、(S)-3-[5-(4-シアノ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩 (81 mg, 0.3 mmol) 及びトリエチルアミン (110 μ L, 0.8 mmol) を加え、この溶液を室温で終夜攪拌した。溶液を水及び0.2M NaOH溶液で洗浄し、乾燥し、溶媒を除き、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント: ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 30:70まで) により精製し、生成物を無色粘性物質として得た。 40

収率: 38%; LCMS (RT): 4.14分 (方法D); MS (ES+)はm/z: 367.1 (MH+)を与えた。

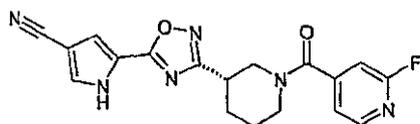
【 0 4 6 9 】

実施例 74

5-{3-[(S)-1-(2-フルオロ-ピリジン-4-カルボニル)-ピペリジン-3-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル}-1H-ピロール-3-カルボニトリル

【 0 4 7 0 】

【化103】



【0471】

2-フルオロイソニコチン酸 (50 mg, 0.35 mmol)、HOAT (55 mg, 0.4 mmol)、EDCI HCl (77 mg, 0.4 mmol) の乾燥DCM (10 mL) の混合物をN₂下で室温で10分間攪拌し、(S)-3-[5-(4-シアノ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩 (81 mg, 0.3 mmol) (実施例73(B)に記載のようにして製造) 及びトリエチルアミン (110 μL, 0.8 mmol) を加え、この溶液を室温で終夜攪拌した。溶液を水及び0.2 M NaOH溶液で洗浄し、乾燥し、溶媒を除き、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント: ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 30:70まで) で精製し、生成物を無色粘性物質として得た。

10

収率: 91%; LCMS (RT): 4.16分 (方法D); MS (ES+)はm/z: 367.1 (MH+)を与えた。

【0472】

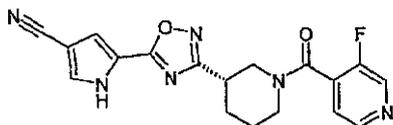
実施例 75

20

5- {3-[(S)-1-(3-フルオロ-ピリジン-4-カルボニル)-ピペリジン-3-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル} -1H-ピロール-3-カルボニトリル

【0473】

【化104】



30

【0474】

3-フルオロイソニコチン酸 (50 mg, 0.35 mmol)、HOAT (55 mg, 0.4 mmol)、EDCI HCl (77 mg, 0.4 mmol) の乾燥DCM (10 mL) 溶液をN₂下で室温で10分間攪拌し、(S)-3-[5-(4-シアノ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩 (81 mg, 0.3 mmol) (実施例73(B)に記載のようにして製造) 及びトリエチルアミン (110 μL, 0.8 mmol) を加え、この溶液を終夜攪拌した。溶液を水及び0.2 M NaOH溶液で洗浄し、乾燥し、溶媒を除き、残渣を得、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント: ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 30:70まで) により精製し、生成物を無色粘性物質として得た。

40

収率: 61%; LCMS (RT): 3.91分 (方法D); MS (ES+)はm/z: 367.1 (MH+)を与えた。

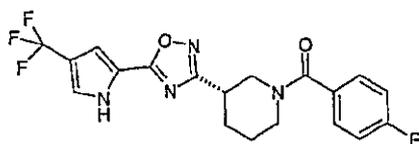
【0475】

実施例 76

(4-フルオロ-フェニル)- { (S)-3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -メタノン

【0476】

【化 1 0 5】



【 0 4 7 7】

76(A) 4-トリフルオロメチル-ピロール-1,2-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 1-tert-ブチルエステル 10

標題化合物をX. Qui, F. Qing, J Org Chem. 2002, 67, 7162-7164; 及びX. Qui, F. Q ing, J. Org. Chem. 2003, 68, 3614-3617に報告されている方法に従って製造した。

【 0 4 7 8】

76(B) (S)-3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-トリフルオロメチル-ピロール-1,2-ジカルボン酸 2-ブチルエステル 1-tert-ブチルエステル (498 mg, 1.35 mmol) を4M HClにジオキサン (4 ml) に懸濁し、混合物を室温で6時間攪拌した。次いで、溶媒を除き、白黄色固体を得、EtOH (15 ml) に溶解し、10% Pd/C (40 mg) の存在下、室温で20 psiで、2時間水素化した。触媒を濾去し、濃縮して乾燥し、220 mgのオフホワイト色固体を得た。この生成物 (163 mg, 0.91 mmol)、HOAT (149 mg, 1.1 mmol)、EDCI HCl (211 mg, 1.1 mmol) の乾燥DCM (20 mL) の混合物を、窒素雰囲気下、周囲温度で30分間攪拌しながら維持した。次いで、(S)-3-(N-ヒドロキシカルバミイミドイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (204 mg, 0.84 mmol) (実施例10(C)に記載のようにして製造) を加え、RTで攪拌し、終夜維持した。反応混合物をDCMで希釈し、水、5% クエン酸(aq) 及び飽和NaHCO₃溶液(aq)で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して乾燥し、ベージュ色固体 (261 mg) を得た。この固体 (250 mg) を CH₃CN (3 ml) に溶解し、密封管中で、100 °Cで3時間、マイクロ波放射下で加熱した。次いで、この溶液を減圧下に濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル 60:40) で精製し、192 mgの白色固体を得た。 20 30

収率: 55% (4ステップで); LCMS (RT): 8.2分 (方法M); MS (ES+)はm/z: 409.0 (M+23)、287.0 (M-99)を与えた。

【 0 4 7 9】

76(C) 3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩

(S)-3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (192 mg, 0.5 mmol) を4M HClジオキサン (2 mL) に溶解し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に濃縮し、標題化合物を得、更に精製することなく次のステップに使用した。 40

収率: 定量的; LCMS (RT): 1.39分 (方法L); MS (ES+)はm/z: 287.0 (M+1)を与えた。

【 0 4 8 0】

6(D) (4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【 0 4 8 1】

3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩 (73 mg, 0.22 mmol)、4-フルオロベンゾイルクロリド (26 µl, 0.22 mmol) 及びトリエチルアミン (68 µl, 0.48 mmol) のDCM (7 ml)の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル 60:40) で精製し、71 mgの白色固体を得た。 50

収率：79% (白色固体); $[\alpha]_{20}^D = +94.3$ ($c = 1.0$, MeOH); mp= 183.5 ; LCMS (RT): 2.49分 (方法S); MS (ES+)はm/z: 408.9 (MH+)を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 353K), (ppm): 12.83 (s br, 1H); 7.62 (m, 1H); 7.47 (dd, 2H); 7.22 (dd, 2H); 7.21 (m, 1H); 4.28 (m, 1H); 3.83 (m, 1H); 3.35 (dd, 1H); 3.22 (ddd, 1H); 3.13 (ddd, 1H); 2.21 (m, 1H); 1.97-1.78 (m, 2H); 1.63 (m, 1H)。

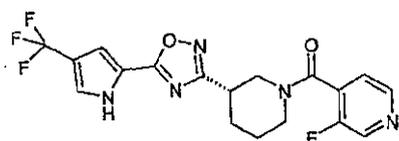
【0482】

実施例 77

(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-{(S)-3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0483】

【化106】



【0484】

3-フルオロ-イソニコチン酸 (43 mg, 0.30 mmol)、HOAT (50 mg, 0.37 mmol)、EDCI HCl (71 mg, 0.37 mmol) の乾燥DCM (8 mL) の混合物を、窒素雰囲気下に周囲温度で2時間攪拌しながら維持した。反応混合物を、実施例76(C)に記載のようにして製造した3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩 (93 mg, 0.28 mmol) 及びトリエチルアミン (50 μL , 0.37 mmol) のDCM (2 mL) の溶液に加え、この溶液を周囲温度で終夜攪拌しながら維持した。次いで、反応混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィー精製 (シリカゲル, 溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル 15:85) は、66 mgの白色泡を得た。

収率：57% (白色泡); $[\alpha]_{20}^D = +76.4$ ($c = 0.5$, MeOH); LCMS (RT): 2.15分 (方法S); MS (ES+)はm/z: 410.1 (MH+)を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 373 K), (ppm): 12.70 (s br, 1H); 8.61 (s, 1H); 8.50 (dd, 1H); 7.59 (m, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.19 (s br, 1H); 4.86-3.65 (m br, 2H); 3.42 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 3.13 (m, 1H); 2.22 (m, 1H); 2.01-1.80 (m, 2H); 1.65 (m, 1H)。

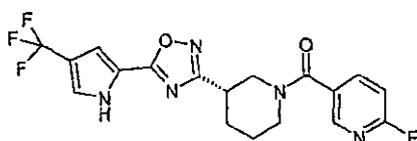
【0485】

実施例 78

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0486】

【化107】



【0487】

実施例76(C)に記載のようにして製造した3-[5-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩 (93 mg, 0.28 mmol) から出

10

20

30

40

50

発して、酸として6-フルオロ-ニコチン酸 (43 mg, 0.30 mmol) を選択して、実施例77に記載の方法に従って化合物を製造した。最終化合物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル 30:70) により精製した。

収率: 38% (オフホワイト色固体); $[\alpha]_{20}^D = +124.0$ ($c = 0.5$, MeOH); mp= 165.7 ; LCMS (RT): 2.26分 (方法S); MS (ES+)はm/z: 410.1 (MH+)を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 353K), (ppm): 12.80 (s br, 1H); 8.31 (ddd, 1H); 8.03 (ddd, 1H); 7.62 (m, 1H); 7.22 (m, 1H); 7.21 (ddd, 1H); 4.26 (m, 1H); 3.81 (m, 1H); 3.41 (dd, 1H); 3.28 (ddd, 1H); 3.17 (ddd, 1H); 2.22 (m, 1H); 2.00-1.78 (m, 2H); 1.68 (m, 1H)。

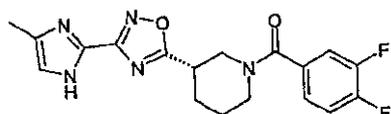
【0488】

実施例 79

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0489】

【化108】



【0490】

79(A) N-ヒドロキシ-4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシアミジン

Helvetica Chimica Acta, 2005, 88, 2454-2469に従って製造した4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル (83 mg, 0.776 mmol) 及び NH_2OH (50%水, 0.191 ml, 3.104 mmol) の無水エタノール (2 ml) の溶液を還流下で1.5時間加熱した。溶媒を濃縮し、110 mgのアモルファス固体を得、更に精製することなく次のステップに使用した。

収率: 定量的; LC-MS (RT): 0.31分 (方法H), MS (ES+)はm/z: 140.9 (MH+)を与えた。

【0491】

79(B) (S)-3-[3-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

HOBT (118 mg, 0.776 mmol) 及びEDC (222 mg, 1.164 mmol) を、(S)-N-Boc-ニコチン酸 (177 mg, 0.776 mmol) のジオキサン (1.5 ml) の攪拌溶液に室温に加えた。1時間後、N-ヒドロキシ-4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシアミジン (0.776 mmol) のジオキサン (3 ml) 溶液を加え、混合物をRTで24時間攪拌した。酢酸エチルを加え、混合物を5% NaHCO_3 (aq) で洗浄し; 有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液: 酢酸エチル/石油エーテル 2:1) により精製し、240 mgの純粋性生物を得た。

【0492】

得られた生成物 (240 mg, 0.683 mmol) 及びモレキュラーシーブス (4A, 50 mg) のアセトニトリル (3 ml) 混合物を、マイクロ波放射下で密封管中で130 で3時間加熱した。モレキュラーシーブスを濾去し、この溶液を濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液: 酢酸エチル/石油エーテル 2:1) で精製し、152 mgの標題化合物を得た (透明な粘性油)。

収率: 67%; LC-MS (RT): 1.05分 (方法H), MS (ES+)はm/z: 334.0 (MH+)を与えた。

【0493】

79(C) (S)-3-[3-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン二塩酸塩

(S)-3-[3-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピ

10

20

30

40

50

ペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (152 mg, 0.456 mmol) 及びHCl (4Mジオキサン溶液, 0.57 ml) のジクロロメタン (3 ml) の混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を濃縮し、白色固体 (140 mg) を得、更に精製することなく次のステップに使用した。

収率: 定量的; LC-MS (RT): 0.32分 (方法H), MS (ES+)はm/z: 234.1 (MH+)を与えた。

【0494】

79(D) (3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

3,4-ジフルオロ-ベンゾイルクロリド (0.057 ml, 0.456 mmol) の2 mlのジクロロメタン混合物を、(S)-3-[3-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン二塩酸塩 (140 mg, 0.456 mmol) 及びトリエチルアミン (0.255 ml, 1.824 mmol) の2 mlのジクロロメタンの攪拌溶液に0 で加えた。30分後、溶媒を濃縮し、残渣を酢酸エチル及び5% NaHCO₃ (aq)の間で分配した。水相を分離し、酢酸エチルで2回抽出し; 併せた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液: ジクロロメタン/メタノール 20/0.8) で精製し、118 mgの標題化合物 (アモルファス固体) を得た。

収率: 69%。LCMS (RT): 1.92分 (方法N); MS (ES+)はm/z: 374.3 (MH+)を与えた。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 353 K), (ppm): 12.58 (s br, 1H); 7.53-7.40 (m, 2H); 7.28 (m, 1H); 6.93 (s, 1H); 4.22 (m, 1H); 3.76 (m, 1H); 3.53 (dd, 1H); 3.42 (ddd, 1H); 3.29 (ddd, 1H); 2.27 (m, 1H); 2.24 (s, 3H); 1.98 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.66 (m, 1H)。

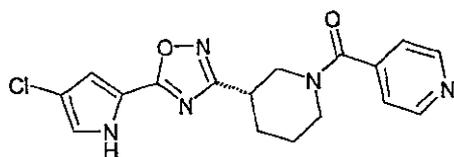
【0495】

実施例 80

{(S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-ピリジン-4-イル-メタノン

【0496】

【化109】



【0497】

実施例39(C)に記載のようにして製造した(S)-3-[5-(4-クロロ-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩から出発して、酸としてイソニコチン酸を用いて、実施例28(C)に記載の実験方法に従って標題化合物を製造した。精製は、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル 2:8 + 1% NH₄OH)により行った。

収率: 38% (粘性白色固体); LCMS (RT): 1.62分 (方法S); MS (ES+)はm/z: 358.1 (MH+)を与えた。

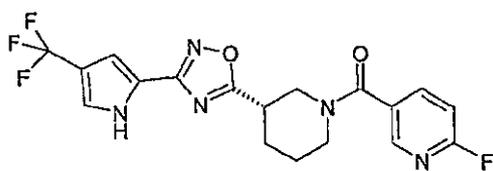
【0498】

実施例 81

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[3-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【0499】

【化 1 1 0】



10

【 0 5 0 0】

81(A) 4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド

カルボニルジミダゾール (379 mg, 2.34 mmol) を4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 (350 mg, 1.95 mmol) のMeCN (10 mL) 溶液に加え、90分間攪拌した。濃NH₄OH溶液 (2 mL) を加え、得られた混合物を90分間還流した。溶媒を除いた。10%クエン酸溶液 (10 mL) を加え、この溶液をEtOAcで3回抽出した。有機抽出物を併せ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を除いて生成物をシロップとして得た。

収率: 100% LCMS (RT): 1.29分 (方法L); MS (ES+)はm/z: 178.9 (MH+)を与えた。

【 0 5 0 1】

81(B) 4-トリフルオロメチル-N-ヒドロキシ-1H-ピロール-2-カルボキシアミジン

4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド (347 mg, 1.95 mmol) のオキシ塩化リン (5 mL) 溶液を100 °Cで5分間加熱し、冷却し、氷を加え、濃NH₄OH溶液で塩基性にし、EtOAcで3回抽出した。有機抽出物を併せ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を除いて生成物を茶白色油として得た。この生成物を50% ヒドロキシルアミン水溶液 (1.2 mL, 20 mmol) で処理し、1時間還流下で加熱した。溶媒を減圧下に除き、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント: ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 0:100まで) で精製し、生成物をシロップとして得た。

収率: 42% LCMS (RT): 0.93分 (方法 L); MS (ES+)はm/z: 193.9 (MH+)を与えた。

【 0 5 0 2】

81(C) (S)-3-[3-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

(S)-N-Boc-ニペコチン酸 (206 mg, 0.90 mmol)、HOAT (147 mg, 1.08 mmol)、EDCI HCl (207 mg, 1.08 mmol) の乾燥DCM (15 mL) 混合物をN₂下で45分間乾燥し、4-トリフルオロメチル-N-ヒドロキシ-1H-ピロール-2-カルボキシアミジン (160 mg, 0.83 mmol) を加え、溶液を3時間攪拌した。この溶液を水、10%クエン酸溶液及び5% NaHCO₃溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を除き、残渣を得、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ, 溶出液グラディエント: ヘキサン/酢酸エチル 100:0からヘキサン/酢酸エチル 80:20まで) により精製した。このようにして得られた固体をアセトニトリル (2 mL) をマイクロ反応器中で80 °Cで75分間、密封管中で加熱した。溶媒を除き、粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 石油エーテル/酢酸エチル 70:30) により精製し、生成物をシロップとして得た。

収率: 43 %; LCMS (RT): 2.66分 (方法L); MS (ES+)はm/z: 408.9 (MNa+)を与えた。

【 0 5 0 3】

81(D) (S)-3-[3-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩

(S)-3-[3-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (140 mg, 0.36 mmol) を4M HClジオキサン (2 mL) に溶解し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に濃縮し、標題化合物を得、更に精製することなく次のステップに使用した。

50

収率：定量的；LCMS (RT)：1.38分 (方法L)；MS (ES+)はm/z：286.9 (M+1)を与えた。

【0504】

81(E) (4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタン

6-フルオロ-ニコチン酸 (37 mg, 0.26 mmol)、HOAT (38 mg, 0.28 mmol)、EDCI HCl (55 mg, 0.28 mmol) の乾燥DCM (8 mL) の混合物を窒素雰囲気下で1.5時間周囲温度で攪拌しながら維持した。反応混合物を(S)-3-[3-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン塩酸塩 (77 mg, 0.24 mmol) 及びトリエチルアミン (73 μ L, 0.54 mmol) のDCM (2 mL) の溶液に加え、この溶液を終夜周囲温度で攪拌しながら維持した。次いで、反応混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィー精製(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル 50:50)は、72 mgの粘性固体を与えた。

10

収率：73%；LCMS (RT)：2.12分 (方法L)；MS (ES+)はm/z：409.8 (MH⁺)、431.9 (M-Na⁺)を与えた。

【0505】

薬理学：

本発明において提供された化合物は、陽性のアロステリックmGluR5モジュレーターである。そのようなわけで、これらの化合物は、オルソステリックグルタミン酸認識部位に結合するようには見えず、mGluR5をそれ自身によって活性化しない。代わりに、ある濃度のグルタミン酸又はmGluR5アゴニストに対するmGluR5の応答は、式Iの化合物が存在するときに増加される。式Iの化合物は、受容体の機能を亢進するその能力により、mGluR5でのその効果を有すると期待される。

20

【0506】

実施例 A

ラットの培養された皮質星状細胞でのmGluR5アッセイ

成長因子(基本的な線維芽細胞増殖因子、上皮成長因子)への曝露下では、ラットの培養された星状細胞は、I-Gq結合mGluR転写産物群、すなわちmGluR5を発現するが、mGluR1のスプライス変異体では全く発現せず、結果として、mGluR5受容体が機能的に発現する (Miller et al. (1995) J. Neurosci. 15: 6103-9)：選択的アゴニストCHPGによるmGluR5受容体の刺激、グルタミン酸-誘導ホスホイノシチド(PI)加水分解の完全な阻害、及びMPEPとしての特定のアンタゴニストによる、続く細胞内カルシウム動態は、この調製物におけるmGluR5受容体の単一発現を確認する。

30

【0507】

この調製物は、グルタミン酸の非存在下で適用されるときに顕著な活性を示さないグルタミン酸によって誘導されるCa²⁺動態を増加させる本発明の化合物の性質を評価するために、確立され、及び使用された。

【0508】

一次性皮質星状細胞培養：

McCarthy及びde Vellis (1980) J. Cell Biol. 85: 890-902、及び Miller et al. (1995) J. Neurosci. 15 (9): 6103-9に記載の方法を変更して、スプラグューダウレイの16~19日齢の胚皮質から一次性グリア細胞培養物を調製した。皮質を切断し、次いで5.36 mM KCl、0.44 mM NaHCO₃、4.17 mM KH₂PO₄、137 mM NaCl、0.34 mM NaH₂PO₄、1 g/Lグルコースを含む殺菌緩衝液中で粉砕した分解した。得られた細胞ホモジネートを、25 mM HEPE S及び22.7 mM NaHCO₃で緩衝し、4.5g/Lグルコース、1 mMピリピン酸塩及び15%ウシ胎児血清(FBS, Invitrogen, Basel, Switzerland)、ペニシリン及びストレプトマイシンを補足した、ダルベッコ改変イーグル培地(D-MEM GlutaMAX(商標)I, Invitrogen, Basel, Switzerland)を含む、ポリ-D-リジン予備コートT 175フラスコ(BIOCOAT, Becton Dickinson on Biosciences, Erembodegem, Belgium)上に播き、5% CO₂中で、37°Cでインキュベートした。次の播種のために、FBS補足を10%に減らした。12日間後、細胞を、培養緩衝液中20,000細胞/ウェルの密度で、ポリ-D-リジン予備コート384-ウェルプレート上にトリプシン

40

50

処理によってサブプレートした。

【0509】

ラット皮質星状細胞を用いるCa²⁺動態アッセイ：

インキュベーションの1日後に、142 mM NaCl、6 mM KCl、1 mM Mg₂SO₄、1 mM CaCl₂、20 mM HEPES、1 g/Lグルコース、0.125 mMスルフィンピラゾン、pH 7.4を含むアッセイ緩衝液で細胞を洗浄した。4 μM Fluo-4 (TefLabs, Austin, TX) で60分間ローディングした後、細胞を50 μlのPBS緩衝液で3回洗浄し、45 μlのアッセイ緩衝液に再懸濁した。次いで、細胞内カルシウムフラックスの評価のために、プレートをFluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) に移動させた。10秒間のベースライン蛍光を監視した後、アッセイ緩衝液(15 μlの4X希釈)で希釈した、10 μMの本発明の代表的化合物を含む溶液を、300 nMのグルタミン酸の非存在下又は存在下で細胞プレートに加えた。これらの実験条件下では、この濃度は、グルタミン酸の最大応答の20%未満を誘導し、本発明の化合物から陽性のアロステリックモジュレーターの性質を検出するために使用される濃度であった。アッセイにおける最終DMSO濃度は、0.3%であった。次いで、各実験において、蛍光を、時間の関数として3分間監視し、マイクロソフトエクセル及びグラフパッドプリズムを用いてデータを分析した。各データポイントも2回測定した。

10

【0510】

図1の結果は、300 nMのグルタミン酸の非存在下又は存在下での一次性皮質mGluR5-発現細胞培養物に対する、10 μMの実施例番号1の効果を示す。データは、細胞に適用された300 μMで観察された最大応答のパーセンテージとして示す。各棒グラフは、2点のデータポイントの平均及びSEMであり、3つの各々の実験の代表である。

20

【0511】

実施例Aで示される結果は、本発明に記載の化合物がmGluR5自体の効果を有さないことを証明する。その代わりに、化合物がグルタミン酸のようなmGluR5アゴニストと共に加えられるとき、測定された効果は、同一濃度でのアゴニスト単独の効果に比べて著しく高い。このデータは、本発明の化合物が、天然の調製物において、陽性のアロステリックmGluR5モジュレーターであることを指摘している。

【0512】

実施例 B

30

HEK-発現ラットmGluR5細胞培養物でのmGluR5アッセイ
細胞培養

ラットmGluR5受容体を安定的に発現するHEK-293細胞の陽性機能的発現は、グルタミン酸又は公知の選択的mGluR5アゴニスト及びアンタゴニストに対する応答において、Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) を用いて、細胞内Ca²⁺変化を測定することによって、決定した。HEK-293細胞におけるラットmGluR5 RT-PCR産物をシークエンスし、ラットmGluR5 Genbank参照配列 (NM_017012) と100%同一であることが分かった。rmGluR5を発現するHEK-293細胞を、DMEMを含む培地中で維持し、37 °C/5%CO₂でウシ胎児血清(10%)、Glutamax(商標)(2 mM)、ペニシリン(100単位/ml)、ストレプトマイシン(100 μg/ml)、ジェネティシン(100 μg/ml) 及びヒグロマイシン-B (400 μg/ml)で透析した。

40

【0513】

蛍光細胞系-Ca²⁺動態アッセイ

インキュベーションの1日後に、細胞を、142 mM NaCl、6 mM KCl、1 mM Mg₂SO₄、1 mM CaCl₂、20 mM HEPES、1 g/Lグルコース、0.125 mMスルフィンピラゾン、pH 7.4を含むアッセイ緩衝液で洗浄した。4 μM Fluo-4 (TefLabs, Austin, TX) で60分間ローディングした後、細胞を50 μlのPBS緩衝液で3回洗浄し、45 μlのアッセイ緩衝液に再懸濁した。次いで、細胞内カルシウムフラックスの評価のために、プレートをFluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) に移動させた。10秒間のベースライン蛍光を監視した後、アッセイ緩衝液(15 μlの4X希釈)で希釈した、本発明の

50

代表的化合物の高い濃度(0.01 ~ 60 μM)を細胞に加えた。アッセイにおける最終DMSO濃度は、0.3%であった。次いで、各実験において、蛍光を、時間の関数として3分間監視し、マイクロソフトエクセル及びグラフパッドプリズムを用いてデータを分析した。各データポイントも2回測定した。

【0514】

これらの実験条件下で、このHEK-ラットmGluR5細胞株は、グルタミン酸又はmGluR5アゴニストの共添加の必要なく、陽性アロステリックモジュレーターを直接検出することができる。従って、加えられたグルタミン酸の非存在下でラット皮質星状細胞培養物において不活性である参照の陽性アロステリックモジュレーターとして公表された(Liu et al (2006) Eur. J. Pharmacol. 536: 262-268; Zhang et al (2005); J. Pharmacol. Exp. Ther. 315: 1212-1219) DFB、CPPHA及びCDPPBは、この系では活性であるmGluR5受容体である。

10

【0515】

本発明の代表的化合物の濃度-反応曲線は、プリズムグラフパッドソフトウェア(Graph Pad Inc, San Diego, USA)を用いて作成した。曲線を、EC₅₀値を決定することが可能な4つのパラメーターロジスティック関数に当てはめた。

【0516】

【数1】

$$(Y = \text{低値} + (\text{高値} - \text{低値}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X) \times \text{傾き}}))$$

20

【0517】

以下の表1は、2点で行われた選択分子の少なくとも3つの各実験から得られた平均EC₅₀を示す。

【0518】

【表 2】

表 1 :

実施例	Ca++Flux*	実施例	Ca++Flux*	実施例	Ca++Flux*
1	+++	25	++	49	++
2	+++	26	++	50	+++
3	+++	27	+++	51	+++
4	++	28	+++	52	+++
5	+++	29	+++	53	+++
6	+++	30	+++	54	+++
7	+++	31	+++	55	++
8	++	32	+++	57	++
9	++	33	+++	58	+++
10	+++	34	+++	60	+++
11	++	35	+++	64	++
12	++	36	+++	65	++
13	+	37	++	66	++
14	+	38	++	67	++
15	+	39	+++	68	++
16	++	40	+++	69	++
17	++	41	+++	70	++
18	++	42	+++	71	++
19	++	43	+++	72	++
20	+	44	+++	76	+
21	+++	44	+	77	++
22	+++	45	+++	79	++
23	++	46	+++		
24	++	47	++		

*表中の凡例 :

(+) : $EC_{50} > 10 \mu M$ (++) : $1 \mu M < EC_{50} < 10 \mu M$ (+++): $EC_{50} < 1 \mu M$

【 0 5 1 9 】

実施例 C

本発明の化合物の活性は、Gasparini et al. (2002) Bioorg. Med. Chem. Lett. 12: 407-409及びAnderson et al. (2002) J. Pharmacol. Exp. Ther. 303 (3) 1044-1051に記載の方法と同様の方法に従って、全ラット脳及びリガンドとしてのトリチウム化2-メチル-6-(フェニルエチニル)-ピリジン ($[^3H]$ -MPEP) を用いて放射性リガンド結合法に従って試験した。

【 0 5 2 0 】

膜調製 :

200~300gのブラギューダウレイのラット (Charles River Laboratories, L'Arbresle, France) の脳から皮質を切断した。組織を、10容 (vol/wt) の氷冷50 mM HEPES-NaOH (pH 7.4) 中で、ポリトロン・ディスラプター (disrupter) (Kinematica AG, Luzern, Switzerland) を用いてホモジナイズし、40,000 gで30分間遠心した (4)。上清を棄て、ペレットを10容の50 mM HEPES-NaOHに再懸濁して2回洗浄した。次いで、膜を遠心して回収し、10容の20 mM HEPES-NaOH、pH 7.4に最終再懸濁の前に洗浄した。ウシ血清アルブミンを標準として、Bradford法 (Bio-Radタンパク質アッセイ, Reinach, Switzerland) によ

リタンパク質濃度を決定した。

【0521】

[³H]-MPEP結合実験：

膜を解凍し、20 mM HEPES-NaOH、3 mM MgCl₂、3 mM CaCl₂、100 mM NaCl、pH 7.4を含む結合緩衝液に再懸濁した。競合試験を4で1時間行った：300 μlの総反応体積について、3 nM [³H]-MPEP (39 Ci/mmol, Tocris, Cookson Ltd, Bristol, U.K.)、50 μg膜及び0.003 nM~30 μMの濃度範囲の化合物。30 μM MPEPを用いて非特異的結合を特定した。細胞収穫機 (Filtermate, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA)、4 x 400 μl氷冷緩衝液を用いて、グラスファイバーフィルタープレート上で迅速濾過により反応を終了させた。放射活性は、96-ウェルプレートリーダー (TopCount, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA) を用いて液体シンチレーション分光分析により決定した。

10

【0522】

データ分析：

プリズムグラフパッドプログラム(Graph Pad Software Inc, San Diego, USA)を用いて、阻害曲線を作成した。IC₅₀は、非直線回帰分析を用いて8点-濃度応答曲線から決定した。2点で行った選択された分子の少なくとも3つの各々の実験から得たIC₅₀の平均を計算した。

【0523】

本願の化合物は、100 μM未満の範囲内にIC₅₀値を有する。実施例番号1は、30 μM未満のIC₅₀値を有する。

20

【0524】

実施例A、B及びCで示される結果は、本発明に記載の化合物が、ラットmGluR5受容体の陽性アロステリックモジュレーターであることを証明する。これらの化合物は、天然系で活性であり、そして、グルタミン酸結合部から位mGluR5受容体の膜貫通型ドメインまで遠く離れて結合することが知られているプロトタイプmGluR5アロステリックモジュレーター [³H]-MPEPの結合を阻害することができる(Malherbe et al (2003) Mol. Pharmacol. 64(4): 823-32)。

【0525】

従って、本発明で提供される陽性のアロステリックモジュレーターは、グルタミン酸又はmGluR5受容体でのmGluR5アゴニストの有効性を増加させると期待される。そのため、陽性アロステリックモジュレーターは、本明細書で治療される記載のグルタミン酸機能障害に関連する様々な神経及び精神疾患、並びにかかる陽性アロステリックモジュレーターによって治療され得る他の疾患の治療に有効であることが期待される。

30

【0526】

実施例 D

統合失調症のアンフェタミンモデル

自発歩行におけるアンファタミン-誘導の増加は、周知であり、統合失調症の陽性症候のモデルとして広く知られている。このモデルは、アンフェタミンが運動行動を増加し、ヒトの精神病状態を誘導することができるという証拠に基いている (Yui et al. (2000) Ann. N. Y. Acad. Sci. 914: 1-12)。更に、自発運動におけるアンフェタミン-誘導の増加は、統合失調症の治療において効果的である抗精神病薬によって妨害され (Arnt (1995) Eur. J. Pharmacol. 283: 55-62)。これらの結果は、アンフェタミンによって誘導される自発運動が、統合失調症の治療において有用であるかもしれない化合物のスクリーニング用モデルとして有用である、ことを証明する。

40

【0527】

対照：現在の試験は、アデックス・ファーマシューティカルズ (Addex Pharmaceuticals) の動物の世話と使用の方策、並びに動物の世話と使用を管理するスイスの法律及び指令に従って実行した。発送の時に雄性C57BL6/Jマウス (20~30 g) 7週齢を、使用前に、少なくとも7日間、12時間明/暗サイクルで温度及び湿度が制御された設備中で群分けして飼育した。マウスには、自発運動実験の間、自由に餌及び水を摂取させた。

50

【0528】

自発（歩行）運動の評価：マウスのアンフェタミン-誘導自発運動に対する化合物の効果を試験した。マウスの自発運動は、35 cm X 35 cmの四角で高さが40 cmの壁を有する白色のプラスチック箱中で試験した。自発運動（歩行）は、マウスの歩行行動を記録するビデオ追跡装置 (VideoTrack, Viewpoint, Champagne au Mont d'Or, France) により監視した。マウスは、試験前に器具に実験未使用であった。試験日には、試験化合物 (10、30、50又は100 mg/kg i.p. (腹腔内) 又はビヒクルをアンフェタミン (3.0 mg/kg s.c.) 又は生理食塩水注射の120分前に投与した。マウスを、アンフェタミン (3.0 mg/kg s.c.) 又は生理食塩水注射の後直ちに自発箱内に入れ、移動する距離として定義されるその自発運動を60分間、センチメートル (cm) で測定した。

10

【0529】

化合物投与：殺菌水（最終体積の60%）及びLabrafil M1 944 CS（アブリコットカーネルオイル-Gattefosse, Saint Priest, France）（最終体積の40%）中のマイクロエマルジョンとして化合物を調製し、10 ml/kgの体積で投与した。化合物-ビヒクル処置したマウスに、加えた化合物の非存在下でビヒクル溶液の等体積をi.p.で注射した。硫酸D-アンフェタミン (Amino AG, Neuenhof, Switzerland) を生理食塩水に溶解し、10 ml/kgの体積で3.0 mg/kg s.c.の用量で投与した。D-アンフェタミン-ビヒクル-処置マウスに、生理食塩水ビヒクルの等体積をs.c.で投与した。

【0530】

統計的分析：グラフパッドPRISM統計ソフトウェア (GraphPad, San Diego, CA5 USA) を用いて統計的分析を行った。片側分散分析 (ANOVA) を用いてデータを分析した後、適切な場合には、事後ボンフェロニ訂正多重比較 (post-hoc Bonferroni-corrected multiple comparisons) を行った。有意水準を $p < 0.05$ に設定した。

20

【0531】

マウスにおけるアンフェタミン-誘導自発運動に対する化合物の効果

本発明の代表的化合物は、アンフェタミンによって誘導される自発運動の増加を著しく減じた。

【0532】

本発明の化合物は、mGluR5受容体のアロステリックモジュレーターであり、医薬の製造、特に中枢神経系疾患及びこの受容体によって介在される他の疾患の予防又は治療のために有用である。

30

【0533】

本発明の化合物は、単独で又は上記の症状の治療において効果的な他の医薬と組み合わせ投与することができる。

【0534】

製剤例

本発明の製剤の製法の典型的な例は、以下のとおりである：

1) 錠剤

【0535】

【表3】

40

実施例1の化合物	5~50mg
リン酸ジカルシウム	20mg
ラクトース	30mg
滑石粉	10mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg
ポテトデンプン	200mgにする

50

【0536】

この例では、実施例1の化合物は、実施例1～81に記載の1つの実施例の同量によって置換することができる。

【0537】

2) 懸濁液

懸濁液は、各1ミリリットルが、1～5 mgの記載された例の1つ、50 mgのカルボキシメチルセルロースナトリウム、1 mgの安息香酸ナトリウム、500 mgのソルビトールを含み、そして水を加えて1 mlになるように、経口投与のために製造される。

【0538】

3) 注射剤

非経口組成物は、10重量%のプロピレングリコール及び水中で、1.5重量%の本発明の活性成分を攪拌することによって製造される。

10

【0539】

4) 軟膏

【0540】

【表4】

実施例1の化合物	5～1000mg
ステアリルアルコール	3g
ラノリン	5g
白色ワセリン	15g
水	100gにする

20

【0541】

この例では、化合物1は、記載された実施例1～81の1つの実施例の同量によって置換することができる。

【0542】

合理的な変更は、本発明の範囲から逸脱するものとは解されない。このように記載されていった本発明は、当業者によって多くの方法により変更することができることは明らかであろう。

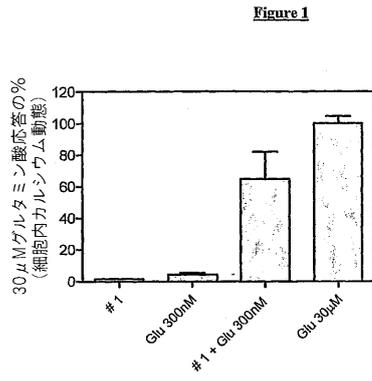
30

【図面の簡単な説明】

【0543】

【図1】図1は、300 nMグルタミン酸の存在又は非存在下で、一次性皮質mGluR5-発現細胞培養物に対する本発明の実施例1の10 μ Mの効果を示す図である。

【 図 1 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/002047

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D413/14 A61P25/18	C07D401/14 A61P25/32	A61K31/4245 A61P25/34
A61K31/415 A61P25/36	A61P25/22	
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) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/009988 A (EURO CELTIQUE SA [LU]) 3 February 2005 (2005-02-03) pages 13,159; claims; examples	1-23
X	WO 2004/058754 A (EURO CELTIQUE SA [LU]) 15 July 2004 (2004-07-15) pages 1,590; claims; examples	1-23
X	WO 2004/029044 A (EURO CELTIQUE SA [LU]) 8 April 2004 (2004-04-08) pages 7,213; examples; compounds	1-23
X	WO 2004/014902 A2 (ASTRAZENECA AB [SE]) 19 February 2004 (2004-02-19) page 25; claims; examples	1-23
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/>
	See patent family annex.	
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"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)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"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	Date of mailing of the international search report	
3 January 2007	23/01/2007	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Cortés, José	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/002047

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/093236 A (EURO CELTIQUE SA [LU]) 13 November 2003 (2003-11-13) pages 14,129; claims; examples	1-23
X	WO 2004/048334 A (PFIZER PROD INC [US]) 10 June 2004 (2004-06-10) page 1; claims; examples	1-10, 12-22
X	WO 03/093297 A2 (EXELIXIS INC [US]) 13 November 2003 (2003-11-13) page 1; claims; examples	1-10, 13-22
X	WO 03/037888 A (MITSUBISHI PHARMA CORP [JP]; SANOFI SYNTHELABO [FR]) 8 May 2003 (2003-05-08) page 1; claims; examples	1-10, 13-22
X	WO 03/027080 A (MITSUBISHI PHARMA CORP [JP]; SANOFI SYNTHELABO [FR]) 3 April 2003 (2003-04-03) page 1; claims; examples	1-10, 13-22
X	EP 1 300 396 A1 (EISAI CO LTD [JP]) 9 April 2003 (2003-04-09) page 1; claims; examples	1-10, 13-22
X	WO 03/087304 A2 (BIOGEN INC [US]) 23 October 2003 (2003-10-23) claims; examples	1-10
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1989, VASVARI-DEBRECZY, LELLE ET AL: "Nitrogen bridgehead compounds. Part 74. Cyclization of 2-[(2-pyridylamino)methylene]succinates in ethanolic sodium ethoxide. Part 2. Michael addition of pyridyldihydropyrrolones" XP002413099 retrieved from STM Database accession no. 1989:75220 abstract & JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC CHEMISTRY (1972-1999), (7), 2019-22 CODEN: JCPRB4; ISSN: 0300-922X, 1988,	1-10
P,X	WO 2006/048771 A (ADDEX PHARMACEUTICALS SA [CH]) 11 May 2006 (2006-05-11) page 1; claims; examples	1-23

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/002047

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2005/044797 A (ADDEX PHARMACEUTICALS SA [CH]) 19 May 2005 (2005-05-19) page 1; claims; example 56	1-23
P, X	WO 2006/036015 A2 (MITSUBISHI PHARMA CORP [JP]; SANOFI AVENTIS [FR]) 6 April 2006 (2006-04-06) page 1; claims; examples	1-10, 13-22
P, X	WO 2005/074934 A (MERCK PATENT GMBH [DE]) 18 August 2005 (2005-08-18) page 1; claims; examples	1-10
P, X	WO 2005/115389 A2 (PFIZER PROD INC [US]; KEHRLI MARCUS EUGENE JR [US]) 8 December 2005 (2005-12-08) page 1; claims; examples	1-10
P, X	WO 2006/044509 A2 (BIOGEN IDEC INC [US]) 27 April 2006 (2006-04-27) claims; examples	1-10
E	WO 2006/123249 A (ADDEX PHARMACEUTICALS SA [CH]) 23 November 2006 (2006-11-23) claims; examples	1-23
E	WO 2006/123255 A (ADDEX PHARMACEUTICALS SA [CH]) 23 November 2006 (2006-11-23) claims; examples	1-23
E	WO 2006/123257 A (ADDEX PHARMACEUTICALS SA [CH]) 23 November 2006 (2006-11-23) claims; examples	1-23
E	WO 2006/065601 A2 (MERCK & CO INC [US]) 22 June 2006 (2006-06-22) claims; examples	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2006/002047

Box 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:
Although claims 13-21 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/002047

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005009988 A	03-02-2005	AU 2004259358 A1	03-02-2005
		BR PI0412248 A	26-09-2006
		CA 2533515 A1	03-02-2005
		CN 1856484 A	01-11-2006
		EP 1648879 A1	26-04-2006
		KR 20060037397 A	03-05-2006
		MX PA06000940 A	30-03-2006
WO 2004058754 A	15-07-2004	AU 2003297506 A1	22-07-2004
		BR 0317757 A	22-11-2005
		CA 2511509 A1	15-07-2004
		EP 1583763 A1	12-10-2005
		HR 20050666 A2	31-08-2006
		JP 2006513268 T	20-04-2006
		KR 20050087867 A	31-08-2005
		MX PA05006869 A	08-09-2005
WO 2004029044 A	08-04-2004	AU 2003299100 A1	19-04-2004
		EP 1542991 A1	22-06-2005
		JP 2006506354 T	23-02-2006
WO 2004014902 A2	19-02-2004	AU 2003264018 A1	25-02-2004
		CA 2495179 A1	19-02-2004
		EP 1581525 A2	05-10-2005
		JP 2006502134 T	19-01-2006
		MX PA05001590 A	23-05-2005
WO 03093236 A	13-11-2003	NONE	
WO 2004048334 A	10-06-2004	AU 2003276596 A1	18-06-2004
		BR 0316521 A	04-10-2005
		CA 2507465 A1	10-06-2004
		CN 1717389 A	04-01-2006
		EP 1567493 A1	31-08-2005
		HR 20050437 A2	31-10-2005
		JP 2006509001 T	16-03-2006
		KR 20050086794 A	30-08-2005
		MA 27532 A1	01-09-2005
		MX PA05005583 A	27-07-2005
		NL 1024881 A1	27-05-2004
WO 03093297 A2	13-11-2003	AU 2003234464 A1	17-11-2003
		CA 2484209 A1	13-11-2003
		EP 1501514 A2	02-02-2005
		JP 2005530760 T	13-10-2005
WO 03037888 A	08-05-2003	BR 0212892 A	03-08-2004
		CA 2460121 A1	08-05-2003
		CN 1556804 A	22-12-2004
		EP 1427720 A1	16-06-2004
		HU 0401900 A2	28-12-2004
		JP 2005510506 T	21-04-2005
		MX PA04002662 A	22-11-2004
		NO 20041600 A	16-06-2004
		NZ 531636 A	25-11-2005
		US 2005090490 A1	28-04-2005
		WO 03027080 A	03-04-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2006/002047

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 03027080	A	BR 0212893 A CA 2460177 A1 CN 1555367 A DE 60208051 T2 DK 1427709 T3 EP 1427709 A1 ES 2256540 T3 HK 1068608 A1 HU 0401898 A2 JP 2005510472 T MX PA04002661 A NO 20041604 A NZ 531637 A US 2005130967 A1	03-08-2004 03-04-2003 15-12-2004 22-06-2006 03-04-2006 16-06-2004 16-07-2006 21-07-2006 28-12-2004 21-04-2005 22-11-2004 17-06-2004 23-12-2005 16-06-2005	
EP 1300396	A1	09-04-2003	AU 6272301 A BR 0111596 A CA 2412172 A1 CN 1436172 A HU 0303398 A2 WO 0196308 A1 MX PA02012314 A NO 20025955 A NZ 522773 A US 2005245581 A1 US 2004023973 A1	24-12-2001 02-03-2004 06-12-2002 13-08-2003 01-03-2004 20-12-2001 06-09-2004 12-02-2003 24-06-2005 03-11-2005 05-02-2004
WO 03087304	A2	23-10-2003	AU 2003228446 A1 CA 2480860 A1 CN 1658866 A EP 1499308 A2 JP 2005527590 T MX PA04009546 A ZA 200407902 A	27-10-2003 23-10-2003 24-08-2005 26-01-2005 15-09-2005 25-01-2005 22-09-2005
WO 2006048771	A	11-05-2006	NONE	
WO 2005044797	A	19-05-2005	AU 2004287642 A1 CA 2544748 A1 EP 1685105 A1	19-05-2005 19-05-2005 02-08-2006
WO 2006036015	A2	06-04-2006	NONE	
WO 2005074934	A	18-08-2005	AR 047532 A1 AU 2005210077 A1 CA 2555308 A1 EP 1711180 A1 FR 2865733 A1	25-01-2006 18-08-2005 18-08-2005 18-10-2006 05-08-2005
WO 2005115389	A2	08-12-2005	AR 049185 A1	05-07-2006
WO 2006044509	A2	27-04-2006	NONE	
WO 2006123249	A	23-11-2006	NONE	
WO 2006123255	A	23-11-2006	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

international application No
PCT/IB2006/002047

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006123257	A	23-11-2006	NONE
WO 2006065601	A2	22-06-2006	NONE

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 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100134784

弁理士 中村 和美

(72) 発明者 ガグリアルディ, ステファニア

イタリア国, イ - 2 0 0 2 1 バランツァーテ (ミラン), ピア ツァンベレッティ 2 5, ニケム リサーチ ソチエタ レスポンサビリタ リミテ

(72) 発明者 ル ポール, エマニュエル

スイス国, セアッシュ - 1 2 2 8 ジュネーブ, プラレワット, シュマン デ オール 1 2, アデックス ファーマ ソシエテ アノニム

(72) 発明者 リンガード, イアン

イタリア国, イ - 2 0 0 2 1 バランツァーテ (ミラン), ピア ツァンベレッティ 2 5, ニケム リサーチ ソチエタ レスポンサビリタ リミテ

(72) 発明者 パロンビ, ジョバンニ

イタリア国, イ - 2 0 0 2 1 バランツァーテ (ミラン), ピア ツァンベレッティ 2 5, ニケム リサーチ ソチエタ レスポンサビリタ リミテ

(72) 発明者 ポリ, ソニア マリア

スイス国, セアッシュ - 1 2 2 8 ジュネーブ, プラレワット, シュマン デ オール 1 2, アデックス ファーマ ソシエテ アノニム

(72) 発明者 ロシエル, ジャン - フィリップ

スイス国, セアッシュ - 1 2 2 8 ジュネーブ, プラレワット, シュマン デ オール 1 2, アデックス ファーマ ソシエテ アノニム

F ターム (参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB04 CC58 DD04 DD06 DD10 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC71 GA06 GA09 MA01 MA04 ZA01 ZA11

ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZC39

【要約の続き】

、(g)、(h)、(i)のヘテロアリアル基を示し；Qは、シクロアルキル、アリアル、又は式(j)、(k)、(l)、(m)、(n)のヘテロアリアル基を示す。Aは、アゾ-N=N-、エチル、エテニル、エチニル、-NR₈C(=O)-、-NR₈C(=O)-O-、-NR₈C(=O)-NR₉、NR₈S(=O)₂-、-C(=O)NR₈-、-O-C(=O)NR₈-、-S-、-S(=O)-、-SO(=O)₂-、-S(=O)₂NR₈-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、-C(=NR₈)NR₉-、C(=NOR₈)NR₉-、-NR₈C(=NOR₉)-、=N-O-、-O-N=CH-、又は式(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)、(v)、(w)、(x)のアリアル基もしくはヘテロアリアル基である。]。他の置換基がクレームでは定義される。