(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2010 年 5 月 6 日(06.05.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/050461 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 263/22 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *C07D 263/24* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) *C07D 413/04* (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01) *C07D 413/10* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/068386

(22) 国際出願日: 2009 年 10 月 27 日(27.10.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2008-276147 2008 年 10 月 27 日(27.10.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 田辺三菱製薬株式会社 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区北浜二丁目６番１８号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石渕 正剛 (ISHIBUCHI, Seigo) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区北浜二丁目６番１８号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 氷川 英正(HIKAWA, Hidemasa) [JP/JP]; 〒2748510 千葉県船橋市三山２－２－１ 東邦大学 薬学部内 Chiba (JP). 多羅尾 明子(TARAO, Akiko) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区北浜二丁目６番１８号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 遠藤 淳一(ENDOH, Jun-ichi) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区北浜二丁目６番１８号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 安達 邦知(ADACHI, Kunitomo) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区北浜二丁目６番１８号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 前田 和宏(MAEDA, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区北浜二丁目６番１８号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 田代 薫(TASHIRO, Kaoru) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区北浜二丁目６番１８号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目１番１号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

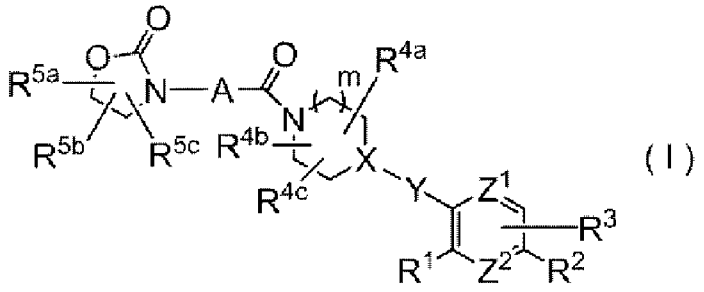
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,

[続葉有]

(54) **Title**: NOVEL AMIDE DERIVATIVE AND USE THEREOF AS MEDICINE

(54) 発明の名称 : 新規アミド誘導体およびその医薬としての用途



(I)

(57) **Abstract**: A novel low molecular weight compound which inhibits the production of inducible MMPs, particularly MMP-9, rather than the production of constitutive MMP-2 is provided, and furthermore, a preventive/therapeutic agent for an autoimmune disease or osteoarthritis is provided. An amide derivative represented by formula (I) (wherein the respective symbols are as defined in the description), a pharmacologically acceptable salt thereof, or a hydrate or solvate thereof.

(57) 要約: 恒常型のＭＭＰ－２の産生よりも誘導型のＭＭＰｓ、特にＭＭＰ－９の産生を抑制する新規な低分子化合物を提供すると同時に自己免疫疾患又は変形性関節症の予防薬／治療薬を提供する。下記式（Ｉ）（式中の各記号は明細書中で定義した通りである。）で示されるアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

WO 2010/050461 A1

GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： 新規アミド誘導体およびその医薬としての用途

技術分野

[0001] 本発明は選択的なＭＭＰ－９産生抑制作用を示す新規アミド誘導体及びその医薬用途に関する。

背景技術

[0002] マトリックスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰｓ）は、生体内の結合組織分解において主役を担っている酵素群である。ＭＭＰｓの活性は、１）遺伝子発現による潜在型酵素（ｐｒｏＭＭＰ）の産生、２）ｐｒｏＭＭＰの活性化、３）活性型酵素のインヒビターであるＴＩＭＰによる活性阻害の各ステップにより調節されている。ＭＭＰｓには恒常型と誘導型の２通りが存在し、前者はＭＭＰ－２及びＭＭＰ－１４が、後者はＭＭＰ－１、３、９、１３等多くのＭＭＰｓが該当する。特に、ＭＭＰ－９は関節リウマチ、変形性関節症、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）において、産生あるいは発現亢進が認められており、これらの病態への関与が示唆されている［Ａｎｎ．Ｒｈｅｕｍ．Ｄｉｓ．，第５８巻，６９１－６９７頁（１９９９年）（非特許文献１）、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．，第９２巻，１７９－１８５頁（１９９３年）（非特許文献２）、Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｈｅｕｍ．，第４６巻，２６２５－２６３１頁（２００２年）（非特許文献３）、Ｌａｎｃｅｔ Ｎｅｕｒｏｌ．，第２巻，７４７－７５６頁（２００３年）（非特許文献４）、Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｈｅｕｍ．，第５０巻，８５８－８６５頁（２００４年）（非特許文献５）、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｌｅｕｋｏｃｙｔｅ Ｂｉｏｌｏｇｙ 第７９巻，９５４－９６２頁（２００６）（非特許文献９）］。

[0003] また、ＭＭＰノックアウトマウスの検討からも、ＭＭＰ－９が癌の形成と進行に関与することや、ＭＭＰ－９が関節炎、関節破壊の進行に重要な役割をもつことが示唆されている〔Ｊ．Ｎａｔｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．，

第９４巻，１１３４－１１４２（２００２年）（非特許文献６）、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，第１６９巻，２６４３－２６４７（２００２年）（非特許文献７）〕。一方、ＭＭＰ－２は抗炎症作用を示し、その作用機序としてＭＣＰ－３等の分解が考えられている〔Ｓｃｉｅｎｃｅ，第２８９巻，１２０２－１２０６頁（２０００年）（非特許文献８）〕。したがって、ＭＭＰ－２産生に影響せず、ＭＭＰ－９産生を選択的に抑制する薬剤は、新規な治療薬として期待できる。

[0004] 特開２００４－３５９６５７号公報（特許文献１）には、ＭＭＰ－９産生を阻害する薬剤、レプトマイシンＢまたはその誘導体が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開２００４－３５９６５７号公報

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Ａｎｎ．Ｒｈｅｕｍ．Ｄｉｓ．，第５８巻，６９１－６９７頁（１９９９年）

非特許文献2：Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．，第９２巻，１７９－１８５頁（１９９３年）

非特許文献3：Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｈｅｕｍ．，第４６巻，２６２５－２６３１頁（２００２年）

非特許文献4：Ｌａｎｃｅｔ Ｎｅｕｒｏｌ．，第２巻，７４７－７５６頁（２００３年）

非特許文献5：Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｈｅｕｍ．，第５０巻，８５８－８６５頁（２００４年）

非特許文献6：Ｊ．Ｎａｔｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．，第９４巻，１１３４－１１４２頁（２００２年）

非特許文献7：Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，第１６９巻，２６４３－２６４７頁（２００２年）

非特許文献8：Ｓｃｉｅｎｃｅ，第２８９巻，１２０２－１２０６頁（２０

００年）

非特許文献9：Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｌｅｕｋｏｃｙｔｅ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　第７９巻，９５４－９６２頁（２００６）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、恒常型のＭＭＰ－２の産生よりも誘導型のＭＭＰｓ、特にＭＭＰ－９の産生を抑制する新規な低分子化合物を提供することを課題としている。

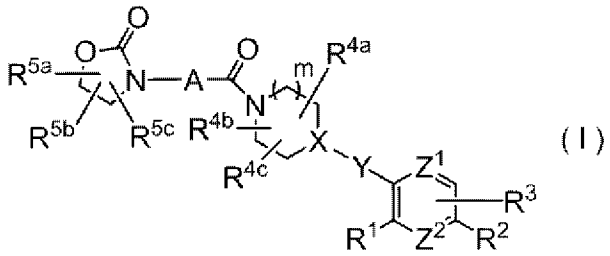
課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは上記課題に鑑み、ＭＭＰ－９の産生抑制作用を示す低分子化合物を見出す目的で鋭意研究を重ねた。その結果、本発明に係るアミド誘導体が恒常型のＭＭＰ－２の産生よりも誘導型のＭＭＰｓ、特にＭＭＰ－９の産生を抑制することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0009] 即ち、本発明とは以下の通りである。

１．下記式（Ｉ）

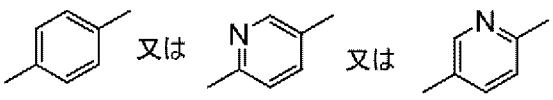
[0010] [化1]



(I)

[0011] 〔式中、Ａは以下の式で示される基

[0012] [化2]



[0013] （式中、ベンゼン及びピリジンは置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシク

ロアルキル、置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリール、置換基を有してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子を１～６個含有し、環の構成原子数が５～１０であるヘテロアリール、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシル、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシルオキシ、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、メルカプト、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニル、アミノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルアミノ、置換基を有してもよい総炭素数２～１２のジアルキルアミノ、置換基を有してもよい環状アミノ、総炭素数２～７のアシルアミノ、総炭素数２～７のアルキルアミノカルボニル、総炭素数４～７のシクロアルキルアミノカルボニル、環状アミノカルボニル、炭素数１～６のアルキルスルホニルアミノ、炭素数３～６のシクロアルキルスルホニルアミノ、炭素数１～６のアルキルアミノスルホニル、炭素数３～６のシクロアルキルアミノスルホニル、及び環状アミノスルホニルから選択される１個又は同一の若しくは異なった２～３個の置換基を有してもよく、右の結合手がカルボニルに、左の結合手が窒素原子に結合している。）を示し、

R^1、R^2はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリール、置換基を有してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子を１～６個含有し、環の構成原子数が５～１０であるヘテロアリール、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシル、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシルオキシ、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、メルカプト、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニル、アミ

ノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルアミノ、置換基を有してもよい総炭素数２～１２のジアルキルアミノ、置換基を有してもよい環状アミノ、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアルコキシカルボニル、カルバモイル、総炭素数２～７のアシルアミノ、総炭素数２～７のアルキルアミノカルボニル、総炭素数４～７のシクロアルキルアミノカルボニル、環状アミノカルボニル、炭素数１～６のアルキルスルホニルアミノ、炭素数３～６のシクロアルキルスルホニルアミノ、炭素数１～６のアルキルアミノスルホニル、炭素数３～６のシクロアルキルアミノスルホニル又は環状アミノスルホニルを示すが、R^1、R^2が同時に水素原子を示すことはない、

R^3は、水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリール、置換基を有してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子を１～６個含有し、環の構成原子数が５～１０であるヘテロアリール、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシル、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシルオキシ、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、メルカプト、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニル、アミノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルアミノ、置換基を有してもよい総炭素数２～１２のジアルキルアミノ、置換基を有してもよい環状アミノ、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアルコキシカルボニル、カルボキシ、カルバモイル、総炭素数２～７のアシルアミノ、総炭素数２～７のアルキルアミノカルボニル、総炭素数４～７のシクロアルキルアミノカルボニル、環状アミノカルボニル、炭素数１～６のアルキルスルホニルアミノ、炭素数３～６のシクロアルキルスルホニルアミノ、炭素数１～６のアルキルアミノスルホニル、炭素数３～６のシクロアルキルアミノスルホニル又は環状アミノスルホニルを示し、

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}はそれぞれ独立に、水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、オキソ又は置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシを示し、

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}はそれぞれ同一又は異なって水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリール、置換基を有してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子を１～６個含有し、環の構成原子数が５～１０であるヘテロアリール、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアルコキシカルボニル又はオキソを示し、

Ｘは炭素原子（R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}のいずれかがこの炭素原子に結合していても良いが、この炭素原子がオキソで置換されることはない）又は窒素原子（Ｙが単結合の場合、窒素原子は酸化されてＮ－オキシドであっても良い）を示し、

Ｙは単結合、カルボニル又は酸素原子を示し、

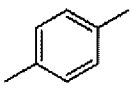
Z^1、Z^2はそれぞれ独立に炭素原子（置換基R^3はこの炭素原子に結合していても良い）又は窒素原子を示し、

ｍは１又は２を示す。〕

で示されるアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

[0014] ２．Ａが以下の式で示される基

[0015] [化3]

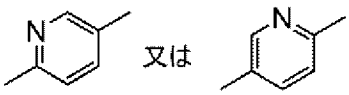


[0016] （式中、ベンゼンは置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリール、置換基を有してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子を１～６個含有し、環の構成原子数が５～１

０であるヘテロアリール、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシル、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシルオキシ、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、メルカプト、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニル、アミノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルアミノ、置換基を有してもよい総炭素数２～１２のジアルキルアミノ、置換基を有してもよい環状アミノ、総炭素数２～７のアシルアミノ、総炭素数２～７のアルキルアミノカルボニル、総炭素数４～７のシクロアルキルアミノカルボニル、環状アミノカルボニル、炭素数１～６のアルキルスルホニルアミノ、炭素数３～６のシクロアルキルスルホニルアミノ、炭素数１～６のアルキルアミノスルホニル、炭素数３～６のシクロアルキルアミノスルホニル、及び環状アミノスルホニルから選択される１個又は同一の若しくは異なった２～３個の置換基を有してもよく、右の結合手がカルボニルに、左の結合手が窒素原子に結合している。）である上記１．に記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

[0017] ３．Ａが以下の式で示される基

[0018] [化4]



[0019] （式中、ピリジンは置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリール、置換基を有してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子を１～６個含有し、環の構成原子数が５～１０であるヘテロアリール、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシル、置換基を有してもよい総

炭素数２～７のアシルオキシ、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、メルカプト、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニル、アミノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルアミノ、置換基を有してもよい総炭素数２～１２のジアルキルアミノ、置換基を有してもよい環状アミノ、総炭素数２～７のアシルアミノ、総炭素数２～７のアルキルアミノカルボニル、総炭素数４～７のシクロアルキルアミノカルボニル、環状アミノカルボニル、炭素数１～６のアルキルスルホニルアミノ、炭素数３～６のシクロアルキルスルホニルアミノ、炭素数１～６のアルキルアミノスルホニル、炭素数３～６のシクロアルキルアミノスルホニル、及び環状アミノスルホニルから選択される１個又は同一の若しくは異なった２～３個の置換基を有してもよく、右の結合手がカルボニルに、左の結合手が窒素原子に結合している。）である上記１．に記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

[0020] ４．Ａで示されるベンゼン及びピリジンが置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニル、アミノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルアミノ、置換基を有してもよい総炭素数２～１２のジアルキルアミノ、置換基を有してもよい環状アミノ、総炭素数２～７のアシルアミノ、炭素数１～６のアルキルスルホニルアミノ及び炭素数３～６のシクロアルキルスルホニルアミノから選択される１個若しくは同一の若しくは異なった２～３個の置換基を有してもよいベンゼン及びピリジンである上記１．～３．のいずれかに記載のアミド誘導体、その薬

理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

[0021] ５．Ｘが炭素原子（R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}のいずれかがこの炭素原子に結合していても良いが、この炭素原子がオキソで置換されることはない）である上記１．～４．のいずれかに記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

[0022] ６．R^1、R^2がそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル又は置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニルであり、但しR^1、R^2が同時に水素原子ではなく、

R^3が、水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル又は置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニルであり、

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}がそれぞれ独立に、水素原子又は置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルであり、

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}がそれぞれ同一又は異なって水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル又は置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリールであり、

Ｘが炭素原子（R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}のいずれかがこの炭素原子に結合していても良いが、この炭素原子がオキソで置換されることはない）であり、

Ｙがカルボニル又は酸素原子であり、

Ｚ[1]、Ｚ[2]がそれぞれ炭素原子（置換基Ｒ[3]はこの炭素原子に結合していても良い）であり、

ｍが１である、

上記１．～４．のいずれかに記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

[0023] ７．Ｘが窒素原子（窒素原子は酸化されてＮ－オキシドであっても良い）である上記１．～４．のいずれかに記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

[0024] ８．Ｒ[1]、Ｒ[2]がそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル又は置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニルであり、但しＲ[1]、Ｒ[2]が同時に水素原子ではなく、

Ｒ[3]が、水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル又は置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニルであり、

Ｒ[4a]、Ｒ[4b]、Ｒ[4c]がそれぞれ独立に、水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル又はオキソであり、

Ｒ[5a]、Ｒ[5b]、Ｒ[5c]がそれぞれ同一又は異なって水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル又は置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリールであり、

Ｘが窒素原子（窒素原子は酸化されてＮ－オキシドであっても良い）であり、

Ｙが単結合であり、

Z^1、Z^2がそれぞれ独立に炭素原子（置換基R^3はこの炭素原子に結合していても良い）又は窒素原子であり、

ｍが１又は２である、

上記１．～４．のいずれかに記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

[0025] ９．R^1、R^2がそれぞれ同一または異なって、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子又はシアノであり、

R^3が、水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子又はシアノであり、

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}がそれぞれ独立に、水素原子又は置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルであり、

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}がそれぞれ同一又は異なって水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル又は置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリールであり、

Ｘが窒素原子（窒素原子は酸化されてＮ－オキシドであっても良い）であり、

Ｙが単結合であり、

Z^1、Z^2がそれぞれ独立に炭素原子（置換基R^3はこの炭素原子に結合していても良い）又は窒素原子であり、

ｍが１又は２である、

上記１．～４．又は８．のいずれかに記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

[0026] １０．上記１．～９．に記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物と製薬上許容される添加剤とからなる医薬組成物。

[0027] １１．上記１．～９．に記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を含有するＭＭＰ－９産生抑制剤。

[0028] １２．上記１．～９．に記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を含有する自己免疫疾患又は炎症性腸疾患の予防及び／又は治療薬。

[0029] １３．自己免疫疾患が関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデスである上記１２．に記載の予防及び／又は治療薬。

[0030] １４．炎症性腸疾患がクローン病、潰瘍性大腸炎である上記１２．に記載の予防及び／又は治療薬。

[0031] １５．上記１．～９．に記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を含有する変形性関節症の予防及び／又は治療薬。

発明の効果

[0032] 本発明の化合物は恒常型のＭＭＰ－２の産生よりも、誘導型のＭＭＰｓ、特にＭＭＰ－９の産生を選択的に抑制するので、関節リウマチ等の自己免疫疾患、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、変形性関節症の予防及び／又は治療薬として有用である。

発明を実施するための形態

[0033] 本発明化合物は上記一般式（Ｉ）で示されるアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩又はそれらの水和物若しくは溶媒和物である。以下に、本明細書において用いられる用語の意味を記載し、本発明について更に詳細に説明する。なお、以下の用語の説明は本発明を何ら限定するものではない。

[0034] 炭素数１～６のアルキルとは直鎖または分枝鎖状のアルキルを示し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二ブチル、第三ブチル、ペンチル、３－メチルブチル、ネオペンチル、ヘキシル、２－

エチルブチルなどが挙げられる。

[0035] 炭素数２～６のアルケニルとは直鎖または分枝鎖状のアルケニルを示し、ビニル、アリル、１－プロペニル、イソプロペニル、２－ブテニル、３－ブテニル、２－ペンテニル、４－ペンテニル、３－メチル－２－ブテニル、５－ヘキセニル、４－メチル－３－ペンテニルなどが挙げられる。

[0036] 炭素数２～６のアルキニルとは直鎖または分枝鎖状のアルキニルを示し、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどが挙げられる。

[0037] 炭素数３～６のシクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。

[0038] 炭素数６～１０のアリールとしては、フェニル、ナフチルなどが挙げられる。

[0039] 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子を１～６個含有し、環の構成原子数が５～１０であるヘテロアリールとは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子を１～３個含有し、環の構成原子数が５又は６である単環芳香族複素環、この単環芳香族複素環とベンゼンとの縮合環及び同一又は異なったこの２つの単環芳香族複素環同士の縮合環から誘導される１価の基を示し、これらの基の一部又は全部が還元されていても良い。具体例としては、ピロリル、フリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フラザニル、ピリジル、ピラニル、チオピラニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、オキサジニル、テトラジニル、インドリル、インドリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニルなどが挙げられる。

[0040] 炭素数１～６のアルコキシとは直鎖または分枝鎖状のアルコキシを示し、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第二ブトキシ、第三ブトキシ、ペントキシ、３－メチルブトキシ、ネオ

ペントキシ、ヘキシルオキシ、２－エチルブトキシなどが挙げられる。

[0041] 総炭素数２～７のアシルとしてはアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ヘキサノイルなどのアルカノイル、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなどのシクロアルキルカルボニル、ベンゾイルなどが挙げられる。

[0042] 総炭素数２～７のアシルオキシとしてはアセトキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、第二ブチルカルボニルオキシ、第三ブチルカルボニルオキシ、ペンチルカルボニルオキシ、ネオペンチルカルボニルオキシ、ヘキシルカルボニルオキシ、シクロペンチルカルボニルオキシ、シクロヘキシルカルボニルオキシ、ベンゾイルオキシなどが挙げられる。

[0043] ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示す。

[0044] 炭素数１～６のアルキルチオとは直鎖または分枝鎖状のアルキルチオを示し、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、第二ブチルチオ、第三ブチルチオ、ペンチルチオ、３－メチルブチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、２－エチルブチルチオなどが挙げられる。

[0045] 炭素数１～６のアルキルスルフィニルとは直鎖または分枝鎖状のアルキルスルフィニルを示し、メタンスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニルなどが挙げられる。

[0046] 炭素数１～６のアルキルスルホニルとは直鎖または分枝鎖状のアルキルスルホニルを示し、メタンスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが挙げられる。

[0047] 炭素数１～６のアルキルアミノとは直鎖または分枝鎖状のアルキルアミノを示し、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミ

ノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノなどが挙げられる。

[0048] 総炭素数２～１２のジアルキルアミノとは直鎖または分枝鎖状のジアルキルアミノを示し、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、メチルエチルアミノなどが挙げられる。

[0049] 環状アミノとは窒素原子を介して結合する窒素原子を含んだ５～７員環状基（窒素原子以外の環の構成原子は炭素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される。）を示し、窒素原子を介して結合するアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、アゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、１，２－チアジナニルなどを例示として挙げることができ、これらのほか、環上の炭素原子がオキソで置換された２－オキソピロリジン－１－イル、２－オキソイミダゾリジン－１－イル、２－オキソオキサゾリジン－３－イルや環上の硫黄原子がオキソでモノ置換又はジ置換された１－オキソイソチアゾリジン－２－イル、１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル、１－オキソ－１，２－チアジナン－２－イル、１，１－ジオキソ－１，２－チアジナン－２－イルなども環状アミノの具体例として挙げることができる。

[0050] 総炭素数２～７のアシルアミノとは上述の炭素数２～７のアシルで置換されたアミノであり、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、バレリルアミノ、イソバレリルアミノ、ヘキサノイルアミノなどのアルカノイルアミノ；シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノなどのシクロアルキルカルボニルアミノ；ベンゾイルアミノなどが挙げられる。

[0051] 総炭素数２～７のアルキルアミノカルボニルとしては直鎖または分枝鎖状のアルキルアミノカルボニルを示し、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、ペンチルアミノカルボニル、ヘキシルアミノカルボニルなどが挙げられる。

[0052] 総炭素数４～７のシクロアルキルアミノカルボニルとしてはシクロプロピルアミノカルボニル、シクロブチルアミノカルボニル、シクロペンチルアミノカルボニル、シクロヘキシルアミノカルボニルなどが挙げられる。

[0053] 環状アミノカルボニルとは上述の環状アミノとカルボニルが結合した基であり、アジリジン－１－イルカルボニル、アゼチジン－１－イルカルボニル、ピロリジン－１－イルカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジン－１－イルカルボニル、１Ｈ－アゼパン－１－イルカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリン－４－イルカルボニル、チアゾリジン－３－イルカルボニル、イソチアゾリジン－２－イルカルボニル、オキサゾリジン－３－イルカルボニル、イミダゾリジン－１－イルカルボニルなどが挙げられる。

[0054] 炭素数１～６のアルキルスルホニルアミノとは上述の炭素数１～６のアルキルスルホニルで置換されたアミノであり、メタンスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、ブチルスルホニルアミノ、ペンチルスルホニルアミノ、ヘキシルスルホニルアミノなどが挙げられる。

[0055] 炭素数３～６のシクロアルキルスルホニルアミノとは上述の炭素数１～６のアルキルスルホニルアミノのアルキル部分を上述の炭素数３～６のシクロアルキルに置き換えたものであり、シクロプロピルスルホニルアミノ、シクロブチルスルホニルアミノ、シクロペンチルスルホニルアミノ、シクロヘキシルスルホニルアミノなどが挙げられる。

[0056] 炭素数１～６のアルキルアミノスルホニルとは直鎖または分枝鎖状のアルキルアミノスルホニルを示し、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、プロピルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ブチルアミノスルホニル、ペンチルアミノスルホニル、ヘキシルアミノスルホニルなどが挙げられる。

炭素数３～６のシクロアルキルアミノスルホニルとは上述の炭素数１～６のアルキルアミノスルホニルのアルキル部分を上述の炭素数３～６のシクロ

アルキルに置き換えたものであり、シクロプロピルアミノスルホニル、シクロブチルアミノスルホニル、シクロペンチルアミノスルホニル、シクロヘキシルアミノスルホニルなどが挙げられる。

[0057] 環状アミノスルホニルとは上述の環状アミノカルボニルのカルボニル部分をスルホニルに置き換えたものであり、アジリジン－１－イルスルホニル、アゼチジン－１－イルスルホニル、ピロリジン－１－イスルホニル、ピペリジノスルホニル、ピペラジン－１－イルスルホニル、１Ｈ－アゼパン－１－イルスルホニル、モルホリノスルホニル、チオモルホリン－４－イルスルホニル、チアゾリジン－３－イルスルホニル、イソチアゾリジン－２－イルスルホニルなどが挙げられる。

[0058] 総炭素数２～７のアルコキシカルボニルとは上述の炭素数１～６のアルコキシがカルボニルに結合した基を示し、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第二ブトキシカルボニル、第三ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、３－メチルブトキシカルボニル、ネオペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、２－エチルブトキシカルボニルなどが挙げられる。

[0059] 炭素数１～６のアルキル、炭素数２～６のアルケニル、炭素数２～６のアルキニル、炭素数３～６のシクロアルキル、炭素数１～６のアルコキシ、総炭素数２～７のアシル、総炭素数２～７のアシルオキシ、炭素数１～６のアルキルチオ、炭素数１～６のアルキルスルフィニル、炭素数１～６のアルキルスルホニル、炭素数１～６のアルキルアミノ、総炭素数２～１２のジアルキルアミノ、総炭素数２～７のアルコキシカルボニルが有してもよい置換基としては、上述の炭素数６～１０のアリール、上述の窒素原子、酸素原子及び硫黄原子を１～３個含有し、環の構成原子数が５又は６であるヘテロアリール、上述の炭素数１～６のアルコキシで置換されていてもよい炭素数１～６のアルコキシ、上述の総炭素数２～７のアシルオキシ、上述のハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、アミノなどが挙げられる。

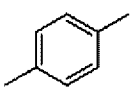
[0060] 炭素数６～１０のアリール、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子を１～６個含有し、環の構成原子数が５～１０であるヘテロアリール、環状アミノが有してもよい置換基としては、上述の炭素数１～６のアルキル、上述の炭素数１～６のアルコキシ、上述の総炭素数２～７のアシル、上述の総炭素数２～７のアシルオキシ、上述のハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、上述の炭素数１～６のアルキルスルホニル、アミノ、上述の炭素数２～７のアルコキシカルボニル、カルボキシ、カルバモイル、アミド、スルホンアミド、炭素数１～６のハロアルキル、炭素数７～１６のアラルキル、オキソなどが挙げられる。

[0061] 炭素数１～６のハロアルキルとは上述のハロゲン原子で置換された上述の炭素数１～６のアルキルを示し、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、フルオロプロピル、トリフルオロプロピル、ペンタフルオロプロピル、フルオロイソプロピル、ジフルオロイソプロピル、フルオロブチル、トリフルオロブチル、ペンタフルオロブチル、フルオロペンチル、トリフルオロペンチル、フルオロヘキシル及びトリフルオロｎ－ヘキシルなどの他、ここで例示した置換基のフッ素原子の一部又は全部が他のハロゲン原子に置換されたものなどが挙げられる。

[0062] 炭素数７～１６のアラルキルとは上述の炭素数６～１０のアリールで置換された上述の炭素数１～６のアルキルを示し、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ナフチルメチル、ナフチルエチルなどが挙げられる。

[0063] １実施態様では、上記一般式（Ｉ）において、Ａは、好ましくは、以下の式で示される基

[0064] [化5]

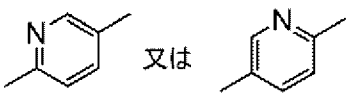


[0065] （式中、ベンゼンは置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２

～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリール、置換基を有してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子を１～６個含有し、環の構成原子数が５～１０であるヘテロアリール、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシル、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシルオキシ、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、メルカプト、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニル、アミノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルアミノ、置換基を有してもよい総炭素数２～１２のジアルキルアミノ、置換基を有してもよい環状アミノ、総炭素数２～７のアシルアミノ、総炭素数２～７のアルキルアミノカルボニル、総炭素数４～７のシクロアルキルアミノカルボニル、環状アミノカルボニル、炭素数１～６のアルキルスルホニルアミノ、炭素数３～６のシクロアルキルスルホニルアミノ、炭素数１～６のアルキルアミノスルホニル、炭素数３～６のシクロアルキルアミノスルホニル、及び環状アミノスルホニルから選択される１個又は同一の若しくは異なった２～３個の置換基を有してもよく、右の結合手がカルボニルに、左の結合手が窒素原子に結合している。）である。

[0066] 別の実施態様では、上記一般式（Ｉ）において、Ａは、好ましくは、以下の式で示される基

[0067] [化6]



[0068] （式中、ピリジンは置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリール、置換基を有してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子を１～６個含有し、環の構成原子数が５～１

０であるヘテロアリール、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシル、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシルオキシ、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、メルカプト、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニル、アミノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルアミノ、置換基を有してもよい総炭素数２～１２のジアルキルアミノ、置換基を有してもよい環状アミノ、総炭素数２～７のアシルアミノ、総炭素数２～７のアルキルアミノカルボニル、総炭素数４～７のシクロアルキルアミノカルボニル、環状アミノカルボニル、炭素数１～６のアルキルスルホニルアミノ、炭素数３～６のシクロアルキルスルホニルアミノ、炭素数１～６のアルキルアミノスルホニル、炭素数３～６のシクロアルキルアミノスルホニル、及び環状アミノスルホニルから選択される１個又は同一の若しくは異なった２～３個の置換基を有してもよく、右の結合手がカルボニルに、左の結合手が窒素原子に結合している。）である。

[0069] 好ましくは、上記一般式（Ｉ）において、Ａで示されるベンゼン及びピリジンは、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニル、アミノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルアミノ、置換基を有してもよい総炭素数２～１２のジアルキルアミノ、置換基を有してもよい環状アミノ、総炭素数２～７のアシルアミノ、炭素数１～６のアルキルスルホニルアミノ及び炭素数３～６のシクロアルキルスルホニルアミノから選択される１個若しくは同一の若しくは異なった２～３個の置換基を有してもよいベンゼン及びピリジンである。

[0070] 上記一般式（Ｉ）のＡで示されるベンゼン及びピリジンは無置換であるか、炭素数１～６のアルキル、炭素数３～６のシクロアルキル、炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、炭素数１～６のアルキルスルホニル、アミノ、環状アミノ、総炭素数２～７のアシルアミノ又は炭素数１～６のアルキルスルホニルアミノで置換されていることが好ましく、無置換であるか、炭素数１～６のアルキル、ハロゲン原子、シアノ、炭素数１～６のアルキルスルホニル、２－オキソピロリジン－１－イル、２－オキソイミダゾリジン－１－イル、２－オキソオキサゾリジン－３－イル又は１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イルで置換されていることがより好ましい。置換基を有している場合、その個数は１又は２であることが好ましい。

[0071] １実施態様では、上記一般式（Ｉ）において、R^1、R^2は、好ましくは、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル又は置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニルであり、但しR^1、R^2が同時に水素原子ではなく、より好ましくは、それぞれ同一または異なって、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子又はシアノである。

[0072] R^1のより好ましい例としては水素原子、炭素数１～６のアルキル、炭素数１～６のハロアルキル、炭素数２～６のアルケニル、炭素数３～６のシクロアルキル、炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子を挙げることができ、さらにより好ましい例として水素原子、炭素数１～６のアルキル、炭素数２～６のアルケニル、炭素数３～６のシクロアルキル、ハロゲン原子を挙げることができ、特に好ましい例として炭素数１～６のアルキル又は炭素数３～

６のシクロアルキルを挙げることができる。最も好ましい例として、炭素数１～６のアルキルを挙げることができる。

[0073] Ｒ^{2}のより好ましい例としては水素原子、炭素数１～６のアルキル、炭素数１～６のハロアルキル、炭素数３～６のシクロアルキル、炭素数６～１０のアリール、炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子、シアノを挙げることができ、さらにより好ましい例として炭素数１～６のアルキル、炭素数１～６のハロアルキル、炭素数３～６のシクロアルキル、ハロゲン原子、シアノを挙げることができ、特に好ましい例として炭素数１～６のアルキル又は炭素数３～６のシクロアルキルを挙げることができる。最も好ましい例として、炭素数１～６のアルキルを挙げることができる。

[0074] １実施態様では、上記一般式（Ｉ）において、Ｒ^{3}は、好ましくは、水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル又は置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニルであり、より好ましくは、水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子又はシアノである。

[0075] Ｒ^{3}のより好ましい例としては水素原子、炭素数１～６のアルキル、炭素数３～６のシクロアルキル、ハロゲン原子、シアノを挙げることができ、さらにより好ましい例として水素原子、炭素数１～６のアルキル、ハロゲン原子を挙げることができ、特に好ましい例として水素原子を挙げることができる。Ｒ^{3}の好ましい結合位置は

[0076]

[化7]



[0077] を挙げることができる。

[0078] １実施態様では、上記一般式（Ｉ）において、Ｒ^{4a}、Ｒ^{4b}、Ｒ^{4c}は、好ましくは、それぞれ独立に、水素原子又は置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルである。

[0079] 別の実施態様では、上記一般式（Ｉ）において、Ｒ^{4a}、Ｒ^{4b}、Ｒ^{4c}は、好ましくは、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル又はオキソである。

[0080] Ｒ^{4a}、Ｒ^{4b}、Ｒ^{4c}のより好ましい例としては、水素原子、炭素数１～６のアルキル、オキソを挙げることができ、さらにより好ましい例として、水素原子、炭素数１～６のアルキルを挙げることができる。特に好ましい例としては水素原子を挙げることができる。

[0081] １実施態様では、上記一般式（Ｉ）において、Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{5c}は、好ましくは、それぞれ同一又は異なって水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル又は置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリールである。

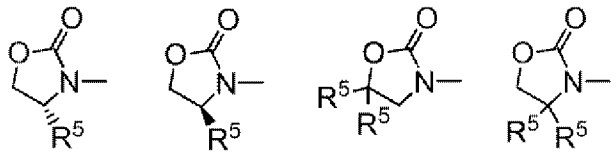
[0082] Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{5c}は水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリール、置換基を有してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子を１～６個含有し、環の構成原子数が５～１０であるヘテロアリール、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアルコキシカルボニル又はオキソであることがより好ましい。

Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{5c}のさらにより好ましい例としては水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、炭素数６～１０のアリールを挙げることができ、なおさらにより好ましい例として、水素原子、炭素数１～６のアルキル、炭素数６～１０のアリール、炭素数６～１０のアリールで置換され

た炭素数１～６のアルキル、水酸基で置換された炭素数１～６のアルキル、炭素数１～６のアルコキシで置換された炭素数１～６のアルキル、炭素数１～６のアルコキシで置換された炭素数１～６のアルコキシで置換された炭素数１～６のアルキル、総炭素数２～７のアシルオキシで置換された炭素数１～６のアルキルを挙げることができ、最も好ましい例として水素原子、炭素数１～６のアルキル、水酸基で置換された炭素数１～６のアルキル、炭素数１～６のアルコキシで置換された炭素数１～６のアルキルを挙げることができる。特に最も好ましい例としては、水素原子又は炭素数１～６のアルキルを挙げることができる。

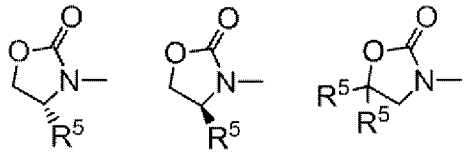
オキサゾリジン－２－オンは無置換であるか、次の置換位置で置換されていることが好ましく（なお、化学式中のR^5はR^{5a}、R^{5b}、R^{5c}のいずれかを示すが、水素原子ではない。）、

[0083] [化8]



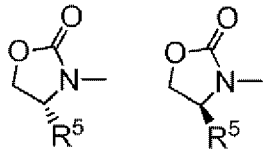
[0084] 次の置換位置で置換されていることがより好ましく、

[0085] [化9]



[0086] 次の置換位置で置換されていることがさらに好ましく、

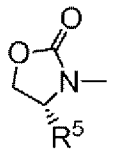
[0087] [化10]



[0088] 次の置換位置で置換されていることが特に好ましい。

[0089]

[化11]



[0090] １実施態様では、上記一般式（Ｉ）において、Ｘは、好ましくは、炭素原子（Ｒ^{4a}、Ｒ^{4b}、Ｒ^{4c}のいずれかがこの炭素原子に結合していても良いが、この炭素原子がオキソで置換されることはない）である。

[0091] 別の実施態様では、上記一般式（Ｉ）において、Ｘは、好ましくは、窒素原子（窒素原子は酸化されてＮ－オキシドであっても良い）である。

[0092] １実施態様では、上記一般式（Ｉ）において、Ｙは、好ましくは、カルボニル又は酸素原子である。

[0093] 別の実施態様では、上記一般式（Ｉ）において、Ｙは、好ましくは、単結合である。

[0094] １実施態様では、上記一般式（Ｉ）において、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}は、好ましくは、それぞれ炭素原子（置換基Ｒ^{3}はこの炭素原子に結合していても良い）である。

[0095] Ｙがカルボニル又は酸素原子を示す場合、Ｘは炭素原子、Ｒ^{3}は水素原子、Ｚ^{1}及びＺ^{2}は炭素原子であることが好ましい。Ｙが単結合の場合、Ｘは窒素原子であることが好ましく、Ｚ^{2}は炭素原子であることが好ましい。Ｙが単結合の場合、特に好ましくは、Ｘが窒素原子、Ｚ^{1}が窒素原子、Ｚ^{2}が炭素原子である。

ｍは１であることが好ましい。

[0096] 「薬理学的に許容される塩」とは、医薬として許容される塩であれば、特に制限はなく、無機酸との塩、有機酸との塩、アルカリ金属との塩、アルカリ土類金属との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩が挙げられる。

[0097] 「製薬上許容される」とは、本明細書において、一般的に安全かつ無害で、生物学的に望ましくないものであってもその他の点で好ましいものであればよく、ヒトの医薬としての使用だけではなく獣医学での使用にも有用なも

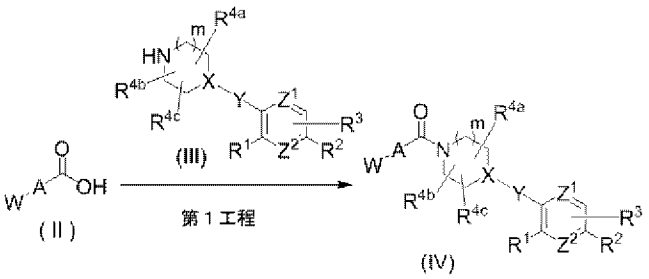
のを含む医薬組成物を調製する際に有用であることを意味する。

[0098] 次に、本発明の化合物は、以下の方法によって製造することが出来るが、その製造方法はこれらに限定されるものではない。

[0099] 本発明化合物（Ｉ）は、以下のＡ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ又はＦ法によって製造することができる。

[0100] Ａ法（第１工程）

[0101] [化12]



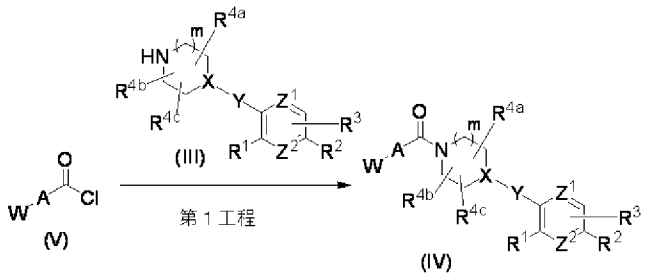
[0102] （式中、Wは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、その他の記号は前述と同義である。）

一般式（ＩＩ）で示される化合物を一般式（ＩＩＩ）で示される化合物と反応させることにより、対応する一般式（ＩＶ）で示される化合物が得られる。反応は縮合剤を用いて、適当な溶媒中、０℃～室温で進行する。縮合剤としては、４－（４，６－ジメトキシ[１．３．５]トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート（ＤＭＴ－ＭＭ）、１－エチル－３－（３’－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド・塩酸塩（ＷＳＣ・ＨＣＩ）などが挙げられる。溶媒としては、メタノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、クロロホルム、テトラヒドロフランなどが挙げられる。また、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）を添加することで反応が促進されることがある。一般式（ＩＩＩ）で示される化合物が酸と塩を形成している場合、塩基を添加して中和することで反応が進行する。

[0103] Ａ法（第１工程別法）

[0104]

[化13]

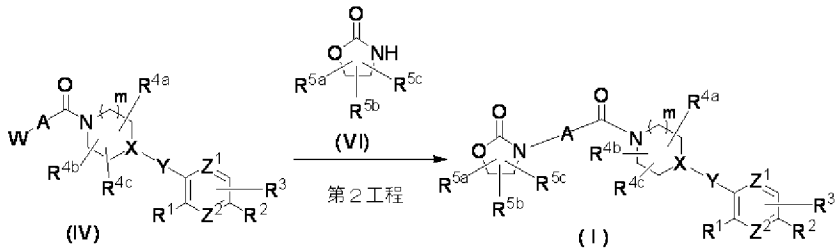


[0105] （式中の記号は前述と同義である。）

一般式（Ｖ）で示される化合物を一般式（ＩＩＩ）で示される化合物と反応させることにより、対応する一般式（ＩＶ）で示される化合物が得られる。反応は塩基を用いて、適当な溶媒中、０℃～室温で進行する。塩基としては、水酸化ナトリウム水溶液、トリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリンなどが挙げられる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、酢酸エチルなどが挙げられる。

[0106] Ａ法（第２工程）

[0107] [化14]



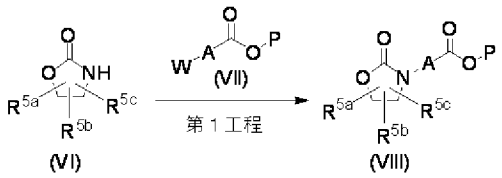
[0108] （式中の記号は前述と同義である。）

一般式（ＩＶ）で示される化合物を、一般式（ＶＩ）で示される化合物と反応させることにより、対応する一般式（Ｉ）で示される化合物が得られる。反応は銅触媒、リガンド及び塩基を用いて、適当な溶媒中、加熱することで進行する。銅触媒としては、よう化銅（Ｉ）などが挙げられる。リガンドとしては、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミンなどが挙げられる。塩基としては、炭酸カリウム、リン酸三カリウム、炭酸セシウムなどが挙げられる。溶媒としては、トルエン、１，４－ジオキサンなどが挙げられる。また、反応はパラジウム触媒、ホスフィンリガンド及び塩基を用いて、適当な溶媒

中、加熱することでも進行する。パラジウム触媒としては、酢酸パラジウム（ＩＩ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）などが挙げられる。ホスフィンリガンドとしては、２－ジシクロヘキシルホスフィノビフェニル、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノビフェニルなどが挙げられる。塩基としては、リン酸三カリウム、炭酸セシウムなどが挙げられる。溶媒としては、トルエン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンなどが挙げられる。

[0109] Ｂ法（第１工程）

[0110] [化15]

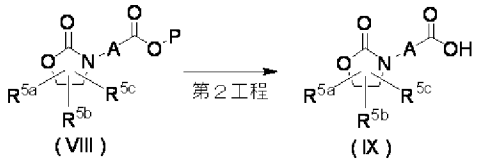


[0111] （式中、Ｐは加水分解により脱保護可能なカルボキシル基の保護基を示し、その他の記号は前述と同義である。）

一般式（ＶＩ）で示される化合物を、一般式（ＶＩＩ）で示される化合物と反応させることにより、対応する一般式（ＶＩＩＩ）で示される化合物が得られる。反応はＡ法の第２工程と同様な方法を実施することで進行する。

[0112] Ｂ法（第２工程）

[0113] [化16]

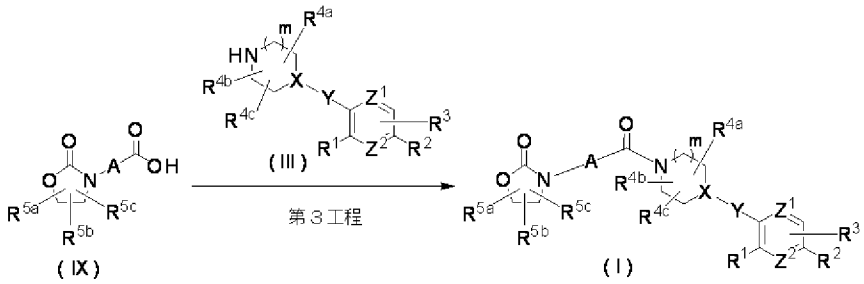


[0114] （式中の記号は前述と同義である。）

一般式（ＶＩＩＩ）で示される化合物を、加水分解することにより、対応する一般式（ＩＸ）で示される化合物が得られる。反応は、塩基を用いて、適当な溶媒中、室温～８０℃で進行する。塩基としては、水酸化ナトリウム水溶液などが挙げられる。溶媒としては、メタノール、エタノール、ジオキサンなどが挙げられる。

[0115] Ｂ法（第３工程）

[0116] [化17]



[0117] （式中の記号は前述と同義である。）

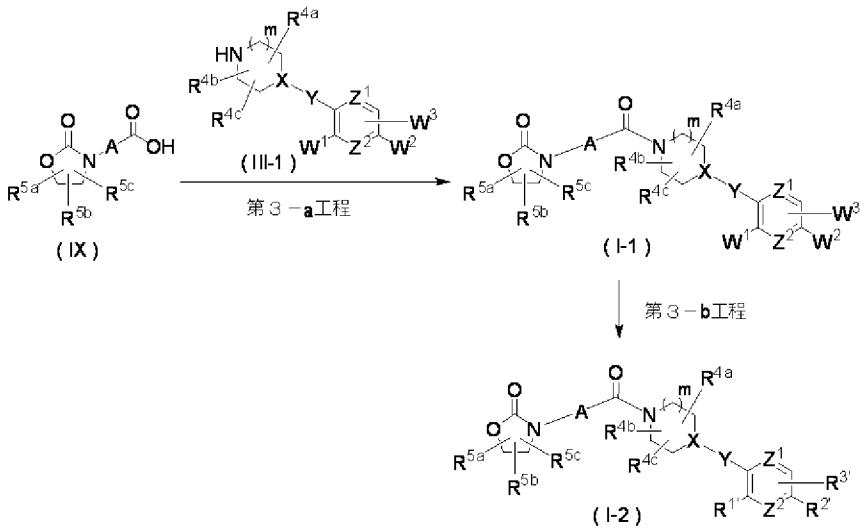
一般式（ＩＸ）で示される化合物を一般式（ＩＩＩ）で示される化合物と反応させることにより、対応する一般式（Ｉ）で示される化合物が得られる。反応はＡ法の第１工程と同様な方法を実施することで進行する。また、一般式（ＶＩＩＩ）を加水分解後、一般式（ＩＸ）で示される化合物を単離精製することなく、一般式（ＩＩＩ）で示される化合物と反応させることにより、一般式（ＶＩＩＩ）からワンポットで一般式（Ｉ）で示される化合物を得ることもできる。

[0118] Ｂ法（第３工程別法）

一般式（Ｉ）で示される化合物において、R^1、R^2又はR^3が水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル又は置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリールを示す場合、以下の方法でも製造できる。

[0119]

[化18]



[0120] （式中、W^1、W^2及びW^3は水素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子又は置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルを示し、$R^{1'}$、$R^{2'}$及び$R^{3'}$は水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル又は置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリールを示す。但し、W^1が水素原子又は置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルの場合$R^{1'}$はW^1と同義であり、W^2が水素原子又は置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルの場合$R^{2'}$はW^2と同義であり、W^3が水素原子又は置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルの場合$R^{3'}$はW^3と同義である。その他の記号は前述と同義である。）

[0121] Ｂ法（第３－ａ工程）

一般式（ＩＸ）で示される化合物を一般式（ＩＩＩ－１）で示される化合物と反応させることにより、対応する一般式（Ｉ－１）で示される化合物が得られる。反応はＡ法の第１工程と同様な方法を実施することで進行する。

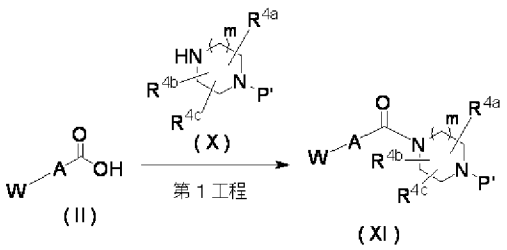
[0122] Ｂ法（第３－ｂ工程）

一般式（Ｉ－１）で示される化合物の置換基W^1、W^2及びW^3の塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を鈴木反応によりアルキル、アルケニル、シクロアルキル又はアリールに置換する工程である。反応はパラジウム触媒、ホスフ

ィンリガンド及び塩基を用いて、適当な溶媒中、加熱することで進行する。パラジウム触媒としては、例えば酢酸パラジウム（ＩＩ）などが挙げられる。ホスフィンリガンドとしては、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２，６－ジメトキシビフェニルなどが挙げられる。パラジウム触媒とホスフィンリガンドが錯体を形成したものを用いても良く、例えば[１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体、ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）などが挙げられる。塩基としては、リン酸三カリウム又はフッ化カリウムなどが挙げられる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン又はこれら有機溶媒と水との混合溶媒などが挙げられる。

[0123] Ｃ法（第１工程）

[0124] [化19]

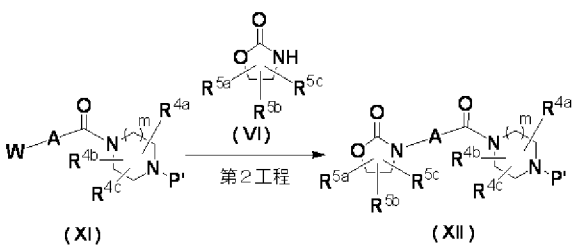


[0125] （式中、Ｐ’はアミノ基の保護基を示し、その他の記号は前述と同義である。）

一般式（ＩＩ）で示される化合物を一般式（Ｘ）で示される化合物と反応させることにより、対応する一般式（ＸＩ）で示される化合物が得られる。反応はＡ法の第１工程と同様な方法を実施することにより進行する。

[0126] Ｃ法（第２工程）

[0127] [化20]



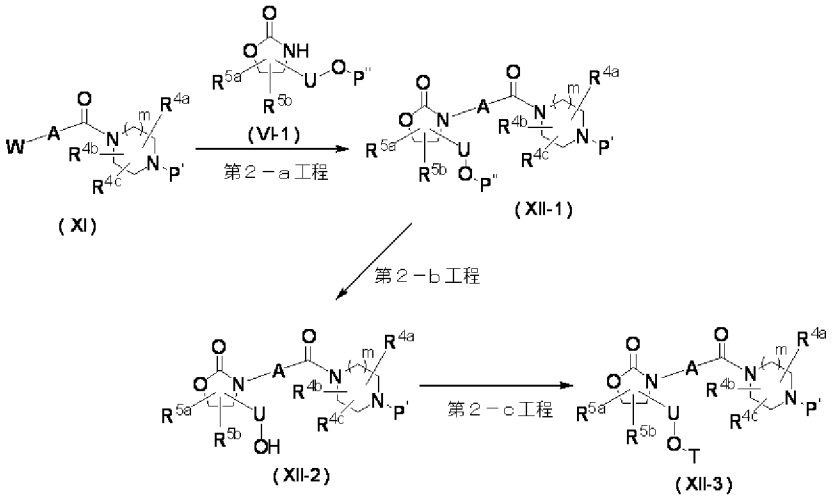
[0128] （式中の記号は前述の通り。）

一般式（ＸＩ）で示される化合物を一般式（ＶＩ）で示される化合物と反応させることにより、対応する一般式（ＸＩＩ）で示される化合物が得られる。反応はＡ法の第２工程と同様な方法を実施することにより進行する。

[0129] Ｃ法（第２工程別法）

一般式（ＸＩＩ）で示される化合物において、Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}又はＲ^{5c}がアルコキシアルキル（アルコキシで置換されたアルキル）の場合、以下の方法でも製造できる。なお、以下にＲ^{5c}がアルコキシアルキルの場合の反応式を例示するが、Ｒ^{5a}又はＲ^{5b}がアルコキシアルキルの場合も同様の反応式で反応が進行する。

[0130] [化21]



[0131] （式中、Ｐ’’は水酸基の保護基、Ｔはアルキル、Ｕはアルキレンを示し、その他の記号は前述と同義である。）

[0132] Ｃ法（第２－ａ工程）

一般式（ＸＩ）で示される化合物を一般式（ＶＩ－１）で示される化合物と反応させることにより、対応する一般式（ＸＩＩ－１）で示される化合物が得られる。反応はＡ法の第２工程と同様な方法を実施することにより進行する。

[0133] Ｃ法（第２－ｂ工程）

一般式（ＸＩＩ－１）で示される化合物のＰ’’のみを脱保護することにより、対応する一般式（ＸＩＩ－２）で示される化合物が得られる。反応は

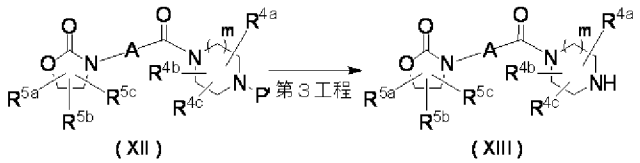
、例えば式中のＰ’’がベンゾイルの場合、塩基を用いて、適当な溶媒中、０℃～８０℃で進行する。塩基としては、水酸化ナトリウム水溶液などが挙げられる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメトキシエタンなどが挙げられる。

[0134] Ｃ法（第２－ｃ工程）

一般式（ＸＩＩ－２）で示される化合物をアルキル化することにより、対応する一般式（ＸＩＩ－３）で示される化合物が得られる。反応は、アルキル化剤及び塩基を用いて、適当な溶媒中、０℃～室温で進行する。アルキル化剤としては、ヨウ化メチルなどが挙げられる。塩基としては、水素化ナトリウムなどが挙げられる。溶媒としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。

[0135] Ｃ法（第３工程）

[0136] [化22]

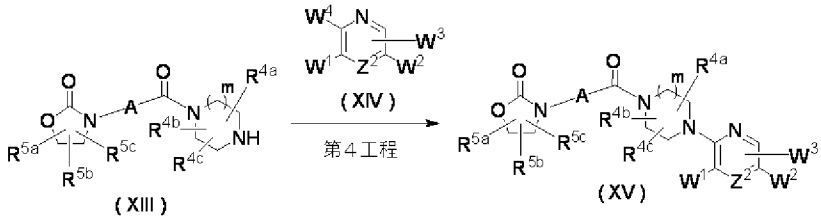


[0137] （式中の記号は前述と同義である。）

一般式（ＸＩＩ）で示される化合物の保護基Ｐ’を脱保護することにより一般式（ＸＩＩＩ）で示される化合物が得られる。反応は、例えば式中のＰ’がＢｏｃ基の場合、酸を用いて、適当な溶媒中、０℃～室温で進行する。酸としては、塩化水素／酢酸エチルなどが挙げられる。溶媒としては、クロロホルム、酢酸エチルなどが挙げられる。

[0138] Ｃ法（第４工程）

[0139] [化23]

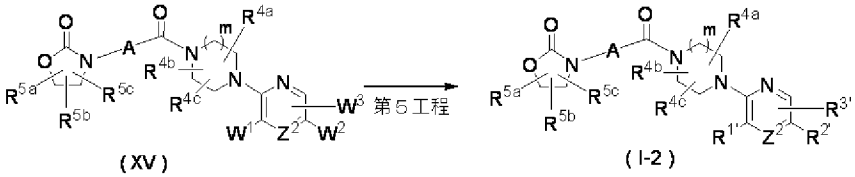


[0140] （式中、W^4はフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、その他の記号は前述と同義である。）

一般式（ＸＩＩＩ）で示される化合物を一般式（ＸＩＶ）で示される化合物と反応させることにより、対応する一般式（ＸＶ）で示される化合物が得られる。反応は塩基を用いて、適当な溶媒中で加熱することで進行する。塩基としては、例えば炭酸カリウムなどが挙げられる。溶媒としては、例えばＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。

[0141] Ｃ法（第５工程）

[0142] [化24]



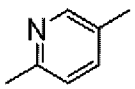
[0143] （式中の記号は前述の通り。）

一般式（ＸＶ）で示される化合物に対して鈴木反応を行うことにより、一般式（Ｉ－２）で示される化合物が得られる。反応はＢ法第３工程別法の第３－ｂ工程と同様な方法を実施することにより進行する。

[0144] Ｄ法（第１工程）

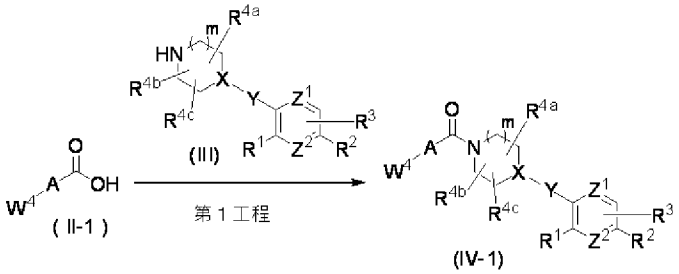
一般式（Ｉ）で示される化合物において、Ａが以下の式で示される基

[0145] [化25]



[0146] の場合、以下の方法でも製造できる。

[0147] [化26]



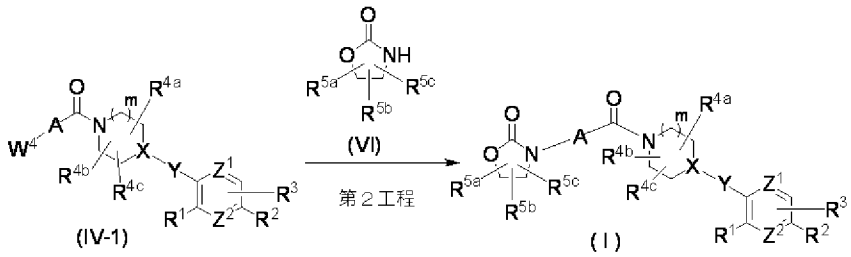
[0148] （式中、W^4はフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、その

他の記号は前述と同義である。）

一般式（ＩＩ－１）で示される化合物を一般式（ＩＩＩ）で示される化合物と反応させることにより、対応する一般式（ＩＶ－１）で示される化合物が得られる。反応はＡ法の第１工程と同様な方法を実施することで進行する。

[0149] Ｄ法（第２工程）

[0150] [化27]



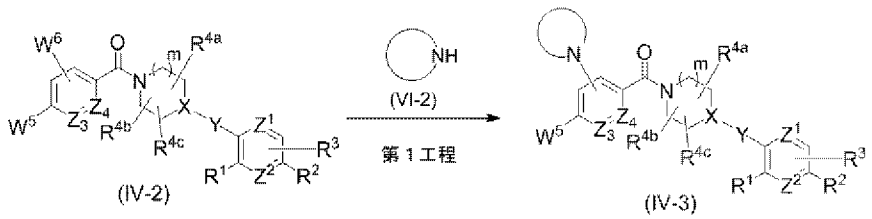
[0151] （式中の記号は前述と同義である。）

一般式（ＩＶ－１）で示される化合物を、一般式（ＶＩ）で示される化合物と反応させることにより、対応する一般式（Ｉ）で示される化合物が得られる。反応は塩基を用いて、適当な溶媒中で加熱することで進行する。塩基としては、例えば水素化ナトリウムなどが挙げられる。溶媒としては、例えばＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。

[0152] Ｅ法（第１工程）

一般式（Ｉ）で示される化合物において、Ａに置換基を有してもよい環状アミノを有する化合物の場合、以下の方法でも製造できる。

[0153] [化28]



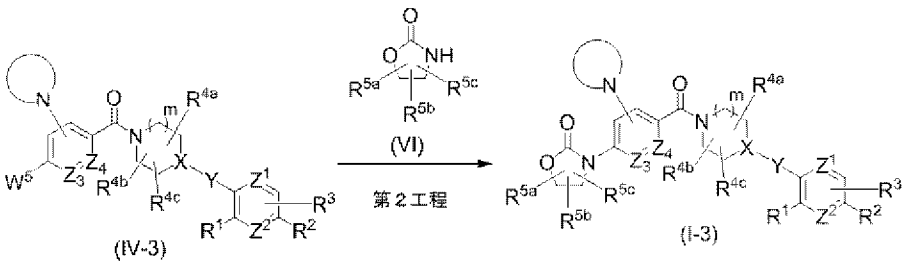
[0154] 〔式中、W^5は塩素原子、W^6は臭素原子又はヨウ素原子を示し、Z^3、Z^4はそれぞれ独立に炭素原子（置換基はこの炭素原子に結合していても良い）又は窒素原子を示すが同時に窒素原子を示すことはなく、その他の記号は前述と

同義である。〕

一般式（IV－２）で示される化合物を、一般式（ＶＩ－２）で示される置換基を有してもよい環状アミンと反応させることにより、対応する一般式（ＩＶ－３）で示される化合物が得られる。反応はＡ法の第２工程と同様な方法を実施することで進行する。

[0155] Ｅ法（第２工程）

[0156] [化29]



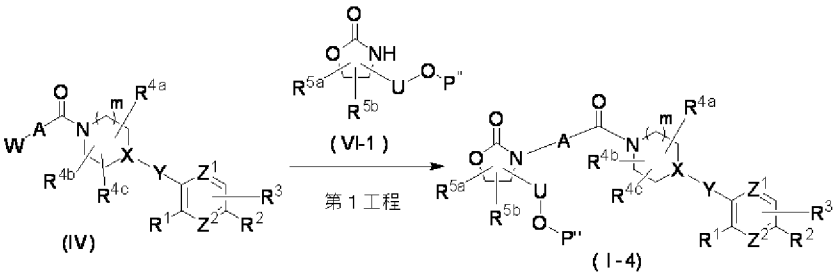
[0157] （式中の記号は前述と同義である。）

一般式（ＩＶ－３）で示される化合物を、一般式（ＶＩ）で示される化合物と反応させることにより、対応する一般式（Ｉ－３）で示される化合物が得られる。反応はＡ法の第２工程と同様な方法を実施することで進行する。

[0158] Ｆ法（第１工程）

一般式（Ｉ）で示される化合物において、R^{5a}、R^{5b}又はR^{5c}がアルコキシアルキル（アルコキシで置換されたアルキル）の場合、以下の方法でも製造できる。なお、以下にR^{5c}がアルコキシアルキルの場合の反応式を例示するが、R^{5a}又はR^{5b}がアルコキシアルキルの場合も同様の反応式で反応が進行する。

[0159] [化30]

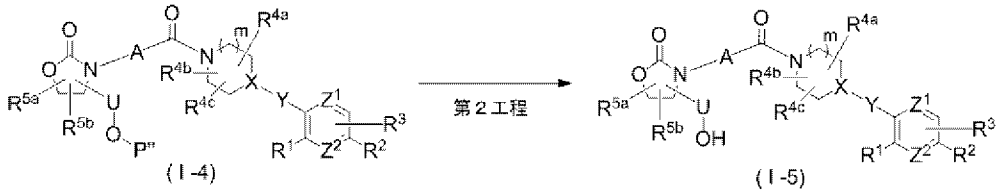


[0160] （式中の記号は前述と同義である。）

一般式（ＩＶ）で示される化合物を、一般式（ＶＩ－１）で示される化合物と反応させることにより、対応する一般式（Ｉ－４）で示される化合物が得られる。反応はＡ法の第２工程と同様な方法を実施することで進行する。

[0161] Ｆ法（第２工程）

[0162] [化31]

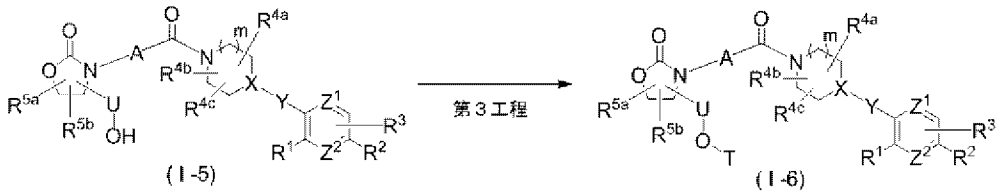


[0163] （式中の記号は前述と同義である。）

一般式（Ｉ－４）で示される化合物のＰ’’のみを脱保護することにより、対応する一般式（Ｉ－５）で示される化合物が得られる。反応はＣ法の第２－ｂ工程と同様な方法を実施することで進行する。

[0164] Ｆ法（第３工程）

[0165] [化32]

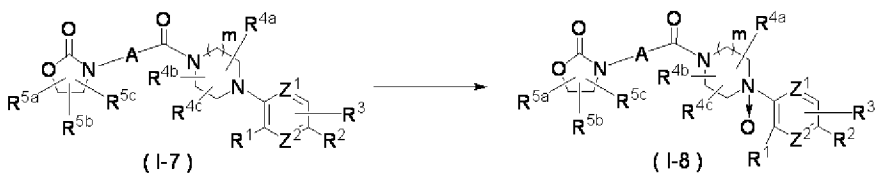


[0166] （式中の記号は前述と同義である。）

一般式（Ｉ－５）で示される化合物をアルキル化することにより、対応する一般式（Ｉ－６）で示される化合物が得られる。反応はＣ法の第２－ｃ工程と同様な方法を実施することで進行する。

[0167] 一般式（Ｉ）において、ＸがＮ－オキシドを示し、Ｙが単結合の化合物（Ｉ－８）は以下の方法で製造できる。

[0168] [化33]

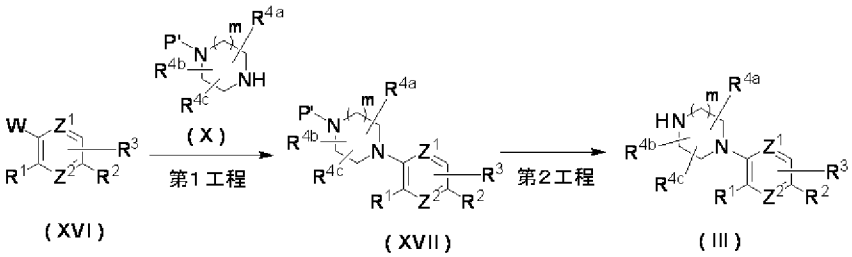


[0169] （式中の記号は前述と同義である。）

一般式（Ｉ－７）で示される化合物に対して酸化反応を行うことにより、一般式（Ｉ－８）で示される化合物が得られる。反応は酸化剤を用いて、適当な溶媒中で、０℃～室温で進行する。酸化剤としては、例えばｍ－クロロ過安息香酸などが挙げられる。溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルムなどが挙げられる。

[0170] 一般式（ＩＩＩ）の調製法

[0171] [化34]



[0172] （式中の記号は前述と同義である。）

（第１工程）

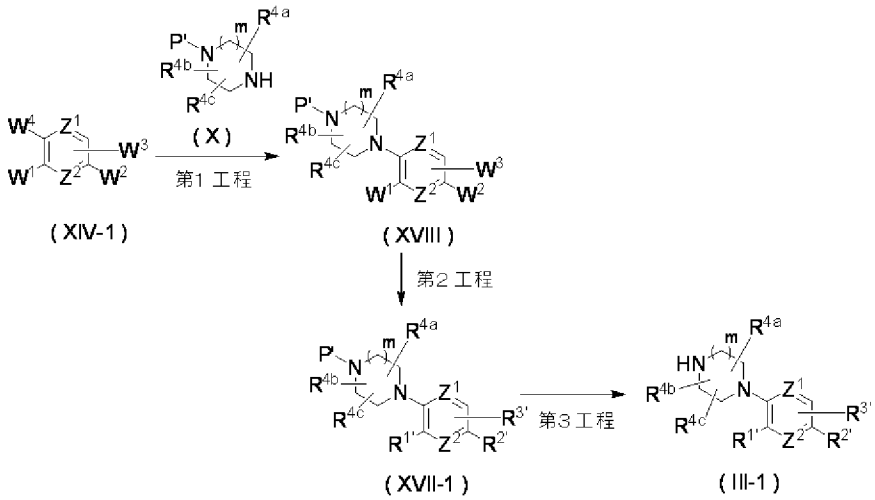
一般式（ＸＶＩ）で示される化合物を、一般式（Ｘ）で示される化合物と反応させることにより、一般式（ＸＶＩＩ）で示される化合物が得られる。反応はパラジウム触媒、ホスフィンリガンド及び塩基を用いて、適当な溶媒中、加熱することで進行する。パラジウム触媒としては、例えば酢酸パラジウム（ＩＩ）などが挙げられる。ホスフィンリガンドとしては、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２，４，６－トリイソプロピルビフェニルなどが挙げられる。パラジウム触媒とホスフィンリガンドが錯体を形成したものを用いても良く、例えばｒａｃ－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチルなどが挙げられる。塩基としては、ｔｅｒｔ－ブトキシナトリウムなどが挙げられる。溶媒としては、例えばトルエンなどが挙げられる。

[0173] （第２工程）

一般式（ＸＶＩＩ）で示される化合物に対し、Ｃ法の第３工程と同様な方法を実施することにより一般式（ＩＩＩ）で示される化合物が得られる。

[0174] 一般式（ＩＩＩ）の調製法別法

[0175] [化35]



[0176] （式中の記号は前述と同義である。）

（第１工程）

一般式（ＸＩＶ－１）で示される化合物を、一般式（Ｘ）で示される化合物と反応させることにより、一般式（ＸＶＩＩＩ）で示される化合物が得られる。反応は、Ｃ法の第４工程と同様な方法を実施すること、又は一般式（ＩＩＩ）の調製法の第１工程と同様な方法を実施することにより進行する。

[0177] （第２工程）

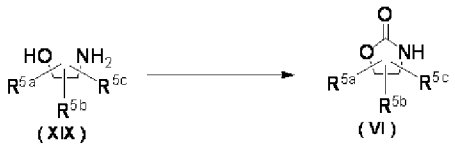
一般式（ＸＶＩＩＩ）で示される化合物の置換基W^1、W^2又はW^3の塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を鈴木反応により置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリールに置換する工程である。反応は、Ｂ法第３工程別法の第３－ｂ工程と同様な方法を実施することにより進行する。さらに、本工程で製造した一般式（ＸＶＩＩ－１）のR^1、R^2又はR^3がアルキルの化合物はこれら置換基を一旦アルケニルとし、その後、水素雰囲気下、パラジウム炭素を用いた還元反応を行うことでアルキルへと変換して得ることも可能である。

[0178] （第３工程）

一般式（ＸＶＩＩ－１）で示される化合物に対して、Ｃ法の第３工程と同様な方法を行うことにより、一般式（ＩＩＩ－１）で示される化合物が得られる。

[0179] 一般式（ＶＩ）の調製法

[0180] [化36]



[0181] （式中、各記号は前記と同義である。）

一般式（ＸＩＸ）で示される化合物を、炭酸ジエチル及び炭酸カリウムと加熱することにより、一般式（ＶＩ）で示される化合物が得られる。

[0182] 上述した方法により製造される一般式(Ｉ)により表されるアミド誘導体は、慣用の精製手段、例えば、濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶等の手段を施すことにより、任意の純度に精製することができる。また、必要に応じて適当な溶媒（水、アルコール、エーテル等）中、酸又は塩基等と処理することで薬理学的に許容される塩とすることができる。さらに、得られた本発明化合物又はその薬理学的に許容される塩を水、含水溶媒又はその他の溶媒（例えばアルコール等）と処理することにより、水和物又は溶媒和物とすることができる。

[0183] 本発明に係るアミド化合物又はその薬理学的に許容される塩はラセミ化合物、立体異性体、及びこれら化合物の混合物を含み、同位体標識、及び放射能標識化合物を含む。このような異性体は分別結晶及びキラルカラムクロマトグラフィーを含む標準的な分離技術によって単離できる。また、本発明の化合物は不斉炭素原子を有する。従って、エナンチオマーまたはジアステレオマーを含む。ジアステレオマー混合物は、それらの物理的/化学的相異に基づいて、従来技術において周知の方法で、例えばクロマトグラフィー及び/または分別結晶によって、それらの個々のジアステレオマーに分離できる。エナンチオマーはキラルカラムクロマトグラフィーまたは、エナンチオマー化

合物を適切な光学活性化合物と反応させて、ジアステレオマー混合物に変換し、各ジアステレオマーを分離した後、個々のジアステレオマーを対応するエナンチオマーに転換することによって分離できる。ジアステレオマー、エナンチオマー及びこれらの混合物を含めた全てのこのような異性体が、本発明の化合物の一部である。

[0184] 本発明化合物はＭＭＰ－９に選択的な産生抑制作用を有しており、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス等に代表される自己免疫疾患、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）又は変形性関節症の予防薬剤又は治療薬として用いることができる。

[0185] 本発明において、「予防」とは病気や疾患や症状を発症していない個体に対して本発明化合物又はこれを含有する医薬組成物を投与する行為を意味している。また、「治療」とは既に病気や疾患や症状を発症した個体に対して本発明化合物又はこれを含有する医薬組成物を投与する行為を意味している。従って、既に病気や疾患や症状を発症した個体に対し、症状等の悪化防止や発作防止や再発防止のために投与する行為は「治療」の一態様である。

[0186] 本発明化合物を医薬として用いる場合、本発明化合物を製薬上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など）と混合して得られる医薬組成物として経口的又は非経口的に投与することができる。医薬組成物は通常の方法にしたがって製剤化することができる。

[0187] 本明細書において非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、点滴法あるいは局所投与（経皮的投与、経眼的投与、経肺・気管支的投与、経鼻的投与又は経直腸的投与など）などを含むものである。

[0188] 本発明化合物の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それら、あるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明化合物の１日当たりの投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、たとえば非経口的には皮下、静脈内、筋肉内、経皮的

、経眼的、経肺・気管支的、経鼻的又は直腸内に、約０．０１～１００ｍｇ／人／日投与され、また経口的には約０．０１～１０００ｍｇ／人／日投与される。

実施例

[0189] 以下、本発明を原料合成例、実施例及び実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらより何ら限定されるものではない。

[0190] 調製例１：（４－ブロモ－２，６－ジフルオロフェニル）［４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

４－ブロモ－２，６－ジフルオロ安息香酸（５ｇ）及び４－（４，６－ジメトキシ［１．３．５］トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート（ＤＭＴ－ＭＭ）（６．９ｇ）をクロロホルム（５０ｍＬ）及びメタノール（５０ｍＬ）の混合液で溶解し、１－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン（４ｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルを加え、不溶物をろ別した。ろ液を溶媒留去し、標記化合物（７ｇ）を得た。

[0191] 調製例２：（４－ブロモ－３－フルオロフェニル）［４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

４－ブロモ－３－フルオロ安息香酸（５ｇ）及び１－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン（４ｇ）を用いて調製例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（７ｇ）を得た。

[0192] 調製例３：（４－ブロモ－３－クロロフェニル）［４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

４－ブロモ－３－クロロ安息香酸（２．４ｇ）及び１－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン（１．９ｇ）を用いて調製例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４．１ｇ）を得た。

[0193] 調製例４：（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸（５ｇ）及び１－（２，４－ジメチルフ

ェニル)ピペラジン（４．４ｇ）を用いて調製例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（９ｇ）を得た。

[0194] 調製例５：(４－ブロモ－２－メトキシフェニル)[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル]メタノンの調製

４－ブロモ－２－メトキシ安息香酸メチル（１０ｇ）をメタノール（８０ｍＬ）に溶解し、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（８０ｍＬ）を加え、３時間還流した。冷却後、１Ｎ塩酸（８０ｍＬ）を加え、ろ取し、４－ブロモ－２－メトキシ安息香酸（９．２ｇ）を得た。４－ブロモ－２－メトキシ安息香酸（３．１ｇ）及び１－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン（２．７ｇ）を用いて調製例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４．４ｇ）を得た。

[0195] 調製例６：(４－ブロモ－２－メチルフェニル)［４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル]メタノンの調製

４－ブロモ－２－メチル安息香酸（５ｇ）及び１－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン（４．６ｇ）を用いて調製例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（８．９ｇ）を得た。

[0196] 調製例７：(４－ブロモ－２－クロロ－５－フルオロフェニル)[４－(２，４－ジメチルフェニル)－ピペラジン－１－イル]メタノンの調製

４－ブロモ－２－クロロ－５－フルオロ安息香酸（５ｇ）及び１－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン（３．８ｇ）を用いて調製例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（８．５ｇ）を得た。

[0197] 調製例８：[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル](４－ヨードフェニル)メタノンの調製

テトラヒドロフラン（６０ｍＬ）に４－ヨードベンゾイルクロリド（５ｇ）、１－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン（３．６ｇ）、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。標記化合物（８ｇ）を得た。

[0198] 調製例９：（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）［４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

４－ブロモ－２－メタンスルホニル安息香酸（１ｇ）及び１－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン（６８４ｍｇ）を用いて調製例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．３ｇ）を得た。

[0199] 調製例１０：（４－ブロモ－３－メチルフェニル）［４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

４－ブロモ－３－メチル安息香酸（２５ｇ）及び１－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン（２２ｇ）を用いて調製例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４５ｇ）を得た。

[0200] 調製例１１：（４－ブロモ－２－クロロフェニル）［４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

４－ブロモ－２－クロロ安息香酸（５ｇ）及び１－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン（４ｇ）を用いて調製例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（９ｇ）を得た。

[0201] 調製例１２：４－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸エチルの調製

４－ヨード安息香酸エチル（１．５ｍＬ）、オキサゾリジン－２－オン（９４０ｍｇ）、炭酸カリウム（２．５ｇ）、よう化銅（Ｉ）（１７１ｍｇ）の混合物にトルエン（９ｍＬ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（１９５μＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム）で精製し、標記化合物（１．２ｇ）を得た。

[0202] 調製例１３：［４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－イル］（４－ブロモフェニル）メタノンの調製

テトラヒドロフラン（１２０ｍＬ）に４－ブロモベンゾイルクロリド（２５ｇ）、１－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン（２２ｇ）、１Ｎ水酸

化ナトリウム水溶液（１２０ｍＬ）を加え、室温で６時間攪拌した。酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。標記化合物（３１ｇ）を得た。

[0203] 調製例１４：３－｛４－[４－(２－クロロ－５－フルオロ－４－メチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの調製

１－Ｂｏｃ－ピペラジン（１．９ｇ）、１－ブロモ－２－クロロ－５－フルオロ－４－メチルベンゼン（２．２ｇ）、酢酸パラジウム（１１２ｍｇ）、ｒａｃ－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（３１２ｍｇ）及びｔｅｒｔ－ブトキシナトリウム（１．４ｇ）の混合物にトルエン（２０ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム）で精製した。得られた化合物をクロロホルム（３ｍＬ）で溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（３ｍＬ）を加え、室温で３時間攪拌した。ろ取し、１－（２－クロロ－５－フルオロ－４－メチルフェニル）ピペラジン塩酸塩（２ｇ）を得た。１－（２－クロロ－５－フルオロ－４－メチルフェニル）ピペラジン塩酸塩（１．１ｇ）、４－ブロモ－２－メタンスルホニル安息香酸（１．１ｇ）及び４－(４，６－ジメトキシ[１．３．５]トリアジン－２－イル)－４－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート（ＤＭＴ－ＭＭ）（１．５ｇ）の混合物にクロロホルム（５０ｍＬ）、メタノール（５０ｍＬ）及びＮ－メチルモルホリン（４４０μＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）[４－（２－クロロ－５－フルオロ－４－メチルフェニル）ピペラジン－１－イル]メタノン（１．９ｇ）を得た。（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）[４－（２－クロロ－５－フルオロ－４－メチルフェニル）ピペラジン－１－イル]メタノン（１．９ｇ）、オキサゾリジン－２－オン（４１８ｍｇ）、炭酸カリウム（１．７ｇ）、よ

う化銅（Ｉ）（１５２ｍｇ）の混合物にトルエン（４ｍＬ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（１８０μＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（０．５ｇ）を得た。

[0204] 調製例１５：（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）［４－（２－エチル－４－メチルフェニル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

４－ブロモ－２－エチルアニリン（１．４ｍＬ）、ジイソプロピルエチルアミン（４．４ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ビス（２－クロロエチル）－４－メチルベンゼンスルホンアミド（３ｇ）の混合物を５時間還流した。冷却後、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム）で精製し、１－（４－ブロモ－２－エチルフェニル）－４－（トルエン－４－スルホニル）ピペラジン（３ｇ）を得た。１－（４－ブロモ－２－エチルフェニル）－４－（トルエン－４－スルホニル）ピペラジン（３ｇ）、メチルボロン酸（１．２ｇ）、酢酸パラジウム（１１２ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（４１１ｍｇ）及びフッ化カリウム（２．３ｇ）の混合物にテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム）で精製し、１－（２－エチル－４－メチルフェニル）－４－（トルエン－４－スルホニル）ピペラジン（２．９ｇ）を得た。１－（２－エチル－４－メチルフェニル）－４－（トルエン－４－スルホニル）ピペラジン（２．９ｇ）、臭化水素酸（１６ｍＬ）及び酢酸（１６ｍＬ）の混合物を８時間還流した。冷却後、反応液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（３ｍＬ）を加え、ろ取し、１－（２－エチル－４－メチルフェニル）ピペラジン塩酸塩（１．７ｇ）を得た。４－ブロモ－２－メタンスルホニル安息香酸（１．１ｇ）、１－（２－エチル

－４－メチルフェニル）ピペラジン塩酸塩（９６３ｍｇ）及び４－（４，６－ジメトキシ[１．３．５]トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート（ＤＭＴ－ＭＭ）（１．５ｇ）の混合物にクロロホルム（６ｍＬ）、メタノール（６ｍＬ）及びＮ－メチルモルホリン（４４０μＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム）で精製し、標記化合物（１．８ｇ）を得た。

[0205] 調製例１６：（４－ヨードフェニル）[４－（４－メチル－２－ビニルフェニル）ピペラジン－１－イル]メタノンの調製

４－ブロモ－３－クロロトルエン（２．１ｇ）、Ｂｏｃ－ピペラジン（１．９ｇ）、酢酸パラジウム（１１２ｍｇ）、ｒａｃ－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（３１２ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブトキシナトリウム（１．４ｇ）及びトルエン（２０ｍＬ）の混合物を５時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム）で精製し、４－（２－クロロ－４－メチルフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸 ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３．１ｇ）を得た。４－（２－クロロ－４－メチルフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸 ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９３２ｍｇ）、２，４，６－トリビニルシクロトリボロキサンピリジンコンプレックス（１ｇ）、酢酸パラジウム（７４ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（２７１ｍｇ）及びフッ化カリウム（６９７ｍｇ）の混合物にテトラヒドロフラン（４ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム）で精製し、４－（４－メチル－２－ビニルフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸 ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．９ｇ）を得た。４－（４－メチル－２－ビニルフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸 ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．９ｇ）をクロロホルム（２ｍＬ）に溶解させ、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（１ｍＬ）を加え、室温で

３時間攪拌した。１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（８ｍＬ）を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、１－（４－メチル－２－ビニルフェニル）ピペラジン（６０６ｍｇ）を得た。１－（４－メチル－２－ビニルフェニル）ピペラジン（６０６ｍｇ）をテトラヒドロフラン（８ｍＬ）に溶解し、４－ヨードベンゾイルクロリド（１．１ｇ）、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（４ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム）で精製し、標記化合物（１ｇ）を得た。

[0206] 調製例１７：[４－（２－シクロプロピル－４－メチルフェニル）ピペラジン－１－イル]（４－ヨードフェニル）メタノンの調製

４－（２－クロロ－４－メチルフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９３２ｍｇ）、ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（１３２ｍｇ）、リン酸三カリウム（３．８ｇ）及びシクロプロピルボロン酸（６８８ｍｇ）の混合物にトルエン（１０ｍＬ）及び水（５００μＬ）を加え、５時間還流した。冷却後、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム）で精製し、４－（２－シクロプロピル－４－メチルフェニル）ピペラジン－１カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１ｇ）を得た。４－（２－シクロプロピル－４－メチルフェニル）ピペラジン－１カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１ｇ）をクロロホルム（１ｍＬ）に溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（１ｍＬ）を加え、室温で３時間攪拌した。ろ取し、１－（２－シクロプロピル－４－メチルフェニル）ピペラジン塩酸塩（１６０ｍｇ）を得た。テトラヒドロフラン（２ｍＬ）に４－ヨードベンゾイルクロリド（１６９ｍｇ）、１－（２－シクロプロピル－４－メチルフェニル）ピペラジン塩酸塩（１６０ｍｇ）、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルを加え分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム）で精製し、標記化合物（２８０ｍｇ）

を得た。

[0207] 調製例１８：（Ｒ）－４－（４－イソプロピル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸の調製

４－ヨード安息香酸エチル（５．８ｍＬ）、（Ｒ）－４－イソプロピルオキサゾリジン－２－オン（５ｇ）、炭酸カリウム（１５ｇ）、よう化銅（Ｉ）（１．３ｇ）の混合物にトルエン（３５ｍＬ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（１．５ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をメタノール（３５ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（３５ｍＬ）で溶解し、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（７０ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。１Ｎ塩酸（７０ｍＬ）を加え、ろ取し、標記化合物（９ｇ）を得た。

[0208] 調製例１９：（４－ブロモフェニル）［４－（２，４－ジクロロフェニル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）に４－ブロモベンゾイルクロリド（２．５ｇ）、１－（２，４－クロロフェニル）ピペラジン二塩酸塩（３ｇ）、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルを加え分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。標記化合物（３．３ｇ）を得た。

[0209] 調製例２０：（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

６－ブロモニコチン酸（２ｇ）及び１－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン（１．９ｇ）を用いて調製例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３．８ｇ）を得た。

[0210] 調製例２１：（５－ブロモピリジン－２－イル）［４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

５－ブロモピリジン－２－カルボン酸（５ｇ）及び１－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン（４．８ｇ）を用いて調製例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（９．４ｇ）を得た。

[0211] 調製例２２：（Ｒ）－４－（４－ベンジル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸メチルの調製

ｐ－（メトキシカルボニル）フェニルボロン酸（２．４５ｇ）及び(Ｒ)－４－ベンジルオキサゾリジン－２－オン（１．２０５ｇ）、酢酸銅（ＩＩ）（１．２３ｇ）の混合物に塩化メチレン（２０ｍＬ）、トリエチルアミン（１．９ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えた後、不溶物をろ別した。ろ液をクロロホルムで抽出した。溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム）で精製し、標記化合物（０．１９ｇ）を得た。

[0212] 調製例２３：（６－ブロモピリジン－３－イル）[４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－イル]メタノンの調製

クロロホルム（１５０ｍＬ）に（４－クロロフェニル）（ピペリジン－４－イル）メタノン塩酸塩（１３ｇ）、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）を加え、室温で１０分攪拌した。クロロホルム層を分液し、そこへ、メタノール（５０ｍＬ）、６－ブロモニコチン酸（１０ｇ）及び４－(４，６－ジメトキシ[１．３．５]トリアジン－２－イル)－４－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート（ＤＭＴ－ＭＭ）（１６．６ｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルを加え、不溶物をろ別した。ろ液を溶媒留去し、標記化合物（１６．４ｇ）を得た。

[0213] 調製例２４：（Ｒ）－安息香酸　３－｛４－[４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝－２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステルの調製

４－ブロモ－２－メチルスルホニル安息香酸（２．８ｇ）及び（４－クロロフェニル）ピペリジン－４－イルメタノン（２．６ｇ）を用いて調製例１と同様の反応、処理を行うことにより、（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）[４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－イル]メタノン（４．８ｇ）を得た。（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）[４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－イル]メタノン（１．５ｇ）及

び（Ｒ）－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（７９６ｍｇ）を用いて調製例１２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（９３８ｍｇ）を得た。

[0214] 調製例２５：(Ｒ)－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの調製

（Ｒ）－（－）－２－アミノ－１－プロパノール（３０ｍＬ）、炭酸ジエチル（５１ｍＬ）及び炭酸カリウム（６ｇ）の混合物を１５０℃で３時間攪拌した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、標記化合物（３６ｇ）を得た。

[0215] 調製例２６：(Ｒ)－４－エチルオキサゾリジン－２－オンの調製

（Ｒ）－（－）－２－アミノ－１－ブタノール（５ｍＬ）を用いて調製例２５と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（６ｇ）を得た。

[0216] 調製例２７：（Ｒ）－３－｛４－[４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル]フェニル｝－４－イソプロピルオキサゾリジン－２－オンの調製

調製例１８に記載の(Ｒ)－４－（４－イソプロピル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（４９９ｍｇ）、（４－クロロフェニル）ピペリジン－４－イルメタノン塩酸塩（５２０ｍｇ）及び４－(４，６－ジメトキシ[１．３．５]トリアジン－２－イル)－４－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート（ＤＭＴ－ＭＭ）（８２９ｍｇ）の混合物にクロロホルム（３ｍＬ）、メタノール（３ｍＬ）及びＮ－メチルモルホリン（２２０μＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（７２８ｍｇ）を得た。

[0217] 調製例２８：（６－ブロモピリジン－３－イル）（４－ｐ－トリルオキシピペリジン－１－イル）メタノンの調製

４－（ｐ－トリルオキシ）ピペリジン（７６５ｍｇ）、６－ブロモニコチン酸（８０８ｍｇ）及び４－(４，６－ジメトキシ[１．３．５]トリアジン－２－イル)－４－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート（ＤＭＴ－Ｍ

M）（１．７ｇ）の混合物にクロロホルム（５ｍＬ）及びメタノール（５ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（１．５ｇ）を得た。

[0218] 調製例２９：（Ｒ）－４－プロピルオキサゾリジン－２－オンの調製

（Ｒ）－（－）－２－アミノ－１－ペンタノール（３ｇ）を用いて調製例２５と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３．４ｇ）を得た。

[0219] 調製例３０：（４－ブロモフェニル）［４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－イル］メタノンの調製

テトラヒドロフラン（１２０ｍＬ）に４－ブロモベンゾイルクロリド（２５ｇ）、（４－クロロフェニル）ピペリジン－４－イルメタノン塩酸塩（３０ｇ）、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２５０ｍＬ）を加え、室温で３時間攪拌した。酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣を再結晶し、標記化合物（４６ｇ）を得た。

[0220] 調製例３１：３－｛４－［４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル］－３－メタンスルホニルフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの調製

調製例２４に記載の中間体（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）［４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－イル］メタノン（１．５ｇ）、オキサゾリジン－２－オン（３１３ｍｇ）、炭酸カリウム（８２９ｍｇ）、よう化銅（Ｉ）（１１４ｍｇ）の混合物にトルエン（３ｍＬ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（１３０μＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（９８２ｍｇ）を得た。

[0221] 調製例３２：３－｛５－［４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オンの調製

調製例２３に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－イル］メタノン（２ｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（４３５ｍｇ）を用いて調製例３１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２６０ｍｇ）を得た。

[0222] 調製例３３：（Ｒ）－３－｛５－［４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの調製

調製例２３に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－イル］メタノン（２ｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（２８８ｍｇ）を用いて調製例３１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５１０ｍｇ）を得た。

[0223] 調製例３４：（Ｒ）－３－｛５－［４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４－エチルオキサゾリジン－２－オンの調製

調製例２３に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－イル］メタノン（２ｇ）及び調製例２６に記載の（Ｒ）－４－エチルオキサゾリジン－２－オン（３００ｍｇ）を用いて調製例３１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（７１０ｍｇ）を得た。

[0224] 調製例３５：（５－ブロモピリジン－２－イル）［４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－イル］メタノンの調製

５－ブロモピリジン－２－カルボン酸（１．２ｇ）及び（４－クロロフェニル）ピペリジン－４－イルメタノン塩酸塩（１．６ｇ）を用いて調製例２７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２．４ｇ）を得た。

[0225] 調製例３６：（Ｒ）－３－｛６－［４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル］ピリジン－３－イル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの調製

調製例３５に記載の（５－ブロモピリジン－２－イル）［４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－イル］メタノン（２．４ｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（７２８ｍｇ）を用いて調製例３１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２．１ｇ）を得た。

[0226] 調製例３７：（Ｒ）－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸の調製

４－ヨード安息香酸エチル（１．４ｍＬ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（８６０ｍｇ）を用いて調製例１８と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（０．９ｇ）を得た。

[0227] 調製例３８：（Ｒ）－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの調製

（Ｓ）－２－アミノ－３－メトキシ－１－プロパノール（１ｇ）を用いて調製例２５と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５５０ｍｇ）を得た。

[0228] 調製例３９：４－（５－メトキシメチル－２－オキソオキサゾリン－３－イル）安息香酸エチルの調製

１－アミノ－３－メトキシプロパン－２－オール（１ｇ）を用いて調製例２５と同様の反応、処理を行うことにより、５－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オン（６２０ｍｇ）を得た。５－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オン（６２０ｍｇ）、４－ヨード安息香酸エチル（１．６ｍＬ）、炭酸カリウム（２．６ｇ）、よう化銅（Ｉ）（５５２ｍｇ）の混合物にトルエン（２０ｍＬ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（６２５μＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、標記化合物（８３０ｍｇ）を得た。

[0229] 調製例４０：４－（５－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸の調製

１－アミノ－２－プロパノール（１．４ｇ）、炭酸ジエチル（２．４ｍＬ）及び炭酸カリウム（５００ｍｇ）の混合物を１５０℃で３時間攪拌した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、５－メチルオキサゾリジン－２－オン（１．９ｇ）を得た。４－ヨード安息香酸エチル（３．２ｍＬ）、５－メチルオキサゾリジン－２－オン（１．９ｇ）、炭酸カリウム（８ｇ）、よう化銅（Ｉ）（７２０ｍｇ）の混合物にトルエン（２０ｍＬ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（８００μＬ）を加え、３時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をメタノール（２０ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）で溶解し、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）を加え、室温で３時間攪拌した。１Ｎ塩酸（４０ｍＬ）を加え、クロロホルムで抽出した。溶媒を留去し、標記化合物（３．９ｇ）を得た。

[0230] 調製例４１：（Ｒ）－４－（５－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸の調製

（Ｒ）－１－アミノ－２－プロパノール（１ｇ）、炭酸ジエチル（１．７ｍＬ）及び炭酸カリウム（３５０ｍｇ）の混合物を１５０℃で３時間攪拌した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、（Ｒ）－５－メチルオキサゾリジン－２－オン（１．３ｇ）を得た。４－ヨード安息香酸エチルと（Ｒ）－５－メチルオキサゾリジン－２－オンを用いて調製例４０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２ｇ）を得た。

[0231] 調製例４２：（Ｓ）－５－メチルオキサゾリジン－２－オンの調製

（Ｓ）－（＋）－１－アミノ－２－プロパノール（５ｇ）を用いて調製例２５と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（６ｇ）を得た。

[0232] 調製例４３：５，５－ジメチルオキサゾリン－２－オンの調製

１－アミノ－２－メチルプロパン－２－オール（５ｇ）を用いて調製例２５と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５ｇ）を得た。

[0233] 調製例４４：（Ｓ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの調製

（Ｓ）－（－）－２－アミノ－１－プロパノール（５ｍＬ）を用いて調製例２５と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（６．５ｇ）を得た。

[0234] 調製例４５：（Ｒ）－２－メトキシ－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸の調製

４－ブロモ－２－メトキシ安息香酸メチル（５．８ｍＬ）、調製例２５に記載の(Ｒ)－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（２ｇ）、炭酸カリウム（２．８ｇ）、よう化銅（Ｉ）（７６０ｍｇ）の混合物にトルエン（１０ｍＬ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（８８０μＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、（Ｒ）－２－メトキシ－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸メチル（２．１ｇ）を得た。（Ｒ）－２－メトキシ－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸メチル（２．１ｇ）をメタノール（８ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（８ｍＬ）で溶解し、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１６ｍＬ）を加え、室温で３時間攪拌した。１Ｎ塩酸（１６ｍＬ）を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。標記化合物（２．２ｇ）を得た。

[0235] 調製例４６：（Ｒ）－３－メトキシ－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸の調製

４－ブロモ－３－メトキシ安息香酸メチル（１ｇ）及び調製例２５に記載の(Ｒ)－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（６０７ｍｇ）を用いて調製例４５と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１ｇ）を得た。

[0236] 調製例４７：１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジンの調製

２，３，５－トリクロロピリジン（２５ｇ）に、１－ＢＯＣ－ピペラジン

（２８．１３ｇ）、炭酸カリウム（３７．８６ｇ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２５ｍＬ）、トルエン（５０ｍＬ）を加え、１００℃で攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、４－（３，５－ジクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３９．１３ｇ）を得た。４－（３，５－ジクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（６．３５ｇ）に、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．４６ｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（１．７１ｇ）、フッ化カリウム（９．５５６ｇ）、メチルボロン酸（５ｇ）、テトラヒドロフラン（２０２ｍＬ）を加え、窒素気流下、８時間還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５．４５ｇ）を得た。４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５．４５ｇ）に、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（１８．２ｍＬ）、クロロホルム（４５．５ｍＬ）を加え、室温で撹拌した。反応終了後、反応液に水、炭酸カリウムを加えて、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去することにより、標記化合物（３．３ｇ）を得た。

[0237] 調製例４８：１－（３－シクロプロピル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩の調製

１－Ｂｏｃ－ピペラジン（７．２ｇ）、２，３－ジクロロ－５－メチルピリジン（５ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（１７９ｍｇ）、ｒａｃ－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（４９９ｍｇ）及びｔｅｒｔ－ブトキシナトリウム（４．１ｇ）の混合物にトルエン（３０ｍＬ）を加え、５時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムク

ロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、４－（３－クロロ－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９ｇ）を得た。４－（３－クロロ－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９ｇ）、ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（１ｇ）、リン酸三カリウム（３０ｇ）及びシクロプロピルボロン酸（５．５ｇ）の混合物にトルエン（８０ｍＬ）及び水（４ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、４－（３－シクロプロピル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９ｇ）を得た。４－（３－シクロプロピル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９ｇ）をクロロホルム（２５ｍＬ）で溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（２５ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチル（１００ｍＬ）を加え、ろ取することにより、標記化合物（４．６ｇ）を得た。

[0238] 調製例４９：１－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩の調製

４－（５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３．６ｇ）、ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（３９６ｍｇ）、リン酸三カリウム（１２ｇ）及びシクロプロピルボロン酸（２．１ｇ）の混合物にトルエン（３０ｍＬ）及び水（１．５ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム）で精製し、４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．２ｇ）を得た。４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブ

チルエステル（２．２ｇ）をクロロホルム（５ｍＬ）に溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（５ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、ろ取し、標記化合物（１．３ｇ）を得た。

[0239] 調製例５０：１－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩の調製

２，３，５－トリブロモピリジン（１０ｇ）、１－Ｂｏｃ－ピペラジン（６ｇ）、炭酸カリウム（２０ｇ）の混合物に２－ブタノン（８０ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、４－（３，５－ジブロモピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１３ｇ）を得た。４－（３，５－ジブロモピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１３ｇ）、ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（１．３ｇ）、リン酸三カリウム（３８ｇ）及びシクロプロピルボロン酸（８．４ｇ）の混合物にトルエン（１００ｍＬ）及び水（５ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（７ｇ）を得た。４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（７ｇ）をクロロホルム（２５ｍＬ）に溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（２５ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル（５０ｍＬ）で溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（８ｍＬ）を加え、ろ取することにより、標記化合物（３．２ｇ）を得た。

[0240] 調製例５１：１－（３－メチル－５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジンの調製

２，３－ジクロロ－５－トリフルオロメチルピリジン（２５ｇ）に、１－ＢＯＣ－ピペラジン（２３．８４ｇ）、炭酸カリウム（３２．０８ｇ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）、トルエン（５０ｍＬ）を加え、１００℃で、８時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、４－（３－クロロ－５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４５．７１ｇ）を得た。４－（３－クロロ－５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１１ｇ）に、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．７２６ｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（２．６９２ｇ）、フッ化カリウム（１５．０６ｇ）、メチルボロン酸（７．８８ｇ）、テトラヒドロフラン（３００ｍＬ）を加え、窒素気流下、８時間還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、４－（３－メチル－５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９．１４ｇ）を得た。４－（３－メチル－５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９．１４ｇ）に、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（２６ｍＬ）、クロロホルム（６４ｍＬ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水、炭酸水素ナトリウムを加えた後、クロロホルムで抽出した。溶媒を留去することにより、標記化合物（６．３８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４６$(M+H)^+$。

[0241] 調製例５２：１－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩の調製

２，３，５，６－テトラクロロピリジン（１０ｇ）、１－Ｂｏｃ－ピペラジン（８．６ｇ）、炭酸カリウム（１３ｇ）の混合物に２－ブタノン（１４

０ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、４－（３，５，６－トリクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１７ｇ）を得た。４－（３，５，６－トリクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１７ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（５１６ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（１．９ｇ）、フッ化カリウム（２４ｇ）及びメチルボロン酸（１２ｇ）の混合物にテトラヒドロフラン（１４０ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１４ｇ）を得た。４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１４ｇ）をクロロホルム（２８ｍＬ）に溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（２５ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチル（１００ｍＬ）を加え、ろ取することにより、標記化合物（１１ｇ）を得た。

[0242] 調製例５３：１－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジンの調製

４－（５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３．３ｇ）、ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（３３２ｍｇ）、リン酸三カリウム（１１ｇ）及びビニルボロン酸ピナコールエステル（３ｇ）の混合物にトルエン（２７ｍＬ）及び水（１．４ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、４－（３－メチル－５－ビニルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．３ｇ）を得た。４－（３－メチル

－５－ビニルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．３ｇ）をエタノール（２０ｍＬ）で溶解し、５％パラジウム炭素－エチレンジアミン複合体（６００ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、８時間室温で攪拌した。セライトろ過した後、ろ液を溶媒留去し、４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（８７０ｍｇ）を得た。４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（８７０ｍｇ）をクロロホルム（２ｍＬ）で溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（１．５ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（７ｍＬ）を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、標記化合物（４４１ｍｇ）を得た。

[0243] 調製例５４：１－（３－エチル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩の調製

調製例４８に記載の中間体４－（３－クロロ－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９ｇ）を用いて実施例５３と同様の反応、処理を行うことにより得られた化合物を４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（２ｍＬ）で処理することにより、標記化合物（１．１ｇ）を得た。

[0244] 調製例５５：１－（５－メチル－３－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩の調製

２，５－ジクロロ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン（２ｇ）及び１－Ｂｏｃ－ピペラジン（１．７ｇ）を用いて調製例５２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（０．５ｇ）を得た。

[0245] 調製例５６：１－（５－イソプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジンの調製

４－（５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３．３ｇ）及び２－イソプロペニル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボラン（３ｇ）を

用いて調製例５３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．６ｇ）を得た。

[0246] 調製例５７：１－（５－シクロペンチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジンの調製

４－（５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３．６ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（２２５ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル（９３３ｍｇ）、リン酸三カリウム（６．４ｇ）及びシクロペンチルボロン酸（２ｇ）の混合物にトルエン（３０ｍＬ）及び水（１．５ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、４－（５－シクロペンチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．３ｇ）を得た。４－（５－シクロペンチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．３ｇ）をクロロホルム（５ｍＬ）に溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（５ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、標記化合物（１ｇ）を得た。

[0247] 調製例５８：１－（５－シクロブチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジンの調製

４－（５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４．８ｇ）、ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（５１５ｍｇ）、リン酸三カリウム（１６ｇ）及びシクロブチルボロン酸（２．６ｇ）の混合物にトルエン（３９ｍＬ）及び水（２ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、４－（５－シクロブ

チルー３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５６０ｍｇ）を得た。４－（５－シクロブチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５６０ｍｇ）をクロロホルム（１．５ｍＬ）に溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（１．５ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（８ｍＬ）を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、標記化合物（３５０ｍｇ）を得た。

[0248] 調製例５９：１－（３，５－ジメチルピラジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩

２－クロロ－３，５－ジメチルピラジン（２．８ｇ）、１－Ｂｏｃ－ピペラジン（３．７ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（２２５ｍｇ）、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリ－イソプロピル－１，１’－ビフェニル（９５３ｍｇ）及びｔｅｒｔ－ブトキシナトリウム（２．７ｇ）の混合物にトルエン（４０ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、３’，５’－ジメチル－２，３，５，６－テトラヒドロ[１，２’]ビピラジニル－４－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５ｇ）を得た。３’，５’－ジメチル－２，３，５，６－テトラヒドロ[１，２’]ビピラジニル－４－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５ｇ）をクロロホルム（１５ｍＬ）に溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（１５ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチル（１００ｍＬ）を加え、ろ取することにより、標記化合物（３．３ｇ）を得た。

[0249] 調製例６０：（４－ブロモ－２，６－ジフルオロフェニル）［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

４－ブロモ－２，６－ジフルオロ安息香酸（２．８７５ｇ）及び調製例４７に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（２．３

２ｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール・１水和物（１．６４ｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）に溶解させ、１－エチル－３－（３’－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド・塩酸塩（２．３２ｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（４．３３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１０$(M+H)^+$。

[0250] 調製例６１：（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

４－ブロモ－２－メタンスルホニル安息香酸（２．７９ｇ）及び調製例４７に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（１．９１ｇ）を用いて調製例６０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３．０９ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５２$(M+H)^+$。

[0251] 調製例６２：１－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジンの調製

調製例５０に記載の中間体４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（７．４ｇ）をクロロホルム（５４ｍＬ）に溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（２１．５ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液にクロロホルム及び飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。溶媒を留去することにより標記化合物（４．６ｇ）を得た。

[0252] 調製例６３：（４－ブロモ－２－ニトロフェニル）［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

４－ブロモ－２－ニトロ安息香酸（２．３ｇ）及び調製例４７に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（１．９１ｇ）を用いて調製例６０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３．５４

ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１９$(M+H)^+$。

[0253] 調製例６４：１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩の調製

４－（５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２５ｇ）、メチルボロン酸（８．４ｇ）、[１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１：１）（２．９ｇ）及びフッ化カリウム（１６ｇ）の混合物にテトラヒドロフラン（１４０ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１６ｇ）を得た。４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１６ｇ）をクロロホルム（１００ｍＬ）で溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（５０ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチル（２００ｍＬ）を加え、ろ取し、標記化合物（１０ｇ）を得た。

[0254] 調製例６５：（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノンの調製

調製例４７に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（２．４２ｇ）をテトラヒドロフラン（３２ｍＬ）に溶解させ、４－ブロモ－２－フルオロベンゾイルクロリド（３．０ｇ）、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）を加え、室温で攪拌した。反応液を冷却下水に注ぎ、４Ｎ水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて酢酸エチルで抽出した。有機層に４Ｎ水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水を加えて洗浄後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：ヘキサン）で精製し、標記化合物

（４．３９ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９２(Ｍ＋Ｈ)$^+$。

[0255] 調製例６６：（４－ブロモ－３－フルオロフェニル）[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノンの調製

調製例４７に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（２．８７ｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３８ｍｌ）に溶解し、４－ブロモ－３－フルオロ安息香酸（３．２９ｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール・１水和物（２．４３ｇ）、１－エチル－３－（３’－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド・塩酸塩（３．４５ｇ）を加え、室温で４時間攪拌した。反応液を冷却下水に注ぎ、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層に水を加えて２回洗浄後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥後溶媒を減圧下留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：ヘキサン）で精製した。次に酢酸エチル、ヘキサンを加えて室温で攪拌し、固体をろ取後減圧乾燥を行って標記化合物（３．９７ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９２(Ｍ＋Ｈ)$^+$。

[0256] 調製例６７：（４－ブロモ－２－メチルフェニル）[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノンの調製

調製例４７に記載の１－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン（３．８ｇ）、４－ブロモ－２－メチル安息香酸（４．３ｇ）及び４－(４，６－ジメトキシ[１．３．５]トリアジン－２－イル)－４－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート（ＤＭＴ－ＭＭ）（８．８ｇ）の混合物にクロロホルム（３０ｍＬ）及びメタノール（３０ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルを加え、不溶物をろ別した。ろ液を溶媒留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、標記化合物（７ｇ）を得た。

[0257] 調製例６８：（４－ブロモ－３－メチルフェニル）[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノンの調製

４－ブロモ－３－メチル安息香酸（４．３ｇ）及び調製例４７に記載の１

ー(３，５ージメチルピリジンー２ーイル)ピペラジン（３．８ｇ）を用いて調製例６７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（７ｇ）を得た。

[0258] 調製例６９：（４ーブロモー２ークロロフェニル）[４ー（３，５ージメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーイル]メタノンの調製

調製例６４に記載の１ー（３，５ージメチルピリジンー２ーイル）ピペラジン・塩酸塩（９５６ｍｇ）、４ーブロモー２ークロロ安息香酸（１ｇ）及び４ー(４，６ージメトキシ[１．３．５]トリアジンー２ーイル)ー４ーメチルモルホリニウム クロリド ハイドレート（ＤＭＴ－ＭＭ）（１．７ｇ）の混合物にクロロホルム（６ｍＬ）、メタノール（６ｍＬ）、Ｎーメチルモルホリン（４６５μＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、標記化合物（１．７ｇ）を得た。

[0259] 調製例７０：（４ーブロモー３ークロロフェニル）[４ー（３，５ージメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーイル]メタノンの調製

４ーブロモー３ークロロ安息香酸（９８９ｍｇ）及び調製例６４に記載の１ー（３，５ージメチルピリジンー２ーイル）ピペラジン・塩酸塩（９５６ｍｇ）を用いて調製例６９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．７ｇ）を得た。

[0260] 調製例７１：（５ークロロー４ーヨードー２ーメトキシフェニル）[４ー（３，５ージメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーイル]メタノンの調製

５ークロロー４ーヨードー２ーメトキシ安息香酸（１ｇ）及び調製例４７に記載の１ー(３，５ージメチルピリジンー２ーイル)ピペラジン（６１２ｍｇ）を用いて調製例６７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．５ｇ）を得た。

[0261] 調製例７２：（４ーブロモー２ークロロー５ーフルオロフェニル）[４ー（

３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノンの調製

４－ブロモ－２－クロロ－５－フルオロベンゾイルクロリド（１ｇ）及び調製例６４に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（８４３ｍｇ）を用いて調製例８と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．５ｇ）を得た。

[0262] 調製例７３：（６－ブロモピリジン－３－イル）[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノンの調製

６－ブロモニコチン酸（８０８ｍｇ）及び調製例４７に記載の１－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン（７６５ｍｇ）を用いて調製例６７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．５ｇ）を得た。

[0263] 調製例７４：（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）[４－（３，５－ジクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノンの調製

４－ブロモ－２－メタンスルホニル安息香酸（２７９ｍｇ）及び１－（３，５－ジクロロピリジン－２－イル）ピペラジン（２３２ｍｇ）を用いて調製例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（０．５ｇ）を得た。

[0264] 調製例７５：（Ｒ）－４－（２－オキソ－４－フェニルオキサゾリジン－３－イル）安息香酸エチルの調製

４－ヨード安息香酸エチル（１．７ｍＬ）及び（Ｒ）－（－）－４－フェニルオキサゾリジン－２－オン（２ｇ）を用いて調製例１２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４ｇ）を得た。

[0265] 調製例７６：１－（３－シクロプロピル－５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩の調製

調製例５１に記載の中間体４－（３－クロロ－５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（７．３ｇ）及びシクロプロピルボロン酸（４．２ｇ）を用いて、調製例４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５．８ｇ）を得た

。

[0266] 調製例７７：[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]（４－ヨードフェニル）メタノンの調製

調製例４７に記載の１－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン（３．８ｇ）及び４－ヨードベンゾイルクロリド（５．３ｇ）を用いて、調製例８と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（８ｇ）を得た。

[0267] 調製例７８：（Ｒ）－４－（４－エチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸の調製

４－ヨード安息香酸エチル（１．４ｍＬ）及び調製例２６に記載の(Ｒ)－４－エチルオキサゾリジン－２－オン（９７９ｍｇ）を用いて調製例１８と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２．６ｇ）を得た。

[0268] 調製例７９：（Ｒ）－４－（４－プロピル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸の調製

４－ヨード安息香酸エチル（３．２ｍＬ）及び調製例２９に記載の（Ｒ)－４－プロピルオキサゾリジン－２－オン（２．５ｇ）を用いて調製例１８と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５．７ｇ）を得た。

[0269] 調製例８０：(Ｓ)－４－（４－イソプロピル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸の調製

４－ヨード安息香酸エチル（２．９ｍＬ）及び(Ｓ)－４－イソプロピルオキサゾリジン－２－オン（２．５ｇ）を用いて調製例１８と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４．５ｇ）を得た。

[0270] 調製例８１：（Ｒ）－３－フルオロ－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸メチルの調製

４－ブロモ－３－フルオロ安息香酸メチル（１．２ｇ）及び調製例２５に記載の(Ｒ)－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（６０７ｍｇ）を用いて調製例１２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．２ｇ）を得た。

[0271] 調製例８２：（Ｒ）－３－メチル－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸メチルの調製

４－ブロモ－３－メチル安息香酸メチル（１．１ｇ）及び調製例２５に記載の(Ｒ)－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（６０７ｍｇ）を用いて調製例１２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．２ｇ）を得た。

[0272] 調製例８３：（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）[４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノンの調製

４－ブロモ－２－メタンスルホニル安息香酸（３．５ｇ）及び調製例５２に記載の１－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（３ｇ）を用いて調製例２７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３ｇ）を得た。

[0273] 調製例８４：（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）[４－（３－シクロプロピル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノンの調製

４－ブロモ－２－メタンスルホニル安息香酸（５５８ｍｇ）及び調製例４８に記載の１－（３－シクロプロピル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（５０８ｍｇ）を用いて調製例２７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（０．９ｇ）を得た。

[0274] 調製例８５：（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）[４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノンの調製

４－ブロモ－２－メタンスルホニル安息香酸（５５８ｍｇ）及び調製例４９に記載の１－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（５０８ｍｇ）を用いて調製例２７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（０．９ｇ）を得た。

[0275] 調製例８６：（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）[４－（５－シクロプ

ロピルー３ーメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーイル]メタノンの調製

４ーブロモー２ーフルオロベンゾイルクロリド（２．５ｇ）及び調製例４９に記載の１ー（５ーシクロプロピルー３ーメチルピリジンー２ーイル）ピペラジン・塩酸塩（２．７ｇ）を用いて調製例８と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４．２ｇ）を得た。

[0276] 調製例８７：（４ーブロモー２ーフルオロフェニル）[４ー（３ーシクロプロピルー５ートリフルオロメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーイル]メタノンの調製

４ーブロモー２ーフルオロベンゾイルクロリド（２．５ｇ）及び調製例７６に記載の１ー（３ーシクロプロピルー５ートリフルオロメチルピリジンー２ーイル）ピペラジン・塩酸塩（３．２ｇ）を用いて調製例８と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４．２ｇ）を得た。

[0277] 調製例８８：１ー（２，４ージメチルフェニル）ー［１，４］ジアゼパン・塩酸塩の調製

１ーブロモー２，４ージメチルベンゼン（１．８５ｇ）に、１ーＢＯＣー［１，４］ジアゼパン（２ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．１１５ｇ）、ｒａｃー２，２’ービス（ジフェニルホスフィノ）ー１，１’ービナフチル（０．３１ｇ）、ナトリウム　ｔｅｒｔーブトキシド（１．３４ｇ）、トルエン（３５ｍＬ）を加え、９時間還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、４ー（２，４ージメチルフェニル）ー［１，４］ジアゼパンー１ーカルボン酸　ｔｅｒｔーブチルエステル（２．１６ｇ）を得た。４ー（２，４ージメチルフェニル）ー［１，４］ジアゼパンー１ーカルボン酸　ｔｅｒｔーブチルエステル（２．１６ｇ）に、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（６．９ｍＬ）、クロロホルム（１７ｍＬ）を加え、室温で終夜撹拌した。溶媒を留去することにより、標記化合物（１．７４ｇ）を得た。

[0278] 調製例８９：（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

４－ブロモ－２－メタンスルホニル安息香酸（２．２９ｇ）及び調製例６２に記載の１－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン（２ｇ）を用いて調製例３８と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３．０２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０４$(M+H)^+$。

[0279] 調製例９０：４－（４－ブロモ－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

４－ブロモ－３－フルオロ安息香酸（４．３８ｇ）をテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）に溶解させ、１－エチル－３－（３’－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド・塩酸塩（４．６ｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール・１水和物（３．２４ｇ）、ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４．４７ｇ）を加え、室温で攪拌した。反応液を冷却下水に注ぎ、４Ｎ水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて酢酸エチルで抽出した。有機層に４Ｎ水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水を加えて洗浄後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：ヘキサン）で精製し、標記化合物（７．０１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８７（Ｍ＋Ｈ－１００）$^+$（脱Ｂｏｃ体として検出）。

[0280] 調製例９１：（Ｒ）－４－［４－（４－ベンゾイルオキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－３－フルオロ－ベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

調製例９０に記載の４－（４－ブロモ－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３．４９ｇ）、（Ｒ）－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（１．９

９ｇ）、炭酸カリウム（２．４９ｇ）、よう化銅（Ｉ）（３４３ｍｇ）の混合物にトルエン（１８ｍＬ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（３８７μＬ）を加え、３時間還流した。原料が残っていたためよう化銅（Ｉ）（３４３ｍｇ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（３８７μＬ）を加えてさらに４時間還流した。反応液を冷却し、酢酸エチル、塩化アンモニウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層に飽和塩化アンモニウム水とアンモニウム水の1：1の混合液を加えて洗浄後、飽和塩化アンモニウム水で1回、飽和塩化ナトリウム水で1回洗浄し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（１．４８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８$(M+H)^+$。

[0281] 調製例９２：（Ｒ）－４－[３－フルオロ－４－（４－ヒドロキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ベンゾイル]ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

調製例９１に記載の（Ｒ）－４－[４－（４－ベンゾイルオキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－３－フルオロベンゾイル]ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．４５ｇ）をジメトキシエタンに溶解し、４Ｎ水酸化ナトリウム水を加えて室温で攪拌を行った。氷冷下反応液に１Ｎ塩酸を加えて中和し、酢酸エチル、塩化ナトリウムを加えて酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（８５９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２４（Ｍ＋Ｈ－１００）$^+$（脱Ｂｏｃ体として検出）。

[0282] 調製例９３：（Ｒ）－４－[３－フルオロ－４－（４－メトキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ベンゾイル]ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

調製例９２に記載の（Ｒ）－４－[３－フルオロ－４－（４－ヒドロキシメ

チルー２－オキソオキサゾリジンー３－イル）ベンゾイル]ピペラジンー１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４９４ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．７ｍＬ）に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム（５１ｍｇ、６０%油性）を加えて攪拌した。次に氷冷下ヨウ化メチル（１８２ｍｇ）を加えて攪拌後、室温で攪拌した。反応液を氷冷下飽和食塩水に加え、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で２回洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（２９０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３８（Ｍ＋Ｈ－１００）$^{+}$（脱Ｂｏｃ体として検出）。

[0283] 調製例９４：（Ｒ）－３－[２－フルオロ－４－（ピペラジンー１－カルボニル）フェニル]－４－メトキシメチルオキサゾリジンー２－オンの調製

調製例９３に記載の（Ｒ）－４－[３－フルオロ－４－（４－メトキシメチルー２－オキソオキサゾリジンー３－イル）ベンゾイル]ピペラジンー１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５０６ｍｇ）を酢酸エチル（５ｍＬ）に溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（５ｍＬ）を加えて室温で攪拌した。氷冷下反応液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで１回抽出後水層にクロロホルムを加えて２回抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標記化合物（３９０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３８(Ｍ＋Ｈ)$^{+}$。

[0284] 調製例９５：[４－（３，５－ジシクロプロピルピリジンー２－イル）ピペラジンー１－イル]（４－ヨードフェニル）メタノンの調製

調製例６２に記載の１－(３，５－ジシクロプロピルピリジンー２－イル)ピペラジン（５．５２ｇ）、４－ヨードベンゾイルクロライド（６．３５ｇ）を用いて調製例６５と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（９．７６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７４(Ｍ＋Ｈ)$^+$。

[0285] 調製例９６：１－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジンの調製

調製例４９に記載の１－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩に酢酸エチル（５０ｍＬ）を加え、冷却下１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加え、攪拌した。反応液に冷却下塩化ナトリウム、水を加え、酢酸エチルで２回抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加えて乾燥後溶媒を減圧下留去し、標記化合物（１．４３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１８(Ｍ＋Ｈ)$^+$。

[0286] 調製例９７：[４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]（４－ヨードフェニル）メタノンの調製

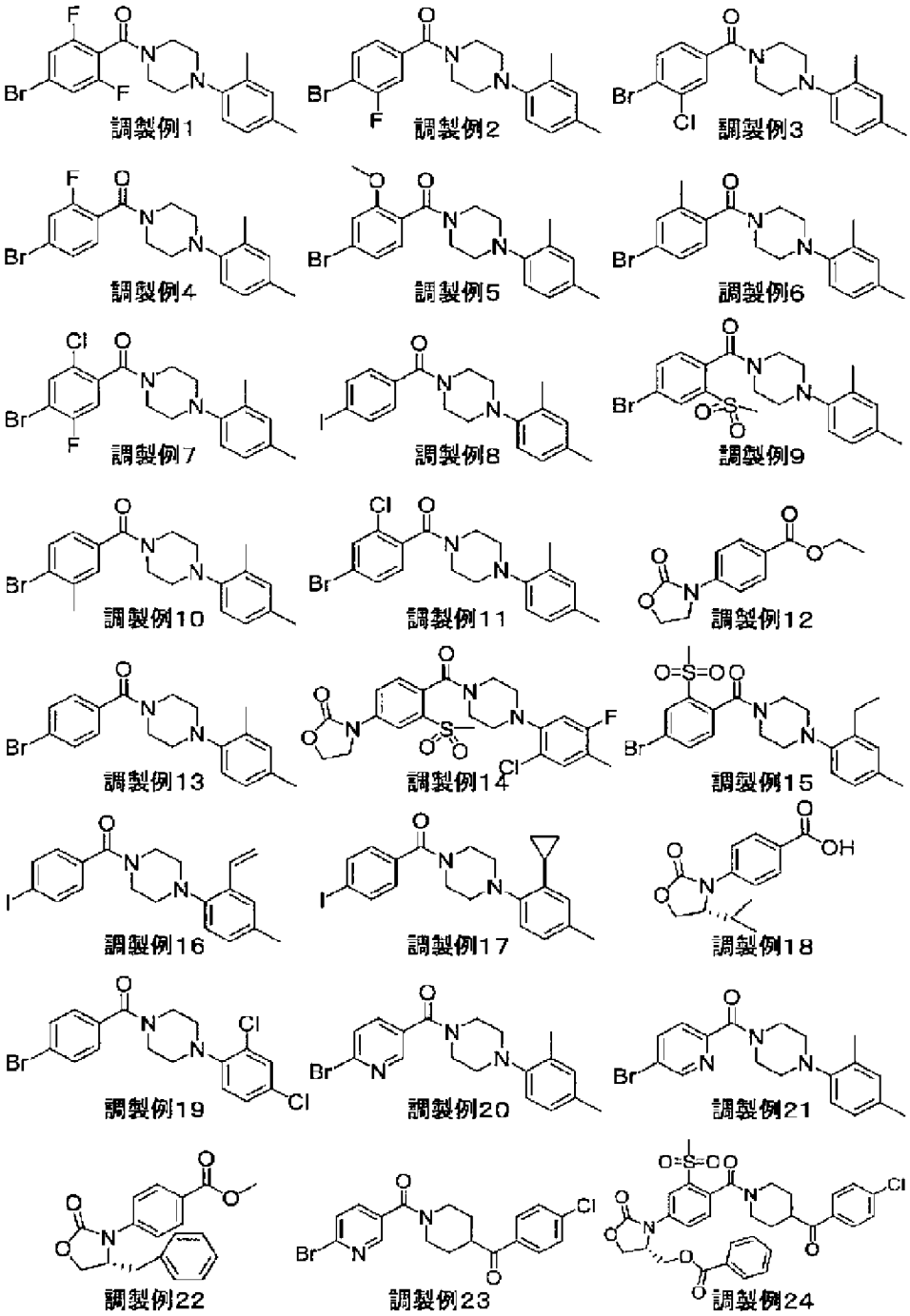
調製例９６に記載の１－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン（１．４２ｇ）、４－ヨードベンゾイルクロライド（１．８３ｇ）を用いて調製例６５と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２．６３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４８(Ｍ＋Ｈ)$^+$。

[0287] 調製例１～９７で得られた化合物は以下の通りである。

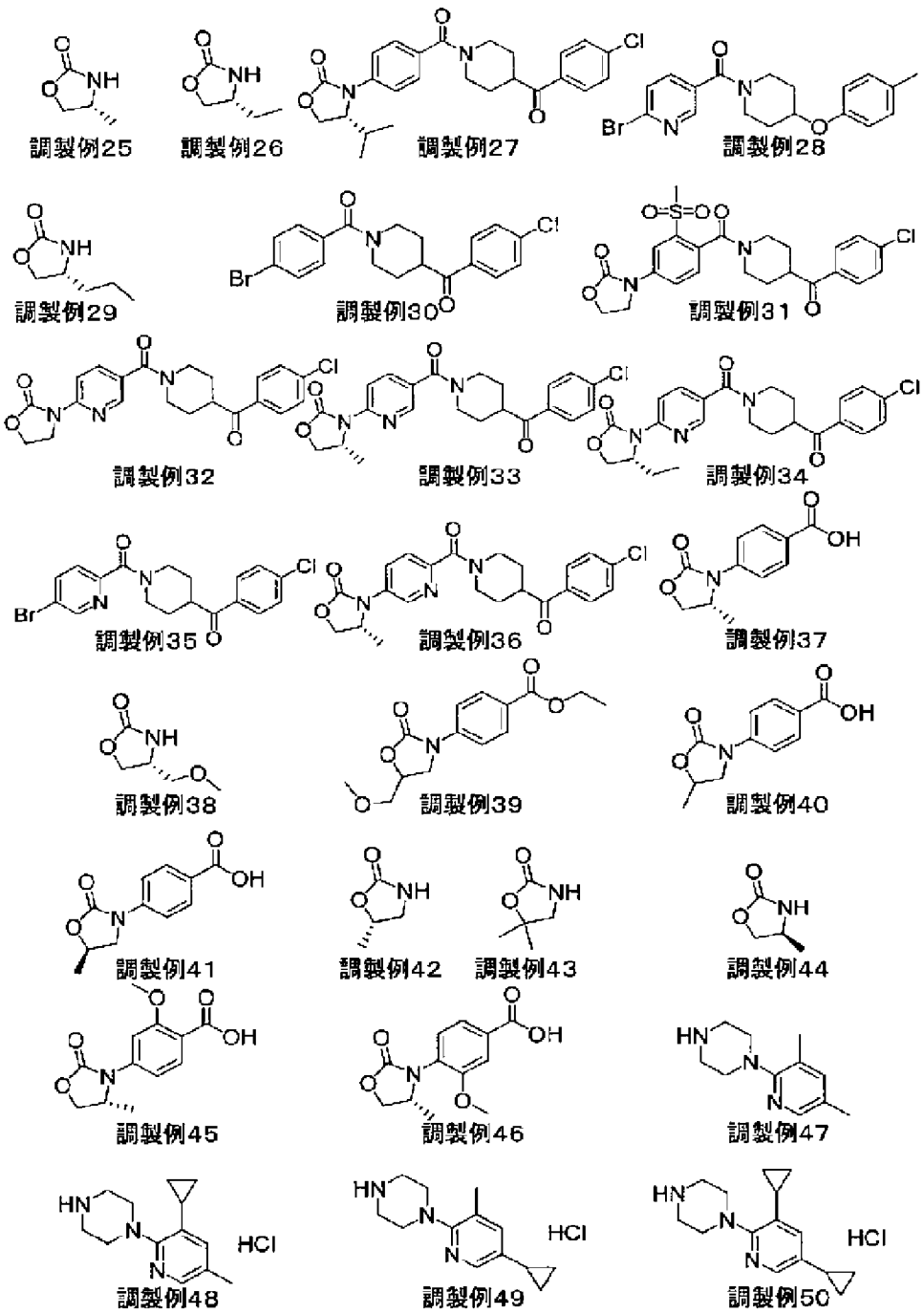
[0288]

[化37]


調製例1
調製例2
調製例3
調製例4
調製例5
調製例6
調製例7
調製例8
調製例9
調製例10
調製例11
調製例12
調製例13
調製例14
調製例15
調製例16
調製例17
調製例18
調製例19
調製例20
調製例21
調製例22
調製例23
調製例24

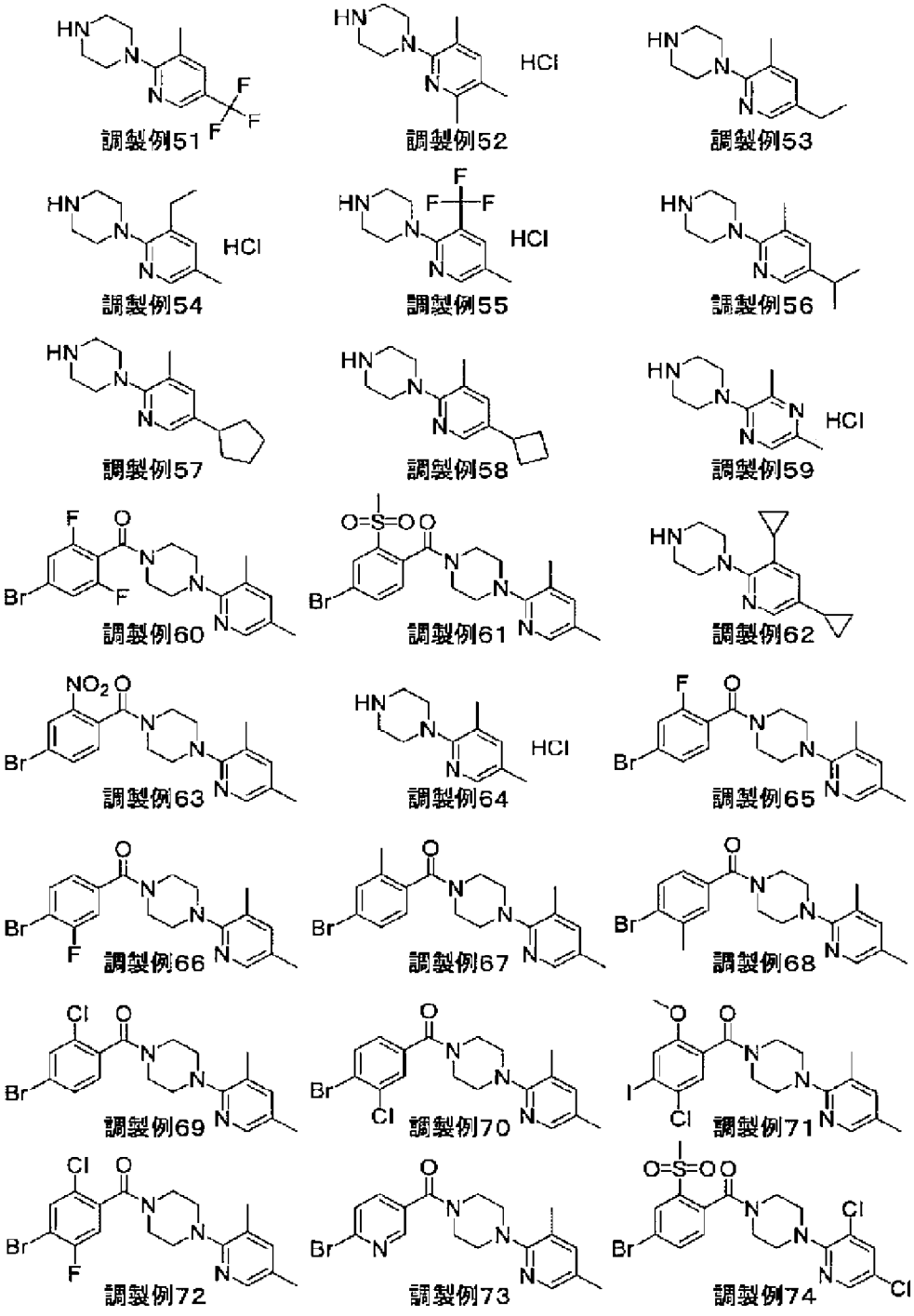
[0289]

[化38]


調製例25
調製例26
調製例27
調製例28
調製例29
調製例30
調製例31
調製例32
調製例33
調製例34
調製例35
調製例36
調製例37
調製例38
調製例39
調製例40
調製例41
調製例42
調製例43
調製例44
調製例45
調製例46
調製例47
調製例48
調製例49
調製例50

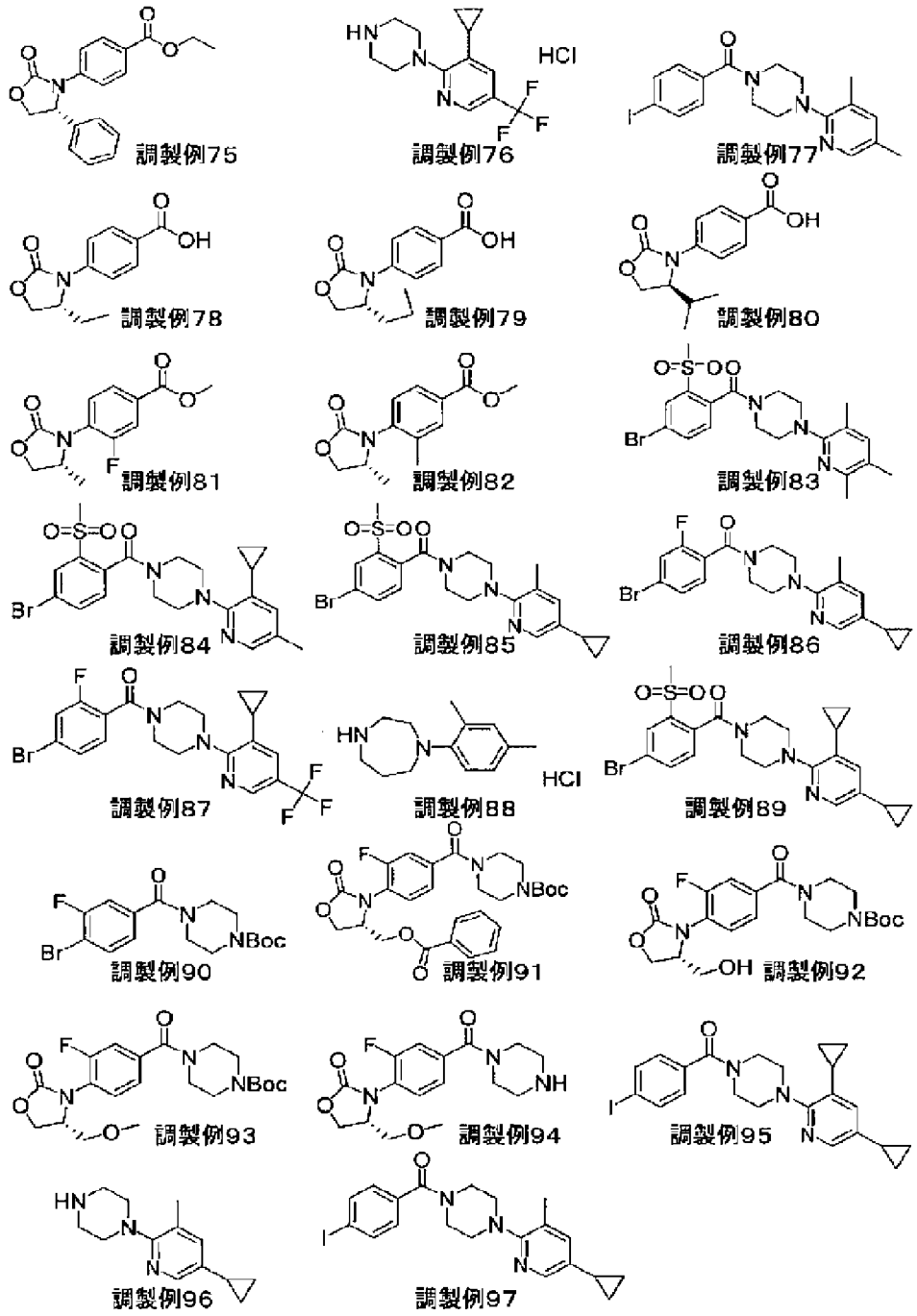
[0290]

[化39]


調製例51
調製例52
調製例53
調製例54
調製例55
調製例56
調製例57
調製例58
調製例59
調製例60
調製例61
調製例62
調製例63
調製例64
調製例65
調製例66
調製例67
調製例68
調製例69
調製例70
調製例71
調製例72
調製例73
調製例74

[0291]

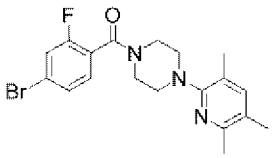
[化40]



[0292] 調製例９８：（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0293]

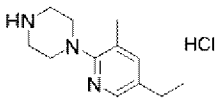
[化41]



[0294] ４－ブロモ－２－フルオロベンゾイルクロリド（５ｇ）及び調製例５２に記載の１－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（５ｇ）を用いて調製例８と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５ｇ）を得た。

[0295] 調製例９９：１－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩の調製

[0296] [化42]

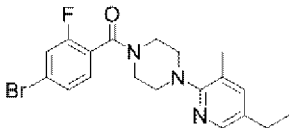


[0297] ４－（５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１１ｇ）、ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（１ｇ）、リン酸三カリウム（１３ｇ）及びビニルボロン酸ピナコールエステル（１０ｇ）の混合物にトルエン（９０ｍＬ）及び水（４．５ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、４－（３－メチル－５－ビニルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９ｇ）を得た。４－（３－メチル－５－ビニルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９ｇ）をエタノール（９０ｍＬ）で溶解し、５％パラジウム炭素－エチレンジアミン複合体（２ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。セライトろ過した後、ろ液を溶媒留去し、４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９ｇ）を得た。４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル

）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９ｇ）をクロロホルム（２０ｍＬ）で溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチル（１００ｍＬ）を加え、析出物をろ取することにより、標記化合物（５ｇ）を得た。

[0298] 調製例１００：（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

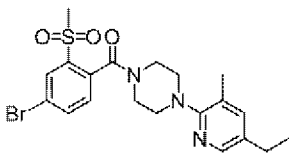
[0299] [化43]



[0300] ４－ブロモ－２－フルオロベンゾイルクロリド（２．４ｇ）及び調製例９９に記載の１－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（２．４ｇ）を用いて調製例８と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４ｇ）を得た。

[0301] 調製例１０１：（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0302] [化44]

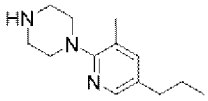


[0303] ４－ブロモ－２－（メタンスルホニル）安息香酸（２．８ｇ）及び調製例９９に記載の１－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（２．４ｇ）を用いて調製例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４．６ｇ）を得た。

[0304] 調製例１０２：１－（３－メチル－５－プロピルピリジン－２－イル）ピペラジンの調製

[0305]

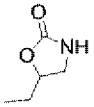
[化45]



[0306] ４－（５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（６．７ｇ）、ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（１４８ｍｇ）、リン酸三カリウム（１３ｇ）及びシス－１－プロペン－１－ボロン酸（２．６ｇ）の混合物にトルエン（６０ｍＬ）及び水（３ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、４－［３－メチル－５－プロペニルピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（６ｇ）を得た。４－［３－メチル－５－プロペニルピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（６ｇ）をエタノール（４０ｍＬ）で溶解し、５％パラジウム炭素－エチレンジアミン複合体（１．２ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。セライトろ過した後、ろ液を溶媒留去し、４－［３－メチル－５－プロピルピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（６ｇ）を得た。４－［３－メチル－５－プロピルピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（６ｇ）をクロロホルム（１０ｍＬ）で溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去することにより、標記化合物（２．９ｇ）を得た。

[0307] 調製例１０３：５－エチルオキサゾリジン－２－オンの調製

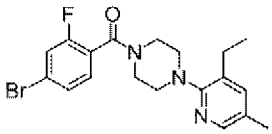
[0308] [化46]



[0309] １－アミノ－２－ブタノール（５ｍＬ）を用いて調製例２５と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４ｇ）を得た。

[0310] 調製例１０４：（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（３－エチル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

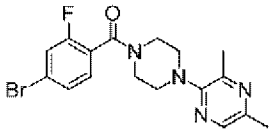
[0311] [化47]



[0312] ４－ブロモ－２－フルオロベンゾイルクロリド（１．１ｇ）及び調製例５４に記載の１－（３－エチル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（１ｇ）を用いて調製例８と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．１ｇ）を得た。

[0313] 調製例１０５：（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（３，５－ジメチルピラジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

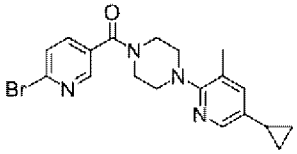
[0314] [化48]



[0315] ４－ブロモ－２－フルオロベンゾイルクロリド（１．１ｇ）及び調製例５９に記載の１－（３，５－ジメチルピラジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（９１５ｍｇ）を用いて調製例８と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．１ｇ）を得た。

[0316] 調製例１０６：（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

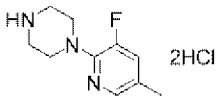
[0317] [化49]



[0318] ６－ブロモニコチン酸（２ｇ）及び調製例４９に記載の１－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（２．５ｇ）を用いて調製例２７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３．４ｇ）を得た。

[0319] 調製例１０７：１－（３－フルオロ－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン・２塩酸塩の調製

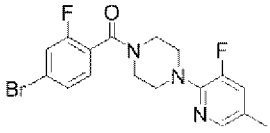
[0320] [化50]



[0321] ２－クロロ－３－フルオロ－５－メチルピリジン（５ｇ）、１－Ｂｏｃ－ピペラジン（６．５ｇ）、酢酸パラジウム（３８２ｍｇ）、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリ－イソプロピル－１，１’－ビフェニル（１．６ｇ）、ｔｅｒｔ－ブトキシナトリウム（４．６ｇ）及びトルエンの混合物を５時間還流した。冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製した。得られた化合物をクロロホルム（２０ｍＬ）で溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルを加え、析出物をろ取することにより、標記化合物（４．７ｇ）を得た。

[0322] 調製例１０８：（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（３－フルオロ－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

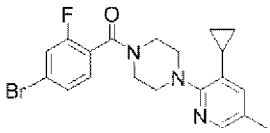
[0323] [化51]



[0324] ４－ブロモ－２－フルオロベンゾイルクロリド（２．７ｇ）及び調製例１０７に記載の（２．６ｇ）を用いて調製例８と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３．５ｇ）を得た。

[0325] 調製例１０９：（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（３－シクロプロピル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

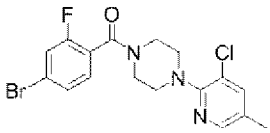
[0326] [化52]



[0327] ４－ブロモ－２－フルオロベンゾイルクロリド（２．６ｇ）及び調製例４８に記載の１－（３－シクロプロピル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（２．８ｇ）を用いて調製例８と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２．５ｇ）を得た。

[0328] 調製例１１０：（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（３－クロロ－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

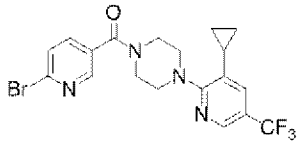
[0329] [化53]



[0330] 調製例４８に記載の中間体４－（３－クロロ－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．４ｇ）をクロロホルム（２．５ｍＬ）で溶解し、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣及び４－ブロモ－２－フルオロベンゾイルクロリド（１．１ｇ）を用いて調製例８と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．９ｇ）を得た。

[0331] 調製例１１１：（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（３－シクロプロピル－５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

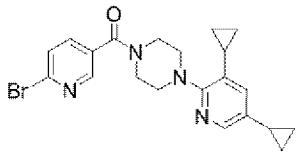
[0332] [化54]



[0333] ６－ブロモニコチン酸（６６７ｍｇ）及び調製例７６に記載の１－（３－シクロプロピル－５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（１．２ｇ）を用いて調製例２７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．６ｇ）を得た。

[0334] 調製例１１２：（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

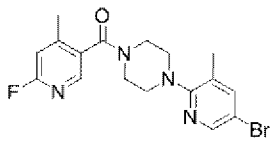
[0335] [化55]



[0336] ６－ブロモニコチン酸（２ｇ）及び調製例５０に記載の１－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（３．２ｇ）を用いて調製例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４．１ｇ）を得た。

[0337] 調製例１１３：［４－（５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（６－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）メタノンの調製

[0338] [化56]



[0339] ６－フルオロ－４－メチルニコチン酸（９３１ｍｇ）及び１－（５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン（１．５ｇ）を用いて調製例６９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１ｇ）を得た。

[0340] 調製例１１４：４－メチルオキサゾリジン－２－オンの調製

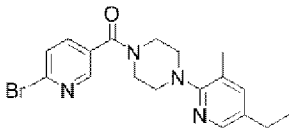
[0341] [化57]



[0342] ２－アミノ－１－プロパノール（５ｍＬ）を用いて調製例２５と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（６．７ｇ）を得た。

[0343] 調製例１１５：（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

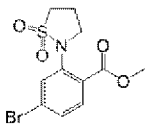
[0344] [化58]



[0345] ６－ブロモニコチン酸（２ｇ）及び調製例５３に記載の１－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン（３．１ｇ）を用いて調製例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５ｇ）を得た。

[0346] 調製例１１６：４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）安息香酸メチルの調製

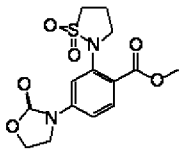
[0347] [化59]



[0348] ２－アミノ－４－ブロモ安息香酸メチル（５ｇ）、トリエチルアミン（５．７３ｍＬ）、塩化メチレン（３９ｍＬ）の混合物に、氷冷下３－クロロプロパンスルホニルクロリド（３．４４ｍＬ）を加えた後、室温で攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を希塩酸、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣に、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）（３．９ｍＬ）、ＤＭＦ（２９ｍＬ）を加え、室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣にイソプロピルエーテルを加えた後、析出した固体を濾取することにより、標記化合物（５．０４５ｇ）を得た。

[0349] 調製例１１７：２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）－４－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸メチルの調製

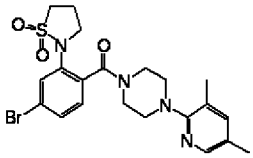
[0350] [化60]



[0351] 調製例１１６に記載の４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）安息香酸メチル（２ｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（５１５ｍｇ）を用いて調製例１２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（７５８ｍｇ）を得た。

[0352] 調製例１１８：［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0353] [化61]



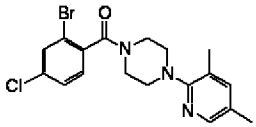
[0354] 調製例１１６に記載の４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）安息香酸メチル（２ｇ）に、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（９ｍＬ）、メタノール（１８ｍＬ）を加え、６０～７０℃で撹拌した。１Ｎ塩酸（９ｍＬ）を加えた後、調製例４７に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（１．１４ｇ）のメタノール（２ｍＬ）溶液及び４－（４，６－ジメトキシ［１．３．５］トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート（ＤＭＴ－ＭＭ）（１．６５ｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（２．４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0355] 調製例１１９：（２－ブロモ－４－クロロフェニル）［４－（３，５－ジ

メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0356] [化62]

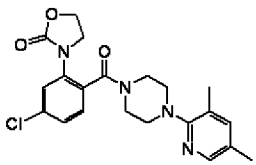


[0357] ２－ブロモ－４－クロロ安息香酸（２．０９ｇ）及び調製例４７に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（１．７ｇ）を用いて調製例６０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３．５８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0358] 調製例１２０：３－｛５－クロロ－２－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの調製

[0359] [化63]

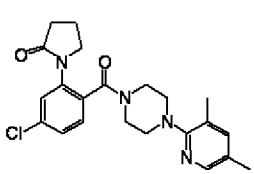


[0360] 調製例１１９に記載の（２－ブロモ－４－クロロフェニル）［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（１．７９ｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（０．３８１ｇ）を用いて調製例１２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．０２３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0361] 調製例１２１：１－｛５－クロロ－２－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝ピロリジン－２－オンの調製

[0362] [化64]

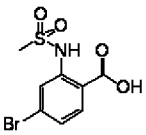


[0363] 調製例１１９に記載の（２－ブロモ－４－クロロフェニル）［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（１．５７ｇ）及び２－ピロリドン（０．３３ｇ）を用いて調製例１２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（０．７２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0364] 調製例１２２：４－ブロモ－２－メタンスルホニルアミノ安息香酸の調製

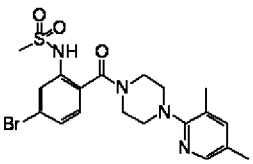
[0365] [化65]



[0366] ２－アミノ－４－ブロモ安息香酸メチル（１ｇ）をテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）に溶解させ、トリエチルアミン（４．２ｍＬ）、塩化メタンスルホニル（０．７４ｍＬ）を加え、室温で６時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。溶媒を留去した後、残渣にメタノール（２０ｍＬ）、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１３ｍＬ）を加え、５０～６０℃で撹拌した。１Ｎ塩酸で酸性とした後、析出した固体をろ取することにより、標記化合物（０．９６４ｇ）を得た。

[0367] 調製例１２３：Ｎ－｛５－ブロモ－２－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝メタンスルホンアミドの調製

[0368] [化66]

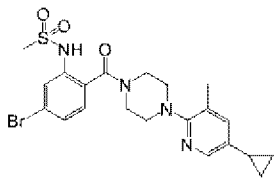


[0369] 調製例１２２に記載の４－ブロモ－２－メタンスルホニルアミノ安息香酸（０．９６４ｇ）及び調製例４７に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（０．６２９ｇ）を用いて調製例６０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（０．３２１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0370] 調製例１２４：Ｎ－｛５－ブロモ－２－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝メタンスルホンアミドの調製

[0371] [化67]

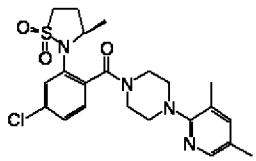


[0372] 調製例１２２に記載の４－ブロモ－２－メタンスルホニルアミノ安息香酸（１ｇ）及び調製例９６に記載の１－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン（０．７３９ｇ）を用いて調製例６０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．３４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0373] 調製例１２５：（Ｒ）－［４－クロロ－２－（３－メチル－１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0374] [化68]

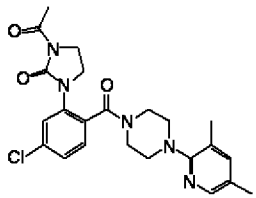


[0375] 調製例１１９に記載の（２－ブロモ－４－クロロフェニル）［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（４０８．７ｍｇ）及び３－メチルイソチアゾリジン－１，１－ジオキシド（１３５ｍｇ）を用いて調製例１２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（９５．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0376] 調製例１２６：１－アセチル－３－｛５－クロロ－２－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝イミダゾリジン－２－オンの調製

[0377] [化69]

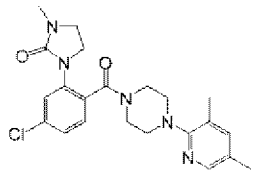


[0378] 調製例１１９に記載の（２－ブロモ－４－クロロフェニル）［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（４０８．７ｍｇ）及び１－アセチル－２－イミダゾリジノン（１２８ｍｇ）を用いて調製例１２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２２１．５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0379] 調製例１２７：１－｛５－クロロ－２－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－３－メチルイミダゾリジン－２－オンの調製

[0380] [化70]



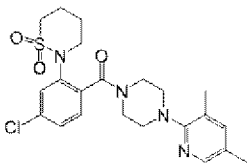
[0381] 調製例１１９に記載の（２－ブロモ－４－クロロフェニル）［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（９６０ｍｇ）及び１－メチル－２－イミダゾリジノン（２３５ｍｇ）を用いて調製例１２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１８４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0382] 調製例１２８：［４－クロロ－２－（１，１－ジオキソ－１，２－チアジナン－２－イル）フェニル］［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0383]

[化71]

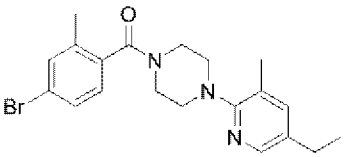


[0384] 調製例１１９に記載の（２－ブロモ－４－クロロフェニル）［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（１．１９ｍｇ）及び１，４－ブタンスルタム（０．３９４ｇ）を用いて調製例１２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（０．３８９ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0385] 調製例１２９：（４－ブロモ－２－メチルフェニル）［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0386] [化72]

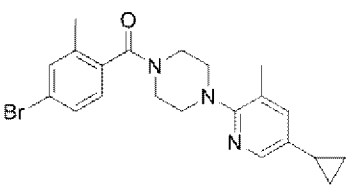


[0387] ４－ブロモ－２－メチル安息香酸（１．００ｇ）及び調製例５３に記載の１－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン（１．０５ｇ）を用いて調製例６０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．０６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0388] 調製例１３０：（４－ブロモ－２－メチルフェニル）［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0389] [化73]

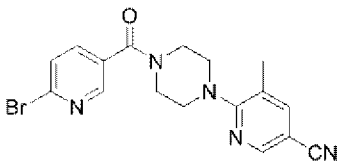


[0390] ４－ブロモ－２－メチル安息香酸（１．００ｇ）及び調製例９６に記載の１－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン（１．５２ｇ）を用いて調製例６０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．０４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１４ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0391] 調製例１３１：６－［４－（６－ブロモピリジン－３－カルボニル）ピペラジン－１－イル］－５－メチルニコチノニトリルの調製

[0392] [化74]

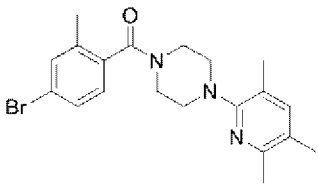


[0393] ６－ブロモニコチン酸（５００ｍｇ）及び５－メチル－６－ピペラジン－１－イルニコチノニトリル（５０１ｍｇ）を用いて調製例６０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（７０９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８６ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0394] 調製例１３２：（４－ブロモ－２－メチルフェニル）［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

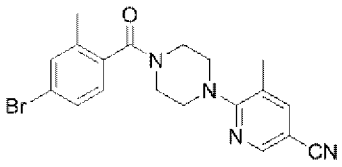
[0395] [化75]



[0396] ４－ブロモ－２－メチル安息香酸（２１５ｍｇ）及び調製例５２に記載の１－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩中和後フリー体とした１－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（２０５ｍｇ）を用いて調製例６０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３４６ｍｇ）を得た。

[0397] 調製例１３３：６－［４－（４－ブロモ－２－メチルベンゾイル）ピペラジン－１－イル］－５－メチルニコチノニトリルの調製

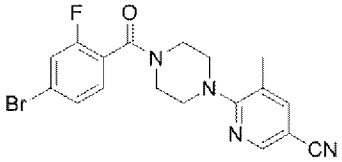
[0398] [化76]



[0399] ４－ブロモ－２－メチル安息香酸（２１５ｍｇ）及び５－メチル－６－ピペラジン－１－イルニコチノニトリル（２０２ｍｇ）を用いて調製例６０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４２６ｍｇ）を得た。

[0400] 調製例１３４：６－［４－（４－ブロモ－２－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル］－５－メチルニコチノニトリルの調製

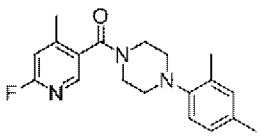
[0401] [化77]



[0402] ４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸（２１５ｍｇ）及び５－メチル－６－ピペラジン－１－イルニコチノニトリル（２０２ｍｇ）を用いて調製例６０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４３３ｍｇ）を得た。

[0403] 調製例１３５：［４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－イル］（６－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）メタノンの調製

[0404] [化78]



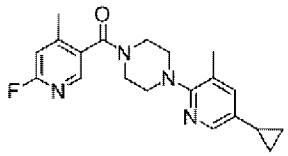
[0405] ６－フルオロ－４－メチルニコチン酸（５００ｍｇ）及び１－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン（６０７ｍｇ）を用いて調製例６０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（８７０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0406] 調製例１３６：［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（６－フルオロ－４－メチルピリジン－３－

イル）メタノンの調製

[0407] [化79]

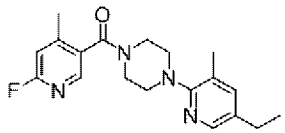


[0408] 調製例１１３に記載の［４－（５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（６－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）メタノン（２．２ｇ）のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）溶液に、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（２２９ｍｇ）、酢酸パラジウム（１２５ｍｇ）、リン酸三カリウム（３．１２ｇ）及びシクロプロピルボロン酸（７２１ｍｇ）を加え、７時間還流した。冷却後、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィで精製することにより、標記化合物（２．３９ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0409] 調製例１３７：［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（６－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）メタノンの調製

[0410] [化80]



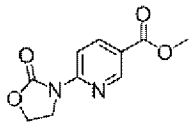
[0411] ６－フルオロ－４－メチルニコチン酸（５００ｍｇ）及び調製例５３に記載の１－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン（６４９ｍｇ）を用いて調製例６０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（６４０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0412] 調製例１３８：６－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ニコチン酸

メチルエステルの調製

[0413] [化81]

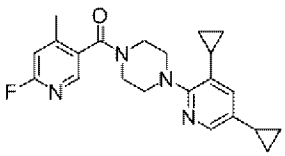


[0414] ６－ブロモニコチン酸メチル（１ｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（４７４ｍｇ）を用いて調製例１２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（８１０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0415] 調製例１３９：［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（６－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）メタノンの調製

[0416] [化82]

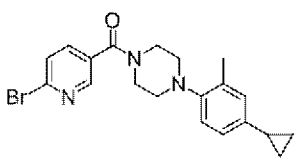


[0417] ６－フルオロ－４－メチルニコチン酸（６００ｍｇ）及び調製例６２に記載の１－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン（９２２ｍｇ）を用いて調製例６０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．２３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0418] 調製例１４０：（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（４－シクロプロピル－２－メチルフェニル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0419] [化83]

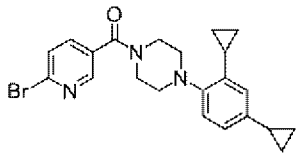


[0420] ４－ブロモ－２－メチルアニリン（３ｇ）、Ｎ，Ｎ－ビス（２－クロロエチル）－４－メチルベンゼンスルホンアミド（５．６５ｇ）、シクロプロピルボロン酸（７２１ｍｇ）を用い、調製例１５と同様の反応、処理を行うことにより、１－（４－シクロプロピル－２－メチルフェニル）ピペラジン（６４０ｍｇ）を得た。６－ブロモニコチン酸（１３２ｍｇ）のメタノール溶液（７ｍＬ）に、１－（４－シクロプロピル－２－メチルフェニル）ピペラジン（１５０ｍｇ）、４－（４，６－ジメトキシ[１．３．５]トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート（ＤＭＴ－ＭＭ）（２１７ｍｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：ヘキサン）で精製することにより、標記化合物（２６０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４００（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0421] 調製例１４１：（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（２，４－ジシクロプロピルフェニル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0422] [化84]



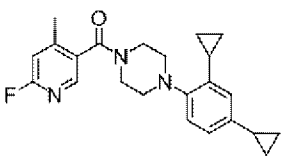
[0423] １－（２，４－ジクロロフェニル）ピペラジン（３ｇ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（３．２３ｇ）、トリエチルアミン（５．５ｍＬ）、メタノール（３０ｍＬ）の混合物を室温で５時間攪拌した。水及び酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、４－（２，４－ジクロロフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３．３ｇ）を得た。４－（２，４－ジクロロフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３．３ｇ）のテトラヒドロフラ

ン（１５ｍＬ）溶液に、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（８０９ｍｇ）、酢酸パラジウム（４４２ｍｇ）、リン酸三カリウム（１１ｇ）及びシクロプロピルボロン酸（２．５４ｇ）を加え、７時間還流した。冷却後、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、４－（２，４－ジシクロプロピルフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３．３ｇ）を得た。４－（２，４－ジシクロプロピルフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３．３ｇ）をジクロロメタン（２０ｍＬ）で溶解し、４Ｎ塩化水素／ジオキサン（１０ｍＬ）を加え、室温で３．５時間攪拌した。ジエチルエーテル（１００ｍＬ）を加え、析出物をろ取した。得られたろ取物に酢酸エチル、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、１－（２，４－ジシクロプロピルフェニル）ピペラジン（１．６ｇ）を得た。６－ブロモニコチン酸（２３７ｍｇ）及び１－（２，４－ジシクロプロピルフェニル）ピペラジン（３００ｍｇ）を用いて調製例２７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５００ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0424] 調製例１４２：［４－（２，４－ジシクロプロピルフェニル）ピペラジン－１－イル］（６－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）メタノンの調製

[0425] [化85]

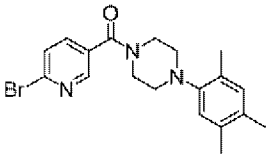


[0426] ６－フルオロ－４－メチルニコチン酸（３８６ｍｇ）及び１－（２，４－ジシクロプロピルフェニル）ピペラジン（６５０ｍｇ）を用いて調製例２７

と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（９８０ｍｇ）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0427] 調製例１４３：（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（２，４，５－トリメチルフェニル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0428] [化86]

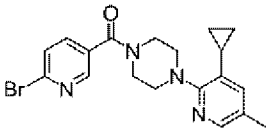


[0429] １－Ｂｏｃ－ピペラジン（１．３９ｇ）、１－ブロモ－２，４，５－トリメチルベンゼン（１ｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（２５７ｍｇ）、ｒａｃ－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（４８１ｍｇ）及びｔｅｒｔ－ブトキシナトリウム（６６９ｍｇ）の混合物にトルエン（１０ｍＬ）を加え、３時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：ヘキサン）で精製し、４－（２，４，５－トリメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．５３ｇ）を得た。４－（２，４，５－トリメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．５３ｇ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）で溶解し、４Ｎ塩化水素／ジオキサン（５ｍＬ）を加え、室温で３時間攪拌した。ジエチルエーテル（１００ｍＬ）を加え、析出物をろ取した。得られたろ取物に酢酸エチル、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、１－（２，４，５－トリメチルフェニル）ピペラジン（９２０ｍｇ）を得た。６－ブロモニコチン酸（４１２ｍｇ）及び１－（２，４，５－トリメチルフェニル）ピペラジン（４４０ｍｇ）を用いて調製例２７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（８００ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0430] 調製例１４４：（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（３－シクロプロピル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0431] [化87]

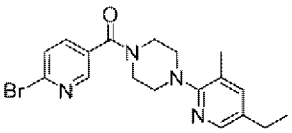


[0432] ６－ブロモニコチン酸（１８５ｍｇ）及び１－（３－シクロプロピル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン（２１０ｍｇ）を用いて調製例２７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１７０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0433] 調製例１４５：（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0434] [化88]

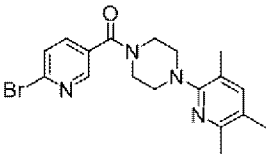


[0435] ６－ブロモニコチン酸（５００ｍｇ）及び調製例５３に記載の１－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン（５８６ｍｇ）を用いて調製例２７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５３０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0436] 調製例１４６：（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0437] [化89]

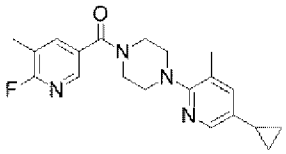


[0438] 調製例５２に記載の１－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩に酢酸エチル、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、１－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（４７０ｍｇ）を得た。６－ブロモニコチン酸（４０７ｍｇ）及び１－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（４７０ｍｇ）を用いて調製例２７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（６２０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0439] 調製例１４７：［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（６－フルオロ－５－メチルピリジン－３－イル）メタノンの調製

[0440] [化90]

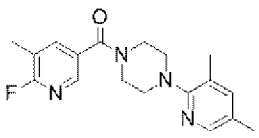


[0441] ６－フルオロ－５－メチルニコチン酸（１ｇ）及び調製例９６に記載の１－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン（１．４ｇ）を用いて調製例６０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0442] 調製例１４８：［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（６－フルオロ－５－メチルピリジン－３－イル）メタノンの調製

[0443] [化91]



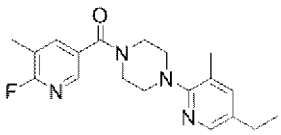
[0444] ６－フルオロ－５－メチルニコチン酸（５００ｍｇ）及び調製例４７に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（６２０ｍｇ

）を用いて調製例６０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0445] 調製例１４９：［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（６－フルオロ－５－メチルピリジン－３－イル）メタノンの調製

[0446] [化92]

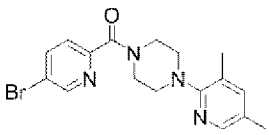


[0447] ６－フルオロ－５－メチルニコチン酸（５００ｍｇ）及び調製例５３に記載の１－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン（６６１ｍｇ）を用いて調製例６０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４４０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0448] 調製例１５０：（５－ブロモピリジン－２－イル）［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノンの調製

[0449] [化93]

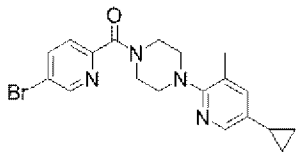


[0450] ５－ブロモ－２－ピコリン酸（５．０ｇ）及び調製例４７に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（４．７ｇ）を用いて調製例６０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（７．６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0451] 調製例１５１：（５－ブロモピリジン－２－イル）［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0452] [化94]

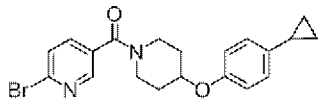


[0453] ５－ブロモ－２－ピコリン酸（１．５ｇ）及び調製例９６に記載の１－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン（１．８ｇ）を用いて調製例６０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0454] 調製例１５２：（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（４－シクロプロピルフェノキシ）ピペリジン－１－イル］メタノンの調製

[0455] [化95]



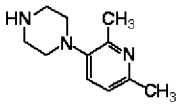
[0456] １－Ｂｏｃ－４－（４－ブロモフェノキシ）ピペリジン（５ｇ）のトルエン（７０ｍＬ）溶液に、ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（７２５ｍｇ）、リン酸三カリウム（１４．９ｇ）及びシクロプロピルボロン酸（１．８１ｇ）を加え、７時間還流した。冷却後、水を加え不溶物をろ別し、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィで精製し、４－（４－シクロプロピルフェノキシ）ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。４－（４－シクロプロピルフェノキシ）ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルを酢酸エチル（３ｍＬ）に溶解させ、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（７ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルで洗浄後、水溶液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、４－（４－シクロプロピルフェノキシ）ピペリジン（２．４９ｇ）を得た。６－ブロモニコチン酸（１．２ｇ）及び４－（４－シクロプロピルフェノキシ）ピペ

リジン（１．４ｇ）を用いて調製例６０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２．４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0457] 調製例１５３：１－（２，６－ジメチルピリジン－３－イル）ピペラジンの調製

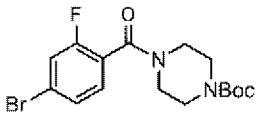
[0458] [化96]



[0459] １－Ｂｏｃ－ピペラジン（２．０ｇ）及び３－ブロモ－２，６－ジメチルピリジン（２．０ｇ）を用いて、調製例８８と同様の反応、処理を行うことにより得られた化合物に、水、炭酸カリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去することにより、表記化合物（２．０１ｇ）を得た。

[0460] 調製例１５４：４－（４－ブロモ－２－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

[0461] [化97]



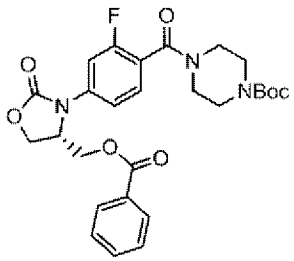
[0462] ４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸（８．７６ｇ）及びピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（８．２ｇ）を用いて調製例９０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１４．７ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0463] 調製例１５５：（Ｒ）－４－［４－（４－ベンゾイルオキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）２－フルオロ－ベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

[0464]

[化98]

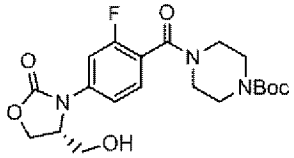


[0465] 調製例１５４に記載の４－（４－ブロモ－２－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３．４９ｇ）及び（Ｒ）－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（１．９９ｇ）を用いて調製例９１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２．３７ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0466] 調製例１５６：（Ｒ）－４－［２－フルオロ－４－（４－ヒドロキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

[0467] [化99]



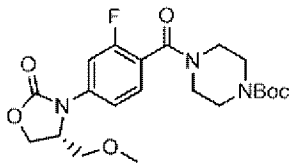
[0468] 調製例１５５に記載の（Ｒ）－４－［４－（４－ベンゾイルオキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）２－フルオロ－ベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５．０４ｇ）を用いて調製例９２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４．１４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0469] 調製例１５７：（Ｒ）－４－［２－フルオロ－４－（４－メトキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

[0470]

[化100]

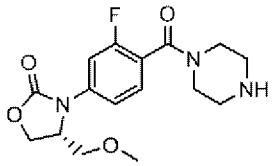


[0471] 調製例１５６に記載の（Ｒ）－４－［２－フルオロ－４－（４－ヒドロキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．６４ｇ）及びヨウ化メチル（６５８ｍｇ）を用いて調製例９３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．１７ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0472] 調製例１５８：（Ｒ）－３－［３－フルオロ－４－（ピペラジン－１－カルボニル）フェニル］－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの調製

[0473] [化101]



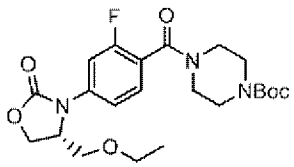
[0474] 調製例１５７に記載の（Ｒ）－４－［２－フルオロ－４－（４－メトキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．１４ｇ）を用いて調製例９４と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（８９２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0475] 調製例１５９：（Ｒ）－４－［４－（４－エトキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－２－フルオロベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

[0476]

[化102]

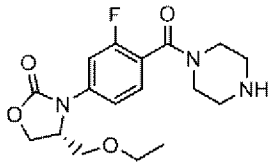


[0477] 調製例１５６に記載の（Ｒ）－４－［２－フルオロ－４－（４－ヒドロキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．２０ｇ）及びヨウ化エチル（９７２ｍｇ）を用いて調製例９３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．６７ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0478] 調製例１６０：（Ｒ）－４－エトキシメチル－３－［３－フルオロ－４－（ピペラジン－１－カルボニル）フェニル］オキサゾリジン－２－オンの調製

[0479] [化103]

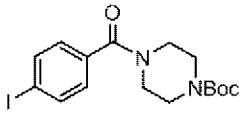


[0480] 調製例１５９に記載の（Ｒ）－４－［４－（４－エトキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－２－フルオロベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．０６ｇ）を用いて調製例９４と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．６２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0481] 調製例１６１：４－（４－ヨードベンゾイル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

[0482] [化104]

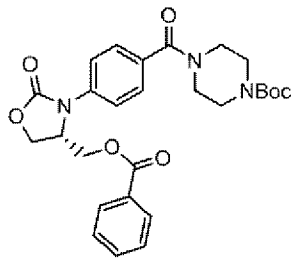


[0483] ４－ヨードベンゾイルクロライド（７．９９ｇ）及びピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５．８７ｇ）をテトラヒドロフラン（７５ｍＬ）に溶解させ、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（３６ｍＬ）を加え、室温で攪拌した。反応液を冷却下水に注ぎ、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて酢酸エチルで抽出した。有機層に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水を加えて洗浄後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを加えて室温で攪拌し、結晶をろ取することにより、標記化合物（１１．６７ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0484] 調製例１６２：（Ｒ）－４－［４－（４－ベンゾイルオキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

[0485] [化105]



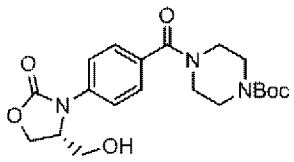
[0486] 調製例１６１に記載の４－（４－ヨードベンゾイル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３．７５ｇ）及び（Ｒ）－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（１．９９ｇ）を用いて調製例９１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４．１４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0487] 調製例１６３：（Ｒ）－４－［４－（４－ヒドロキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

[0488]

[化106]

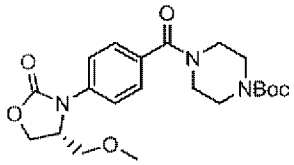


[0489] 調製例１６２に記載の（Ｒ）－４－［４－（４－ベンゾイルオキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．０２ｇ）を用いて調製例９２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（７３７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0490] 調製例１６４：（Ｒ）－４－［４－（４－メトキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

[0491] [化107]

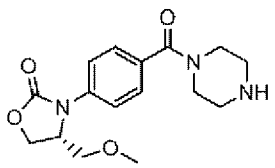


[0492] 調製例１６３に記載の（Ｒ）－４－［４－（４－ヒドロキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（７３９ｍｇ）及びヨウ化メチル（２５９ｍｇ）を用いて調製例９３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５４４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0493] 調製例１６５：（Ｒ）－４－メトキシメチル－３－［４－（ピペラジン－１－カルボニル）フェニル］オキサゾリジン－２－オンの調製

[0494] [化108]

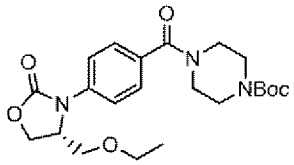


[0495] 調製例１６４に記載の（Ｒ）－４－［４－（４－メトキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（７１５ｍｇ）を用いて調製例９４と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５２４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0496] 調製例１６６：（Ｒ）－４－［４－（４－エトキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

[0497] [化109]

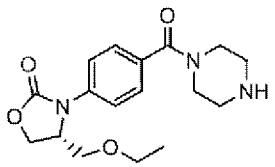


[0498] 調製例１６３に記載の（Ｒ）－４－［４－（４－ヒドロキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．４３ｇ）及びヨウ化エチル（１．１２ｇ）を用いて調製例９３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．９７ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0499] 調製例１６７：（Ｒ）－４－エトキシメチル－３－［４－（ピペラジン－１－カルボニル）フェニル］オキサゾリジン－２－オンの調製

[0500] [化110]

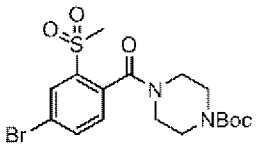


[0501] 調製例１６６に記載の（Ｒ）－４－［４－（４－エトキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．５１ｇ）を用いて調製例９４と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．９８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0502] 調製例１６８：４－（４－ブロモ－２－メタンスルホニルベンゾイル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

[0503] [化111]

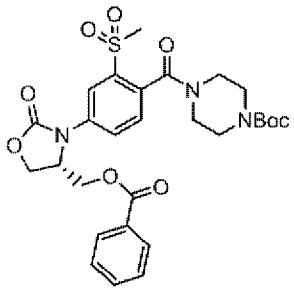


[0504] ４－ブロモ－２－メタンスルホニル安息香酸（１０．２ｇ）及びピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（７．４９ｇ）を用いて調製例９０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１５．４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４７（Ｍ＋Ｈ－１００）$^{+}$（脱Ｂｏｃ体として検出）。

[0505] 調製例１６９：（Ｒ）－４－[４－（４－ベンゾイルオキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－２－メタンスルホニルベンゾイル] ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

[0506] [化112]



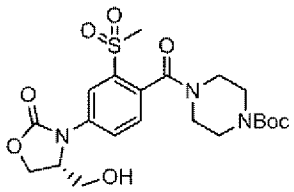
[0507] 調製例１６８に記載の４－（４－ブロモ－２－メタンスルホニルベンゾイル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．２４ｇ）及び（Ｒ）－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（１．１１ｇ）を用いて調製例９１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２．３４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0508] 調製例１７０：（Ｒ）－４－［４－（４－ヒドロキシメチル－２－オキソ

オキサゾリジン－３－イル）－２－メタンスルホニルベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

[0509] [化113]

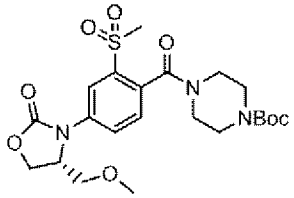


[0510] 調製例１６９に記載の（Ｒ）－４－［４－（４－ベンゾイルオキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－２－メタンスルホニルベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．３１ｇ）を用いて調製９２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．２７ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８４（Ｍ＋Ｈ－１００）$^{+}$（脱Ｂｏｃ体として検出）。

[0511] 調製例１７１：（Ｒ）－４－［２－メタンスルホニル－４－（４－メトキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

[0512] [化114]



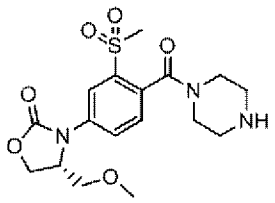
[0513] 調製例１７０に記載の（Ｒ）－４－［４－（４－ヒドロキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－２－メタンスルホニルベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９０８ｍｇ）及びヨウ化メチル（３２０ｍｇ）を用いて調製例９３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（７３８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0514] 調製例１７２：（Ｒ）－３－［３－メタンスルホニル－４－（ピペラジン

－１－カルボニル）フェニル］－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの調製

[0515] [化115]

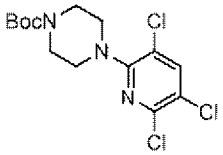


[0516] 調製例１７１に記載の（Ｒ）－４－［２－メタンスルホニル－４－（４－メトキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ベンゾイル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．４９ｇ）を用いて調製例９４と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．１９ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0517] 調製例１７３：４－（３，５，６－トリクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

[0518] [化116]

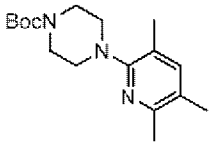


[0519] ２，３，５，６－テトラクロロピリジン（６．５１ｇ）、１－Ｂｏｃ－ピペラジン（６．７１ｇ）及び炭酸カリウム（９．９５ｇ）の混合物にジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）及びトルエン（３０ｍＬ）を加え、１００℃で２時間攪拌した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：ヘキサン）で精製することにより、標記化合物（９．４２ｇ）を得た。

[0520] 調製例１７４：４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

[0521]

[化117]

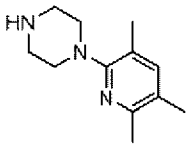


[0522] 調製例１７３に記載の４－（３，５，６－トリクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９．２７ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（８５１ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（３．１１ｇ）、フッ化カリウム（１７．６ｇ）及びメチルボロン酸（９．０８ｇ）の混合物にテトラヒドロフラン（１９０ｍＬ）を加え、５．５時間還流した。冷却後、反応液に酢酸エチルと飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（７．０８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0523] 調製例１７５：１－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジンの調製

[0524] [化118]



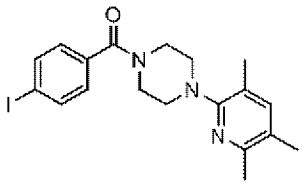
[0525] 調製例１７４に記載の４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（７．０６ｇ）を用いて調製例９４と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４．３９ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0526] 調製例１７６：（４－ヨードフェニル）［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0527]

[化119]

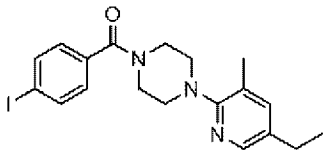


[0528] 調製例１７５に記載の１－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（４．３９ｇ）及び４－ヨードベンゾイルクロライド（５．９８ｇ）を用いて調製例１６１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（８．８２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0529] 調製例１７７：［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（４－ヨードフェニル）メタノンの調製

[0530] [化120]

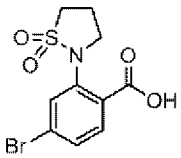


[0531] 調製例５３に記載の１－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン（２．４６ｇ）及び４－ヨードベンゾイルクロライド（３．３６ｇ）を用いて調製例１６１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４．７２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0532] 調製例１７８：４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）安息香酸の調製

[0533] [化121]



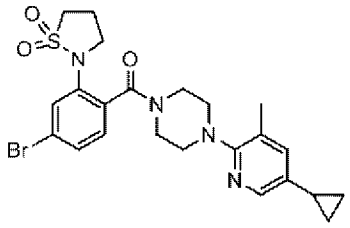
[0534] 調製例１１６に記載の４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）安息香酸メチル（５．５７ｇ）にエタノール（４３ｍＬ）

、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２１．７ｍＬ）を加え、６０℃で４０分撹拌を行った。エタノールを留去後氷冷下水と１Ｎ塩酸を加えて中和し、撹拌した。析出した結晶をろ取することにより、標記化合物（５．２５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0535] 調製例１７９：［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0536] [化122]

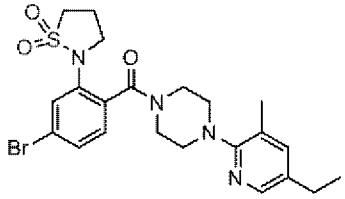


[0537] 調製例１７８に記載の４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）安息香酸（６．７２ｇ）及び調製例９６に記載の１－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン（４．５６ｇ）を用いて調製例９０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（９．６８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0538] 調製例１８０：［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0539] [化123]



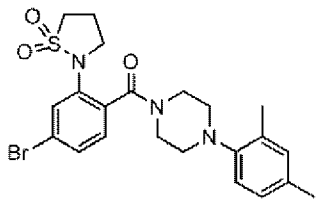
[0540] 調製例１７８に記載の４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）安息香酸（４．８０ｇ）及び調製例５３に記載の１－（５

ーエチルー３ーメチルピリジンー２ーイル）ピペラジン（３．０８ｇ）を用いて調製例９０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（７．１６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0541] 調製例１８１：［４ーブロモー２ー（１，１ージオキソイソチアゾリジンー２ーイル）フェニル］［４ー（２，４ージメチルフェニル）ピペラジンー１ーイル］メタノンの調製

[0542] [化124]

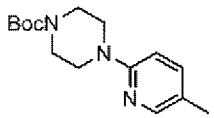


[0543] 調製例１７８に記載の４ーブロモー２ー（１，１ージオキソイソチアゾリジンー２ーイル）安息香酸（６６１ｍｇ）及び１ー（２，４ージメチルフェニル）ピペラジン（４３１ｍｇ）を用いて調製例９０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．０３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0544] 調製例１８２：４ー（５ーメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボン酸　ｔｅｒｔーブチルエステルの調製

[0545] [化125]



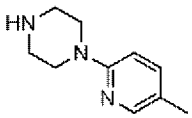
[0546] ４ー（５ーブロモピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボン酸　ｔｅｒｔーブチルエステル（５．３３ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（１７５ｍｇ）、２ージシクロヘキシルホスフィノー２’，６’ージメトキシビフェニル（６３９ｍｇ）、フッ化カリウム（５．４３ｇ）及びメチルボロン酸（２．８０ｇ）の混合物にテトラヒドロフラン（１２０ｍＬ）を加え、窒素気流下３時間還流した。反応液に酢酸エチルと飽和食塩水を加え、酢酸エチル

で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（３．９３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0547] 調製例１８３：１－（５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジンの調製

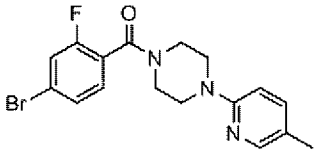
[0548] [化126]



[0549] 調製例１８２に記載の４－（５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３．９４ｇ）を用いて調製例９４と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２．２６ｇ）を得た。

[0550] 調製例１８４：（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0551] [化127]

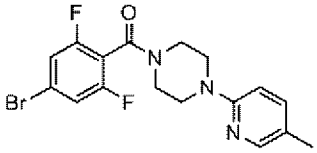


[0552] ４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸（１．４５ｇ）及び調製例１８３に記載の１－（５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン（１．０６ｇ）を用いて調製例９０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２．０１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0553] 調製例１８５：（４－ブロモ－２，６－ジフルオロフェニル）［４－（５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0554] [化128]

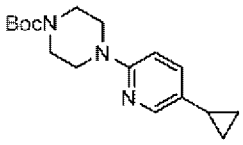


[0555] ４－ブロモ－２，６－ジフルオロ安息香酸（１．５６ｇ）及び調製例１８３に記載の１－（５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン（１．０６ｇ）を用いて調製例９０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．５７ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0556] 調製例１８６：４－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

[0557] [化129]

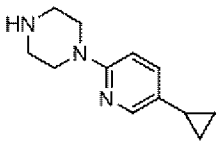


[0558] ４－（５－ブロモピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５．３７ｇ）、ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（３４７ｍｇ）、リン酸三カリウム（９．９９ｇ）及びシクロプロピルボロン酸（２．０２ｇ）の混合物にトルエン（４９ｍＬ）及び水（２．５ｍＬ）を加え、還流した。冷却後、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（３．４１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0559] 調製例１８７：１－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジンの調製

[0560] [化130]



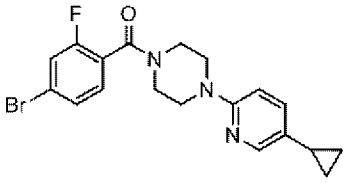
[0561] 調製例１８６に記載の４－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３．４０ｇ）を用

いて調製例９４と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２．２２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0562] 調製例１８８：（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0563] [化131]

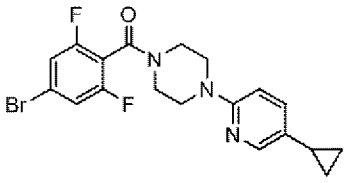


[0564] ４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸（１．２ｇ）及び調製例１８７に記載の１－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン（１．０２ｇ）を用いて調製例９０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．７３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0565] 調製例１８９：（４－ブロモ－２，６－ジフルオロフェニル）［４－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0566] [化132]



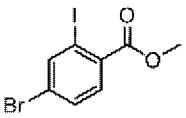
[0567] ４－ブロモ－２，６－ジフルオロ安息香酸（１．２０ｇ）及び調製例１８７に記載の１－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン（１．１５ｇ）を用いて調製例９０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．９０ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0568] 調製例１９０：４－ブロモ－２－ヨード安息香酸メチルの調製

[0569]

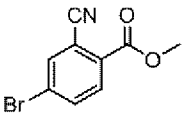
[化133]



[0570] ２－アミノ－４－ブロモ安息香酸メチル（５．７５ｇ）に氷冷した２０％硫酸（７５ｍＬ）を加え、亜硝酸ナトリウム（２．０７ｇ）を氷冷下少量ずつ加えて４０分撹拌した。この反応液に、氷冷下ヨウ化カリウム（８．３ｇ）を水（２５ｍＬ）に溶解させた溶液を滴下し、２０%硫酸（３０ｍＬ）を加えて２時間攪拌を行った。この反応液に氷冷下４Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチル、１０%亜硫酸ナトリウム水溶液（４５ｍＬ）、塩化ナトリウムを加えて抽出した。有機層に飽和食塩水と１０%亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて一回洗浄後飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（７．０５ｇ）を得た。

[0571] 調製例１９１：４－ブロモ－２－シアノ安息香酸メチルの調製

[0572] [化134]



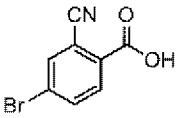
[0573] 調製例１９０に記載の４－ブロモ－２－ヨード安息香酸メチル（３．５２ｇ）にシアン化銅（１．１６ｇ）、Ｎ－メチルピロリドン（２１ｍＬ）を加えて６０℃で１時間攪拌を行った。水冷下酢酸エチル、飽和塩化アンモニア水溶液、アンモニア水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニア水溶液とアンモニア水で一回、飽和塩化アンモニア水溶液で一回、飽和食塩水で一回洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を留去することにより、標記化合物（２．３９ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0574] 調製例１９２：４－ブロモ－２－シアノ－安息香酸の調製

[0575]

[化135]

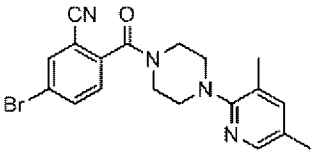


[0576] 調製例１９１に記載の４－ブロモ－２－シアノ安息香酸メチル（４．７６ｇ）にジメトキシエタン（７８ｍＬ）を加え、氷冷下水酸化リチウム一水和物（１．２５ｇ）を水（３０ｍＬ）に溶解した溶液を滴下し、１時間攪拌した。氷冷下１Ｎ塩酸を加えて中和し、ジメトキシエタンを留去した。水を加えて氷冷下攪拌し、析出した結晶をろ取することにより、標記化合物（４．１９ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0577] 調製例１９３：５－ブロモ－２－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ベンゾニトリルの調製

[0578] [化136]

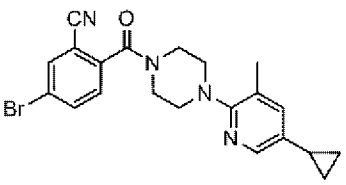


[0579] 調製例１９２に記載の４－ブロモ－２－シアノ安息香酸（２．０３ｇ）及び調製例４７に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（１．８１ｇ）を用いて調製例９０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２．９８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0580] 調製例１９４：５－ブロモ－２－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ベンゾニトリルの調製

[0581] [化137]

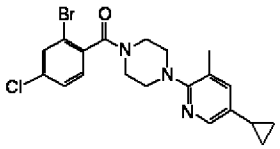


[0582] 調製例１９２に記載の４－ブロモ－２－シアノ安息香酸（２．１４ｇ）及び調製例９６に記載の１－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン（２．１６ｇ）を用いて調製例９０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３．３１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0583] 調製例１９５：（２－ブロモ－４－クロロフェニル）［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノンの調製

[0584] [化138]

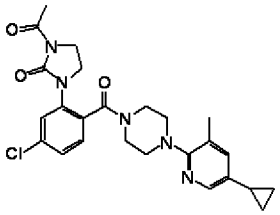


[0585] ２－ブロモ－４－クロロ安息香酸（１ｇ）及び調製例９６に記載の１－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン（０．９２３ｇ）を用いて調製例６０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．９１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0586] 調製例１９６：１－アセチル－３－｛５－クロロ－２－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝イミダゾリジン－２－オンの調製

[0587] [化139]



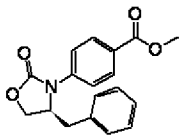
[0588] 調製例１９５に記載の（２－ブロモ－４－クロロフェニル）［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（１．９１ｇ）及び１－アセチル－２－イミダゾリジノン（０．５６３ｇ）を用いて調製例１２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化

合物（１．３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0589] 調製例１９７：（Ｓ）－４－（４－ベンジル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸メチルの調製

[0590] [化140]



[0591] ｐ－（メトキシカルボニル）フェニルボロン酸（２．４５ｇ）及び(Ｓ)－４－ベンジルオキサゾリジン－２－オン（１．２０５ｇ）を用いて、調製例２２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（０．１４２ｇ）を得た。

[0592] 実施例１：３－｛４－[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]－３，５－ジフルオロフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例１に記載の(４－ブロモ－２，６－ジフルオロフェニル）[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル]メタノン（８１９ｍｇ）、オキサゾリジン－２－オン（１７４ｍｇ）、炭酸カリウム（５５３ｍｇ）、よう化銅（Ｉ）（７６ｍｇ）の混合物にトルエン（２ｍＬ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（１００μＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（１１８ｍｇ）を得た。

[0593] 実施例２：３－｛４－[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]－２－フルオロフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例２に記載の(４－ブロモ－３－フルオロフェニル)[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル]メタノン（７８３ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（１７４ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２７３ｍｇ）を得た。

[0594] 実施例３：３－｛２－クロロ－４－[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例３に記載の(４－ブロモ－３－クロロフェニル)[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル]メタノン（８１５ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（１７４ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４７８ｍｇ）を得た。

[0595] 実施例４：３－｛４－[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]－３－フルオロフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例４に記載の(４－ブロモ－２－フルオロフェニル)[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル]メタノン（７８３ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（１７４ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３８３ｍｇ）を得た。

[0596] 実施例５：３－｛４－[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]－３－メトキシフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例５に記載の(４－ブロモ－２－メトキシフェニル)[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル]メタノン（８０７ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（１７４ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４０９ｍｇ）を得た。

[0597] 実施例６：３－｛４－[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]－３－メチルフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例６に記載の(４－ブロモ－２－メチルフェニル)[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル]メタノン（７７５ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（１７４ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２２４ｍｇ）を得た。

[0598] 実施例７：３－｛５－クロロ－４－[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]－２－フルオロフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例７に記載の(４－ブロモ－２－クロロ－５－フルオロフェニル)[４－

（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－イル]メタノン（８５１ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（１７４ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５０６ｍｇ）を得た。

[0599] 実施例８：３－｛４－[４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例８に記載の[４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－イル]（４－ヨードフェニル）メタノン（７．７ｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（１．６ｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４ｇ）を得た。

[0600] 実施例９：（Ｒ）－４－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛４－[４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例８に記載の[４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－イル]（４－ヨードフェニル）メタノン（８４１ｍｇ）、（Ｒ）－（＋）－４－ｔｅｒｔ－ブチルオキサゾリジン－２－オン（２１４ｍｇ）、炭酸カリウム（５５３ｍｇ）、よう化銅（Ｉ）（７６ｍｇ）の混合物にトルエン（２ｍＬ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（１００μＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（７ｍｇ）を得た。

[0601] 実施例１０：（Ｒ）－３－｛４－[４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－４－フェニルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例８に記載の[４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－イル]（４－ヨードフェニル）メタノン（８４１ｍｇ）及び（Ｒ）－（－）－４－フェニルオキサゾリジン－２－オン（３２６ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（８８ｍｇ）を得た。

[0602] 実施例１１：３－｛４－[４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１

ーカルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル} オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例９に記載の(４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル)[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル]メタノン（４５１ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（８７ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２６９ｍｇ）を得た。

[0603] 実施例１２：３－｛４－[４－(２，４－ジメチルフェニル) ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル} －４，４－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例９に記載の(４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル)[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル]メタノン（７８５ｍｇ）及び４，４－ジメチルオキサゾリジン－２－オン（２００ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１２６ｍｇ）を得た。

[0604] 実施例１３：（Ｒ）－３－｛４－[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル} －４－イソプロピルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例９に記載の(４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル)[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル]メタノン（９０３ｍｇ）及び(Ｒ)－４－イソプロピルオキサゾリジン－２－オン（２５８ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４８７ｍｇ）を得た。

[0605] 実施例１４：（Ｒ）－３－｛４－[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル} －４－フェニルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例９に記載の(４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル)[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル]メタノン（９０３ｍｇ）及び(Ｒ)－（－）－４－フェニルオキサゾリジン－２－オン（３２６ｍｇ）を

用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１６３ｍｇ）を得た。

[0606] 実施例１５：４－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛４－[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル}オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例９に記載の(４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル)[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル]メタノン（９０３ｍｇ）及び(Ｒ)－４－ｔｅｒｔ－ブチルオキサゾリジン－２－オン（２８６ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（９ｍｇ）を得た。

[0607] 実施例１６：（Ｒ）－４－ベンジル－３－｛４－[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル}オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例９に記載の(４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル)[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル]メタノン（９０３ｍｇ）及び(Ｒ)－４－ベンジルオキサゾリジン－２－オン（３５４ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３８ｍｇ）を得た。

[0608] 実施例１７：（Ｒ）－３－｛４－[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル}－４－イソプロピル－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例９に記載の(４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル)[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル]メタノン（７２２ｍｇ）及び(Ｒ)－(＋)－４－イソプロピル－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オン（２５０ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３５９ｍｇ）を得た。

[0609] 実施例１８：(４Ｒ，５Ｓ)－３－｛４－[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル}－４－メチ

ルー５－フェニルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例９に記載の(４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル)[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル]メタノン（９０３ｍｇ）及び(４Ｒ，５Ｓ)－(＋)－４－メチル－５－フェニルオキサゾリジン－２－オン（３５４ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１３４ｍｇ）を得た。

[0610] 実施例１９：（Ｒ）－３－｛４－[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例９に記載の(４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル)[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル]メタノン（９０３ｍｇ）、(Ｒ)－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（４４２ｍｇ）、炭酸カリウム（５５３ｍｇ）、よう化銅（Ｉ）（７６ｍｇ）の混合物にトルエン（４ｍＬ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（１００μＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製した。得られた化合物のジオキサン（２ｍＬ）及びメタノール（２ｍＬ）の溶液へ、１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）を加え、室温で３時間攪拌した。クロロホルムで抽出した後、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（３４４ｍｇ）を得た。

[0611] 実施例２０：３－｛４－[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]－２－メチルフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例１０に記載の(４－ブロモ－３－メチルフェニル)[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル]メタノン（７７５ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（１７４ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２６６ｍｇ）を得た。

[0612] 実施例２１：３－｛３－クロロ－４－[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例１１に記載の(４－ブロモ－２－クロロフェニル)[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル]メタノン（８１４ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（１７４ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４３７ｍｇ）を得た。

[0613] 実施例２２：３－｛３－シクロプロピル－４－[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

実施例２１に記載の３－｛３－クロロ－４－[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オン（３４７ｍｇ）、ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（３３ｍｇ）、リン酸三カリウム（９５６ｍｇ）及びシクロプロピルボロン酸（１７２ｍｇ）の混合物にトルエン（４ｍＬ）及び水（２００μＬ）を加え、６時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（８１ｍｇ）を得た。

[0614] 実施例２３：３－｛４－[４－(２，４，６－トリメチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例１２に記載の４－（－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸エチル（０．２３５ｇ）に、１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．３ｍＬ）、エタノール（５ｍＬ）を加え、５０℃で撹拌した。１Ｎ塩酸（１．３ｍＬ）を加えた後、１－（２，４，６－トリメチルフェニル)ピペラジン（０．２１５ｇ）、４－(４，６－ジメトキシ[１．３．５]トリアジン－２－イル)－４－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート（０．２７７ｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をＨＰＬＣ（ＯＤＳ，０．０５％ＴＦＡ水溶液－アセトニ

トリル）で精製し、標記化合物（３７．７ｍｇ）を得た。

[0615] 実施例２４：（Ｒ）－３－｛４－[４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例１３に記載の[４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－イル]（４－ブロモフェニル）メタノン（１．１ｇ）を用いて実施例１９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３８１ｍｇ）を得た。

[0616] 実施例２５：３－｛４－[４－（５－フルオロ－２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例１４に記載の３－｛４－[４－（２－クロロ－５－フルオロ－４－メチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝オキサゾリジン－２－オン（０．５ｇ）、メチルボロン酸（４７９ｍｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（９０ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（３２８ｍｇ）及びフッ化カリウム（９３０ｍｇ）の混合物にテトラヒドロフラン（１２ｍＬ）を加え、１８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（５５ｍｇ）を得た。

[0617] 実施例２６：３－｛４－[４－（２－エチル－４－メチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例１５に記載の（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）[４－（２－エチル－４－メチルフェニル）ピペラジン－１－イル]メタノン（１．８ｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（４１８ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２２ｍｇ）を得た。

[0618] 実施例２７：３－｛４－[４－（メチル－２－ビニルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例１６に記載の（４－ヨードフェニル）［４－（４－メチル－２－ビニルフェニル）ピペラジン－１－イル］メタノン（１ｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（３１３ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５３ｍｇ）を得た。

[0619] 実施例２８：３－｛４－［４－（２－シクロプロピル－４－メチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例１７に記載の［４－（２－シクロプロピル－４－メチルフェニル）ピペラジン－１－イル］（４－ヨードフェニル）メタノン（２８０ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（３１３ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（６９ｍｇ）を得た。

[0620] 実施例２９：（Ｒ）－３－｛４－［４－（２－エチル－４－メチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－イソプロピルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例１８に記載の（Ｒ）－４－（４－イソプロピル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（４８２ｍｇ）、調製例１５に記載の中間体１－（２－エチル－４－メチルフェニル）ピペラジン塩酸塩（４９９ｍｇ）及び４－（４，６－ジメトキシ［１．３．５］トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート（ＤＭＴ－ＭＭ）（８２９ｍｇ）の混合物にクロロホルム（３ｍＬ）、メタノール（３ｍＬ）及びＮ－メチルモルホリン（２２０μＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、標記化合物（８８ｍｇ）を得た。

[0621] 実施例３０：３－｛４－［４－（２，４－ジクロロフェニル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例１９に記載の（４－ブロモフェニル）［４－（２，４－ジクロロフェニル）ピペラジン－１－イル］メタノン（８２８ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（１７４ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４９２ｍｇ）を得た。

[0622] 実施例３１：３－｛４－[４－（２，４－ジメチルフェニル）－４－オキシピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

実施例８に記載の３－｛４－[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オン（３７９ｍｇ）を塩化メチレン（４ｍＬ）に溶解し、ｍ－クロロ過安息香酸（２３０ｍｇ）を加え、５℃で２時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（２４９ｍｇ）を得た。

[0623] 実施例３２：（Ｒ）－３－｛４－[４－（２，４－ジメチルフェニル）－４－オキシピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

実施例１９に記載の（Ｒ）－３－｛４－[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オン（３１０ｍｇ）を用いて実施例３１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２３４ｍｇ）を得た。

[0624] 実施例３３：（Ｒ）－３－｛４－[４－（２，４－ジメチルフェニル）－４－オキシピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝－４－イソプロピルオキサゾリジン－２－オンの合成

実施例１３に記載の（Ｒ）－３－｛４－[４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝－４－イソプロピルオキサゾリジン－２－オン（１１０ｍｇ）を用いて実施例３１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４８ｍｇ）を得た。

[0625] 実施例３４：（Ｒ）－４－ベンジル－３－｛４－[４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例２２に記載の（Ｒ）－４－（４－ベンジル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸メチル（０．１９ｇ）に、１N水酸化ナトリウム水

溶液（０．９２ｍＬ）、メタノール（５ｍＬ）、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）を加え、６５℃で７時間撹拌した。１Ｎ塩酸（０．９２ｍＬ）を加えた後、１－（２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン（０．１１６ｇ）、４－（４，６－ジメトキシ[１．３．５]トリアジン－２－イル)－４－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート（０．１７ｇ）を加え、室温で撹拌した。反応終了後、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム）で精製し、標記化合物（１７５．４ｍｇ）を得た。

[0626] 実施例３５：３－｛５－[４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル]ピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例２０に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）[４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－イル]メタノン（７４９ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（１７４ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４７３ｍｇ）を得た。

[0627] 実施例３６：（Ｒ）－３－｛５－[４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル]ピリジン－２－イル｝－４－フェニルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例２０に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）[４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－イル]メタノン（７４９ｍｇ）及び(Ｒ)－（－）－４－フェニルオキサゾリジン－２－オン（２２２ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２５ｍｇ）を得た。

[0628] 実施例３７：３－｛５－[４－（２，４－ジメチルフェニル）－４－オキシピペラジン－１－カルボニル]ピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

実施例３５に記載の３－｛５－[４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル]ピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オン（２９０ｍｇ）を用いて実施例３１と同様の反応、処理を行うことにより、標記

化合物（２３９ｍｇ）を得た。

[0629] 実施例３８：３－｛６－[４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル]ピリジン－３－イル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例２１に記載の（５－ブロモピリジン－２－イル）[４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－イル]メタノン（７４９ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（１７４ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４４９ｍｇ）を得た。

[0630] 実施例３９：（Ｒ）－３－｛６－[４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル]ピリジン－３－イル｝－４－フェニルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例２１に記載の（５－ブロモピリジン－２－イル）[４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－イル]メタノン（７４９ｍｇ）及び(Ｒ)－(－)－４－フェニルオキサゾリジン－２－オン（３２６ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１８３ｍｇ）を得た。

[0631] 実施例４０：３－｛４－[４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例３０に記載の（４－ブロモフェニル）[４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－イル]メタノン（１．６ｇ）、オキサゾリジン－２－オン（３４８ｍｇ）、炭酸カリウム（１．１ｇ）、よう化銅（Ｉ）（１５２ｍｇ）の混合物にトルエン（４ｍＬ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（２００μＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（９９１ｍｇ）を得た。

[0632] 実施例４１：３－｛４－[４－（４－メチルベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

実施例４０に記載の３－｛４－[４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン

－１－カルボニル]フェニル} オキサゾリジン－２－オン（４１３ｍｇ）、メチルボロン酸（１２０ｍｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（１１ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（４１ｍｇ）及びフッ化カリウム（２３２ｍｇ）の混合物にテトラヒドロフラン（３ｍＬ）を加え、５時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（１１２ｍｇ）を得た。

[0633] 実施例４２：３－｛５－[４－（４－メチルベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル]ピリジン－２－イル} オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例３２に記載の３－｛５－[４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル]ピリジン－２－イル} オキサゾリジン－２－オン（２６０ｍｇ）を用いて実施例４１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１４８ｍｇ）を得た。

[0634] 実施例４３：（Ｒ）－４－ヒドロキシメチル－３－｛３－メタンスルホニル－４－[４－（４－メチルベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル]フェニル} オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例２４に記載の（Ｒ）－安息香酸３－｛４－[４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル} －２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（９３８ｍｇ）、メチルボロン酸（３５９ｍｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（３４ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（１２３ｍｇ）及びフッ化カリウム（６９７ｍｇ）の混合物にテトラヒドロフラン（９ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール（３ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（３ｍＬ）で溶解し、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（６ｍＬ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留

去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（１１３ｍｇ）を得た。

[0635] 実施例４４：３－｛３－メタンスルホニル－４－[４－（４－メチルベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例３１に記載の３－｛４－[４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝オキサゾリジン－２－オン（９８２ｍｇ）を用いて実施例４１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（６０７ｍｇ）を得た。

[0636] 実施例４５：（Ｒ）－４－イソプロピル－３－｛４－[４－（４－メチルベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例２７に記載の（Ｒ）－３－｛４－[４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル]フェニル｝－４－イソプロピルオキサゾリジン－２－オン（７２８ｍｇ）を用いて実施例４１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２７４ｍｇ）を得た。

[0637] 実施例４６：(R)－４－メチル－３－｛５－[４－（４－メチルベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル]ピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例３３に記載の(R)－３－｛５－[４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル]ピリジン－２－イル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（５１０ｍｇ）を用いて実施例４１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３４０ｍｇ）を得た。

[0638] 実施例４７：（Ｒ）－４－エチル－３－｛５－[４－（４－メチルベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル]ピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例３４に記載の(R)－３－｛５－[４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル]ピリジン－２－イル｝－４－エチルオキサゾリジン

－２－オン（７１０ｍｇ）を用いて実施例４１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４３９ｍｇ）を得た。

[0639] 実施例４８：（Ｒ）－４－メチル－３－｛６－[４－（４－メチルベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル]ピリジン－３－イル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例３６に記載の（Ｒ）－３－｛６－[４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル]ピリジン－３－イル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（２．１ｇ）を用いて実施例４１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２ｇ）を得た。

[0640] 実施例４９：（Ｒ）－４－メチル－３－｛４－[４－（４－メチルベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例３７に記載の（Ｒ）－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（６３３ｍｇ）、（４－メチルフェニル）ピペリジン－４－イルメタノン塩酸塩（７１９ｍｇ）及び４－(４，６－ジメトキシ[１．３．５]トリアジン－２－イル)－４－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート（ＤＭＴ－ＭＭ）（１．２ｇ）の混合物にクロロホルム（３ｍＬ）、メタノール（３ｍＬ）及びＮ－メチルモルホリン（３３０μＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、標記化合物（９８９ｍｇ）を得た。

[0641] 実施例５０：（Ｒ）－３－｛４－[４－（２，４－ジメチルベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル]フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

（２，４－ジメチルフェニル）ピペリジン－４－イルメタノン塩酸塩（２５３ｍｇ）及び調製例３７に記載の（Ｒ）－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（２１１ｍｇ）を用いて実施例４９と

同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４１９ｍｇ）を得た。

[0642] 実施例５１：３－[５－（４－ｐ－トリルオキシピペリジン－１－カルボニル）ピリジン－２－イル]オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例２８に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）（４－ｐ－トリルオキシピペリジン－１－イル）メタノン（１．５ｇ）を用いて実施例４０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．３ｇ）を得た。

[0643] 実施例５２：（Ｒ）－４－イソプロピル－３－[４－（４－ｐ－トリルオキシピペリジン－１－カルボニル）フェニル]オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例１８に記載の(Ｒ)－４－（４－イソプロピル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（４９９ｍｇ）、４－（ｐ－トリルオキシ）ピペリジン（３８３ｍｇ）及び４－(４，６－ジメトキシ[１．３．５]トリアジン－２－イル)－４－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート（ＤＭＴ－ＭＭ）（８２９ｍｇ）の混合物にクロロホルム（３ｍＬ）及びメタノール（３ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、標記化合物（１９６ｍｇ）を得た。

[0644] 実施例５３：（Ｒ）－４－メチル－３－[５－（４－ｐ－トリルオキシピペリジン－１－カルボニル）ピリジン－２－イル]オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例２８に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）（４－ｐ－トリルオキシピペリジン－１－イル）メタノン（１．２ｇ）及び調製例２５に記載の(Ｒ)－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（３６４ｍｇ）を用いて実施例４０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２００ｍｇ）を得た。

[0645] 実施例５４：（Ｒ）－４－エチル－３－[５－（４－ｐ－トリルオキシピペリジン－１－カルボニル）ピリジン－２－イル]オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例２８に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）（４－ｐ－トリル

オキシピペリジンー１ーイル）メタノン（１．２ｇ）及び調製例２６に記載の(R)－４－エチルオキサゾリジンー２ーオン（５２５ｍｇ）を用いて実施例４０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２６２ｍｇ）を得た。

[0646] 実施例５５：（Ｒ）－４－メチルー３－[４－（４－ｐ－トリルオキシピペリジンー１ーカルボニル）フェニル]オキサゾリジンー２ーオンの合成

４－（ｐ－トリルオキシ）ピペリジン（１ｇ）及び調製例３７に記載の（Ｒ）－４－（４－メチルー２－オキソオキサゾリジンー３－イル）安息香酸（１．２ｇ）を用いて実施例５２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．６ｇ）を得た。

[0647] 実施例５６：３－｛４－[４－（３，５－ジクロロピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝オキサゾリジンー２ーオンの合成

調製例７４に記載の（４－ブロモー２－メタンスルホニルフェニル）[４－（３，５－ジクロロピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーイル]メタノン（０．５ｇ）及びオキサゾリジンー２ーオン（１３０ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４２９ｍｇ）を得た。

[0648] 実施例５７：３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝オキサゾリジンー２ーオンの合成

実施例５６に記載の３－｛４－[４－（３，５－ジクロロピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝オキサゾリジンー２ーオン（４００ｍｇ）、メチルボロン酸（２３９ｍｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（１７ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノー２’，６’ージメトキシビフェニル（６２ｍｇ）及びフッ化カリウム（４６５ｍｇ）の混合物にテトラヒドロフラン（３ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：

メタノール）で精製し、標記化合物（３３７ｍｇ）を得た。

[0649] 実施例５８：３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例７７に記載の[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]（４－ヨードフェニル）メタノン（５９１ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（１３４ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３９６ｍｇ）を得た。

[0650] 実施例５９：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－４－イソプロピルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例７７に記載の[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]（４－ヨードフェニル）メタノン（５６７ｍｇ）及び(Ｒ)－４－イソプロピルオキサゾリジン－２－オン（１９２ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２１０ｍｇ）を得た。

[0651] 実施例６０：３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－フルオロフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例６５に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノン（７８０ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（２０９ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２１９ｍｇ）を得た。

[0652] 実施例６１：３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－メチルフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例６７に記載の（４－ブロモ－２－メチルフェニル）[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノン（７７７ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（２０９ｍｇ）を用いて実施例１と同様の

反応、処理を行うことにより、標記化合物（３９０ｍｇ）を得た。

[0653] 実施例６２：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝－４－イソプロピルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例６１に記載の(４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル]メタノン（４５１ｍｇ）及び(Ｒ)－４－イソプロピルオキサゾリジン－２－オン（１５５ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２０ｍｇ）を得た。

[0654] 実施例６３：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－４－フェニルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例７５に記載の（Ｒ）－４－（２－オキソ－４－フェニル－オキサゾリジン－３－イル）安息香酸エチル（６２３ｍｇ）をメタノール（３ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（３ｍＬ）に溶解させ、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（５ｍＬ）を加え、室温で３時間攪拌した。そこへ１Ｎ塩酸（５ｍＬ）を加え中和し、調製例４７に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（３８３ｍｇ）及び４－(４，６－ジメトキシ[１．３．５]トリアジン－２－イル)－４－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート（ＤＭＴ－ＭＭ）（８２９ｍｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（１４４ｍｇ）を得た。

[0655] 実施例６４：３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－４，４－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

４－ヨード安息香酸エチル（２９０μＬ）、４，４－ジメチルオキサゾリジン－２－オン（２００ｍｇ）、炭酸カリウム（７３９ｍｇ）及びよう化銅

（Ｉ）（６６ｍｇ）の混合物にトルエン（２ｍＬ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（７５μＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をメタノール（４ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（４ｍＬ）で溶解し、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（３．５ｍＬ）を加え、室温で３時間撹拌した。そこへ、１Ｎ塩酸（３．５ｍＬ）を加え中和した後、調製例４７に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（３３３ｍｇ）及び４－（４，６－ジメトキシ[１．３．５]トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート（ＤＭＴ－ＭＭ）（７２１ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（１５１ｍｇ）を得た。

[0656] 実施例６５：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－４－イソプロピル－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

４－ヨード安息香酸エチル（５００μＬ）及び（Ｒ）－（＋）－４－イソプロピル－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オン（４７２ｍｇ）を用いて実施例６４と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１ｇ）を得た。

[0657] 実施例６６：（Ｒ）－４－イソプロピル－３－｛４－[４－（３－メチル－５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例１８に記載の(Ｒ)－４－（４－イソプロピル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（４９９ｍｇ）及び調製例５１に記載の１－（３－メチル－５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（４９０ｍｇ）を用いて実施例２９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２９２ｍｇ）を得た。

[0658] 実施例６７：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－５，５－ジメチル－４－フェニルオキサゾリジン－２－オンの合成

４－ヨード安息香酸エチル（２８５μＬ）、（Ｒ）－（－）－５，５－ジメチル－４－フェニルオキサゾリジン－２－オン（３２５ｍｇ）を用いて実施例６４と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１１４ｍｇ）を得た。

[0659] 実施例６８：（Ｒ）－４－イソプロピル－３－｛４－[４－（５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例１８に記載の(Ｒ)－４－（４－イソプロピル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（３７４ｍｇ）及び１－（５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン（２５０ｍｇ）を用いて実施例２９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１８５ｍｇ）を得た。

[0660] 実施例６９：（Ｒ）－４－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

４－ヨード安息香酸エチル（２８５μＬ）及び（Ｒ）－（＋）－４－ｔｅｒｔ－ブチルオキサゾリジン－２－オン（２５０ｍｇ）を用いて実施例６４と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１６０ｍｇ）を得た。

[0661] 実施例７０：（Ｒ）－３－｛４－[４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－４－イソプロピルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例４９に記載の１－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（３８１ｍｇ）及び調製例１８に記載の(Ｒ)－４－（４－イソプロピル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（３７４ｍｇ）を用いて実施例２９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２８６ｍｇ）を得た。

[0662] 実施例７１：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例３７に記載の（Ｒ）－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（４４２ｍｇ）及び調製例６４に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（４５５ｍｇ）を用いて実施例４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５７１ｍｇ）を得た。

[0663] 実施例７２：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例７７に記載の[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]（４－ヨードフェニル）メタノン（２．１ｇ）及び(Ｒ)－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（１．３ｇ）を用いて実施例１９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１ｇ）を得た。

[0664] 実施例７３：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

実施例７２に記載の（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オン（２０５ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）で溶解し、水素化ナトリウム（３２ｍｇ）を加え、室温で３０分攪拌した。ヨードメタン（１４２ｍｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（１９ｍｇ）を得た。

[0665] 実施例７４：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－

イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル} －４－エチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例７８に記載の（Ｒ）－４－（４－エチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（４７０ｍｇ）及び調製例６４に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（４５５ｍｇ）を用いて実施例４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３１２ｍｇ）を得た。

[0666] 実施例７５：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル} －４－プロピルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例７９に記載の（Ｒ）－４－（２－オキソ－４－プロピルオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（４９８ｍｇ）及び調製例６４に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（４５５ｍｇ）を用いて実施例４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２３９ｍｇ）を得た。

[0667] 実施例７６：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－フルオロフェニル} －４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例６５に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノン（８９３ｍｇ）及び調製例２５に記載の(Ｒ)－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（２３１ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２１５ｍｇ）を得た。

[0668] 実施例７７：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－フルオロフェニル} －４－エチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例６５に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノン（１．６ｇ

）及び調製例２６に記載の(Ｒ)－４－エチルオキサゾリジン－２－オン（５５３ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３３６ｍｇ）を得た。

[0669] 実施例７８：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－メチルフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例６７に記載の（４－ブロモ－２－メチルフェニル）[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノン（８２２ｍｇ）及び調製例２５に記載の(Ｒ)－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（３６４ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（８２ｍｇ）を得た。

[0670] 実施例７９：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－メチルフェニル｝－４－エチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例６７に記載の（４－ブロモ－２－メチルフェニル）[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノン（９３５ｍｇ）、調製例２６に記載の(Ｒ)－４－エチルオキサゾリジン－２－オン（３００ｍｇ）、炭酸カリウム（１ｇ）、よう化銅（Ｉ）（９５ｍｇ）の混合物にトルエン（３ｍＬ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（１１０μＬ）を加え、１６時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製した。得られた化合物を酢酸エチル（５ｍＬ）に溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（０．６ｍＬ）を加え、ろ取することにより、標記化合物（１１８ｍｇ）を得た。

[0671] 実施例８０：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－メチルフェニル｝－４－イソプロピル－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例６７に記載の（４－ブロモ－２－メチルフェニル）[４－（３，５－

ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノン（８６７ｍｇ）及び（Ｒ）－（＋）－４－イソプロピル－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オン（４０９ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３５ｍｇ）を得た。

[0672] 実施例８１：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例６１に記載の(４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル]メタノン（８３９ｍｇ）及び調製例２５に記載の(Ｒ)－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（２８８ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２６９ｍｇ）を得た。

[0673] 実施例８２：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝－４－エチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例６１に記載の(４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル]メタノン（８７４ｍｇ）及び調製例２６に記載の(Ｒ)－４－エチルオキサゾリジン－２－オン（３００ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３９９ｍｇ）を得た。

[0674] 実施例８３：３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－５－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例４０に記載の４－（５－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（４４２ｍｇ）及び調製例６４に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（４５５ｍｇ）を用いて実施例４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２７２ｍｇ）を得た。

[0675] 実施例８４：（Ｓ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－４－イソプロピルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例８０に記載の(Ｓ)－４－（４－イソプロピル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（４９６ｍｇ）及び調製例６４に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（４５５ｍｇ）を用いて実施例４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５８３ｍｇ）を得た。

[0676] 実施例８５：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝－４－イソプロピル－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例６１に記載の(４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル]メタノン（８９０ｍｇ）及び（Ｒ）－（＋）－４－イソプロピル－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オン（４０９ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５１ｍｇ）を得た。

[0677] 実施例８６：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－２－フルオロフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例８１に記載の（Ｒ）－３－フルオロ－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸メチル（１．２ｇ）をメタノール（５ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（５ｍＬ）に溶解させ、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。そこへ１Ｎ塩酸（１０ｍＬ）を加え中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をクロロホルム（８ｍＬ）及びメタノール（８ｍＬ）で溶解し、調製例６４に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（１．１ｇ）、４－(４，６－ジメトキシ[１．３．５]トリアジン－２－イル)－４－メチルモルホリニウム クロリド ハイ

ドレート（ＤＭＴ－ＭＭ）（８２９ｍｇ）、Ｎ－メチルモルホリン（５５０μＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製した。得られた化合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（１．３ｍＬ）を加えた。ろ取することにより、標記化合物（４９４ｍｇ）を得た。

[0678] 実施例８７：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３－シクロプロピル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例３７に記載の（Ｒ）－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（４４２ｍｇ）、調製例４８に記載の１－（３－シクロプロピル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（４３５ｍｇ）及び４－（４，６－ジメトキシ[１．３．５]トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート（ＤＭＴ－ＭＭ）（８２９ｍｇ）をクロロホルム（３ｍＬ）及びメタノール（３ｍＬ）で溶解し、Ｎ－メチルモルホリン（２２０μＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製した。得られた化合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（０．５ｍＬ）を加えた。ろ取することにより、標記化合物（６５２ｍｇ）を得た。

[0679] 実施例８８：（Ｒ）－３－｛４－[４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例３７に記載の（Ｒ）－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（２２１ｍｇ）及び調製例４９に記載の１－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（２

５４ｍｇ）を用いて実施例４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２９６ｍｇ）を得た。

[0680] 実施例８９：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－２－メチルフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例８２に記載の（Ｒ）－３－メチル－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸メチル（１．２ｇ）を用いて実施例８６と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３９８ｍｇ）を得た。

[0681] 実施例９０：（Ｒ）－４－メチル－３－｛４－[４－（３－メチル－５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例３７に記載の（Ｒ）－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（６６４ｍｇ）、調製例５１に記載の１－（３－メチル－５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（７３６ｍｇ）及び４－(４，６－ジメトキシ[１．３．５]トリアジン－２－イル)－４－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート（ＤＭＴ－ＭＭ）（１．２ｇ）の混合物にクロロホルム（５ｍＬ）及びメタノール（５ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製した。得られた化合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（１ｍＬ）を加えた。ろ取することにより、標記化合物（３１０ｍｇ）を得た。

[0682] 実施例９１：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３－シクロプロピル－５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例３７に記載の（Ｒ）－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（２２１ｍｇ）及び調製例７６に記載の１－（３－

シクロプロピルー５ートリフルオロメチルピリジンー２ーイル）ピペラジン・塩酸塩（６１５ｍｇ）を用いて実施例８７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５７１ｍｇ）を得た。

[0683] 実施例９２：（Ｒ）ー３ー｛４ー[４ー（３，５ージメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル]ー２ーメトキシフェニル｝ー４ーメチルオキサゾリジンー２ーオン・塩酸塩の合成

調製例４６に記載の（Ｒ）ー３ーメトキシー４ー（４ーメチルー２ーオキソオキサゾリジンー３ーイル）安息香酸（１ｇ）及び調製例６４に記載の１ー（３，５ージメチルピリジンー２ーイル）ピペラジン・塩酸塩（９５６ｍｇ）を用いて実施例８７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（８３８ｍｇ）を得た。

[0684] 実施例９３：（Ｒ）ー３ー｛３ークロロー４ー[４ー（３，５ージメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル]フェニル｝ー４ーメチルオキサゾリジンー２ーオン・塩酸塩の合成

調製例６９に記載の（４ーブロモー２ークロロフェニル）[４ー（３，５ージメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーイル]メタノン（１．７ｇ）及び調製例２５に記載の(Ｒ)ー４ーメチルオキサゾリジンー２ーオン（５１０ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２９９ｍｇ）を得た。

[0685] 実施例９４：（Ｒ）ー３ー｛４ー[４ー（３，５ージシクロプロピルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル]フェニル｝ー４ーメチルオキサゾリジンー２ーオン・塩酸塩の合成

調製例３７に記載の（Ｒ）ー４ー（４ーメチルー２ーオキソオキサゾリジンー３ーイル）安息香酸（２２１ｍｇ）及び調製例５０に記載の１ー（３，５ージシクロプロピルピリジンー２ーイル）ピペラジン・塩酸塩（４８７ｍｇ）を用いて実施例８７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（７３６ｍｇ）を得た。

[0686] 実施例９５：（Ｒ）ー３ー｛４ー[４ー（３，５ージメチルピリジンー２ー

イル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル} －４－プロピルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例６１に記載の(４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル]メタノン（１．３ｇ）及び調製例２９に記載の(R)－４－プロピルオキサゾリジン－２－オン（４８３ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４００ｍｇ）を得た。

[0687] 実施例９６：（R）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－３，５－ジフルオロフェニル} －４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例６０に記載の(４－ブロモ－２，６－ジフルオロフェニル）[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル]メタノン（１．６ｇ）及び調製例２５に記載の(R)－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（６０７ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３３７ｍｇ）を得た。

[0688] 実施例９７：（R）－３－｛２－クロロ－４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル} －４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例７０に記載の（４－ブロモ－３－クロロフェニル）[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノン（１．７ｇ）及び調製例２５に記載の(R)－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（６０７ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２８８ｍｇ）を得た。

[0689] 実施例９８：（R）－４－メチル－３－｛４－[４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル} オキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例３７に記載の（R）－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（４２２ｍｇ）及び調製例５２に記載の１－（３，

５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（４８３ｍｇ）を用いて実施例８７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（６７５ｍｇ）を得た。

[0690] 実施例９９：（Ｒ）－３－｛５－クロロ－４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－２－フルオロフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例７２に記載の（４－ブロモ－２－クロロ－５－フルオロフェニル）[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノン（１．５ｇ）及び調製例２５に記載の(Ｒ)－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（４００ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３４７ｍｇ）を得た。

[0691] 実施例１００：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピラジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル]－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例３７に記載の（Ｒ）－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（４２２ｍｇ）及び調製例５９に記載の１－（３，５－ジメチルピラジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（４５７ｍｇ）を用いて実施例４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４８４ｍｇ）を得た。

[0692] 実施例１０１：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例６１に記載の(４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル]メタノン（１．６ｇ）及び(Ｒ)－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（９０３ｍｇ）を用いて実施例１９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１ｇ）を得た。

[0693] 実施例１０２：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２

ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル]ー３ーフルオロフェニル}ー４ーヒドロキシメチルオキサゾリジンー２ーオンの合成

調製例６５に記載の（４ーブロモー２ーフルオロフェニル）[４ー（３，５ージメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーイル]メタノン（１．２ｇ）及び(R)ー安息香酸　２ーオキソオキサゾリジンー４ーイルメチルエステル（８４９ｍｇ）を用いて実施例１９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２７８ｍｇ）を得た。

[0694] 実施例１０３：（Ｒ）ー３ー｛３ーメタンスルホニルー４ー[４ー（３，５，６ートリメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル]フェニル}ー４ーメチルオキサゾリジンー２ーオン・塩酸塩の合成

調製例８３に記載の（４ーブロモー２ーメタンスルホニルフェニル）[４ー（３，５，６ートリメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーイル]メタノン（１．１ｇ）及び調製例２５に記載の(R)ー４ーメチルオキサゾリジンー２ーオン（３１３ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（８９６ｍｇ）を得た。

[0695] 実施例１０４：（Ｒ）ー３ー｛４ー[４ー（５ーシクロブチルー３ーメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル]フェニル}ー４ーメチルオキサゾリジンー２ーオン・塩酸塩の合成

調製例３７に記載の（Ｒ）ー４ー（４ーメチルー２ーオキソオキサゾリジンー３ーイル）安息香酸（４２２ｍｇ）及び調製例５８に記載の１ー（５ーシクロブチルー３ーメチルピリジンー２ーイル）ピペラジン（３５０ｍｇ）を用いて実施例９０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４２９ｍｇ）を得た。

[0696] 実施例１０５：（Ｒ）ー３ー｛４ー[４ー（３，５ージメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル]フェニル}ー５ーメチルオキサゾリジンー２ーオン・塩酸塩の合成

調製例４１に記載の（Ｒ）ー４ー（５ーメチルー２ーオキソオキサゾリジンー３ーイル）安息香酸（４２２ｍｇ）及び調製例４７に記載の１ー（３，

５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（３８３ｍｇ）を用いて実施例９０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４０ｍｇ）を得た。

[0697] 実施例１０６：（Ｒ）－３－｛４－[４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例３７に記載の（Ｒ）－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（４２２ｍｇ）及び調製例５３に記載の１－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン（４４１ｍｇ）を用いて実施例９０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５０２ｍｇ）を得た。

[0698] 実施例１０７：（Ｒ）－４－メチル－３－｛４－[４－（５－メチル－３－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例３７に記載の（Ｒ）－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（４２２ｍｇ）及び調製例５５に記載の１－（５－メチル－３－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（２８２ｍｇ）を用いて実施例８７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５１ｍｇ）を得た。

[0699] 実施例１０８：（Ｒ）－３－｛２－クロロ－４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－５－メトキシフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例７１に記載の（５－クロロ－４－ヨード－２－メトキシフェニル）[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノン（１．５ｇ）及び調製例２５に記載の(Ｒ)－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（４００ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２２５ｍｇ）を得た。

[0700] 実施例１０９：（Ｒ）－３－｛５－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２

ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル]ピリジンー２ーイル}ー４ーメチルオキサゾリジンー２ーオン・２塩酸塩の合成

調製例７３に記載の（６ーブロモピリジンー３ーイル）[４ー（３，５ージメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーイル]メタノン（１．５ｇ）及び調製例２５に記載の(R)ー４ーメチルオキサゾリジンー２ーオン（５１０ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３１５ｍｇ）を得た。

[0701] 実施例１１０：（Ｒ）ー３ー｛４ー[４ー(３，５ージメチルピリジンー２ーイル)ピペラジンー１ーカルボニル]ー３，５ージフルオロフェニル｝ー４ーエチルオキサゾリジンー２ーオンの合成

調製例６０に記載の(４ーブロモー２，６ージフルオロフェニル）[４ー(３，５ージメチルピリジンー２ーイル)ピペラジンー１ーイル]メタノン（４１０ｍｇ）、調製例２６に記載の(R)ー４ーエチルオキサゾリジンー２ーオン（１３８ｍｇ）、炭酸カリウム（２７６ｍｇ）、よう化銅（Ｉ）（３８ｍｇ）の混合物にトルエン（１．５ｍＬ）、Ｎ，Ｎ’ージメチルエチレンジアミン（４３μＬ）を加え、２．５時間還流した。原料が残っていたためよう化銅（Ｉ）（３８ｍｇ）、Ｎ，Ｎ’ージメチルエチレンジアミン（４３μＬ）を加えてさらに2時間還流した。反応液を冷却し、酢酸エチル、塩化アンモニウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層に飽和塩化アンモニウム水とアンモニウム水の1：1の混合液を加えて洗浄後、飽和塩化アンモニウム水で1回、飽和塩化ナトリウム水で1回洗浄し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（２７９ｍｇ）を得た。

[0702] 実施例１１１：３ー｛４ー[４ー(３，５ージメチルピリジンー２ーイル)ピペラジンー１ーカルボニル]ー３，５ージフルオロフェニル｝オキサゾリジンー２ーオンの合成

調製例６０に記載の(４ーブロモー２，６ージフルオロフェニル）[４ー(３，５ージメチルピリジンー２ーイル)ピペラジンー１ーイル]メタノン（４１

０ｍｇ）、オキサゾリジン－２－オン（８７ｍｇ）、炭酸カリウム（２７７ｍｇ）、よう化銅（Ｉ）（９５．８ｍｇ）の混合物にトルエン（１ｍＬ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（１０１μＬ）を加え、８時間還流した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（２２９．３ｍｇ）を得た。

[0703] 実施例１１２：３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－５－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例３９に記載の４－（５－メトキシメチル－２－オキソオキサゾリン－３－イル）安息香酸エチル（８３０ｍｇ）をメタノール（３ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（３ｍＬ）で溶解し、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（５ｍＬ）を加え、室温で３時間攪拌した。１Ｎ塩酸（５ｍＬ）を加え中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をクロロホルム（５ｍＬ）及びメタノール（５ｍＬ）で溶解し、調製例４７に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（５７４ｍｇ）及び４－(４，６－ジメトキシ[１．３．５]トリアジン－２－イル)－４－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート（ＤＭＴ－ＭＭ）（１．３ｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製した。酢酸エチル（１０ｍＬ）で溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（０．８ｍＬ）を加え、ろ取し、標記化合物（４８４ｍｇ）を得た。

[0704] 実施例１１３：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－メトキシフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例４５に記載の（Ｒ）－２－メトキシ－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（１．１ｇ）及び調製例６４に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（９５

６ｍｇ）を用いて実施例８７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（７３１ｍｇ）を得た。

[0705] 実施例１１４：（Ｒ）－３－｛４－[４－（５－イソプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例３７に記載の（Ｒ）－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（８５５ｍｇ）及び調製例５６に記載の１－（５－イソプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン（８４８ｍｇ）を用いて実施例９０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．１ｇ）を得た。

[0706] 実施例１１５：（Ｓ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例７７に記載の[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]（４－ヨードフェニル）メタノン（８４２ｍｇ）及び調製例４４に記載の（Ｓ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（３０３ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（７５８ｍｇ）を得た。

[0707] 実施例１１６：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３－シクロプロピル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例８４に記載の（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）[４－（３－シクロプロピル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノン（０．９ｇ）及び調製例２５に記載の(Ｒ)－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（３００ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５１６ｍｇ）を得た。

[0708] 実施例１１７：（Ｒ）－３－｛４－[４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニ

ルフェニル}－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例８５に記載の（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）[４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノン（０．９ｇ）及び調製例２５に記載の(Ｒ)－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（３００ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４２７ｍｇ）を得た。

[0709] 実施例１１８：（Ｒ）－３－{４－[４－（３－エチル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル}－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例３７に記載の（Ｒ）－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（３３２ｍｇ）及び調製例５４に記載の１－（３－エチル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（３６３ｍｇ）を用いて実施例８７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４４６ｍｇ）を得た。

[0710] 実施例１１９：（Ｓ）－３－{４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル}－５－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例７７に記載の[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]（４－ヨードフェニル）メタノン（８４２ｍｇ）及び調製例４２に記載の（Ｓ）－５－メチルオキサゾリジン－２－オン（３０３ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（６８４ｍｇ）を得た。

[0711] 実施例１２０：（Ｒ）－３－{４－[４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル}－４－イソプロピルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例１８に記載の（Ｒ）－４－（４－イソプロピル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（４９９ｍｇ）及び調製例５０に記載の１－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（５

６０ｍｇ）を用いて実施例８７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４６９ｍｇ）を得た。

[0712] 実施例１２１：３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－メチルフェニル｝－４，４－ジメチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例６７に記載の（４－ブロモ－２－メチルフェニル）[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノン（６８０ｍｇ）及び４，４－ジメチルオキサゾリジン－２－オン（２９４ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１００ｍｇ）を得た。

[0713] 実施例１２２：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例８９に記載の(４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）[４－(３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル]メタノン（１ｇ）及び調製例２５に記載の(Ｒ)－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（３０３ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４２２ｍｇ）を得た。

[0714] 実施例１２３：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－２－メチルフェニル｝－５－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例６８に記載の（４－ブロモ－３－メチルフェニル）[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノン（６８５ｍｇ）及び調製例４１に記載の中間体（Ｒ）－５－メチルオキサゾリジン－２－オン（２５８ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１１９ｍｇ）を得た。

[0715] 実施例１２４：（Ｒ）－３－｛４－[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル]－２－フルオロフェニル｝－４－エチ

ルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例６６に記載の(４－ブロモ－３－フルオロフェニル）[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル]メタノン（３９２ｍｇ）及び調製例２６に記載の(Ｒ)－４－エチルオキサゾリジン－２－オン（１３８ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２４６ｍｇ）を得た。

[0716] 実施例１２５：（Ｒ）－安息香酸　３－｛４－[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル]－２－フルオロフェニル｝－２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステルの合成

調製例６６に記載の(４－ブロモ－３－フルオロフェニル）[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル]メタノン（１．９６ｇ）、(Ｒ)－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（１．３３ｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３６７ｍｇ）を得た。

[0717] 実施例１２６：（Ｒ）－３－｛４－[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル]－２－フルオロフェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

実施例１２５に記載の（Ｒ）－安息香酸　３－｛４－[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル]－２－フルオロフェニル｝－２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（３０９ｍｇ）をジメトキシエタンに溶解し、４Ｎ水酸化ナトリウム水を加えて室温で攪拌を行った。氷冷下反応液に１Ｎ塩酸を加えて中和し、酢酸エチル、塩化ナトリウムを加えて酢酸エチルで抽出後、酢酸エチル層を飽和塩化ナトリウム水で1回洗浄し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（１８１ｍｇ）を得た。

[0718] 実施例１２７：３－｛４－[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル]－２－フルオロフェニル｝オキサゾリジン－２－

オンの合成

調製例６６に記載の(４－ブロモ－３－フルオロフェニル）[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル]メタノン（３９２ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（８７ｍｇ）を用いて実施例１１１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２７１．１ｍｇ）を得た。

[0719] 実施例１２８：３－｛４－[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル]－２－メチルフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例６８に記載の(４－ブロモ－３－メチルフェニル）[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル]メタノン（３８８ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（８７ｍｇ）を用いて実施例１１１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５２．７ｍｇ）を得た。

[0720] 実施例１２９：３－｛４－[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル]－３－ニトロフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例６３に記載の(４－ブロモ－２－ニトロフェニル）[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル]メタノン（１．５ｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（０．３１１５ｇ）を用いて実施例１１１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．１０５ｇ）を得た。

[0721] 実施例１３０：３－｛４－[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例７７に記載の[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]（４－ヨードフェニル）メタノン（８４２ｍｇ）及び調製例４３に記載の５，５－ジメチルオキサゾリン－２－オン（３４５ｍｇ）を用いて実施例１１１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３１２ｍｇ）を得た。

[0722] 実施例１３１：（Ｒ）－３－｛４－[４－(５－シクロペンチル－３－メチ

ルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル} －４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例３７に記載の（Ｒ）－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（２２１ｍｇ）及び調製例５７に記載の１－（５－シクロペンチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン（２０３ｍｇ）を用いて実施例９０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１２７ｍｇ）を得た。

[0723] 実施例１３２：（Ｒ）－３－｛３－メタンスルホニル－４－[４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル} －４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例８３に記載の（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）[４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノン（４６６ｍｇ）及び調製例３８に記載の（Ｒ）－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オン（１３１ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２９６ｍｇ）を得た。

[0724] 実施例１３３：３－｛３－アミノ－４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル} オキサゾリジン－２－オンの合成

塩化アンモニウム（０．７７９ｇ）、還元鉄（０．５６ｇ）、エタノール（１６ｍＬ）、水（４．３ｍＬ）の混合物を６０～７０℃に加熱下、攪拌し、実施例１２９に記載の３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－ニトロフェニル} オキサゾリジン－２－オン（１．１０５ｇ）を加えた。反応終了後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（０．１７７ｇ）を得た。

[0725] 実施例１３４：（Ｒ）－３－｛４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]－３，５－ジフルオロフェニル} －４

ーヒドロキシメチルオキサゾリジンー２ーオンの合成

調製例６０に記載の(４ーブロモー２，６ージフルオロフェニル)［４ー(３，５ージメチルピリジンー２ーイル)ピペラジンー１ーイル]メタノン（７５９ｍｇ）を用いて実施例１２５、続いて実施例１２６と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２１５ｍｇ）を得た。

[0726] 実施例１３５：３－｛３ーアセチルアミノー４ー[４ー(３，５ージメチルピリジンー２ーイル)ピペラジンー１ーカルボニル]フェニル｝オキサゾリジンー２ーオンの合成

実施例１３３に記載の３－｛３ーアミノー４ー[４ー(３，５ージメチルピリジンー２ーイル)ピペラジンー１ーカルボニル]フェニル｝オキサゾリジンー２ーオン（８０ｍｇ）、トリエチルアミン（０．１ｍＬ）、塩化メチレン（２ｍＬ）の混合物に、塩化アセチル（０．０３ｍＬ）を加え、終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（５５．３ｍｇ）を得た。

[0727] 実施例１３６：３－｛４ー[４ー(３，５ージシクロプロピルピリジンー２ーイル)ピペラジンー１ーカルボニル]－３ーメタンスルホニルフェニル｝オキサゾリジンー２ーオンの合成

調製例８９に記載の(４ーブロモー２ーメタンスルホニルフェニル)［４ー(３，５ージシクロプロピルピリジンー２ーイル)ピペラジンー１ーイル]メタノン（４５１ｍｇ）、オキサゾリジンー２ーオン（７８ｍｇ）を用いて実施例１１１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２２６．６ｍｇ）を得た。

[0728] 実施例１３７：３－｛４ー[４ー(３，５ージシクロプロピルピリジンー２ーイル)ピペラジンー１ーカルボニル]－３ーメタンスルホニルフェニル｝ー４，４ージメチルオキサゾリジンー２ーオンの合成

調製例８９に記載の(４ーブロモー２ーメタンスルホニルフェニル)［４ー(３，５ージシクロプロピルピリジンー２ーイル)ピペラジンー１ーイル]メタ

ノン（４６３ｍｇ）、４，４－ジメチルオキサゾリジン－２－オン（１０６ｍｇ）を用いて実施例１１１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（８５．６ｍｇ）を得た。

[0729] 実施例１３８：３－｛４－[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル]－３－（１，１－ジオキソ－イソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

実施例１３３に記載の３－｛３－アミノ－４－[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オン（９３．１ｍｇ）、トリエチルアミン（６３μＬ）、テトラヒドロフラン（１ｍＬ）の混合物に、３－クロロプロパンスルホニルクロリド（３８μＬ）を加え、終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣に、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）（４２μＬ）、ＤＭＦ（１ｍＬ）を加え、室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣にイソプロピルエーテルと酢酸エチルの混合溶媒を加えた後、析出した結晶を濾取することにより、標記化合物（６２．１ｍｇ）を得た。

[0730] 実施例１３９：（Ｒ）－３－｛４－[４－(３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝－４－エチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例８９に記載の(４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）[４－(３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル]メタノン（４００ｍｇ）及び調製例２６に記載の（Ｒ）－４－エチルオキサゾリジン－２－オン（９１．３ｍｇ）を用いて実施例１１１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１０９．５ｍｇ）を得た。

[0731] 実施例１４０：（Ｒ）－３－｛４－[４－(５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル]－３－フルオロフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例８６に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（７７０ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（２７３ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５８６ｍｇ）を得た。

[0732] 実施例１４１：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３－シクロプロピル－５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例８７に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（３－シクロプロピル－５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（６００ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（１７０ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３２１ｍｇ）を得た。

[0733] 実施例１４２：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メタンスルホニルフェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例８９に記載の（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（４００ｍｇ）、調製例３８に記載の（Ｒ）－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オン（１０４ｍｇ）を用いて実施例１１１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１３８．６ｍｇ）を得た。

[0734] 実施例１４３：（Ｓ）－３－｛４－［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メタンスルホニルフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例８９に記載の（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（４００ｍｇ）、調製例４４に記載の（Ｓ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（８０．２ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行

うことにより、標記化合物（２８６．５ｍｇ）を得た。

[0735] 実施例１４４：（Ｓ）－３－｛４－[４－(３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝－５－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例８９に記載の(４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）[４－(３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル]メタノン（４００ｍｇ）、調製例４２に記載の（Ｓ）－５－メチルオキサゾリジン－２－オン（８０．２ｍｇ）を用いて実施例１１１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２５８．４ｍｇ）を得た。

[0736] 実施例１４５：３－｛４－[４－(３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル]－３－メタンスルホニルフェニル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

調製例８９に記載の(４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）[４－(３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル]メタノン（４００ｍｇ）、調製例４３に記載の５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オン（９１．３ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１５．９ｍｇ）を得た。

[0737] 実施例１４６：３－｛４－[４－(２，４－ジメチルフェニル）－[１，４]ジアゼパン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例１２に記載の４－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸エチル（０．２３５ｇ）に、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１．３ｍＬ）、エタノール（５ｍＬ）を加え、５０℃で撹拌した。１Ｎ塩酸（１．３ｍＬ）を加えた後、調製例８８に記載の１－（２，４－ジメチルフェニル）－[１，４]ジアゼパン・塩酸塩（０．２４１ｇ）、４－(４，６－ジメトキシ[１．３．５]トリアジン－２－イル)－４－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート（０．２７７ｇ）、Ｎ－メチルモルホリン（０．１３ｍＬ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフ

ィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、標記化合物（４１．８ｍｇ）を得た。

[0738] 実施例１４７：（Ｒ）－３－｛４－[４－(３，５－ジクロロピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル]－２－フルオロフェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例９４に記載の（Ｒ）－３－[２－フルオロ－４－（ピペラジン－１－カルボニル）フェニル]－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オン（３４３ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）に溶解させ、２，３，５－トリクロロピリジン（２７５ｍｇ）、炭酸カリウム（５６２ｍｇ）を加えて１００℃で攪拌した。反応液に氷冷下酢酸エチルを加えて不溶物をろ過し、ろ液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で２回洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（２４０ｍｇ）を得た。

[0739] 実施例１４８：（Ｒ）－３－｛４－[４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル]－２－フルオロフェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

実施例１４７に記載の（Ｒ）－３－｛４－[４－(３，５－ジクロロピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル]－２－フルオロフェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オン（２１６ｍｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（１０．２ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（３７．５ｍｇ）、フッ化カリウム（２１２ｍｇ）、メチルボロン酸（１０９ｍｇ）、テトラヒドロフラン（２．３ｍＬ）を加え、窒素気流下、２時間還流した。氷冷下反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製後、氷冷下酢酸エチル、１Ｎ塩酸、水を加えて水で抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄後、炭酸水素ナトリウムを加えて中和し、酢酸エチ

ルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、溶媒を減圧下留去し標記化合物（１７３ｍｇ）を得た。

[0740] 実施例１４９：（Ｒ）－３－｛４－[４－(３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－４－エチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例９５に記載の[４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]（４－ヨードフェニル）メタノン（４７３ｍｇ）、調製例２６に記載の(Ｒ)－４－エチルオキサゾリジン－２－オン（１３８ｍｇ）、炭酸カリウム（４１５ｍｇ）、よう化銅（Ｉ）（３８ｍｇ）の混合物にトルエン（２ｍＬ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（４３μＬ）を加え、３時間加熱還流した。反応液を冷却し、酢酸エチル、塩化アンモニウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層に飽和塩化アンモニウム水とアンモニウム水の1 ： 1の混合液を加えて洗浄後、飽和塩化アンモニウム水で1回、飽和塩化ナトリウム水で1回洗浄し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、標記化合物（３７７ｍｇ）を得た。

[0741] 実施例１５０：３－｛４－[４－(３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例９５に記載の[４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]（４－ヨードフェニル）メタノン（４７３ｍｇ）、オキサゾリジン２－オン（１０４ｍｇ）を用いて実施例１４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３６７ｍｇ）を得た。

[0742] 実施例１５１：（Ｓ）－３－｛４－[４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－５－メチルオキサゾリジン－２－オン

調製例９５に記載の[４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]（４－ヨードフェニル）メタノン（４７３ｍｇ）、

調製例４２に記載の（Ｓ）－５－メチルオキサゾリジン－２－オン（１２１ｍｇ）を用いて実施例１４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３４３ｍｇ）を得た。

[0743] 実施例１５２：３－｛４－[４－(３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－４，４－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例９５に記載の[４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]（４－ヨードフェニル）メタノン（４７３ｍｇ）、４，４－ジメチルオキサゾリジン－２－オン（１３８ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１９８ｍｇ）を得た。

[0744] 実施例１５３：（Ｒ）－３－｛４－[４－(５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－４－エチルオキサゾリジン－２－オンの合成

調製例９７に記載の[４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]（４－ヨードフェニル）メタノン（４４７ｍｇ）及び調製例２６に記載の(Ｒ)－４－エチルオキサゾリジン－２－オン（１３８ｍｇ）を用いて実施例１４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２９２ｍｇ）を得た。

[0745] 実施例１５４：３－｛４－[４－(５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

調製例９７に記載の[４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]（４－ヨードフェニル）メタノン（４４７ｍｇ）及びオキサゾリジン２－オン（１０４ｍｇ））を用いて実施例１４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３２７ｍｇ）を得た。

[0746] 実施例１５５：（Ｓ）－３－｛４－[４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝－５－メチ

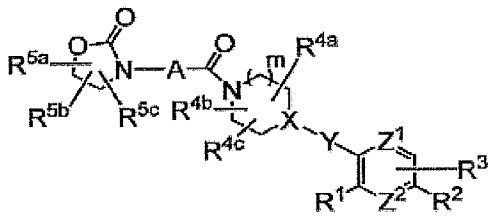
ルオキサゾリジンー２ーオンの合成

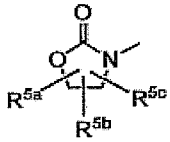
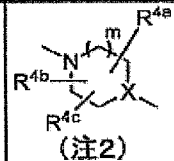
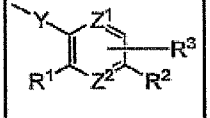
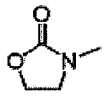
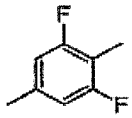
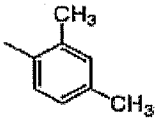
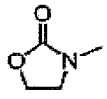
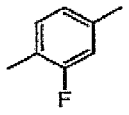
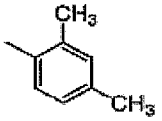
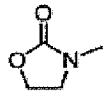
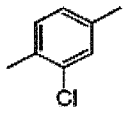
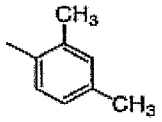
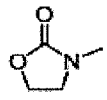
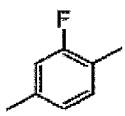
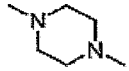
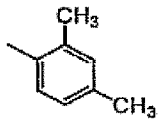
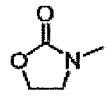
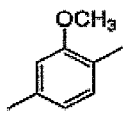
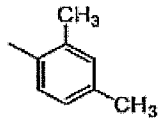
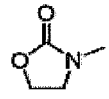
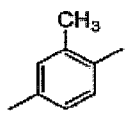
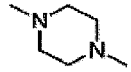
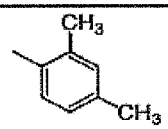
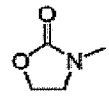
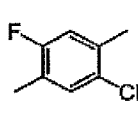
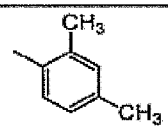
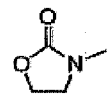
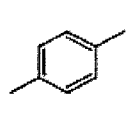
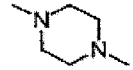
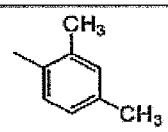
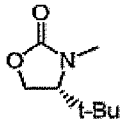
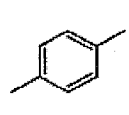
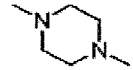
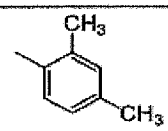
調製例９７に記載の[４ー（５ーシクロプロピルー３ーメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーイル]（４ーヨードフェニル）メタノン（４４７ｍｇ）、調製例４２に記載の（Ｓ）ー５ーメチルオキサゾリジンー２ーオン（１２１ｍｇ）を用いて実施例１４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３４４ｍｇ）を得た。

[0747] 実施例１～１５５で得られた化合物は以下の通りである。

[0748]

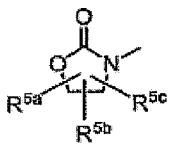
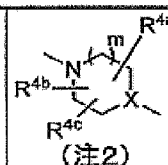
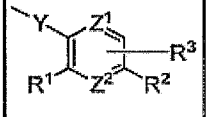
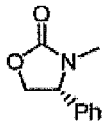
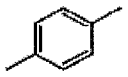
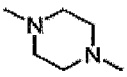
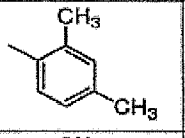
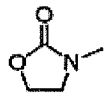
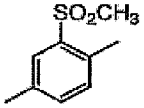
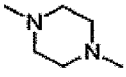
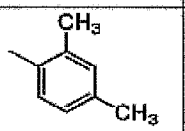
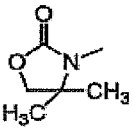
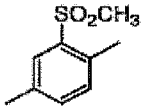
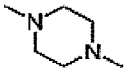
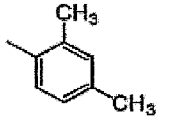
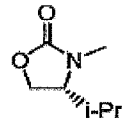
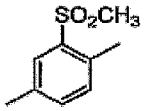
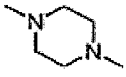
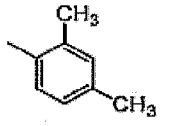
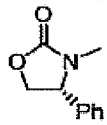
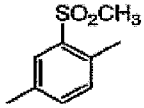
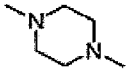
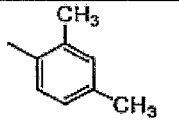
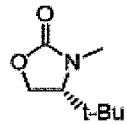
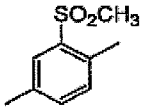
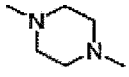
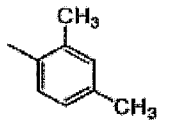
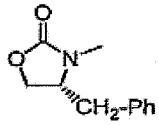
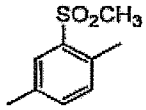
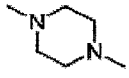
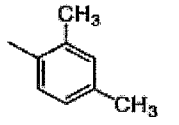
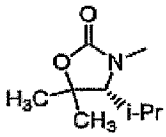
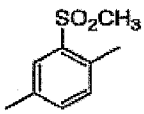
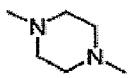
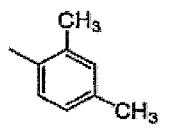
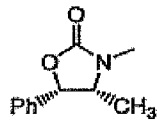
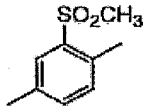
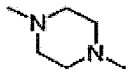
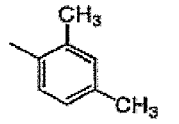
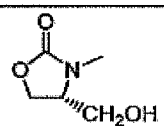
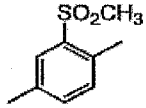
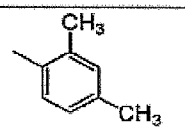
[化141]



実施例		-A- (注1)	 (注2)		塩	MS (ESI) m/z $(M+H)^+$
1						416
2						398
3						414
4						398
5						410
6						394
7						432
8						380
9						436

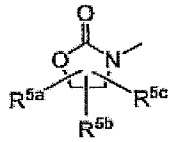
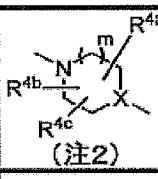
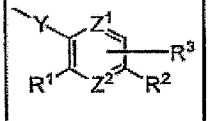
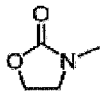
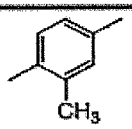
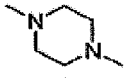
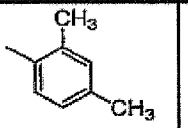
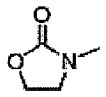
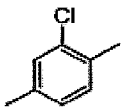
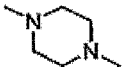
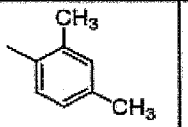
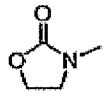
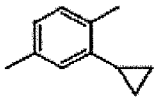
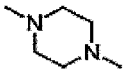
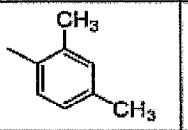
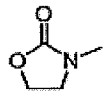
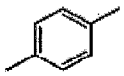
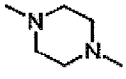
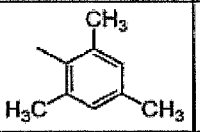
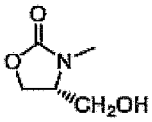
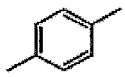
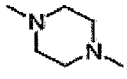
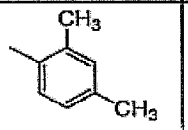
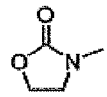
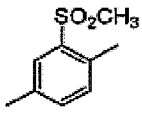
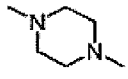
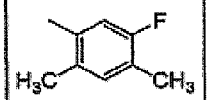
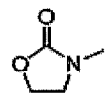
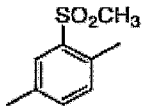
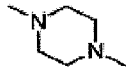
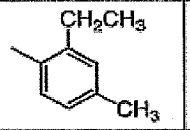
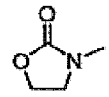
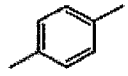
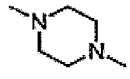
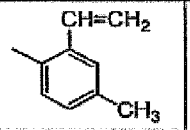
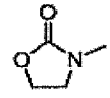
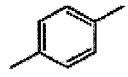
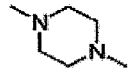
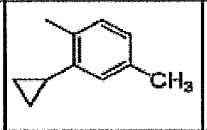
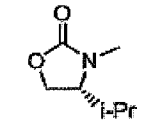
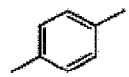
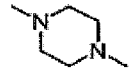
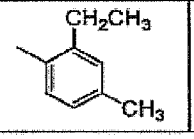
[0749]

[化142]

実施例		−A− (注1)	 (注2)		塩	MS (ESI) m/z $(M+H)^+$
10						456
11						458
12						486
13						500
14						534
15						514
16						548
17						528
18						548
19						488

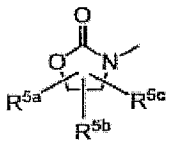
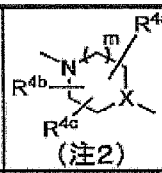
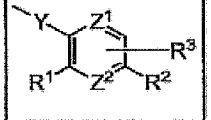
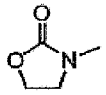
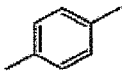
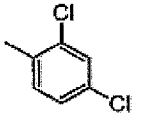
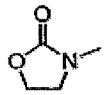
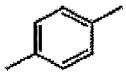
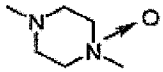
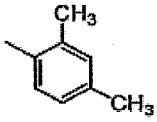
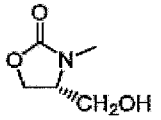
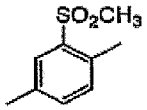
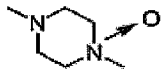
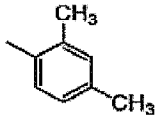
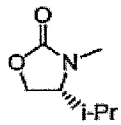
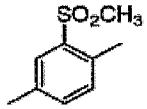
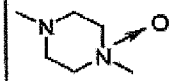
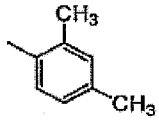
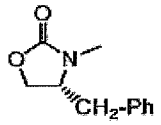
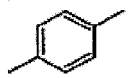
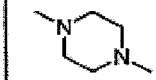
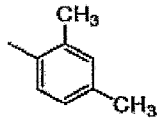
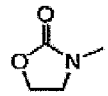
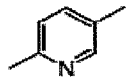
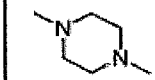
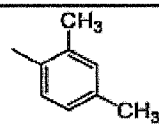
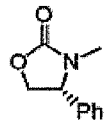
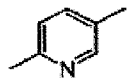
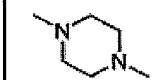
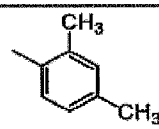
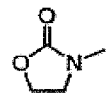
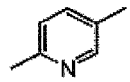
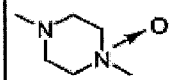
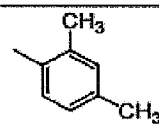
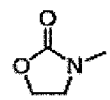
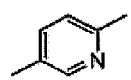
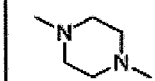
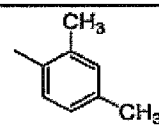
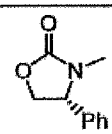
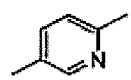
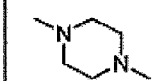
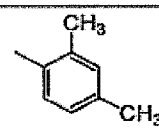
[0750]

[化143]

実施例		-A- (注1)	 (注2)		塩	MS (ESI) m/z $(M+H)^+$
20						394
21						414
22						420
23						394
24						410
25						476
26						472
27						392
28						406
29						436

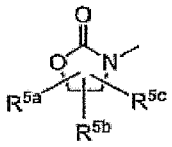
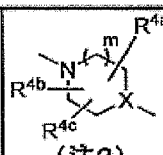
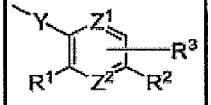
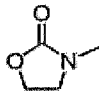
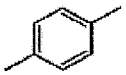
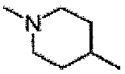
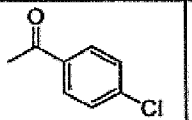
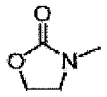
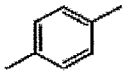
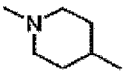
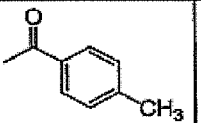
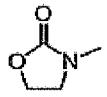
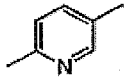
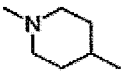
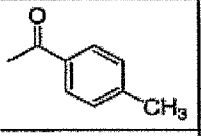
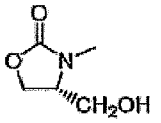
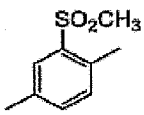
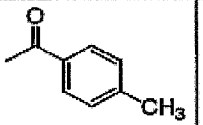
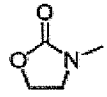
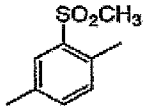
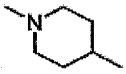
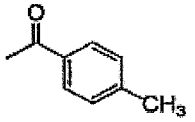
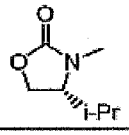
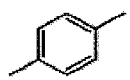
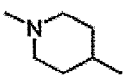
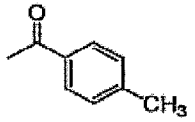
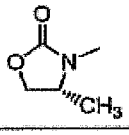
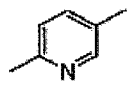
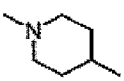
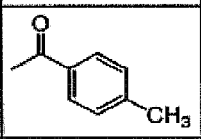
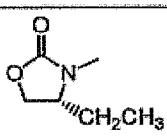
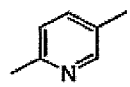
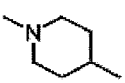
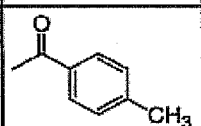
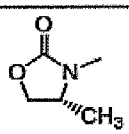
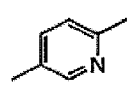
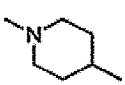
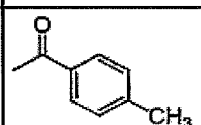
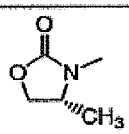
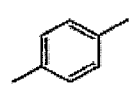
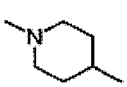
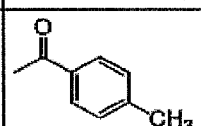
[0751]

[化144]

実施例		-A- (注1)	 (注2)		塩	MS (ESI) m/z $(M+H)^+$
30						420
31						396
32						504
33						516
34						470
35						381
36						457
37						397
38						381
39						457

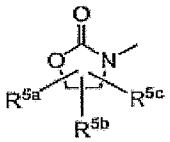
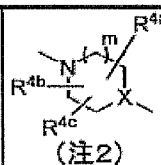
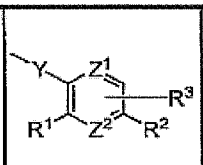
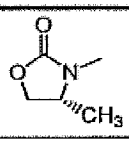
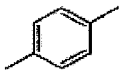
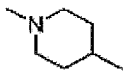
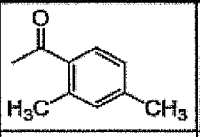
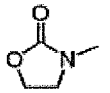
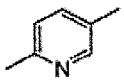
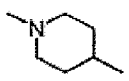
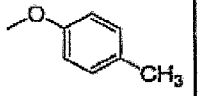
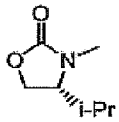
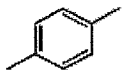
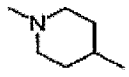
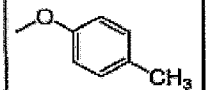
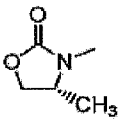
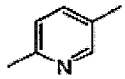
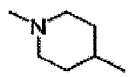
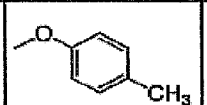
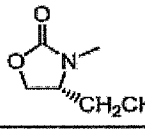
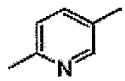
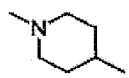
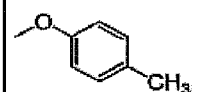
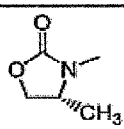
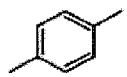
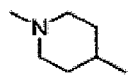
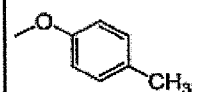
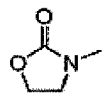
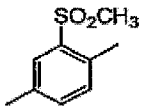
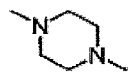
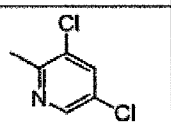
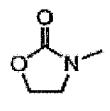
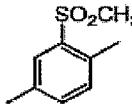
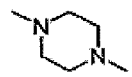
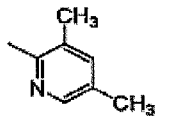
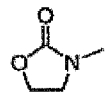
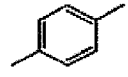
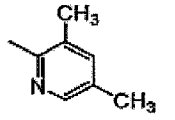
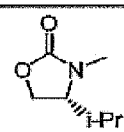
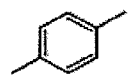
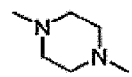
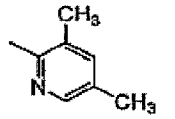
[0752]

[化145]

実施例		－A－ (注1)	 (注2)		塩	MS (ESI) m/z $(M+H)^+$
40						413
41						393
42						394
43						501
44						471
45						435
46						408
47						422
48						408
49						407

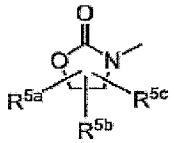
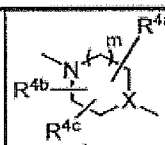
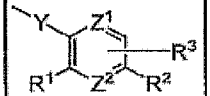
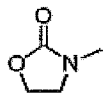
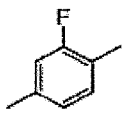
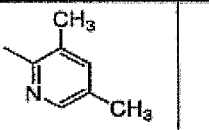
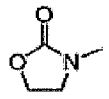
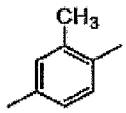
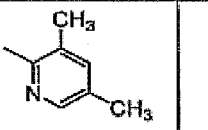
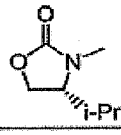
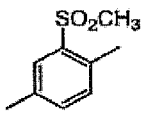
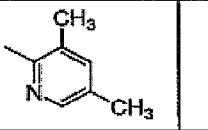
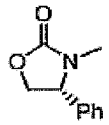
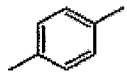
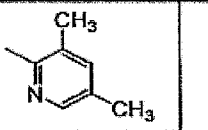
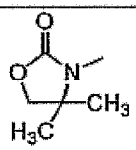
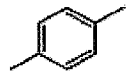
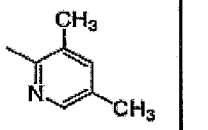
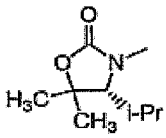
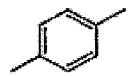
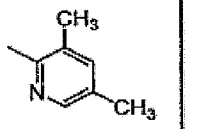
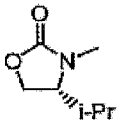
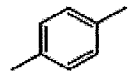
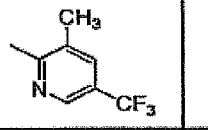
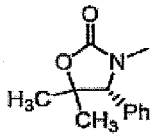
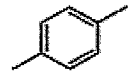
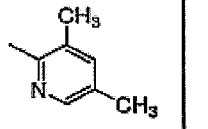
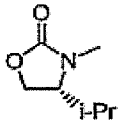
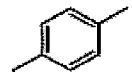
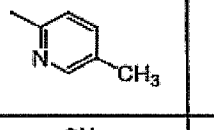
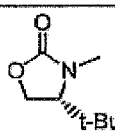
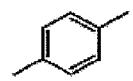
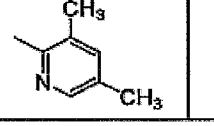
[0753]

[化146]

実施例		-A- (注1)	 (注2)		塩	MS (ESI) m/z $(M+H)^+$
50						421
51						382
52						423
53						396
54						410
55						395
56						499
57						459
58						381
59						423

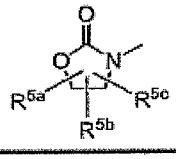
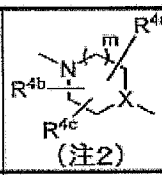
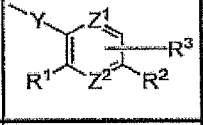
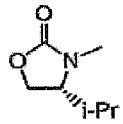
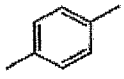
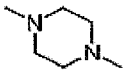
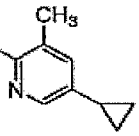
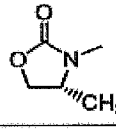
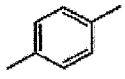
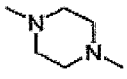
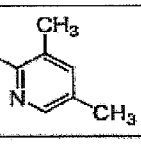
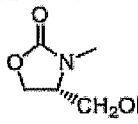
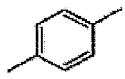
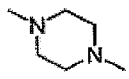
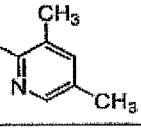
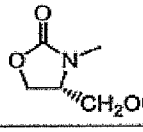
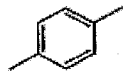
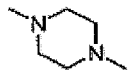
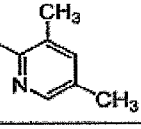
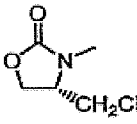
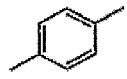
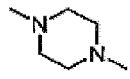
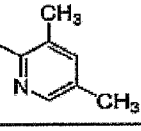
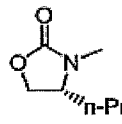
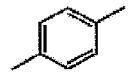
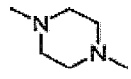
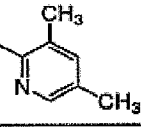
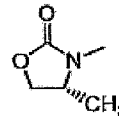
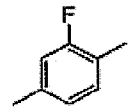
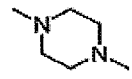
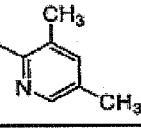
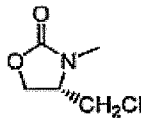
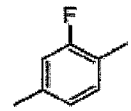
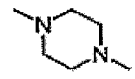
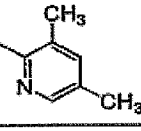
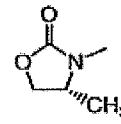
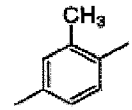
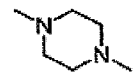
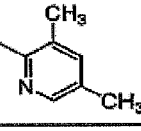
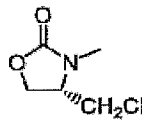
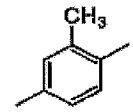
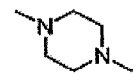
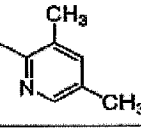
[0754]

[化147]

実施例		-A- (注1)	 (注2)		塩	MS (ESI) m/z $(M+H)^+$
60						399
61						395
62						501
63						457
64						409
65						451
66						477
67						485
68						409
69						437

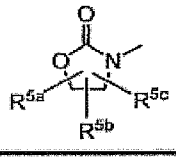
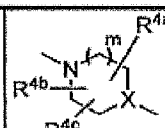
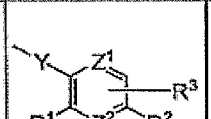
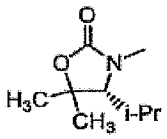
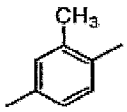
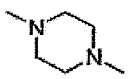
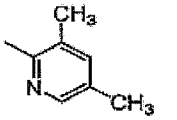
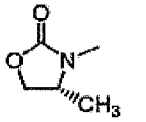
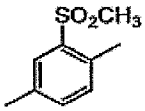
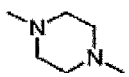
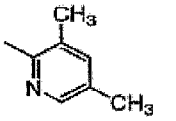
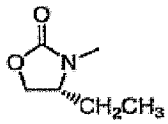
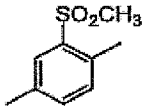
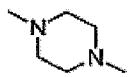
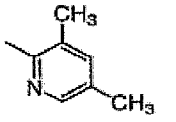
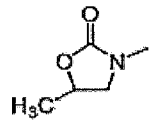
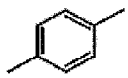
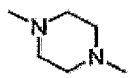
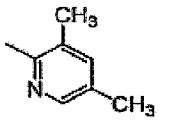
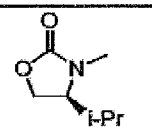
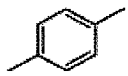
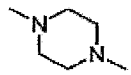
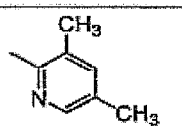
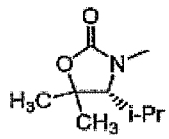
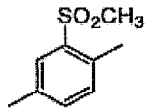
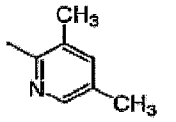
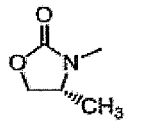
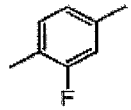
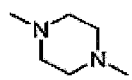
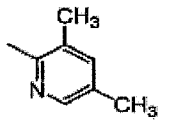
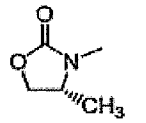
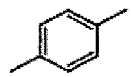
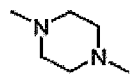
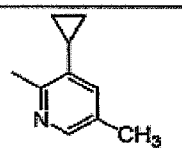
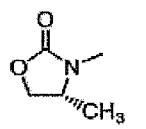
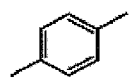
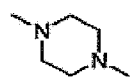
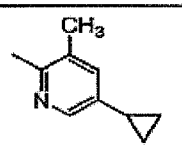
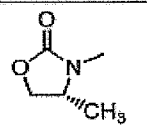
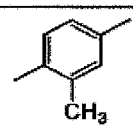
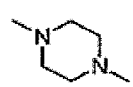
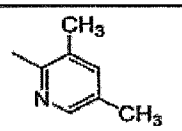
[0755]

[化148]

実施例		-A- (注1)	 (注2)		塩	MS (ESI) m/z $(M+H)^+$
70						449
71						395
72						411
73						425
74						409
75						423
76						413
77						427
78						409
79					HCl塩	423

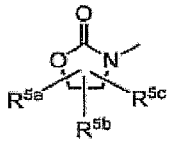
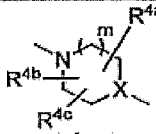
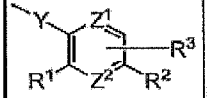
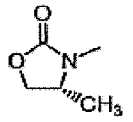
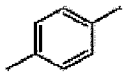
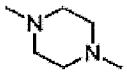
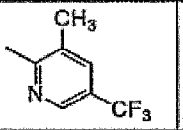
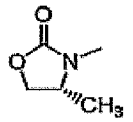
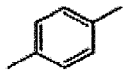
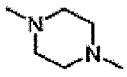
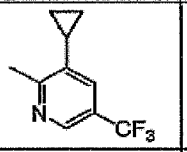
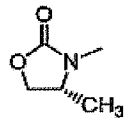
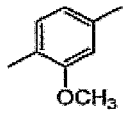
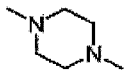
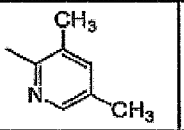
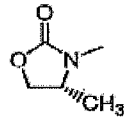
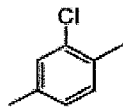
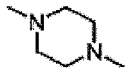
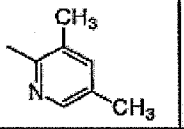
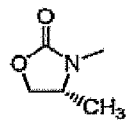
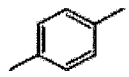
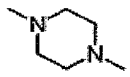
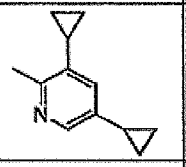
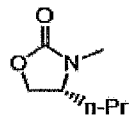
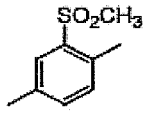
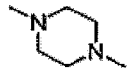
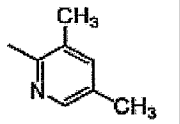
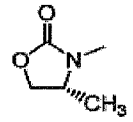
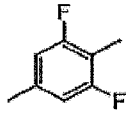
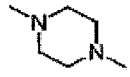
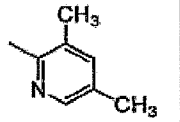
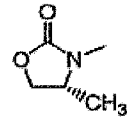
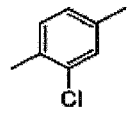
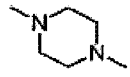
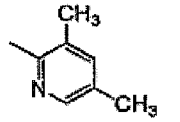
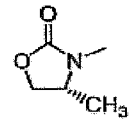
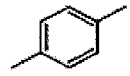
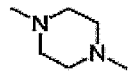
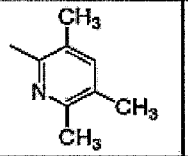
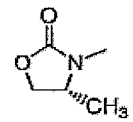
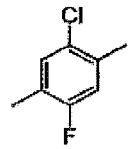
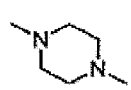
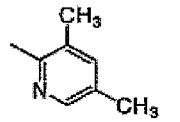
[0756]

[化149]

実施例		−A− (注1)	 (注2)		塩	MS (ESI) m/z $(M+H)^+$
80						465
81						473
82						487
83						395
84						423
85						529
86					HCl塩	413
87					HCl塩	421
88						421
89					HCl塩	409

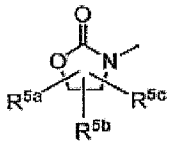
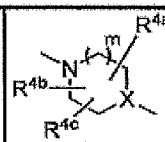
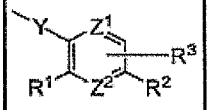
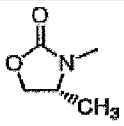
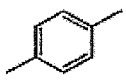
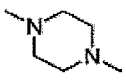
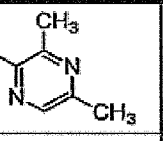
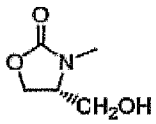
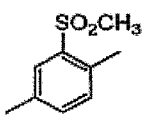
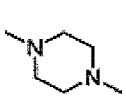
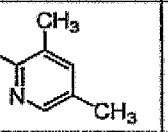
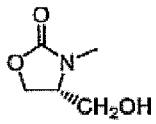
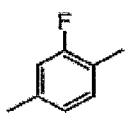
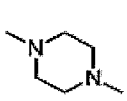
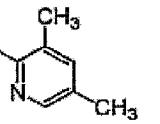
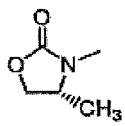
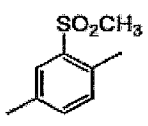
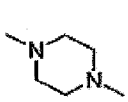
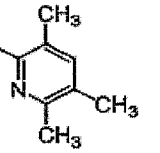
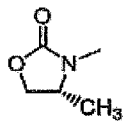
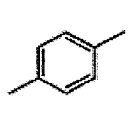
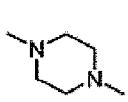
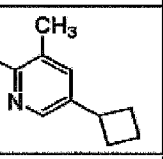
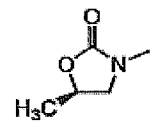
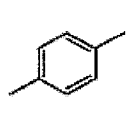
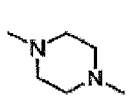
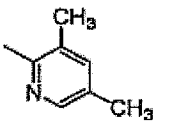
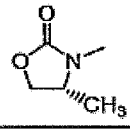
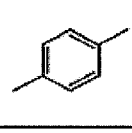
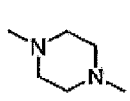
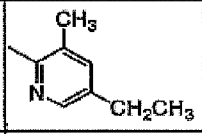
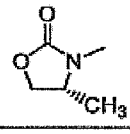
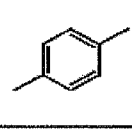
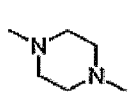
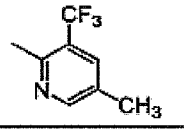
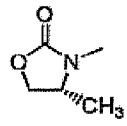
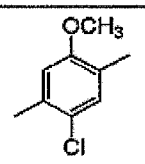
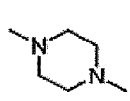
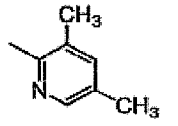
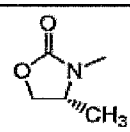
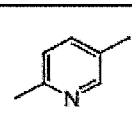
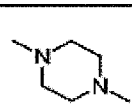
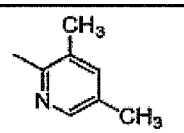
[0757]

[化150]

実施例		-A- (注1)	 (注2)		塩	MS (ESI) m/z $(M+H)^+$
90					HCl塩	449
91					HCl塩	475
92					HCl塩	425
93					HCl塩	429
94					HCl塩	447
95					HCl塩	501
96					HCl塩	431
97						429
98					HCl塩	409
99					HCl塩	447

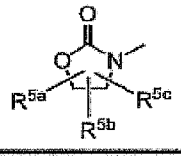
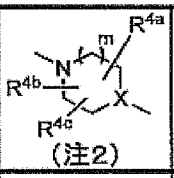
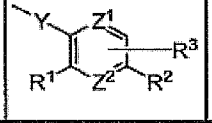
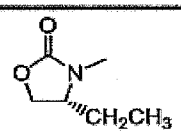
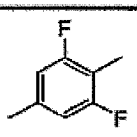
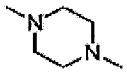
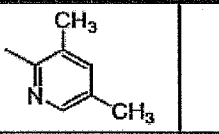
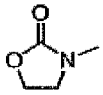
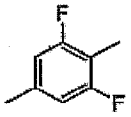
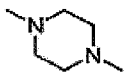
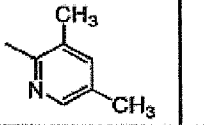
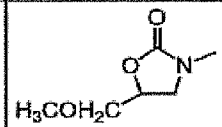
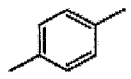
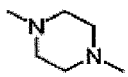
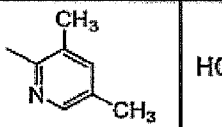
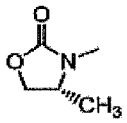
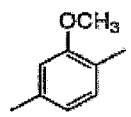
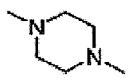
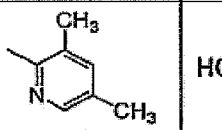
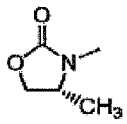
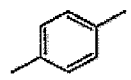
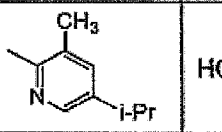
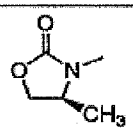
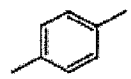
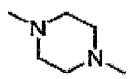
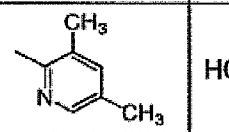
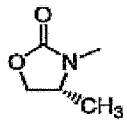
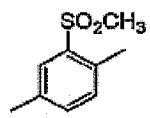
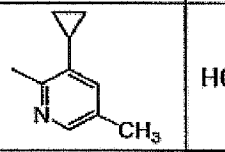
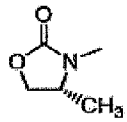
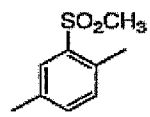
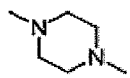
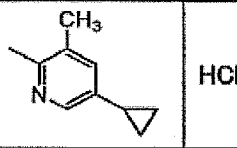
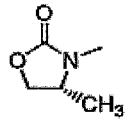
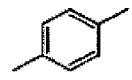
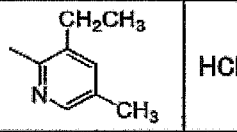
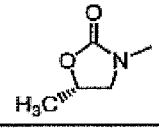
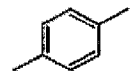
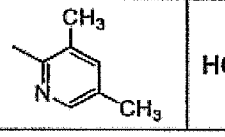
[0758]

[化151]

実施例		-A- (注1)	 (注2)		塩	MS (ESI) m/z $(M+H)^+$
100						396
101						489
102						429
103					HCl塩	487
104					HCl塩	435
105					HCl塩	395
106					HCl塩	409
107					HCl塩	449
108					HCl塩	459
109					2HCl塩	396

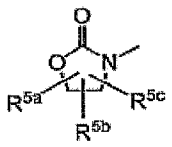
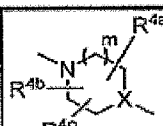
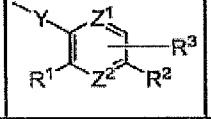
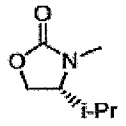
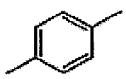
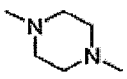
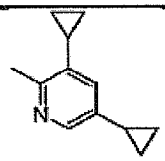
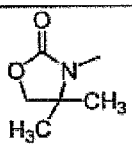
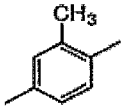
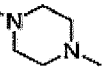
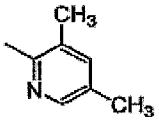
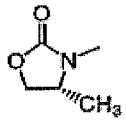
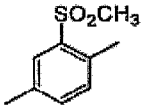
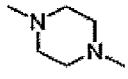
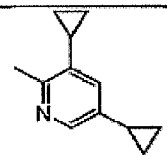
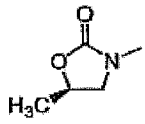
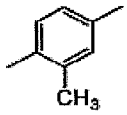
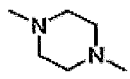
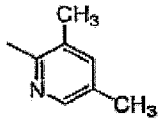
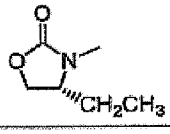
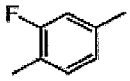
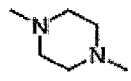
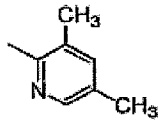
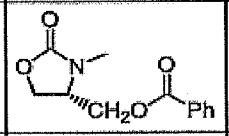
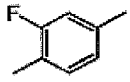
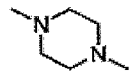
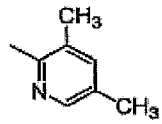
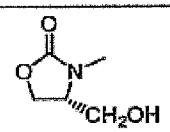
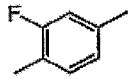
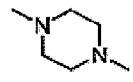
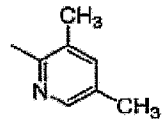
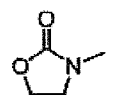
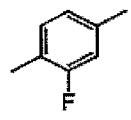
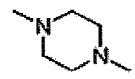
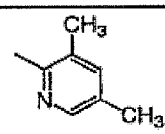
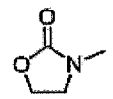
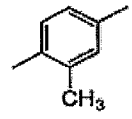
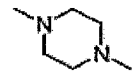
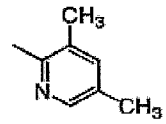
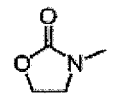
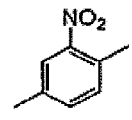
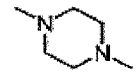
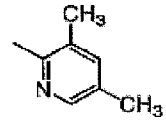
[0759]

[化152]

実施例		-A- (注1)	 (注2)		塩	MS (ESI) m/z $(M+H)^+$
110						445
111						417
112					HCl塩	425
113					HCl塩	425
114					HCl塩	423
115					HCl塩	395
116					HCl塩	499
117					HCl塩	499
118					HCl塩	409
119					HCl塩	395

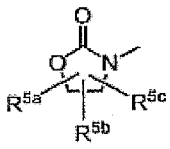
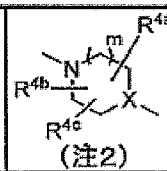
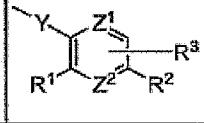
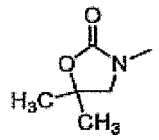
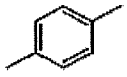
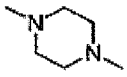
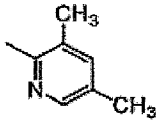
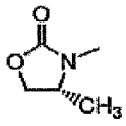
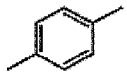
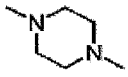
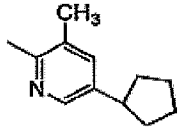
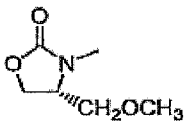
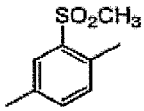
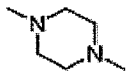
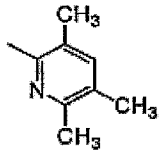
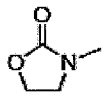
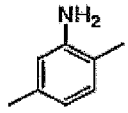
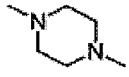
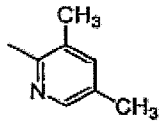
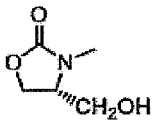
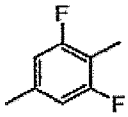
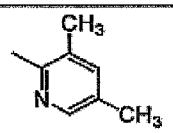
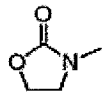
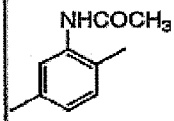
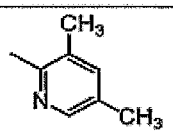
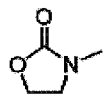
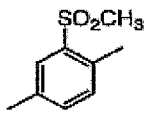
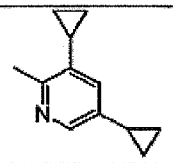
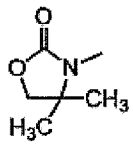
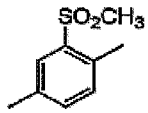
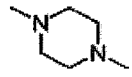
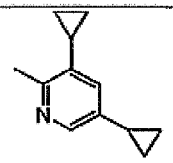
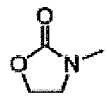
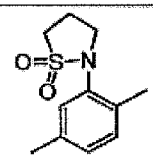
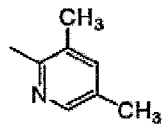
[0760]

[化153]

実施例		-A- (注1)	 (注2)		塩	MS (ESI) m/z $(M+H)^+$
120					HCl塩	475
121					HCl塩	423
122					HCl塩	525
123					HCl塩	409
124						427
125						533
126						429
127						399
128						395
129						426

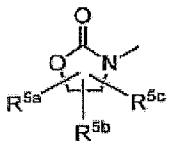
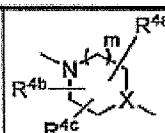
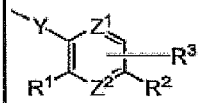
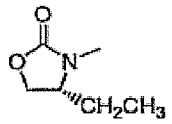
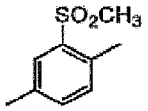
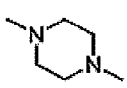
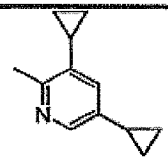
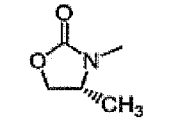
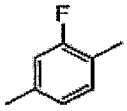
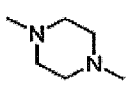
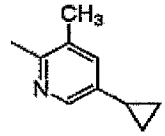
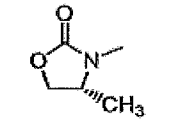
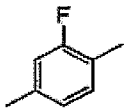
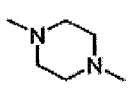
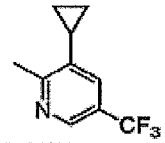
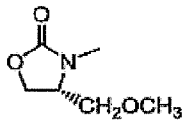
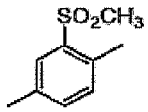
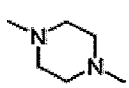
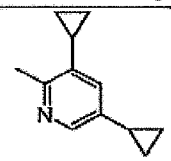
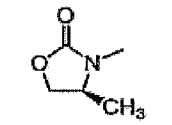
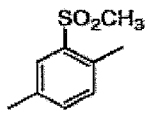
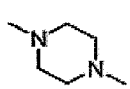
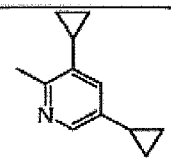
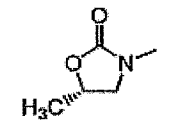
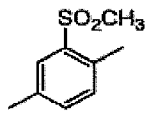
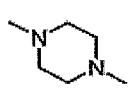
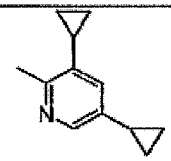
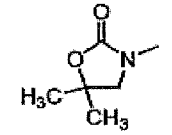
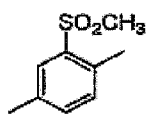
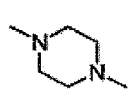
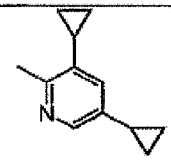
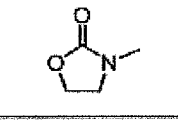
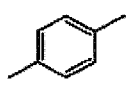
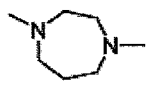
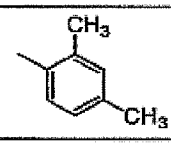
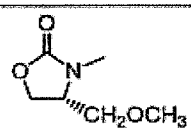
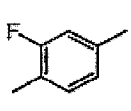
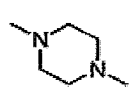
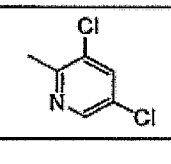
[0761]

[化154]

実施例		−A− (注1)	 (注2)		塩	MS (ESI) m/z $(M+H)^+$
130						409
131					HCl塩	449
132					HCl塩	517
133						396
134						447
135						438
136						511
137						539
138						500

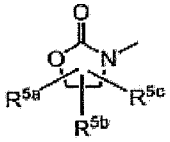
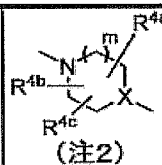
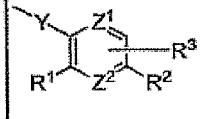
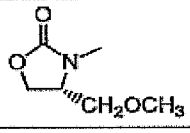
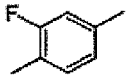
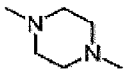
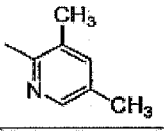
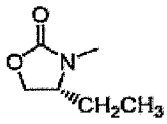
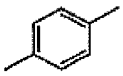
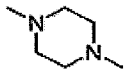
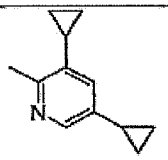
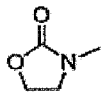
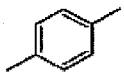
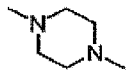
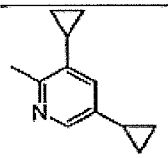
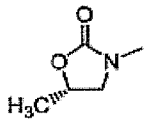
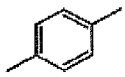
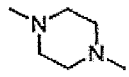
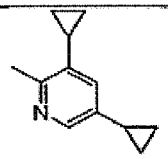
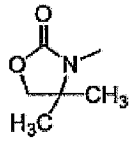
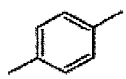
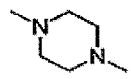
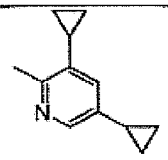
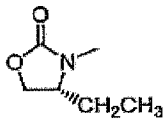
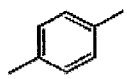
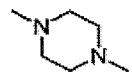
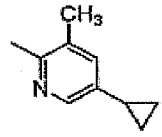
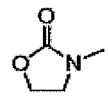
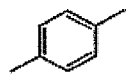
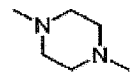
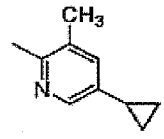
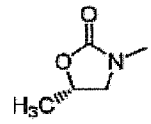
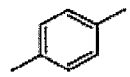
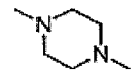
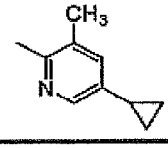
[0762]

[化155]

実施例		-A- (注1)	 (注2)		塩	MS (ESI) m/z $(M+H)^+$
139						539
140					HCl塩	439
141					HCl塩	493
142						555
143					HCl塩	525
144						525
145					HCl塩	539
146						394
147						483

[0763]

[化156]

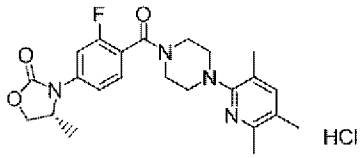
実施例		-A- (注1)	 (注2)		塩	MS (ESI) m/z $(M+H)^+$
148						443
149						461
150						433
151						447
152						461
153						435
154						407
155						421

(注1)左の結合手が窒素原子に、右の結合手が炭素原子に結合
(注2)左の結合手が炭素原子に、右の結合手がYに結合
表中、t-Buは1，1－ジメチルエチル(第3級ブチル)、Phはフェニル、i-Prは1－メチルエチル(イソプロピル)、n-Prはプロピルを示す。

[0764] 実施例１５６：（Ｒ）－３－｛３－フルオロ－４－［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝

－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

[0765] [化157]

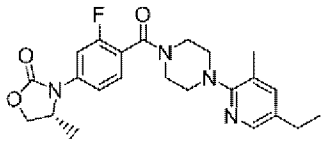


[0766] 調製例９８に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（４０６ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（１５２ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（９８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0767] 実施例１５７：（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0768] [化158]



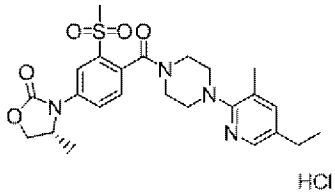
[0769] 調製例１００に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（６３０ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（２４３ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３８５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0770] 実施例１５８：（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メタンスルホニルフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

[0771]

[化159]

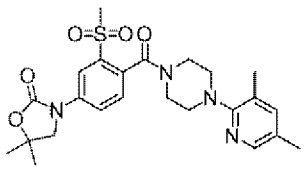


[0772] 調製例１０１に記載の（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（１．１ｇ）及び調製例２５に記載の(R)－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（３５４ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２３９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0773] 実施例１５９：３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メタンスルホニルフェニル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0774] [化160]



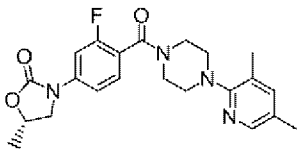
[0775] 調製例６１に記載の(４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）［４－(３，５－ジメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル]メタノン（６７９ｍｇ）及び調製例４３に記載の５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オン（２５９ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２３２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0776] 実施例１６０：（Ｓ）－３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝－５－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0777]

[化161]

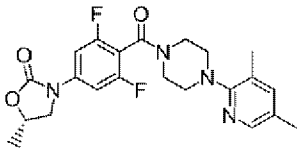


[0778] 調製例６５に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノン（４９８ｍｇ）及び調製例４２に記載の（Ｓ）－５－メチルオキサゾリジン－２－オン（１９７ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４２９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0779] 実施例１６１：（Ｓ）－３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３，５－ジフルオロフェニル｝－５－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0780] [化162]



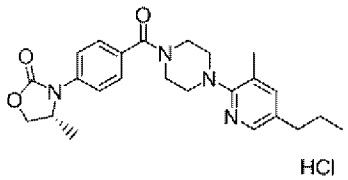
[0781] 調製例６０に記載の（４－ブロモ－２，６－ジフルオロフェニル）［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノン（６１５ｍｇ）及び調製例４２に記載の（Ｓ）－５－メチルオキサゾリジン－２－オン（２４３ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３３７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0782] 実施例１６２：（Ｒ）－４－メチル－３－｛４－［４－（３－メチル－５－プロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

[0783]

[化163]

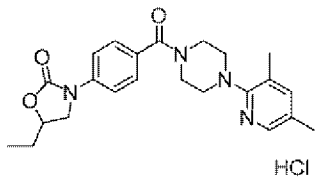


[0784] 調製例３７に記載の（Ｒ）－４－（４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸（３３２ｍｇ）及び調製例１０２に記載の１－（３－メチル－５－プロピルピリジン－２－イル）ピペラジン（３２５ｍｇ）を用いて実施例８７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１２６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0785] 実施例１６３：３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－５－エチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

[0786] [化164]



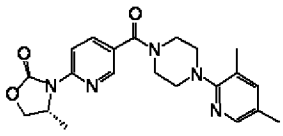
[0787] 調製例７７に記載の［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（４－ヨードフェニル）メタノン（２３１ｍｇ）及び調製例１０３に記載の５－エチルオキサゾリジン－２－オン（１１５ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２２７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0788] 実施例１６４：（Ｒ）－３－｛５－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0789]

[化165]

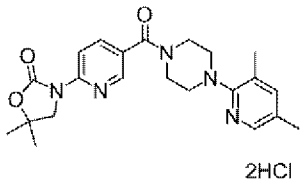


[0790] 調製例７３に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（１８７．６ｍｇ）及び調製例２５に記載の(Ｒ)－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（５０．６ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（９４．５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

[0791] 実施例１６５：３－｛５－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オン・２塩酸塩の合成

[0792] [化166]



2HCl

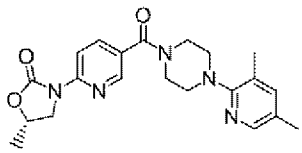
[0793] 調製例７３に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（７４８ｍｇ）及び調製例４３に記載の５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オン（２７６ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３３６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0794] 実施例１６６：（Ｓ）－３－｛５－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－５－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0795]

[化167]

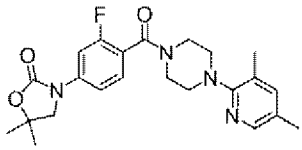


[0796] 調製例７３に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（７４８ｍｇ）及び調製例４２に記載の（Ｓ）－５－メチルオキサゾリジン－２－オン（２４３ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（７０６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0797] 実施例１６７：３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0798] [化168]



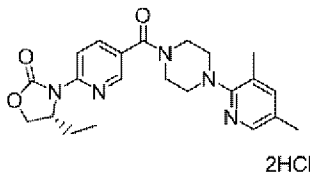
[0799] 調製例６５に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（５７４ｍｇ）及び調製例４３に記載の５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オン（２６５ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２０３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0800] 実施例１６８：（Ｒ）－３－｛５－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４－エチルオキサゾリジン－２－オン・２塩酸塩の合成

[0801]

[化169]

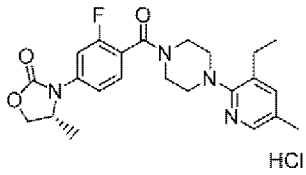


[0802] 調製例７３に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（７４８ｍｇ）及び調製例２６に記載の（Ｒ）－４－エチルオキサゾリジン－２－オン（２７６ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（７６４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0803] 実施例１６９：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３－エチル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

[0804] [化170]



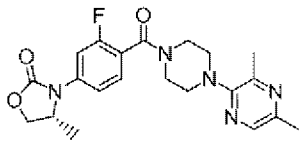
[0805] 調製例１０４に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（３－エチル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（５５１ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（２１２ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４２１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0806] 実施例１７０：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピラジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0807]

[化171]

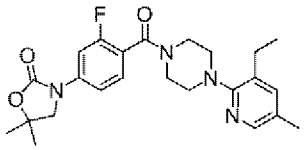


[0808] 調製例１０５に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（３，５－ジメチルピラジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（６１１ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（２１２ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５２８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0809] 実施例１７１：３－｛４－［４－（３－エチル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0810] [化172]

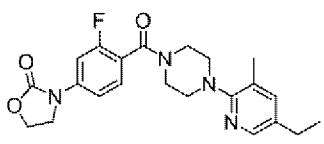


[0811] 調製例１０４に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（３－エチル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（５３９ｍｇ）及び調製例４３に記載の５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オン（２７６ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２８７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0812] 実施例１７２：３－｛４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[0813] [化173]

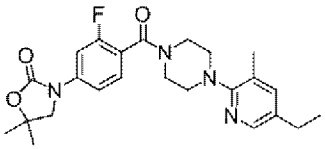


[0814] 調製例１００に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（８６３ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（２６１ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（６２３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0815] 実施例１７３：３－｛４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0816] [化174]

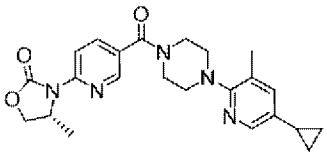


[0817] 調製例１００に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（１ｇ）及び調製例４３に記載の５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オン（４３７ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３０７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0818] 実施例１７４：（Ｒ）－３－｛５－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0819] [化175]



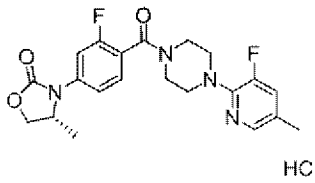
[0820] 調製例１０６に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（５２５ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾ

リジン－２－オン（２１２ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３９４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0821] 実施例１７５：（Ｒ）－３－｛３－フルオロ－４－［４－（３－フルオロ－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

[0822] [化176]



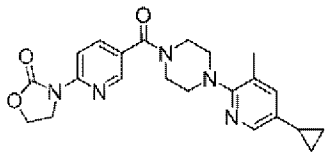
HCl

[0823] 調製例１０８に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（３－フルオロ－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（９１１ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（３５４ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（６３９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0824] 実施例１７６：３－｛５－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[0825] [化177]

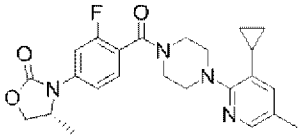


[0826] 調製例１０６に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（５２５ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（１８３ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１３３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0827] 実施例１７７：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３－シクロプロピル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0828] [化178]

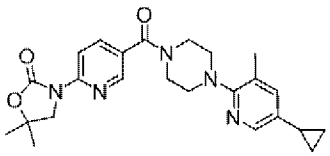


[0829] 調製例１０９に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（３－シクロプロピル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（９６２ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（３５４ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（９９０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0830] 実施例１７８：３－｛５－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0831] [化179]



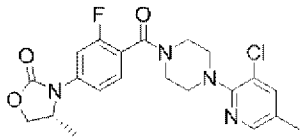
[0832] 調製例１０６に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（５２５ｍｇ）及び調製例４３に記載の５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オン（２４２ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３９３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0833] 実施例１７９：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３－クロロ－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝

－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0834] [化180]

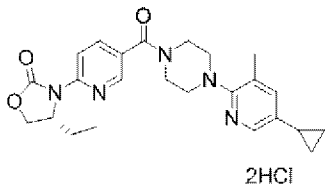


[0835] 調製例１１０に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（３－クロロ－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（６２６ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（２２７ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（６２７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0836] 実施例１８０：（Ｒ）－３－｛５－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４－エチルオキサゾリジン－２－オン・２塩酸塩の合成

[0837] [化181]



2HCl

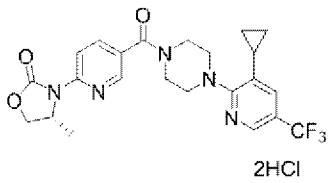
[0838] 調製例１０６に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（５２５ｍｇ）及び調製例２６に記載の（Ｒ）－４－エチルオキサゾリジン－２－オン（２４２ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４８２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0839] 実施例１８１：（Ｒ）－３－｛５－［４－（３－シクロプロピル－５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・２塩酸塩の合成

[0840]

[化182]

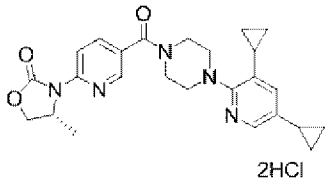


[0841] 調製例１１１に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（３－シクロプロピル－５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（７６０ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（２６３ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（６４３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0842] 実施例１８２：（Ｒ）－３－｛５－［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・２塩酸塩の合成

[0843] [化183]



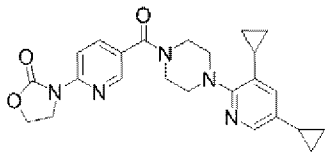
[0844] 調製例１１２に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（６４１ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（２２７ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（６０２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0845] 実施例１８３：３－｛５－［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[0846]

[化184]

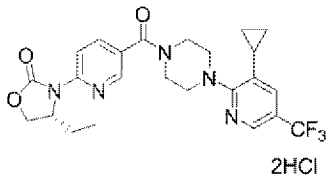


[0847] 調製例１１２に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（６４１ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（２００ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１７２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0848] 実施例１８４：（Ｒ）－３－｛５－［４－（３－シクロプロピル－５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４－エチルオキサゾリジン－２－オン・２塩酸塩の合成

[0849] [化185]



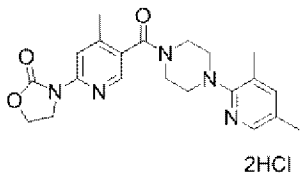
[0850] 調製例１１１に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（３－シクロプロピル－５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（７６０ｍｇ）及び調製例２６に記載の（Ｒ）－４－エチルオキサゾリジン－２－オン（２６３ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１４２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0851] 実施例１８５：３－｛５－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－４－メチルピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オン・２塩酸塩の合成

[0852]

[化186]



[0853] オキサゾリジン－２－オン（１７４ｍｇ）のＤＭＦ（４ｍＬ）溶液に、１０℃で水素化ナトリウム（８０ｍｇ）を加え、３０分攪拌した。さらに、調製例１１３に記載の［４－（５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（６－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）メタノン（５９０ｍｇ）を加え、８０℃で５時間攪拌した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製することにより、３－｛５－［４－（５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－４－メチルピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オン（４２３ｍｇ）を得た。

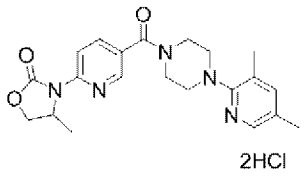
３－｛５－［４－（５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－４－メチルピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オン（４２３ｍｇ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタンアダクト（７５ｍｇ）、フッ化カリウム（１６３ｍｇ）及びメチルボロン酸（８４ｍｇ）の混合物にテトラヒドロフラン（３ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製した。得られた化合物を酢酸エチル（１０ｍＬ）で溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（０．５ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルを加え、析出物をろ取することにより、標記化合物（２９３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0854] 実施例１８６：３－｛５－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４－メチルオキサ

ゾリジン－２－オン・２塩酸塩の合成

[0855] [化187]

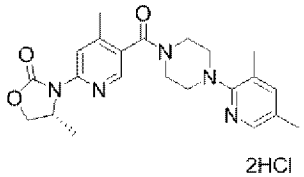


[0856] 調製例７３に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル]メタノン（５６３ｍｇ）及び調製例１１４に記載の４－メチルオキサゾリジン－２－オン（２２７ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４６３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0857] 実施例１８７：（Ｒ）－３－｛５－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－４－メチルピリジン－２－イル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・２塩酸塩の合成

[0858] [化188]



[0859] 調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（２２２ｍｇ）のＤＭＦ（４ｍＬ）溶液に、１０℃で水素化ナトリウム（８４ｍｇ）を加え、３０分攪拌した。さらに、調製例１１３に記載の［４－（５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（６－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）メタノン（４４７ｍｇ）を加え、８０℃で３時間、１００℃で３時間攪拌した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製することにより、（Ｒ）－３－｛５－［４－（５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－４－メチルピリジン－２－イル｝－４－

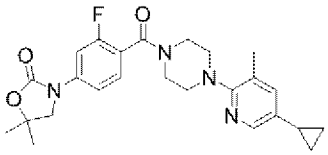
メチルオキサゾリジン－２－オン（２６０ｍｇ）を得た。

（Ｒ）－３－｛５－［４－（５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－４－メチルピリジン－２－イル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（２６０ｍｇ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタンアダクト（９０ｍｇ）、フッ化カリウム（２５６ｍｇ）及びメチルボロン酸（１３２ｍｇ）の混合物にジオキサン（４ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル）で精製した。得られた化合物を酢酸エチル（１０ｍＬ）で溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（０．６ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルを加え、析出物をろ取することにより、標記化合物（２１３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0860] 実施例１８８：３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0861] [化189]



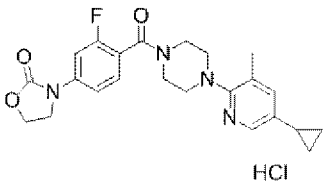
[0862] 調製例８６に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（４８０ｍｇ）及び調製例４３に記載の５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オン（１９６ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１１９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0863] 実施例１８９：３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリ

ジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル}オキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

[0864] [化190]

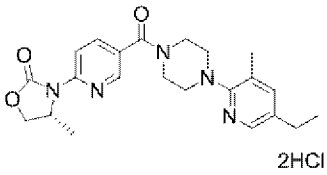


[0865] 調製例８６に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（６１８ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（１９６ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0866] 実施例１９０：（Ｒ）－３－｛５－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・２塩酸塩の合成

[0867] [化191]

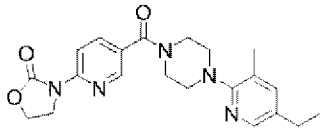


[0868] 調製例１１５に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（５８４ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（２２８ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２７５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0869] 実施例１９１：３－｛５－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[0870] [化192]

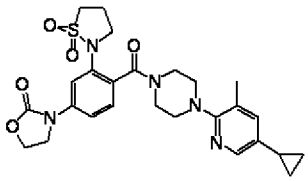


[0871] 調製例１１５に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（５８４ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（１９７ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３９２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0872] 実施例１９２：３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[0873] [化193]



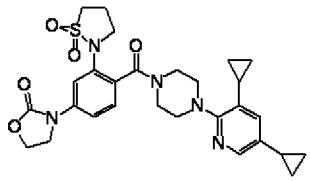
[0874] 調製例１１７に記載の２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）－４－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸メチル（１７０ｍｇ）及び調製例４９に記載の１－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（１２７ｍｇ）を用いて実施例６３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４８．７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0875] 実施例１９３：３－｛４－［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[0876]

[化194]

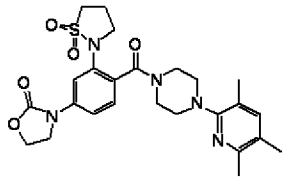


[0877] 調製例１１７に記載の２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）－４－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸メチル（１７０ｍｇ）及び調製例６２に記載の１－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン（１２１ｍｇ）を用いて実施例６３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（６１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0878] 実施例１９４：３－｛３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）－４－［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[0879] [化195]



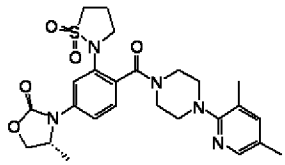
[0880] 調製例１１７に記載の２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）－４－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸メチル（１７０ｍｇ）及び調製例１７５に記載の１－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（１０３ｍｇ）を用いて実施例６３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（６４．２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0881] 実施例１９５：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

[0882]

[化196]



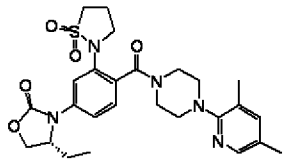
HCl

[0883] 調製例１１８に記載の［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（２４７ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（５０．６ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２１４．５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0884] 実施例１９６：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝－４－エチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

[0885] [化197]



HCl

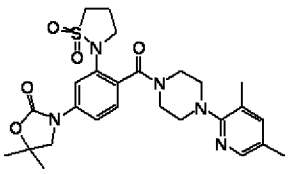
[0886] 調製例１１８に記載の［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（２４７ｍｇ）及び調製例２６に記載の（Ｒ）－４－エチルオキサゾリジン－２－オン（５７．６ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１６４．２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0887] 実施例１９７：３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル

）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0888] [化198]

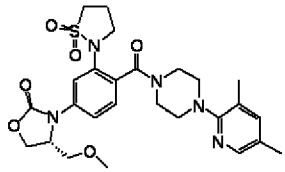


[0889] 調製例１１８に記載の［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（２４７ｍｇ）及び調製例４３に記載の５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オン（５７．６ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（８６．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0890] 実施例１９８：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0891] [化199]

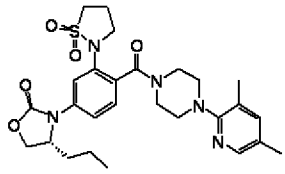


[0892] 調製例１１８に記載の［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（２４７ｍｇ）及び調製例３８に記載の（Ｒ）－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オン（６５．６ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１９４．２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0893] 実施例１９９：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝－４－プロピルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0894] [化200]

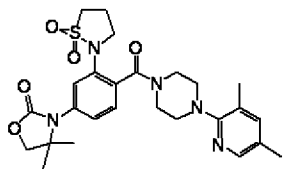


[0895] 調製例１１８に記載の［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（２４７ｍｇ）及び調製例２９に記載の（Ｒ）－４－プロピルオキサゾリジン－２－オン（６４．５８ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１８８．８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0896] 実施例２００：３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝－４，４－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0897] [化201]



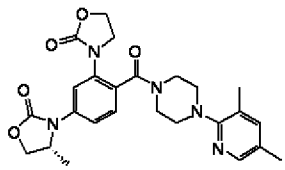
[0898] 調製例１１８に記載の［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（２４７ｍｇ）及び４，４－ジメチルオキサゾリジン－２－オン（５７．６ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応

、処理を行うことにより、標記化合物（６３．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0899] 実施例２０１：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0900] [化202]

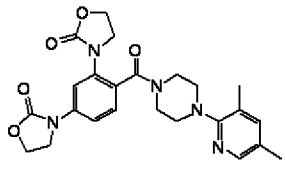


[0901] 調製例１２０に記載の３－｛５－クロロ－２－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オン（２０７ｍｇ）、調製例２５に記載の(Ｒ)－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（５０．６ｍｇ）、炭酸セシウム（２２８ｍｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）・クロロホルム（５１．８ｍｇ）及び２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－３，４，５，６－テトラメチル－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル（２４ｍｇ）の混合物にトルエン（１ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：メタノール）で精製することにより、標記化合物（９７．５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0902] 実施例２０２：３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[0903] [化203]

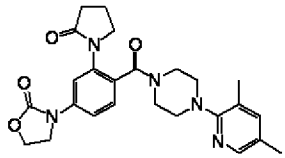


[0904] 調製例１２０に記載の３－｛５－クロロ－２－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オン（２０７ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（４３．５ｍｇ）を用いて実施例２０１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４０．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0905] 実施例２０３：３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[0906] [化204]

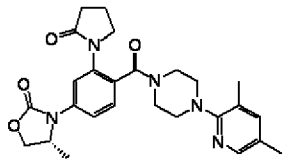


[0907] 調製例１２１に記載の１－｛５－クロロ－２－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝ピロリジン－２－オン（２０６ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（４３．５ｍｇ）を用いて実施例２０１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２４．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0908] 実施例２０４：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

[0909] [化205]



HCl

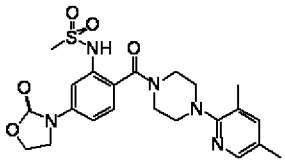
[0910] 調製例１２１に記載の１－｛５－クロロ－２－［４－（３，５－ジメチル

ピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル］フェニル｝ピロリジンー２ーオン（２０６ｍｇ）、調製例２５に記載の（Ｒ）ー４ーメチルオキサゾリジンー２ーオン（５０．６ｍｇ）、炭酸セシウム（２２８ｍｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）・クロロホルム（５１．８ｍｇ）及び２ージーｔｅｒｔーブチルホスフィノー３，４，５，６ーテトラメチルー２’，４’，６’ートリイソプロピルー１，１’ービフェニル（２４ｍｇ）の混合物にトルエン（１ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：メタノール）で精製した。得られた化合物を酢酸エチルに溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（０．１３ｍＬ）を加え、析出物をろ取することにより、標記化合物（８９．３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0911] 実施例２０５：３－｛４－［４－（３，５ージメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル］－３ーメタンスルホニルアミノフェニル｝オキサゾリジンー２ーオンの合成

[0912] [化206]

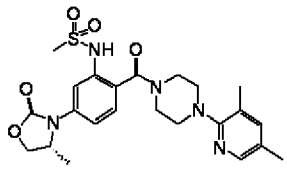


[0913] 調製例１２３に記載の［Ｎー｛５ーブロモー２ー［４－（３，５ージメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル］フェニル｝メタンスルホンアミド（３２１ｍｇ）及びオキサゾリジンー２ーオン（５９．８ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５７．８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0914] 実施例２０６：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５ージメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル］－３ーメタンスルホニルアミノフェニル｝－４ーメチルオキサゾリジンー２ーオンの合成

[0915] [化207]

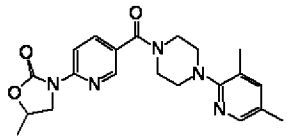


[0916] 調製例１２３に記載の［Ｎ－｛５－ブロモ－２－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝メタンスルホンアミド（２３４ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（５０．６ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２０．８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0917] 実施例２０７：３－｛５－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－５－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0918] [化208]



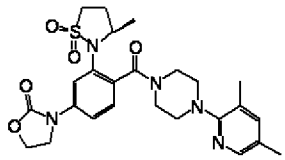
[0919] 調製例７３に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（９３ｍｇ）及び５－メチルオキサゾリジン－２－オン（３０ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0920] 実施例２０８：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（３－メチル－１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[0921]

[化209]

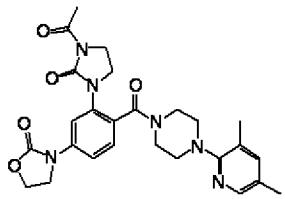


[0922] 調製例１２５に記載の（Ｒ）－［４－クロロ－２－（３－メチル－１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（９５．１ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（１７．９ｍｇ）を用いて実施例２０１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１５．９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0923] 実施例２０９：３－｛３－（３－アセチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[0924] [化210]



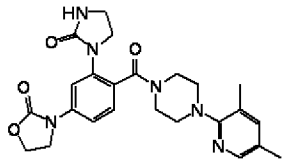
[0925] 調製例１２６に記載の１－アセチル－３－｛５－クロロ－２－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝イミダゾリジン－２－オン（２２１．５ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（４２．３ｍｇ）を用いて実施例２０１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２５．２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0926] 実施例２１０：３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（２－オキソイミダゾリジン－１－イル）フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[0927]

[化211]

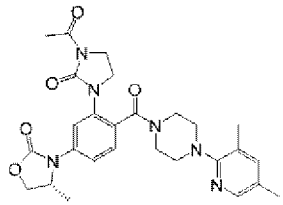


[0928] 実施例２０９に記載の３－｛３－（３－アセチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オン（１５６ｍｇ）にメタノール（２ｍＬ）及び１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．３１ｍＬ）を加え、５０℃で撹拌した。１Ｎ塩酸（０．３１ｍＬ）、水を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去後、残渣をカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：メタノール）で精製することにより、標記化合物（１３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0929] 実施例２１１：（Ｒ）－３－｛３－（３－アセチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0930] [化212]

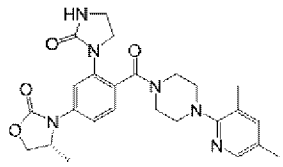


[0931] 調製例１２６に記載の１－アセチル－３－｛５－クロロ－２－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝イミダゾリジン－２－オン（５１９ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（１１５ｍｇ）を用いて実施例２０１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（６９．９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0932] 実施例２１２：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（２－オキソイミダゾリジン－１－イル）フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0933] [化213]

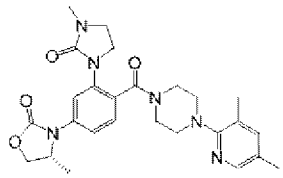


[0934] 実施例２１１に記載の（Ｒ）－３－｛３－（３－アセチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンを合成する際に同時に脱アセチル化が起こった生成物をカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：メタノール）で精製することにより、標記化合物（８０．４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0935] 実施例２１３：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ －３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0936] [化214]

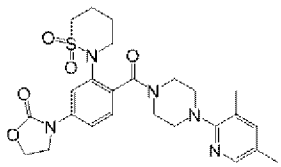


[0937] 調製例１２７に記載の１－｛５－クロロ－２－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－３－メチルイミダゾリジン－２－オン（１８４ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（４７．８ｍｇ）を用いて実施例２０１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（８２．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0938] 実施例２１４：３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソ－１，２－チアジナン－２－イル）フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[0939] [化215]

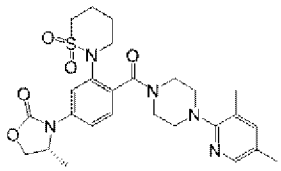


[0940] 調製例１２８に記載の［４－クロロ－２－（１，１－ジオキソ－１，２－チアジナン－２－イル）フェニル］［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（１６１．５ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（３０．４ｍｇ）を用いて実施例２０１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３５．４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0941] 実施例２１５：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソ－１，２－チアジナン－２－イル）フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0942] [化216]

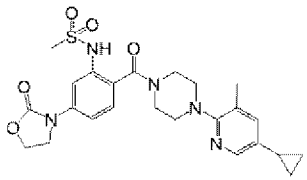


[0943] 調製例１２８に記載の［４－クロロ－２－（１，１－ジオキソ－１，２－チアジナン－２－イル）フェニル］［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（２１８ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（４７．６ｍｇ）を用いて実施例２０１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（７８．５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0944] 実施例２１６：３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メタンスルホニルアミノフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[0945] [化217]

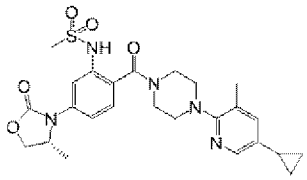


[0946] 調製例１２４に記載のＮ－｛５－ブロモ－２－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝メタンスルホンアミド（２４７ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（４３．５ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（８０．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５００（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0947] 実施例２１７：（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メタンスルホニルアミノフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0948] [化218]



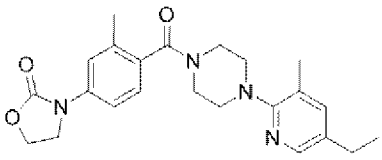
[0949] 調製例１２４に記載のＮ－｛５－ブロモ－２－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝メタンスルホンアミド（２４７ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（５０．６ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３５．９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0950] 実施例２１８：３－｛４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２

ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル］－３－メチルフェニル｝オキサゾリジンー２ーオンの合成

[0951] [化219]

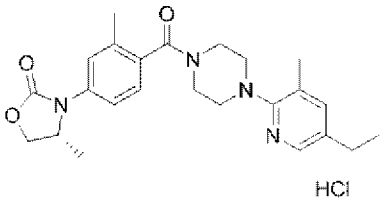


[0952] 調製例１２９に記載の（４ーブロモー２ーメチルフェニル）［４－（５－エチルー３ーメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーイル］メタノン（３５０ｍｇ）及びオキサゾリジンー２ーオン（１１４ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２８３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0953] 実施例２１９：（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－エチルー３ーメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル］－３－メチルフェニル｝－４－メチルオキサゾリジンー２ーオン・塩酸塩の合成

[0954] [化220]



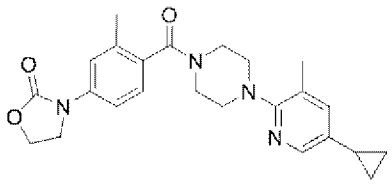
HCl

[0955] 調製例１２９に記載の（４ーブロモー２ーメチルフェニル）［４－（５－エチルー３ーメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーイル］メタノン（３５０ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジンー２ーオン（１３２ｍｇ）を用いて実施例７９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１８４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0956] 実施例２２０：３－｛４－［４－（５－シクロプロピルー３ーメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル］－３－メチルフェニル｝オキサゾリジンー２ーオンの合成

[0957] [化221]

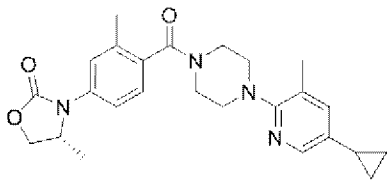


[0958] 調製例１３０に記載の（４－ブロモ－２－メチルフェニル）［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（３４７ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（１０９ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３１３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0959] 実施例２２１：（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メチルフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0960] [化222]



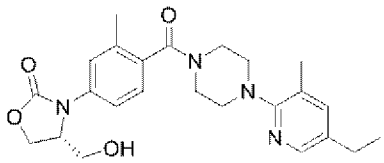
[0961] 調製例１３０に記載の（４－ブロモ－２－メチルフェニル）［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（３４７ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（１２７ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１５２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0962] 実施例２２２：（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メチルフェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0963]

[化223]

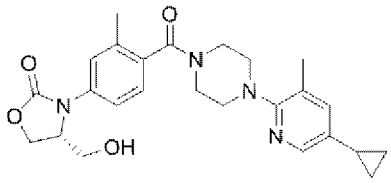


[0964] 調製例１２９に記載の（４－ブロモ－２－メチルフェニル）［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（３５０ｍｇ）及び（Ｒ）－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（２８９ｍｇ）を用いて実施例１９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２８０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0965] 実施例２２３：（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メチルフェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0966] [化224]



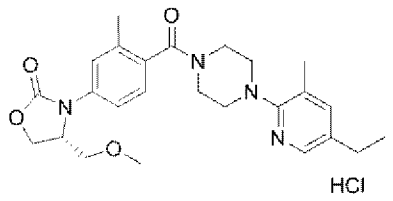
[0967] 調製例１３０に記載の（４－ブロモ－２－メチルフェニル）［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（３４７ｍｇ）及び（Ｒ）－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（２７８ｍｇ）を用いて実施例１９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２７０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0968] 実施例２２４：（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メチルフェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

[0969]

[化225]

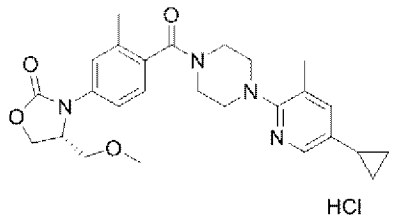


[0970] 実施例２２２に記載の（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メチルフェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オン（１５０ｍｇ）及びヨウ化メチル（２１μＬ）を用いて実施例７３と同様の反応、処理を行うことにより、（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メチルフェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンを得た。得られた化合物を酢酸エチルとメタノールの混合液に溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチルを加えた後、溶媒を留去した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、ろ取することにより、標記化合物（１４０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0971] 実施例２２５：（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メチルフェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

[0972] [化226]

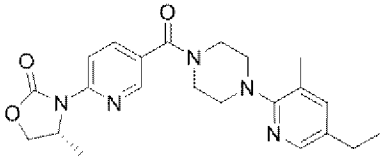


[0973] 実施例２２３に記載の（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メチルフェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オン（１５０ｍｇ）及びヨウ化メチル（２０μＬ）を用いて実施例２２４と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１４２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0974] 実施例２２６：（Ｒ）－３－｛５－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0975] [化227]

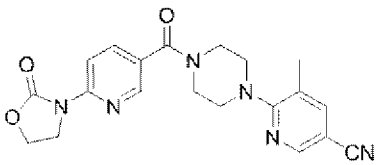


[0976] 調製例１１５に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（１．３７ｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（０．５３ｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（８９２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0977] 実施例２２７：３－｛５－［４－（５－シアノ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[0978] [化228]



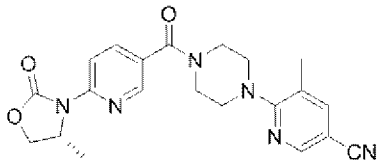
[0979] 調製例１３１に記載の ６－［４－（６－ブロモピリジン－３－カルボニル）ピペラジン－１－イル］－５－メチルニコチノニトリル（２００ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（６８ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１６７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0980] 実施例２２８：（Ｒ）－３－｛５－［４－（５－シアノ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４

ーメチルオキサゾリジンー２ーオンの合成

[0981] [化229]

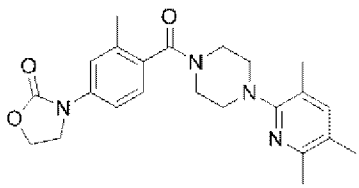


[0982] 調製例１３１に記載の ６－［４－（６－ブロモピリジン－３－カルボニル）ピペラジン－１－イル］－５－メチルニコチノニトリル（２００ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（７９ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１７０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0983] 実施例２２９：３－｛３－メチル－４－［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[0984] [化230]



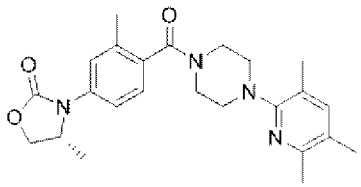
[0985] 調製例１３２に記載の（４－ブロモ－２－メチルフェニル）［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（１７２ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（５６ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１３０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0986] 実施例２３０：（Ｒ）－４－メチル－３－｛３－メチル－４－［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[0987]

[化231]

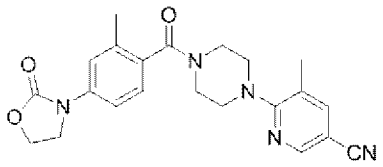


[0988] 調製例１３２に記載の（４－ブロモ－２－メチルフェニル）［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（１７２ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（６５ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１０４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0989] 実施例２３１：３－｛４－［４－（５－シアノ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メチルフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[0990] [化232]

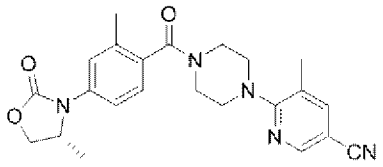


[0991] 調製例１３３に記載の６－［４－（４－ブロモ－２－メチルベンゾイル）ピペラジン－１－イル］－５－メチルニコチノニトリル（２１０ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（６９ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0992] 実施例２３２：（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－シアノ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メチルフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0993] [化233]

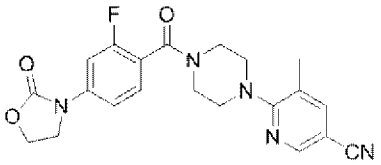


[0994] 調製例１３３に記載の６－［４－（４－ブロモ－２－メチルベンゾイル）ピペラジン－１－イル］－５－メチルニコチノニトリル（２１０ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（８０ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１４５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0995] 実施例２３３：３－｛４－［４－（５－シアノ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[0996] [化234]

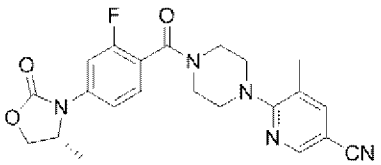


[0997] 調製例１３４に記載の６－［４－（４－ブロモ－２－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル］－５－メチルニコチノニトリル（２１５ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（７０ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１７８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[0998] 実施例２３４：（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－シアノ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[0999] [化235]



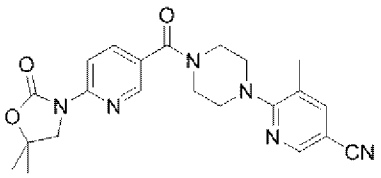
[1000] 調製例１３４に記載の６－［４－（４－ブロモ－２－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル］－５－メチルニコチノニトリル（２１５ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（８１ｍ

ｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１７３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1001] 実施例２３５：３－｛５－［４－（５－シアノ－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1002] [化236]

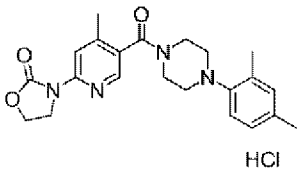


[1003] 調製例１３１に記載の ６－［４－（６－ブロモピリジン－３－カルボニル）ピペラジン－１－イル］－５－メチルニコチノニトリル（１０５ｍｇ）及び調製例４３に記載の５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オン（４７ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1004] 実施例２３６：３－｛５－［４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル］－４－メチルピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オン・塩酸塩の合成

[1005] [化237]



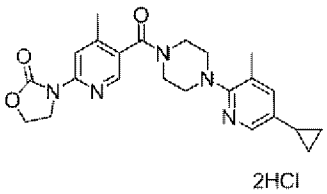
[1006] 水素化ナトリウム（７３ｍｇ、６０％油性）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）溶液に、氷冷下、オキサゾリジン－２－オン（１５９ｍｇ）を加え、室温で攪拌した。そこに調製例１３５に記載の［４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－イル］（６－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）メタノン（４００ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

（５ｍＬ）溶液を加え、８０℃で攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層に水を加えて２回洗浄後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥後溶媒を減圧下留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：ヘキサン）で精製した。得られた化合物をジクロロメタン（５ｍＬ）で溶解し、１Ｎ塩化水素／ジエチルエーテル（５ｍＬ）を加え、析出物をろ取することにより、標記化合物（３７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1007] 実施例２３７：３－｛５－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－４－メチルピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オン・２塩酸塩の合成

[1008] [化238]

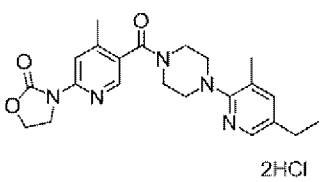


[1009] 調製例１３６に記載の［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（６－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）メタノン（１．１４ｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（５６１ｍｇ）を用いて実施例２３６と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（６１５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1010] 実施例２３８：３－｛５－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－４－メチルピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オン・２塩酸塩の合成

[1011] [化239]



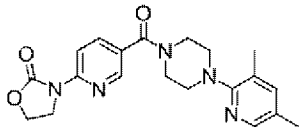
[1012] 調製例１３７に記載の［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イ

ル）ピペラジン－１－イル］（６－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）メタノン（３２０ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（１６２ｍｇ）を用いて実施例２３６と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２５０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1013] 実施例２３９：３－｛５－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1014] [化240]

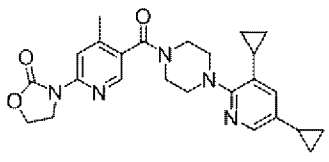


[1015] 調製例１３８に記載の６－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ニコチン酸メチルエステル（２５０ｍｇ）及び調製例４７に記載の１－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン（２３３ｍｇ）を用いて実施例６３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（９５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1016] 実施例２４０：３－｛５－［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－４－メチルピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1017] [化241]



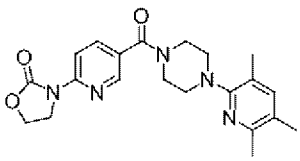
[1018] 水素化ナトリウム（１６８ｍｇ、６０％油性）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）溶液に、氷冷下、オキサゾリジン－２－オン（３６７ｍｇ）を加え、室温で攪拌した。そこに調製例１３９に記載の［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（６－フ

ルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）メタノン（４００ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）溶液を加え、９０℃で５時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層に水を加えて２回洗浄後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥後溶媒を減圧下留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：ヘキサン）で精製した。次にジエチルエーテルを加えて室温で攪拌し、固体をろ取することにより、標記化合物（２１５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1019] 実施例２４１：３－｛５－［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1020] [化242]

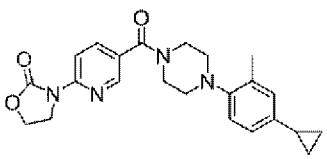


[1021] 調製例１３８に記載の６－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ニコチン酸メチルエステル（２５０ｍｇ）及び調製例５２に記載の１－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン・塩酸塩（３２８ｍｇ）を中和後フリー体としたものを用いて実施例６３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（９５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1022] 実施例２４２：３－｛５－［４－（４－シクロプロピル－２－メチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

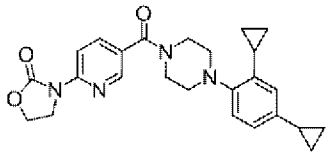
[1023] [化243]



[1024] 調製例１４０に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（４－シクロプロピル－２－メチルフェニル）ピペラジン－１－イル］メタノン（２６０ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（６６ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２０５ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1025] 実施例２４３：３－｛５－［４－（２，４－ジシクロプロピルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

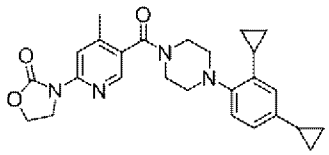
[1026] [化244]



[1027] 調製例１４１に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（２，４－ジシクロプロピルフェニル）ピペラジン－１－イル］メタノン（５００ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（１４８ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３８５ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1028] 実施例２４４：３－｛５－［４－（２，４－ジシクロプロピルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル］－４－メチルピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1029] [化245]

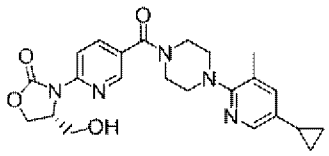


[1030] 調製例１４２に記載の［４－（２，４－ジシクロプロピルフェニル）ピペラジン－１－イル］（６－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）メタノン（５００ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（４５９ｍｇ）を用いて実施例２４０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１９０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1031] 実施例２４５：（Ｒ）－３－｛５－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1032] [化246]

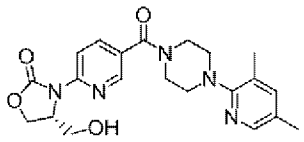


[1033] 調製例１０６に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（５００ｍｇ）及び（Ｒ）－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（４２６ｍｇ）を用いて実施例１９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３４５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1034] 実施例２４６：（Ｒ）－３－｛５－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1035] [化247]



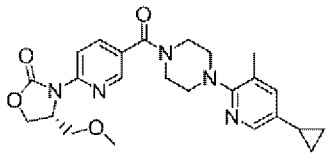
[1036] 調製例７３に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（９４０ｍｇ）及び（Ｒ）－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（８１４ｍｇ）を用いて実施例１９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（６６０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1037] 実施例２４７：（Ｒ）－３－｛５－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝

－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1038] [化248]

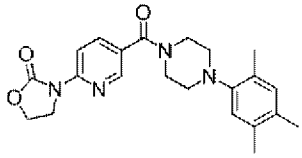


[1039] 実施例２４５に記載の（Ｒ）－３－｛５－［４－(５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オン（１４４ｍｇ）及びヨウ化メチル（３８μＬ）を用いて実施例７３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（８５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1040] 実施例２４８：３－｛５－［４－（２，４，５－トリメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1041] [化249]

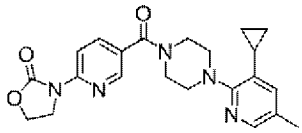


[1042] 調製例１４３に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（２，４，５－トリメチルフェニル）ピペラジン－１－イル］メタノン（４３０ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（１２８ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３４５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1043] 実施例２４９：３－｛５－［４－（３－シクロプロピル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1044] [化250]

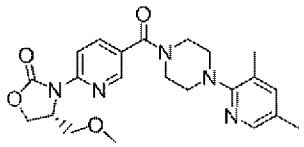


[1045] 調製例１４４に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（３－シクロプロピル－５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（１７０ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（５５ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（９７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1046] 実施例２５０：（Ｒ）－３－｛５－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1047] [化251]

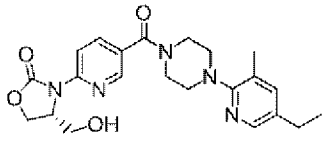


[1048] 実施例２４６に記載の（Ｒ）－３－｛５－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オン（３４０ｍｇ）及びヨウ化メチル（６２μＬ）を用いて実施例７３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１５７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1049] 実施例２５１：（Ｒ）－３－｛５－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1050] [化252]



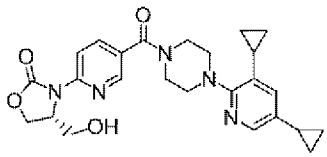
[1051] 調製例１４５に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（５３０ｍｇ）及び（Ｒ）－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イル

メチルエステル（４６６ｍｇ）を用いて実施例１９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３１５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1052] 実施例２５２：（Ｒ）－３－｛５－［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1053] [化253]

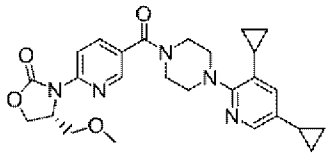


[1054] 調製例１１２に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（８８０ｍｇ）及び（Ｒ）－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（６５０ｍｇ）を用いて実施例１９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５１０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1055] 実施例２５３：（Ｒ）－３－｛５－［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1056] [化254]

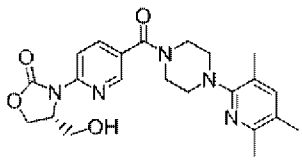


[1057] 実施例２５２に記載の（Ｒ）－３－｛５－［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オン（３１０ｍｇ）及びヨウ化メチル（５０μＬ）を用いて実施例７３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（８５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1058] 実施例２５４：（Ｒ）－４－ヒドロキシメチル－３－｛５－［４－(３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1059] [化255]

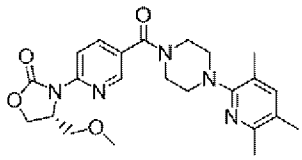


[1060] 調製例１４６に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（５４０ｍｇ）及び（Ｒ）－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（４７４ｍｇ）を用いて実施例１９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２９５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1061] 実施例２５５：（Ｒ）－４－メトキシメチル－３－｛５－［４－(３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1062] [化256]



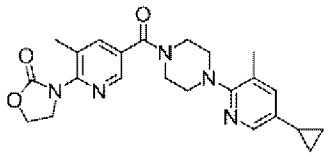
[1063] 実施例２５４に記載の（Ｒ）－４－ヒドロキシメチル－３－｛５－［４－(３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝オキサゾリジン－２－オン（２００ｍｇ）及びヨウ化メチル（３５μＬ）を用いて実施例７３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１５８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1064] 実施例２５６：３－｛５－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メチルピリジン－２

ーイル｝ーオキサゾリジンー２ーオンの合成

[1065] [化257]

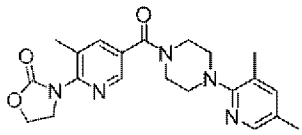


[1066] 調製例１４７に記載の［４ー（５ーシクロプロピルー３ーメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーイル］（６ーフルオロー５ーメチルピリジンー３ーイル）メタノン（５００ｍｇ）及びオキサゾリジンー２ーオン（２４６ｍｇ）を用いて実施例２４０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２０１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1067] 実施例２５７：３ー｛５ー［４ー（３，５ージメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル］ー３ーメチルピリジンー２ーイル｝ーオキサゾリジンー２ーオンの合成

[1068] [化258]



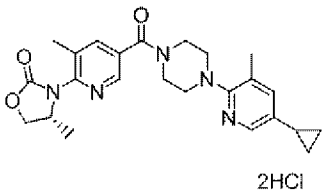
[1069] 調製例１４８に記載の［４ー（３，５ージメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーイル］（６ーフルオロー５ーメチルピリジンー３ーイル）メタノン（５２９ｍｇ）及びオキサゾリジンー２ーオン（２８１ｍｇ）を用いて実施例２４０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２４５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1070] 実施例２５８：（Ｒ）ー３ー｛５ー［４ー（５ーシクロプロピルー３ーメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル］ー３ーメチルピリジンー２ーイル｝ー４ーメチルオキサゾリジンー２ーオン・２塩酸塩の合成

[1071]

[化259]

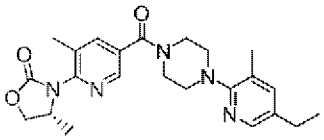


[1072] 調製例１４７に記載の［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（６－フルオロ－５－メチルピリジン－３－イル）メタノン（５２９ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（３７６ｍｇ）を用いて実施例２３６と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２７２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1073] 実施例２５９：（Ｒ）－３－｛５－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メチルピリジン－２－イル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1074] [化260]



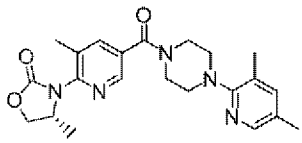
[1075] 調製例１４９に記載の［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（６－フルオロ－５－メチルピリジン－３－イル）メタノン（４４０ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（２６１ｍｇ）を用いて実施例２４０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１７３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1076] 実施例２６０：（Ｒ）－３－｛５－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メチルピリジン－２－イル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1077]

[化261]

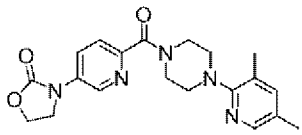


[1078] 調製例１４８に記載の［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（６－フルオロ－５－メチルピリジン－３－イル）メタノン（７２０ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（４４３ｍｇ）を用いて実施例２４０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１６１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1079] 実施例２６１：３－｛６－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－３－イル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1080] [化262]

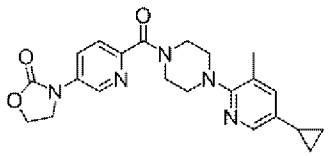


[1081] 調製例１５０に記載の（５－ブロモピリジン－２－イル）［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（３７５ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（９６ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１９０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1082] 実施例２６２：３－｛６－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－３－イル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1083] [化263]

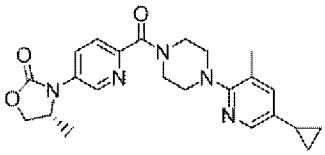


[1084] 調製例１５１に記載の（５－ブロモピリジン－２－イル）［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（３８０ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（９１ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２１７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1085] 実施例２６３：（Ｒ）－３－｛６－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－３－イル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1086] [化264]

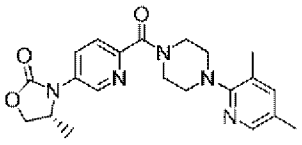


[1087] 調製例１５１に記載の（５－ブロモピリジン－２－イル）［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（３５０ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（９７ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１９７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1088] 実施例２６４：（Ｒ）－３－｛６－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ピリジン－３－イル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1089] [化265]



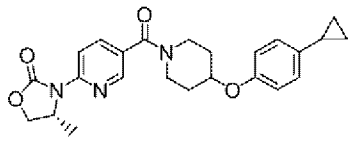
[1090] 調製例１５０に記載の（５－ブロモピリジン－２－イル）［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（３７５ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（

１１１ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（８８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1091] 実施例２６５：（Ｒ）－３－｛５－［４－（４－シクロプロピルフェノキシ）ピペリジン－１－カルボニル］ピリジン－２－イル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1092] [化266]

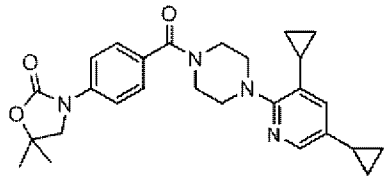


[1093] 調製例１５２に記載の（６－ブロモピリジン－３－イル）［４－（４－シクロプロピルフェノキシ）ピペリジン－１－イル］メタノン（４０１ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（１１１ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２５２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1094] 実施例２６６：３－｛４－［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1095] [化267]

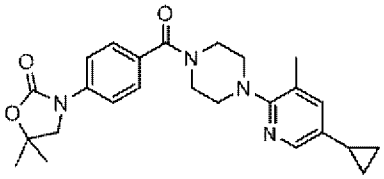


[1096] 調製例９５に記載の［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（４－ヨードフェニル）メタノン（４７３ｍｇ）及び調製例４３に記載の５，５－ジメチルオキサゾリン－２－オン（１３８ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１３１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1097] 実施例２６７：３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1098] [化268]

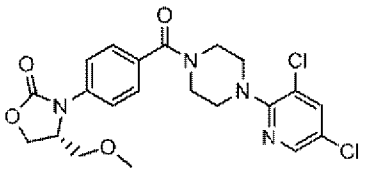


[1099] 調製例９７に記載の［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（４－ヨードフェニル）メタノン（４４７ｍｇ）及び調製例４３に記載の５，５－ジメチルオキサゾリン－２－オン（１３８ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１２３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1100] 実施例２６８：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1101] [化269]



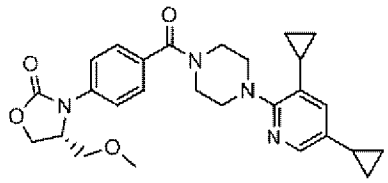
[1102] 調製例１６５に記載の（Ｒ）－４－メトキシメチル－３－［４－（ピペラジン－１－カルボニル）フェニル］オキサゾリジン－２－オン（４７３ｍｇ）及び２，３，５－トリクロロピリジン（４０５ｍｇ）を用いて実施例１４７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４５５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1103] 実施例２６９：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジシクロプロピルピ

リジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1104] [化270]

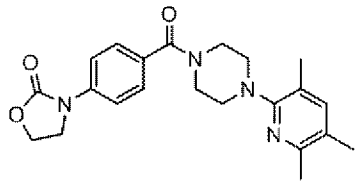


[1105] 実施例２６８に記載の（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オン（４１０ｍｇ）及びシクロプロピルボロン酸（２２７ｍｇ）を用いて調製例１８６と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２１５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1106] 実施例２７０：３－｛４－［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1107] [化271]



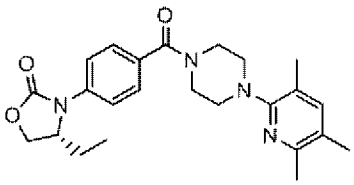
[1108] 調製例１７６に記載の（４－ヨードフェニル）［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（４３５ｍｇ）及びオキサゾリン－２－オン（１０４ｍｇ）を用いて実施例１４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１１８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1109] 実施例２７１：（Ｒ）－４－エチル－３－｛４－［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1110]

[化272]

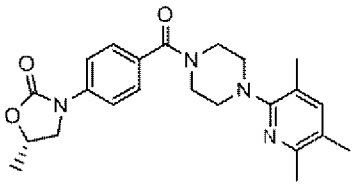


[1111] 調製例１７６に記載の（４－ヨードフェニル）［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（４３５ｍｇ）及び調製例２６に記載の（Ｒ）－４－エチルオキサゾリジン－２－オン（１３８ｍｇ）を用いて実施例１４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３２６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1112] 実施例２７２：（Ｓ）－５－メチル－３－｛４－［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1113] [化273]



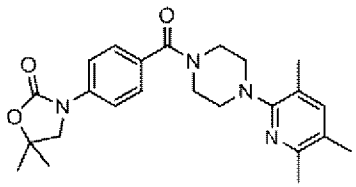
[1114] 調製例１７６に記載の（４－ヨードフェニル）［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（４３５ｍｇ）及び調製例４２に記載の（Ｓ）－５－メチルオキサゾリジン－２－オン（１２１ｍｇ）を用いて実施例１４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３０８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1115] 実施例２７３：５，５－ジメチル－３－｛４－［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1116]

[化274]

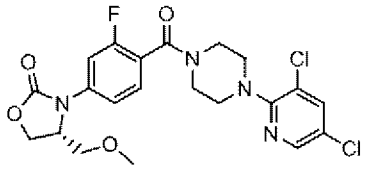


[1117] 調製例１７６に記載の（４－ヨードフェニル）［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（５７９ｍｇ）及び調製例４３に記載の５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オン（１５３ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１４３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1118] 実施例２７４：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1119] [化275]

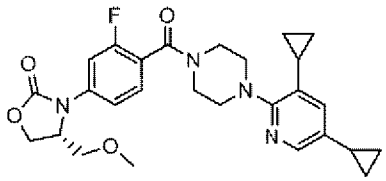


[1120] 調製例１５８に記載の（Ｒ）－３－［３－フルオロ－４－（ピペラジン－１－カルボニル）フェニル］－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オン（８７５ｍｇ）及び２，３，５－トリクロロピリジン（９４５ｍｇ）を用いて実施例１４７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（７４６ｍｇ）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1121] 実施例２７５：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1122]

[化276]

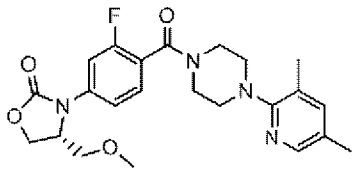


[1123] 実施例２７４に記載の（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オン（４０９ｍｇ）及びシクロプロピルボロン酸（２９１ｍｇ）を用いて調製例１８６と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２１５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1124] 実施例２７６：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1125] [化277]



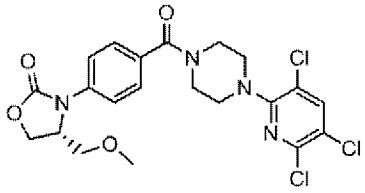
[1126] 実施例２７４に記載の（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オン（３００ｍｇ）及びメチルボロン酸（１４８ｍｇ）を用いて調製例１８２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２２６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1127] 実施例２７７：（Ｒ）－４－メトキシメチル－３－｛４－［４－（３，５，６－トリクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1128]

[化278]

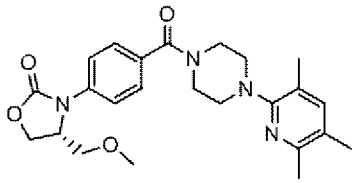


[1129] 調製例１６５に記載の（Ｒ）－４－メトキシメチル－３－［４－（ピペラジン－１－カルボニル）フェニル］オキサゾリジン－２－オン（９７２ｍｇ）及び２，３，５，６－テトラクロロピリジン（９９０ｍｇ）を用いて実施例１４７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．２５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1130] 実施例２７８：（Ｒ）－４－メトキシメチル－３－｛４－［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－オキサゾリジン－２－オンの合成

[1131] [化279]



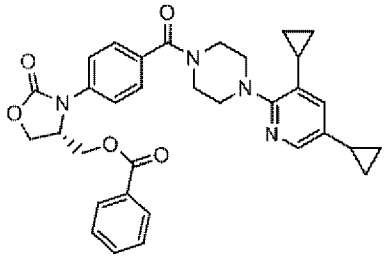
[1132] 実施例２７７に記載の（Ｒ）－４－メトキシメチル－３－｛４－［４－（３，５，６－トリクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オン（６００ｍｇ）及びメチルボロン酸（４３１ｍｇ）を用いて調製１８２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４５９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1133] 実施例２７９：（Ｒ）－４－ベンゾイルオキシメチル－３－｛４－［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1134]

[化280]

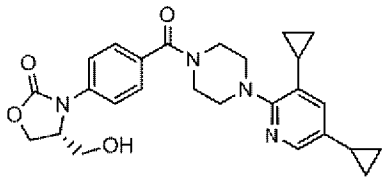


[1135] 調製例９５に記載の［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（４－ヨードフェニル）メタノン（１．４２ｇ）及び（Ｒ）－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（６６４ｍｇ）を用いて実施例１４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．５３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1136] 実施例２８０：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1137] [化281]



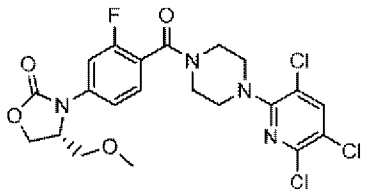
[1138] 実施例２７９に記載の（Ｒ）－４－ベンゾイルオキシメチル－３－｛４－［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オン（１．４８ｇ）を用いて調製例９２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．０５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1139] 実施例２８１：（Ｒ）－３－｛３－フルオロ－４－［４－（３，５，６－トリクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1140]

[化282]

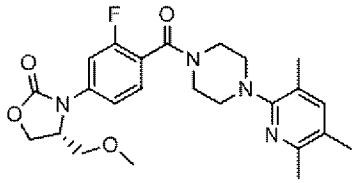


[1141] 調製例１５８に記載の（Ｒ）－３－［３－フルオロ－４－（ピペラジン－１－カルボニル）フェニル］－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オン（４０５ｍｇ）及び２，３，５，６－テトラクロロピリジン（３９０ｍｇ）を用いて実施例１４７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４５２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1142] 実施例２８２：（Ｒ）－３－｛３－フルオロ－４－［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－フェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1143] [化283]



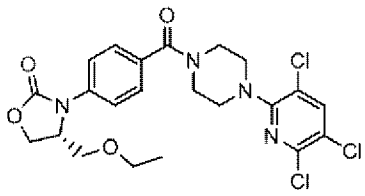
[1144] 実施例２８１に記載の（Ｒ）－３－｛３－フルオロ－４－［４－（３，５，６－トリクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オン（４５４ｍｇ）及びメチルボロン酸（３１５ｍｇ）を用いて調製例１８２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３３９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1145] 実施例２８３：（Ｒ）－４－エトキシメチル－３－｛４－［４－（３，５，６－トリクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1146]

[化284]

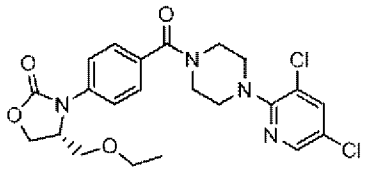


[1147] 調製例１６７に記載の（Ｒ）－４－エトキシメチル－３－［４－（ピペラジン－１－カルボニル）フェニル］オキサゾリジン－２－オン（５００ｍｇ）及び２，３，５，６－テトラクロロピリジン（４８８ｍｇ）を用いて実施例１４７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（６５１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1148] 実施例２８４：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－エトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1149] [化285]



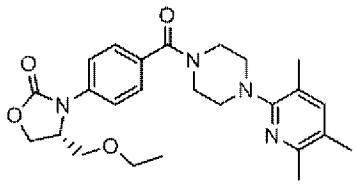
[1150] 調製例１６７に記載の（Ｒ）－４－エトキシメチル－３－［４－（ピペラジン－１－カルボニル）フェニル］オキサゾリジン－２－オン（１．３９ｇ）及び２，３，５－トリクロロピリジン（１．５３ｇ）を用いて実施例１４７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．１９ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1151] 実施例２８５：（Ｒ）－４－エトキシメチル－３－｛４－［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1152]

[化286]

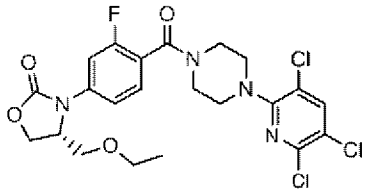


[1153] 実施例２８３に記載の（Ｒ）－４－エトキシメチル－３－｛４－［４－（３，５，６－トリクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オン（５６５ｍｇ）及びメチルボロン酸（３９５ｍｇ）を用いて調製例１８２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４２９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1154] 実施例２８６：（Ｒ）－４－エトキシメチル－３－｛３－フルオロ－４－［４－（３，５，６－トリクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1155] [化287]



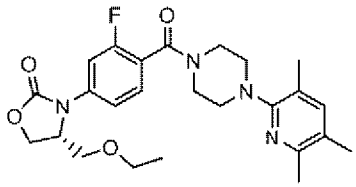
[1156] 調製例１６０に記載の（Ｒ）－４－エトキシメチル－３－［３－フルオロ－４－（ピペラジン－１－カルボニル）フェニル］オキサゾリジン－２－オン（３８７ｍｇ）及び２，３，５，６－テトラクロロピリジン（３５８ｍｇ）を用いて実施例１４７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４９５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1157] 実施例２８７：（Ｒ）－４－エトキシメチル－３－｛３－フルオロ－４－［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1158]

[化288]

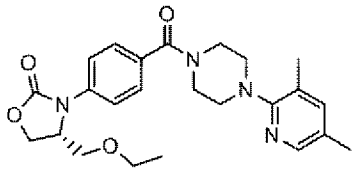


[1159] 実施例２８６に記載の（Ｒ）－４－エトキシメチル－３－｛３－フルオロ－４－［４－（３，５，６－トリクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オン（４２５ｍｇ）及びメチルボロン酸（２８７ｍｇ）を用いて調製例１８２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３１０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1160] 実施例２８８：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－エトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1161] [化289]



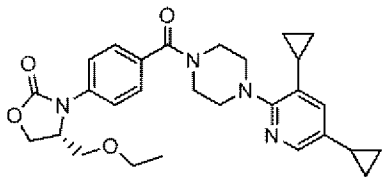
[1162] 実施例２８４に記載の（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－エトキシメチルオキサゾリジン－２－オン（４３１ｍｇ）及びメチルボロン酸（３２３ｍｇ）を用いて調製例１８２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３６５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1163] 実施例２８９：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－エトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1164]

[化290]

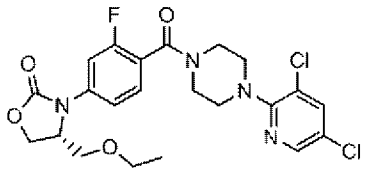


[1165] 実施例２８４に記載の（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－エトキシメチルオキサゾリジン－２－オン（６７８ｍｇ）及びシクロプロピルボロン酸（４８６ｍｇ）を用いて調製例１８６と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３８９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1166] 実施例２９０：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝－４－エトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1167] [化291]

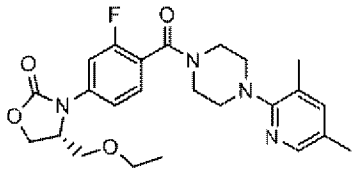


[1168] 調製例１６０に記載の（Ｒ）－４－エトキシメチル－３－［３－フルオロ－４－（ピペラジン－１－カルボニル）フェニル］オキサゾリジン－２－オン（１．２３ｇ）及び２，３，５－トリクロロピリジン（１．２８ｇ）を用いて実施例１４７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．１６ｇ）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1169] 実施例２９１：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ －３－フルオロフェニル｝－４－エトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1170]

[化292]

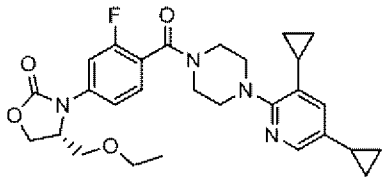


[1171] 実施例２９０に記載の（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝－４－エトキシメチルオキサゾリジン－２－オン（４２３ｍｇ）及びメチルボロン酸（２０４ｍｇ）を用いて調製例１８２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３４０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1172] 実施例２９２：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ －３－フルオロフェニル｝－４－エトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1173] [化293]



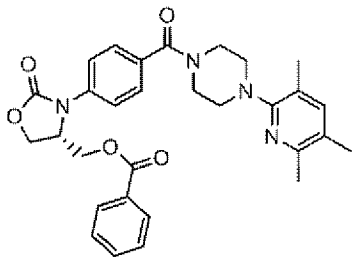
[1174] 実施例２９０に記載の（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝－４－エトキシメチルオキサゾリジン－２－オン（６４７ｍｇ）及びシクロプロピルボロン酸（４４７ｍｇ）を用いて調製例１８６と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３６４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1175] 実施例２９３：（Ｒ）－４－ベンゾイルオキシメチル－３－｛４－［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1176]

[化294]

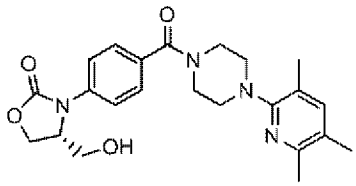


[1177] 調製例１７６に記載の（４－ヨードフェニル）［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（２．１８ｇ）及び（Ｒ）－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（１．１１ｇ）を用いて調製例９１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２．５６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1178] 実施例２９４：（Ｒ）－４－ヒドロキシメチル－３－｛４－［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－オキサゾリジン－２－オンの合成

[1179] [化295]

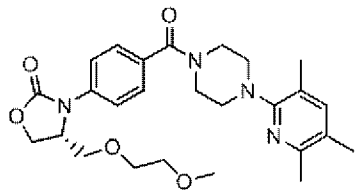


[1180] 実施例２９３に記載の（Ｒ）－４－ベンゾイルオキシメチル－３－｛４－［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オン（２．５２ｇ）を用いて調製例９２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．８０ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1181] 実施例２９５：（Ｒ）－４－（２－メトキシエトキシメチル）－３－｛４－［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1182] [化296]

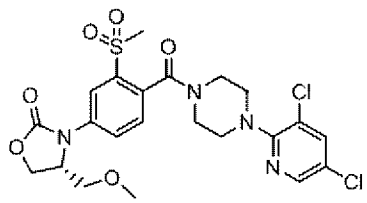


[1183] 実施例２９４に記載の（Ｒ）－４－ヒドロキシメチル－３－｛４－［４－（３，５，６－トリメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－オキサゾリジン－２－オン（４２４ｍｇ）及び１－ブロモ－２－メトキシエタン（１６７ｍｇ）を用いて調製例９３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１７９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1184] 実施例２９６：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メタンスルホニルフェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1185] [化297]



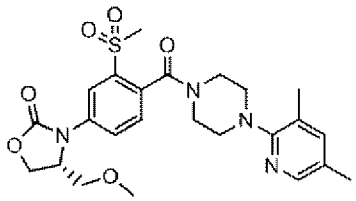
[1186] 調製例１７２に記載の（Ｒ）－３－［３－メタンスルホニル－４－（ピペラジン－１－カルボニル）フェニル］－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オン（１．１９ｇ）及び２，３，５－トリクロロピリジン（１．０９ｇ）を用いて実施例１４７と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（７４０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1187] 実施例２９７：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メタンスルホニルフェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1188]

[化298]

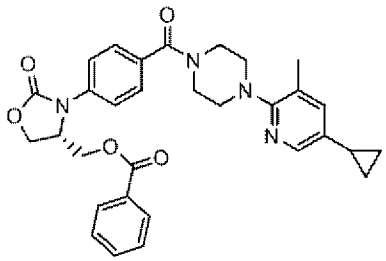


[1189] 実施例２９６に記載の（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジクロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メタンスルホニルフェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オン（４４６ｍｇ）及びメチルボロン酸（１９７ｍｇ）を用いて調製例１８２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３２２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1190] 実施例２９８：（Ｒ）－４－ベンゾイルオキシメチル－３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1191] [化299]

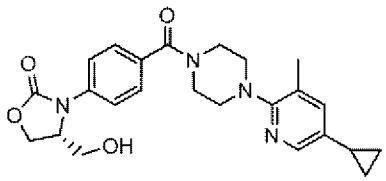


[1192] 調製例９７に記載の［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（４－ヨードフェニル）メタノン（２．０８ｇ）及び（Ｒ）－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（１．０６ｇ）を用いて調製例９１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２．２９ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1193] 実施例２９９：（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1194] [化300]

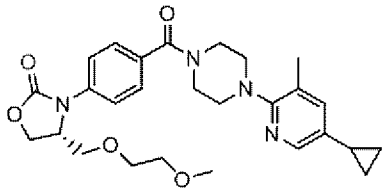


[1195] 実施例２９８に記載の（Ｒ）－４－ベンゾイルオキシメチル－３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オン（２．２８ｇ）を用いて調製例９２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．６４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1196] 実施例３００：（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－（２－メトキシエトキシメチル）オキサゾリジン－２－オンの合成

[1197] [化301]



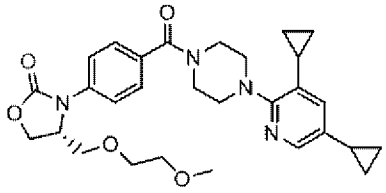
[1198] 実施例２９９に記載の（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オン（６５５ｍｇ）及び１－ブロモ－２－メトキシエタン（２５０ｍｇ）を用いて調製例９３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３２３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1199] 実施例３０１：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－（２－メトキシエトキシメチル）オキサゾリジン－２－オンの合成

[1200]

[化302]

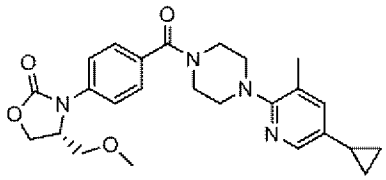


[1201] 実施例２８０に記載の（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジシクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オン（６９４ｍｇ）及び１－ブロモ－２－メトキシエタン（２５０ｍｇ）を用いて調製例９３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３１８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1202] 実施例３０２：（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1203] [化303]



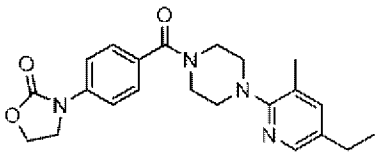
[1204] 実施例２９９に記載の（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オン（６５５ｍｇ）及びヨウ化メチル（２５５ｍｇ）を用いて調製例９３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５８３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1205] 実施例３０３：３－｛４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1206]

[化304]

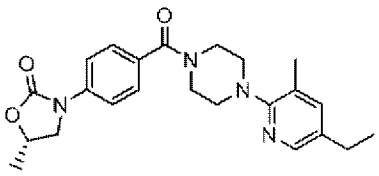


[1207] 調製例１７７に記載の［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（４－ヨードフェニル）メタノン（４３５ｍｇ）及びオキサゾリン－２－オン（１０４ｍｇ）を用いて実施例１４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３４７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1208] 実施例３０４：（Ｓ）－３－｛４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－５－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1209] [化305]

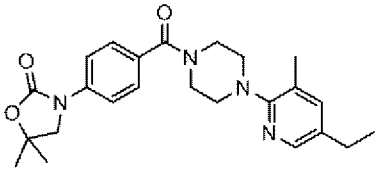


[1210] 調製例１７７に記載の［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（４－ヨードフェニル）メタノン（４３５ｍｇ）及び調製例４２に記載の（Ｓ）－５－メチルオキサゾリジン－２－オン（１２１ｍｇ）を用いて実施例１４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３３０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1211] 実施例３０５：３－｛４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1212] [化306]

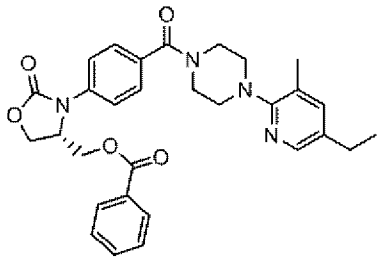


[1213] 調製例１７７に記載の［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（４－ヨードフェニル）メタノン（８７１ｍｇ）及び調製例４３に記載の５，５－ジメチルオキサゾリン－２－オン（２７６ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４３３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1214] 実施例３０６：（Ｒ）－４－ベンゾイルオキシメチル－３－｛４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1215] [化307]

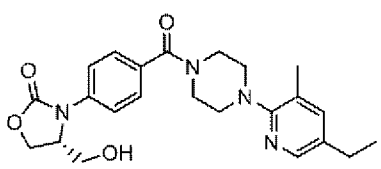


[1216] 調製例１７７に記載の［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］（４－ヨードフェニル）メタノン（２．１８ｇ）及び（Ｒ）－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（１．１１ｇ）を用いて調製例９１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２．５３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1217] 実施例３０７：（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1218] [化308]



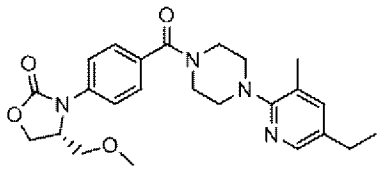
[1219] 実施例３０６に記載の（Ｒ）－４－ベンゾイルオキシメチル－３－｛４－

［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オン（２．５１ｇ）を用いて調製例９２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．８５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1220] 実施例３０８：（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1221] [化309]

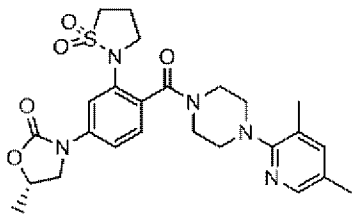


[1222] 実施例３０７に記載の（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オン（６３７ｍｇ）及びヨウ化メチル（２５５ｍｇ）を用いて調製例９３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５８２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1223] 実施例３０９：（Ｓ）－３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝－５－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1224] [化310]



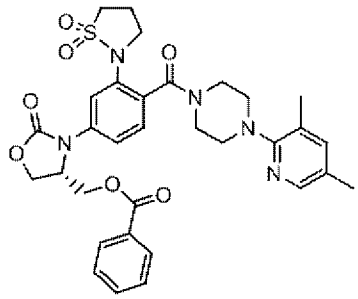
[1225] 調製例１１８に記載の［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾ

リジン－２－イル）フェニル］［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（４９３ｍｇ）及び調製例４２に記載の（Ｓ）－５－メチルオキサゾリジン－２－オン（１２１ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３２３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1226] 実施例３１０：（Ｒ）－４－ベンゾイルオキシメチル－３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1227] [化311]



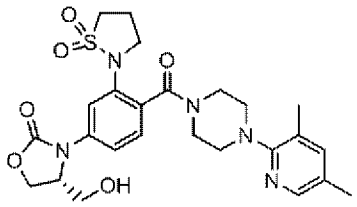
[1228] 調製例１１８に記載の［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（９８６ｍｇ）及び（Ｒ）－安息香酸２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（４８７ｍｇ）を用いて調製例９１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（８３８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1229] 実施例３１１：（Ｒ）－３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1230]

[化312]

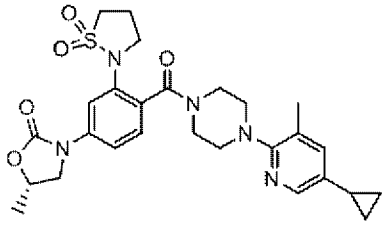


[1231] 実施例３１０に記載の（Ｒ）－４－ベンゾイルオキシメチル－３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝オキサゾリジン－２－オン（８３０ｍｇ）を用いて調製例９２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３４２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1232] 実施例３１２：（Ｓ）－３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝－５－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1233] [化313]



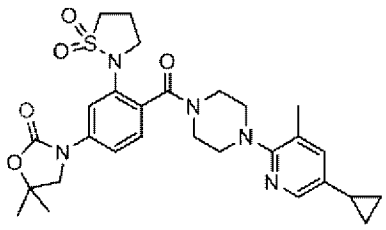
[1234] 調製例１７９に記載の［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（５１９ｍｇ）及び調製例４２に記載の（Ｓ）－５－メチルオキサゾリジン－２－オン（１２１ｍｇ）を用いて実施例１４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４５７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1235] 実施例３１３：３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソ

イソチアゾリジンー２ーイル）フェニル}ー５，５ージメチルオキサゾリジンー２ーオンの合成

[1236] [化314]

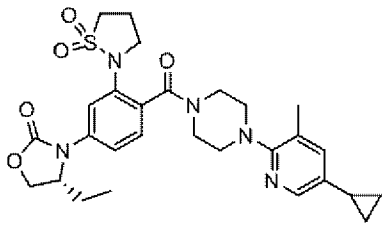


[1237] 調製例１７９に記載の［４ーブロモー２ー（１，１ージオキソイソチアゾリジンー２ーイル）フェニル］［４ー（５ーシクロプロピルー３ーメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーイル］メタノン（７７９ｍｇ）及び調製例４３に記載の５，５ージメチルオキサゾリンー２ーオン（２０７ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４２０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1238] 実施例３１４：（Ｒ）ー３ー｛４ー［４ー（５ーシクロプロピルー３ーメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル］ー３ー（１，１ージオキソイソチアゾリジンー２ーイル）フェニル}ー４ーエチルオキサゾリジンー２ーオンの合成

[1239] [化315]



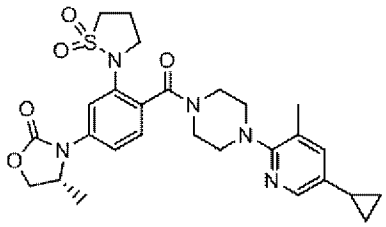
[1240] 調製例１７９に記載の［４ーブロモー２ー（１，１ージオキソイソチアゾリジンー２ーイル）フェニル］［４ー（５ーシクロプロピルー３ーメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーイル］メタノン（５１９ｍｇ）及び調製例２６に記載の（Ｒ）ー４ーエチルオキサゾリジンー２ーオン（１３８ｍｇ）を用いて実施例１４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合

物（４７４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1241] 実施例３１５：（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1242] [化316]

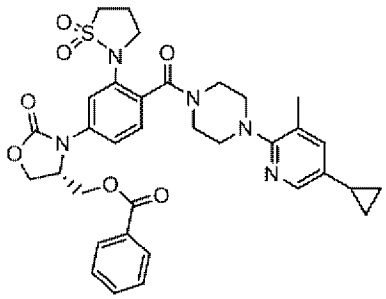


[1243] 調製例１７９に記載の［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（５１９ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（１２１ｍｇ）を用いて実施例１４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４５５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1244] 実施例３１６：（Ｒ）－４－ベンゾイルオキシメチル－３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1245] [化317]

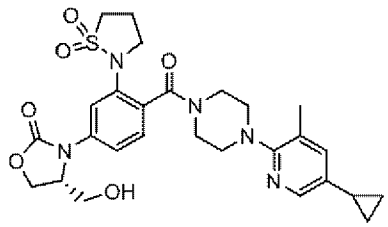


[1246] 調製例１７９に記載の［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（３．１２ｇ）及び（Ｒ）－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（１．３３ｇ）を用いて調製例９１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３．４７ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1247] 実施例３１７：（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1248] [化318]



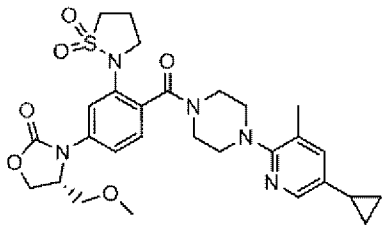
[1249] 実施例３１６に記載の（Ｒ）－４－ベンゾイルオキシメチル－３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝オキサゾリジン－２－オン（３．４６ｇ）を用いて調製例９２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．５８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1250] 実施例３１８：（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1251]

[化319]

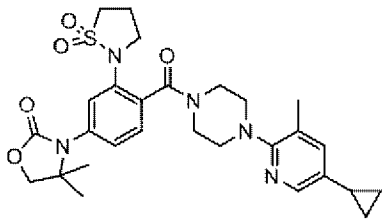


[1252] 実施例３１７に記載の（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オン（７７８ｍｇ）及びヨウ化メチル（２３８ｍｇ）を用いて調製例９３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５８６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1253] 実施例３１９：３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝－４，４－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1254] [化320]

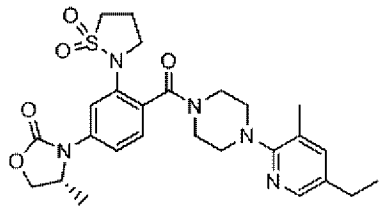


[1255] 調製例１７９に記載の［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（７７９ｍｇ）及び４，４－ジメチルオキサゾリン－２－オン（２０７ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５３３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1256] 実施例３２０：（Ｒ）－３－｛３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）－４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1257] [化321]

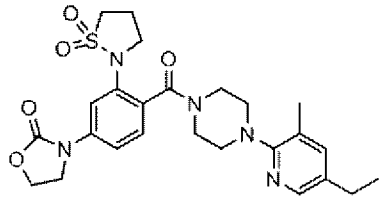


[1258] 調製例１８０に記載の［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（５０７ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（１２１ｍｇ）を用いて実施例１４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４７４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1259] 実施例３２１：３－｛３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）－４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1260] [化322]

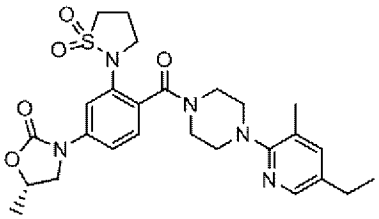


[1261] 調製例１８０に記載の［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（５０７ｍｇ）及びオキサゾリン－２－オン（１０４ｍｇ）を用いて実施例１４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４１９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1262] 実施例３２２：（Ｓ）－３－｛３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）－４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－５－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1263] [化323]

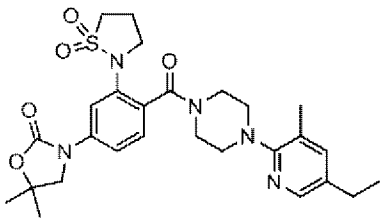


[1264] 調製例１８０に記載の［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（５０７ｍｇ）及び調製例４２に記載の（Ｓ）－５－メチルオキサゾリジン－２－オン（１２１ｍｇ）を用いて実施例１４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４３７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1265] 実施例３２３：３－｛３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）－４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1266] [化324]



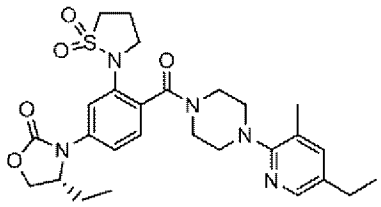
[1267] 調製例１８０に記載の［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（７６１ｍｇ）及び調製例４３

に記載の５，５－ジメチルオキサゾリン－２－オン（２０７ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３９２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1268] 実施例３２４：（Ｒ）－３－｛３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）－４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－エチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1269] [化325]

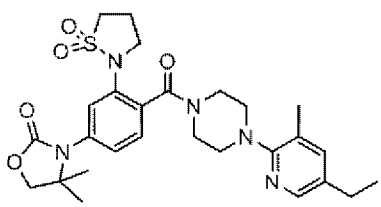


[1270] 調製例１８０に記載の［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（５０７ｍｇ）及び調製例２６に記載の（Ｒ）－４－エチルオキサゾリジン－２－オン（１３８ｍｇ）を用いて実施例１４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４５９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1271] 実施例３２５：３－｛３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）－４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４，４－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1272] [化326]

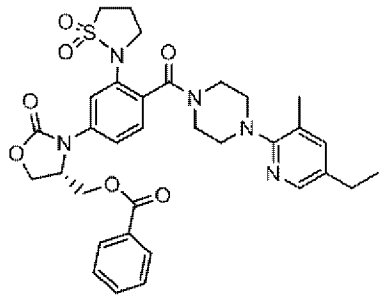


[1273] 調製例１８０に記載の［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（７６１ｍｇ）及び４，４－ジメチルオキサゾリン－２－オン（２０７ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５５３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1274] 実施例３２６：（Ｒ）－４－ベンゾイルオキシメチル－３－｛３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）－４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1275] [化327]



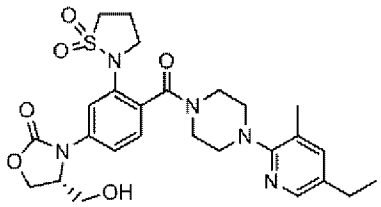
[1276] 調製例１８０に記載の［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（３．０４ｇ）及び（Ｒ）－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（１．３３ｇ）を用いて調製例９１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３．５２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1277] 実施例３２７：（Ｒ）－３－｛３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）－４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1278]

[化328]

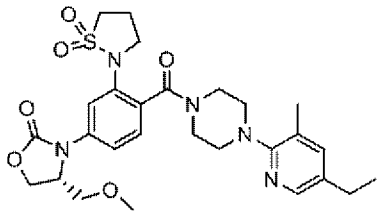


[1279] 実施例３２６に記載の（Ｒ）－４－ベンゾイルオキシメチル－３－｛３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）－４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オン（３．４４ｇ）を用いて調製例９２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２．０４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1280] 実施例３２８：（Ｒ）－３－｛３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）－４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1281] [化329]



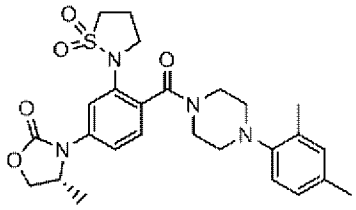
[1282] 実施例３２７に記載の（Ｒ）－３－｛３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）－４－［４－（５－エチル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オン（７６１ｍｇ）及びヨウ化メチル（２３８ｍｇ）を用いて調製例９３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５７２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1283] 実施例３２９：（Ｒ）－３－｛４－［４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン

－２－イル）フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1284] [化330]

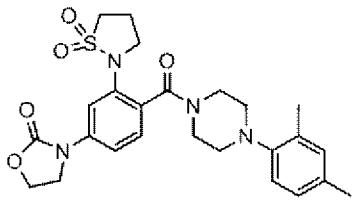


[1285] 調製例１８１に記載の［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル］メタノン（４９２ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（１２１ｍｇ）を用いて実施例１４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４４８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1286] 実施例３３０：３－｛４－［４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1287] [化331]



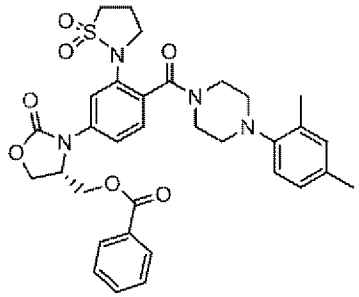
[1288] 調製例１８１に記載の［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－(２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル］メタノン（４９２ｍｇ）及びオキサゾリン－２－オン（１０４ｍｇ）を用いて実施例１４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４４３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1289] 実施例３３１：（Ｒ）－４－ベンゾイルオキシメチル－３－｛４－[４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝オキサゾリジン－２－オ

ンの合成

[1290] [化332]

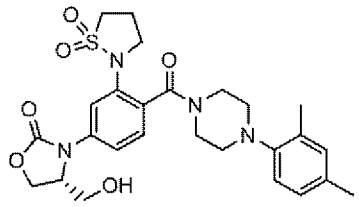


[1291] 調製例１８１に記載の［４－ブロモ－２－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル］［４－（２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン－１－イル］メタノン（１．７２ｇ）及び（Ｒ）－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（８５２ｍｇ）を用いて調製例９１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２．１２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1292] 実施例３３２：（Ｒ）－３－｛４－［４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1293] [化333]

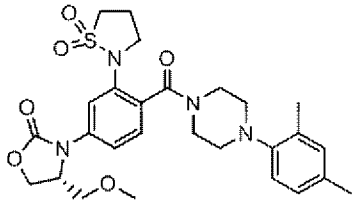


[1294] 実施例３３１に記載の（Ｒ）－４－ベンゾイルオキシメチル－３－｛４－［４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル]－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝オキサゾリジン－２－オン（２．１１ｇ）を用いて調製例９２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．２６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1295] 実施例３３３：（Ｒ）－３－｛４－［４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1296] [化334]

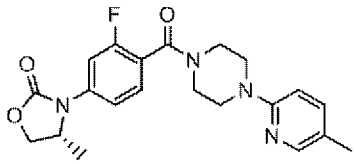


[1297] 実施例３３２に記載の（Ｒ）－３－｛４－［４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（１，１－ジオキソイソチアゾリジン－２－イル）フェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オン（６８７ｍｇ）及びヨウ化メチル（２２１ｍｇ）を用いて調製例９３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（４８８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1298] 実施例３３４：（Ｒ）－３－｛３－フルオロ－４－［４－（５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1299] [化335]



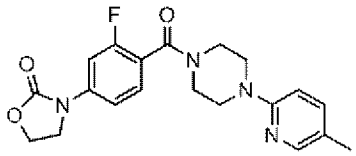
[1300] 調製例１８４に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（３７８ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（１７１ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３７７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1301] 実施例３３５：３－｛３－フルオロ－４－［４－（５－メチルピリジン－

２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1302] [化336]

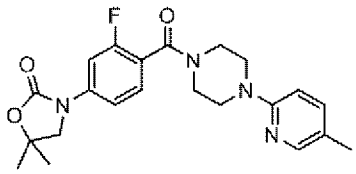


[1303] 調製例１８４に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（３７８ｍｇ）及びオキサゾリン－２－オン（１０４ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２６４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1304] 実施例３３６：３－｛３－フルオロ－４－［４－（５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1305] [化337]



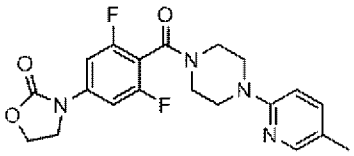
[1306] 調製例１８４に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（５６７ｍｇ）及び調製例４３に記載の５，５－ジメチルオキサゾリン－２－オン（２０７ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３３５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1307] 実施例３３７：３－｛３，５－ジフルオロ－４－［４－（５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1308]

[化338]

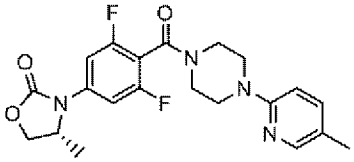


[1309] 調製例１８５に記載の（４－ブロモ－２，６－ジフルオロフェニル）［４－（５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（３９６ｍｇ）及びオキサゾリン－２－オン（１０４ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２５６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1310] 実施例３３８：（Ｒ）－３－｛３，５－ジフルオロ－４－［４－（５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1311] [化339]



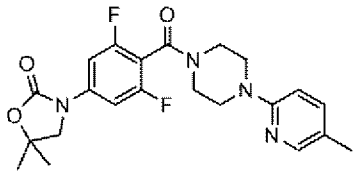
[1312] 調製例１８５に記載の（４－ブロモ－２，６－ジフルオロフェニル）［４－（５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（３９３ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（１３２ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２７７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1313] 実施例３３９：３－｛３，５－ジフルオロ－４－［４－（５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1314]

[化340]

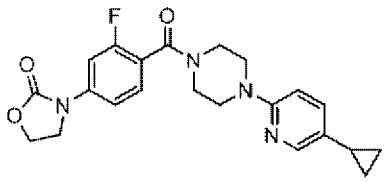


[1315] 調製例１８５に記載の（４－ブロモ－２，６－ジフルオロフェニル）［４－（５－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（５９４ｍｇ）及び調製例４３に記載の５，５－ジメチルオキサゾリン－２－オン（２０７ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３０８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1316] 実施例３４０：３－｛４－［４－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1317] [化341]



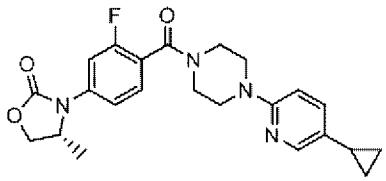
[1318] 調製例１８８に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（４０４ｍｇ）及びオキサゾリン－２－オン（１０４ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３０５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1319] 実施例３４１：（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1320]

[化342]

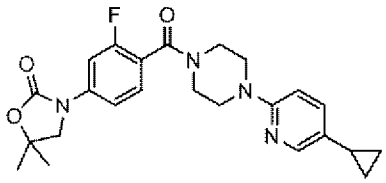


[1321] 調製例１８８に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（４０４ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（１２１ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３７９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1322] 実施例３４２：３－｛４－［４－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－フルオロフェニル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1323] [化343]



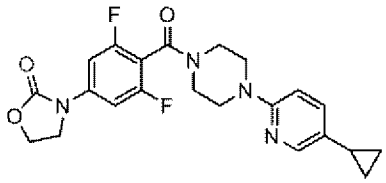
[1324] 調製例１８８に記載の（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）［４－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（６０６ｍｇ）及び調製例４３に記載の５，５－ジメチルオキサゾリン－２－オン（２０７ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２８４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1325] 実施例３４３：３－｛４－［４－（５－シクロプロルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３，５－ジフルオロフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1326]

[化344]

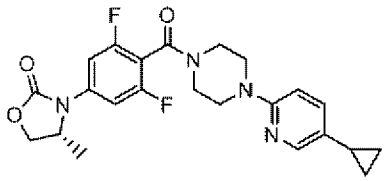


[1327] 調製例１８９に記載の（４－ブロモ－２，６－ジフルオロフェニル）［４－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（４２２ｍｇ）及びオキサゾリン－２－オン（１０４ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２９２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1328] 実施例３４４：（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３，５－ジフルオロフェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1329] [化345]



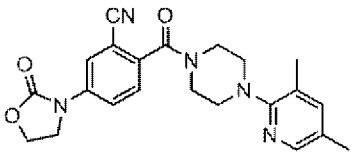
[1330] 調製例１８９に記載の（４－ブロモ－２，６－ジフルオロフェニル）［４－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メタノン（４２２ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（１３４ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２５７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1331] 実施例３４５：３－｛３－シアノ－４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1332]

[化346]

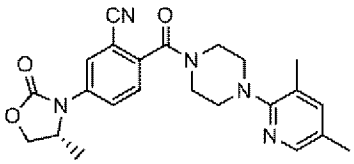


[1333] 調製例１９３に記載の５－ブロモ－２－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ベンゾニトリル（３９９ｍｇ）及びオキサゾリン－２－オン（１０４ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３２７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1334] 実施例３４６：（Ｒ）－３－｛３－シアノ－４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1335] [化347]

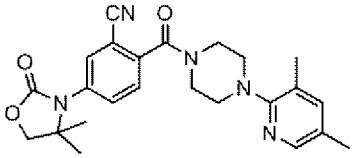


[1336] 調製例１９３に記載の５－ブロモ－２－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ベンゾニトリル（３９９ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（１２１ｍｇ）を用いて実施例１４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３２６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1337] 実施例３４７：３－｛３－シアノ－４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４，４－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1338] [化348]

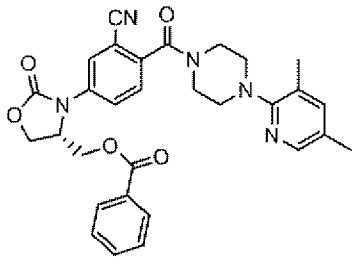


[1339] 調製例１９３に記載の５－ブロモ－２－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ベンゾニトリル（５５９ｍｇ）及び４，４－ジメチルオキサゾリン－２－オン（１９３ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２６７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1340] 実施例３４８：（Ｒ）－４－ベンゾイルオキシメチル－３－｛３－シアノ－４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1341] [化349]

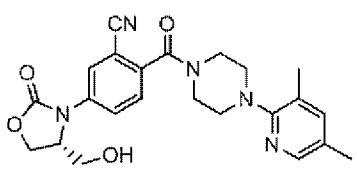


[1342] 調製例１９３に記載の５－ブロモ－２－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ベンゾニトリル（１．６８ｇ）及び（Ｒ）－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（１．０２ｇ）を用いて調製例９１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．５６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1343] 実施例３４９：（Ｒ）－３－｛３－シアノ－４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1344] [化350]



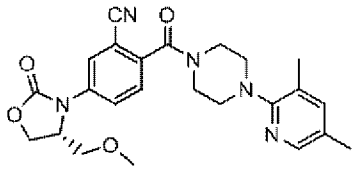
[1345] 実施例３４８に記載の（Ｒ）－４－ベンゾイルオキシメチル－３－｛３－

シアノ－４－[４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル}オキサゾリジン－２－オン（１．５４ｇ）を用いて調製例９２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（９２１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1346] 実施例３５０：（Ｒ）－３－｛３－シアノ－４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1347] [化351]

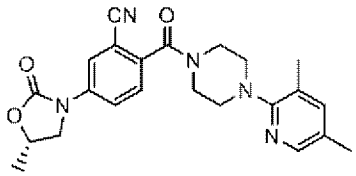


[1348] 実施例３４９に記載の（Ｒ）－３－｛３－シアノ－４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オン（５６６ｍｇ）及びヨウ化メチル（２２１ｍｇ）を用いて調製例９３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３７１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1349] 実施例３５１：（Ｓ）－３－｛３－シアノ－４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－５－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1350] [化352]



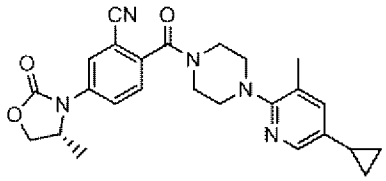
[1351] 調製例１９３に記載の５－ブロモ－２－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ベンゾニトリル（３９９ｍｇ）及び調製例４２に記載の（Ｓ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（

１２１ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２８２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1352] 実施例３５２：（Ｒ）－３－｛３－シアノ－４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1353] [化353]

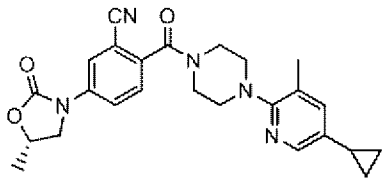


[1354] 調製例１９４に記載の５－ブロモ－２－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ベンゾニトリル（４２５ｍｇ）及び調製例２５に記載の（Ｒ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（１２１ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３６３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1355] 実施例３５３：（Ｓ）－３－｛３－シアノ－４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－５－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1356] [化354]

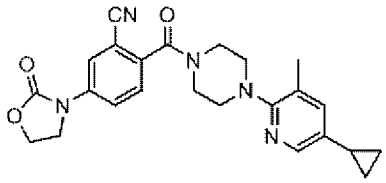


[1357] 調製例１９４に記載の５－ブロモ－２－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ベンゾニトリル（４２５ｍｇ）及び調製例４２に記載の（Ｓ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（１２１ｍｇ）を用いて実施例１４９と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２８３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1358] 実施例３５４：３－｛３－シアノ－４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1359] [化355]

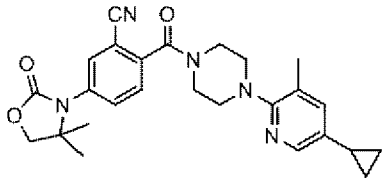


[1360] 調製例１９４に記載の５－ブロモ－２－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ベンゾニトリル（４２５ｍｇ）及びオキサゾリン－２－オン（１０４ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３５２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1361] 実施例３５５：３－｛３－シアノ－４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４，４－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1362] [化356]



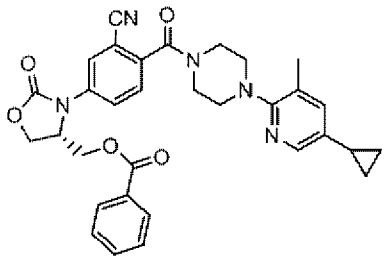
[1363] 調製例１９４に記載の５－ブロモ－２－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ベンゾニトリル（４２５ｍｇ）及び４，４－ジメチルオキサゾリン－２－オン（１３８ｍｇ）を用いて実施例１１０と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（２２７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1364] 実施例３５６：（Ｒ）－４－ベンゾイルオキシメチル－３－｛３－シアノ

－４－[４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル}オキサゾリジン－２－オンの合成

[1365] [化357]

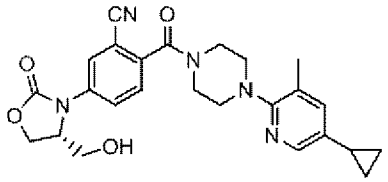


[1366] 調製例１９４に記載の５－ブロモ－２－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］ベンゾニトリル（１．５８ｇ）及び（Ｒ）－安息香酸　２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル（９０６ｍｇ）を用いて調製例９１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．５６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５６６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1367] 実施例３５７：（Ｒ）－３－｛３－シアノ－４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1368] [化358]



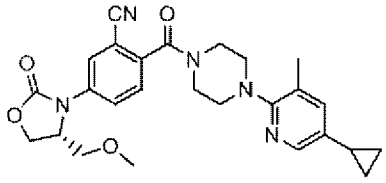
[1369] 実施例３５６に記載の（Ｒ）－４－ベンゾイルオキシメチル－３－｛３－シアノ－４－[４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オン（１．５７ｇ）を用いて調製例９２と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１．０６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1370] 実施例３５８：（Ｒ）－３－｛３－シアノ－４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェ

ニル｝－４－メトキシメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1371] [化359]

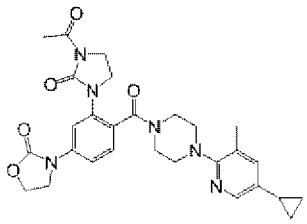


[1372] 実施例３５７に記載の（Ｒ）－３－｛３－シアノ－４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－２－オン（６００ｍｇ）及びヨウ化メチル（２２１ｍｇ）を用いて調製例９３と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３３９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1373] 実施例３５９：３－｛３－（３－アセチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1374] [化360]



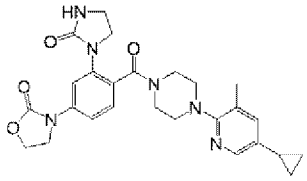
[1375] 調製例１９６に記載の１－アセチル－３－｛５－クロロ－２－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝イミダゾリジン－２－オン（３４２ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（６１．８ｍｇ）を用いて実施例２０１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１３．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1376] 実施例３６０：３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（２－オキソイミダ

ゾリジンー１ーイル）フェニル｝オキサゾリジンー２ーオンの合成

[1377] [化361]

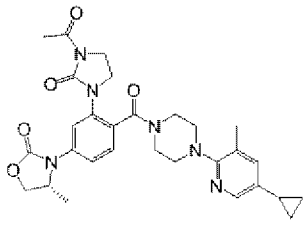


[1378] 実施例３５９に記載の３－｛３－（３－アセチルー２－オキソイミダゾリジンー１ーイル）－４－［４－（５－シクロプロピルー３－メチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１－カルボニル］フェニル｝オキサゾリジンー２ーオンを合成する際に同時に脱アセチル化が起こった生成物をカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：メタノール）で精製することにより、標記化合物（２５．４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1379] 実施例３６１：（Ｒ）－３－｛３－（３－アセチルー２－オキソイミダゾリジンー１ーイル）－４－［４－（５－シクロプロピルー３－メチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１－カルボニル］フェニル｝－４－メチルオキサゾリジンー２ーオンの合成

[1380] [化362]

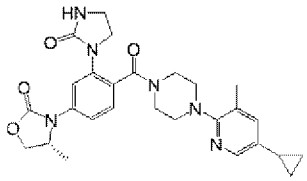


[1381] 調製例１９６に記載の１－アセチルー３－｛５－クロロー２－［４－（５－シクロプロピルー３－メチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１－カルボニル］フェニル｝イミダゾリジンー２ーオン（３４４ｍｇ）及び調製例２５に記載の(Ｒ)－４－メチルオキサゾリジンー２ーオン（６１．８ｍｇ）を用いて実施例２０１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（５１．３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1382] 実施例３６２：（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（２－オキソイミダゾリジン－１－イル）フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1383] [化363]

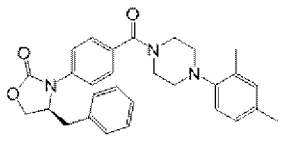


[1384] 実施例３６１に記載の（Ｒ）－３－｛３－（３－アセチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－４－メチルオキサゾリジン－２－オンを合成する際に同時に脱アセチル化が起こった生成物をカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：メタノール）で精製することにより、標記化合物（４３．３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1385] 実施例３６３：（Ｓ）－４－ベンジル－３－｛４－[４－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル]フェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1386] [化364]



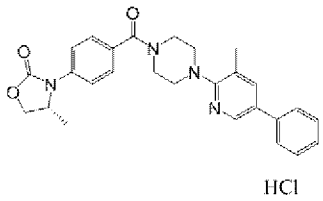
[1387] 調製例１９７に記載の（Ｓ）－４－（４－ベンジル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸メチル（１４２ｍｇ）及び１－（２，４－ジメチルフェニル)ピペラジン（８７ｍｇ）を用いて実施例３４と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（１０１．８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1388] 実施例３６４：（Ｒ）－４－メチル－３－｛４－［４－（３－メチル－５

ーフェニルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル］フェニル}オキサゾリジンー２ーオン・塩酸塩の合成

[1389] [化365]



HCl

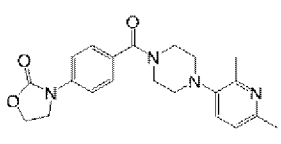
[1390] 調製例３７に記載の（Ｒ）－４－（４－メチルー２－オキソオキサゾリジンー３ーイル）安息香酸（１．３ｇ）及び１－（５－ブロモー３ーメチルピリジンー２ーイル)ピペラジン（１．５ｇ）を用いて調製例６７と同様の反応、処理を行うことにより、（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－ブロモー３ーメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル］フェニル｝－４－メチルオキサゾリジンー２ーオン（２．６ｇ）を得た。

得られた（Ｒ）－３－｛４－［４－（５－ブロモー３ーメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル］フェニル｝－４－メチルオキサゾリジンー２ーオン（５３５ｍｇ）及びフェニルボロン酸（１８３ｍｇ）を用いて調製例１８６と同様の反応、処理を行うことにより、（Ｒ）－４－メチルー３－｛４－［４－（３－メチルー５－フェニルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル］フェニル｝オキサゾリジンー２ーオンを得た。得られた化合物を酢酸エチル（１０ｍＬ）に溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（０．３ｍＬ）を加え、析出物をろ取することにより、標記化合物（４７５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1391] 実施例３６５：３－｛４－［４－（２，６－ジメチルピリジンー３ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル］フェニル｝オキサゾリジンー２ーオンの合成

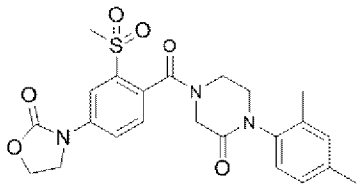
[1392] [化366]



[1393] 調製例１２に記載の４－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）安息香酸エチル（３５３ｍｇ）及び調製例１５３に記載の１－（２，６－ジメチルピリジン－３－イル）ピペラジン（２８７ｍｇ）を用いて実施例３４と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（９０．２ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1394] 実施例３６６：３－｛４－［４－（２，４－ジメチルフェニル）－３－オキソピペラジン－１－カルボニル］－３－メタンスルホニルフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1395] [化367]



[1396] ３－オキソピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５ｇ）、１－ブロモ－２，４－ジメチルベンゼン（３．４ｍＬ）、炭酸カリウム（１０．６ｇ）、よう化銅（Ｉ）（９５２ｍｇ）の混合物にトルエン（２５ｍＬ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（１．１ｍＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製し、４－（２，４－ジメチルフェニル）－３－オキソピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。得られた４－（２，４－ジメチルフェニル）－３－オキソピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルをクロロホルム（１０ｍＬ）で溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、室温で３時間攪拌した後、析出物をろ取することにより、１－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－２－オン・塩酸塩（３ｇ）を得た。

１－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－２－オン・塩酸塩（１．２ｇ）、４－ブロモ－２－メタンスルホニル安息香酸（１．４ｇ）及び４－（４，６－ジメトキシ[１．３．５]トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホ

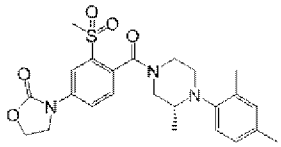
リニウム クロリド ハイドレート（ＤＭＴ－ＭＭ）（２．１ｇ）の混合物にクロロホルム（７．５ｍＬ）、メタノール（７．５ｍＬ）及びＮ－メチルモルホリン（５５０μＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム）で精製し、４－（４－ブロモ－２－メタンスルホニルベンゾイル）－１－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－２－オン（２．２４ｇ）を得た。

４－（４－ブロモ－２－メタンスルホニルベンゾイル）－１－（２，４－ジメチルフェニル）ピペラジン－２－オン（９３１ｍｇ）、オキサゾリジン－２－オン（２０９ｍｇ）、炭酸カリウム（８４９ｍｇ）、よう化銅（Ｉ）（７６ｍｇ）の混合物にトルエン（２ｍＬ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（９０μＬ）を加え、８時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール）で精製した後、ヘキサン及び酢酸エチルの混合溶液から再結晶することにより、標記化合物（６０３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1397] 実施例３６７：３－｛４－［（Ｒ）－４－（２，４－ジメチルフェニル）－３－メチルピペラジン－１－カルボニル］－３－メタンスルホニルフェニル｝オキサゾリジン－２－オンの合成

[1398] [化368]



[1399] １－ブロモ－２，４－ジメチルベンゼン（３．８ｍＬ）、（Ｒ）－４－Ｎ－Ｂｏｃ－２－メチルピペラジン（５．０ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（２８１ｍｇ）、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリーイソプロピル－１，１’－ビフェニル（１．１９ｇ）及びｔｅｒｔ－ブトキシナトリウム（３．４ｇ）の混合物にトルエン（５０ｍＬ）を加え、

３時間還流した。冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム）で精製し、（Ｒ）－４－（２，４－ジメチルフェニル）－３－メチルピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。この化合物をクロロホルム（８．０ｍＬ）に溶解し、４Ｎ塩化水素／酢酸エチル（８．０ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液をアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を留去し、（Ｒ）－１－（２，４－ジメチルフェニル）－２－メチルピペラジン（１．２ｇ）を得た。

（Ｒ）－１－（２，４－ジメチルフェニル）－２－メチルピペラジン（１．２ｇ）及び４－ブロモ－２－メタンスルホニル安息香酸（１．７ｇ）を用いて調製例６７と同様の反応、処理を行うことにより、（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）［（Ｒ）－４－（２，４－ジメチルフェニル）－３－メチルピペラジン－１－イル］メタノン（２．０ｇ）を得た。

（４－ブロモ－２－メタンスルホニルフェニル）［（Ｒ）－４－（２，４－ジメチルフェニル）－３－メチルピペラジン－１－イル］メタノン（８１４ｍｇ）及びオキサゾリジン－２－オン（１６８ｍｇ）を用いて実施例１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（３２７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1400] 実施例３６８：

調製例１４に記載の３－｛４－［４－（２－クロロ－５－フルオロ－４－メチルフェニル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－メタンスルホニルフェニル｝オキサゾリジン－２－オン。

[1401] 実施例３６９：

調製例２４に記載の（Ｒ）－安息香酸　３－｛４－［４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン－１－カルボニル］－３－メタンスルホニルフェニル｝－２－オキソオキサゾリジン－４－イルメチルエステル。

[1402] 実施例３７０：

調製例２７に記載の（Ｒ）－３－｛４－［４－（４－クロロベンゾイル）ピ

ペリジンー１ーカルボニル]フェニル} ー４ーイソプロピルオキサゾリジンー２ーオン。

[1403] 実施例３７１：

調製例３１に記載の３ー {４ー[４ー（４ークロロベンゾイル）ピペリジンー１ーカルボニル]ー３ーメタンスルホニルフェニル} オキサゾリジンー２ーオン。

[1404] 実施例３７２：

調製例３２に記載の３ー {５ー[４ー（４ークロロベンゾイル）ピペリジンー１ーカルボニル]ピリジンー２ーイル} オキサゾリジンー２ーオン。

[1405] 実施例３７３：

調製例３３に記載の(R)ー３ー {５ー[４ー（４ークロロベンゾイル）ピペリジンー１ーカルボニル]ピリジンー２ーイル} ー４ーメチルオキサゾリジンー２ーオン。

[1406] 実施例３７４：

調製例３４に記載の(R)ー３ー {５ー[４ー（４ークロロベンゾイル）ピペリジンー１ーカルボニル]ピリジンー２ーイル} ー４ーエチルオキサゾリジンー２ーオン。

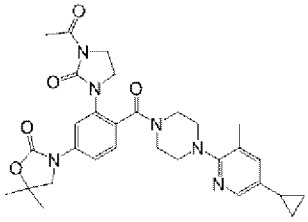
[1407] 実施例３７５：

調製例３６に記載の（R）ー３ー {６ー[４ー（４ークロロベンゾイル）ピペリジンー１ーカルボニル]ピリジンー３ーイル} ー４ーメチルオキサゾリジンー２ーオン。

[1408] 実施例３７６：３ー {３ー（３ーアセチルー２ーオキソイミダゾリジンー１ーイル）ー４ー [４ー（５ーシクロプロピルー３ーメチルピリジンー２ーイル）ピペラジンー１ーカルボニル] フェニル} ー５，５ージメチルオキサゾリジンー２ーオンの合成

[1409]

[化369]

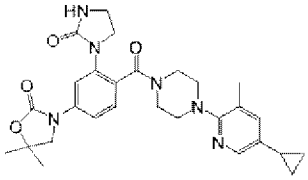


[1410] 調製例１９６に記載の１－アセチル－３－｛５－クロロ－２－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝イミダゾリジン－２－オン（３３６ｍｇ）及び調製例４３に記載の５，５－ジメチルオキサゾリン－２－オン（８０．３ｍｇ）を用いて実施例２０１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（９１．３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５６１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1411] 実施例３７７：３－｛４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（２－オキソイミダゾリジン－１－イル）フェニル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1412] [化370]



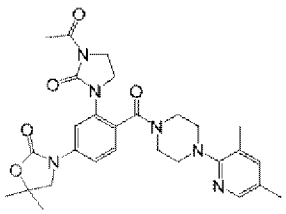
[1413] 実施例３７６に記載の３－｛３－（３－アセチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－４－［４－（５－シクロプロピル－３－メチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンを合成する際に同時に脱アセチル化が起こった生成物をカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：メタノール）で精製することにより、標記化合物（２２．７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1414] 実施例３７８：３－｛３－（３－アセチル－２－オキソイミダゾリジン－

１－イル）－４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1415] [化371]

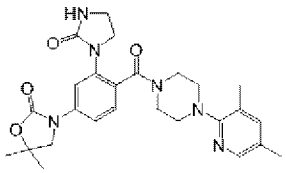


[1416] 調製例１２６に記載の１－アセチル－３－｛５－クロロ－２－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝イミダゾリジン－２－オン（６５３ｍｇ）及び調製例４３に記載の５，５－ジメチルオキサゾリン－２－オン（１６５ｍｇ）を用いて実施例２０１と同様の反応、処理を行うことにより、標記化合物（８６．５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1417] 実施例３７９：３－｛４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］－３－（２－オキソイミダゾリジン－１－イル）フェニル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンの合成

[1418] [化372]



[1419] 実施例３７８に記載の３－｛３－（３－アセチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－４－［４－（３，５－ジメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル］フェニル｝－５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オンを合成する際に同時に脱アセチル化が起こった生成物をカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：メタノール）で精製することにより、標記化合物（３８．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

[1420] 試験例１　ヒトＴＮＦα刺激ＴＨＰ－１細胞のｐｒｏＭＭＰ－９産生に対する作用

ＴＨＰ－１細胞（ヒト単球性白血病細胞株）は、培養液（１０％ ウシ胎児血清／ＲＰＭＩ１６４０培地）で１×１０^{7} 個/mLに調製し、９６ウェルマルチプレートに分注した。これを３７℃／５％　CO_2の条件下に平衡化させた後、ヒトＴＮＦα（終濃度１０　ｎｇ／ｍＬ）及び試験化合物を溶解した培養液を添加した。３７℃／５％　CO_2の条件下で２４時間インキュベート後、培養液を遠心分離して培養上清を回収し、以下の測定を行った。

[1421] 培養上清中のｐｒｏＭＭＰ－９の定量

回収した培養上清中のｐｒｏＭＭＰ－９濃度は市販の測定試薬（ＧＥヘルスケア社製　ＭＭＰ－９，Ｈｕｍａｎ，Ｂｉｏｔｒａｋ　ＥＬＩＳＡ　Ｓｙｓｔｅｍ）を用いて定量した。

[1422] ｐｒｏＭＭＰ－９抑制率の算出

試験化合物のｐｒｏＭＭＰ－９抑制率は、試験化合物未添加（溶媒のみ添加）時においてヒトＴＮＦα刺激により誘導される培養上清中のｐｒｏＭＭＰ－９濃度をＭａｘ、試験化合物未添加（溶媒のみ添加）かつヒトＴＮＦα未刺激時における培養上清中のｐｒｏＭＭＰ－９濃度をＭｉｎ、試験化合物添加時においてヒトＴＮＦα刺激により誘導される培養上清中のｐｒｏＭＭＰ－９濃度をＴｅｓｔとして以下の式により算出した。

％抑制＝１００－（（Ｔｅｓｔ－Ｍｉｎ）／（Ｍａｘ－Ｍｉｎ）×１００）。

[1423] さらに、ヒトＴＮＦα刺激ＴＨＰ－１細胞のｐｒｏＭＭＰ－９産生を５０％抑制する試験化合物の濃度（IC_{50}値）は、試験化合物の濃度１０，１００及び１，０００ｎｍｏｌ／Ｌでのｐｒｏ ＭＭＰ－９抑制率を用いて３点から算出した。

[1424] 試験例２　ＴＨＰ－１細胞の恒常的ｐｒｏＭＭＰ－２産生に対する作用

ＴＨＰ－１細胞（ヒト単球性白血病細胞株）は、培養液（１０％ ウシ胎児

血清／ＲＰＭＩ１６４０培地）で１×１０^{7} 個/mLに調製し、９６ウェルマルチプレートに分注した。これを３７℃／５％　CO_2の条件下に平衡化させた後、試験化合物を溶解した培養液を添加した。３７℃／５％　CO_2の条件下で２４時間インキュベート後、培養液を遠心分離して培養上清を回収し、以下の測定を行った。

[1425]　培養上清中のｐｒｏＭＭＰ－２の定量

回収した培養上清中のｐｒｏＭＭＰ－２濃度は市販の測定試薬（ＧＥヘルスケア社製　ＭＭＰ－２,Ｈｕｍａｎ，Ｂｉｏｔｒａｋ　ＥＬＩＳＡ　Ｓｙｓｔｅｍ）を用いて定量した。

[1426]　ｐｒｏＭＭＰ－２抑制率の算出

試験化合物のｐｒｏＭＭＰ－２抑制率は、試験化合物未添加（溶媒のみ添加）時における培養上清中のｐｒｏＭＭＰ－２濃度をＣｏｎｔ、試験化合物添加時における培養上清中のｐｒｏＭＭＰ－２濃度をＴｅｓｔとして以下の式により算出した。

%抑制＝１００－（（Ｔｅｓｔ／Ｃｏｎｔ）×１００）。

[1427]　本発明の実施例化合物の試験例１及び２の結果を以下に示す。

[1428] [表1]

実施例化合物	試験例１ proMMP-9産生抑制 (IC_{50}, nM)	試験例２ proMMP-2産生抑制 (%抑制、10μM)
1	４４	１７．４
6	５９	１２．６
8	４８	１１．６
１１	４０	１２．４
１９	１１	２２．５

[1429]　試験例３　ラット　アジュバント誘発関節炎モデルの後肢浮腫に対する抑制作用

麻酔したラット（LEW系、雄性、6週齢）の尾根部皮下にM. Butyricum（5 mg/mL）を0.1 mL/body の用量で感作した。15日目に後肢容積（ラット後肢足

浮腫容積測定装置　Plethysmometer　製造元:ユニコム（Yachiyo. Chiba, Japan）規格：TK-101　Series No.：101GH1）を測定し、各試験群が均等な後肢容積となるように割り付けた。被験化合物は15日目の割り付け直後から20日目まで1日1回、3及び30mg/kgの用量で経口投与し、21日目に再度後肢容積を測定した。なお、後肢浮腫量は15日目の後肢容積から21日目の後肢容積の変化量とした。

本発明の実施例化合物の試験例３の結果を以下に示す。

[1430] [表2]

試験群	投与用量	後肢浮腫量
無処置正常群		0.02±0.05
病態群		0.69±0.10
実施例化合物８	3 mg/kg	0.27±0.17
実施例化合物８	30 mg/kg	0.20±0.18

[1431] 試験例４　ラット　モノヨード酢酸誘発変形性関節症モデルの関節軟骨傷害に対する抑制作用

麻酔したラット（LEW系、雄性、7週齢）の右後肢膝関節腔内にモノヨード酢酸溶液（0.3 mg/25μL）を注入した。被験化合物は、モノヨード酢酸注入直後から6日目まで1日1回10mg/kgの用量で経口投与した。7日目に安楽死させたラットから右後肢膝関節を採取し、10% 中性ホルマリン液で固定した。作製した膝関節の病理標本をヘマトキシン・エオジン染色及びサフラニン・オー染色し、顕微鏡観察下において関節軟骨傷害の状態をスコア化した。関節軟骨傷害スコアはKobayashi らの方法（Kobayashi K et al. J. Vet. Med. Sci. 65, 1195 1199 2003）に従って、大腿骨内側顆もしくは脛骨内側顆の各病理所見の変化（関節面の粗造、糜爛／潰瘍／線維状変性、軟骨細胞の 配列不整／消失／肥大化、サフラニン染色の減弱）を軽度、中等度、重度に分け、それぞれ1、2、3 にスコア化して合計した。さらに、大腿骨内側顆と脛骨内側顆のスコアの平均値を求め、関節軟骨傷害スコアとした。

本発明の実施例化合物の試験例４の結果を以下に示す。

[1432]

[表3]

投与化合物	投与用量	病態群（溶媒投与）の関節軟骨傷害スコア	化合物投与群の関節軟骨傷害スコア
実施例化合物８	3 mg/kg	6.0±0.8	4.4±0.5
実施例化合物４２	10 mg/kg	6.2±0.2	3.8±0.7
実施例化合物８１	10 mg/kg	6.8±0.6	4.4±0.4
実施例化合物１０９	3 mg/kg	6.3±0.5	4.1±0.4

[1433] 試験例５　ラット　ジニトロベンゼン誘発大腸炎モデルの大腸重量増加に対する抑制作用

麻酔したラット（Wistar系、雄性、6週齢）の大腸内にジニトロベンゼン溶液（30mg/0.1 mL）を注入した。被験化合物は、ジニトロベンゼン注入の前日より7日目まで1日1回30mg/kgの用量で経口投与した。8日目に安楽死させたラットから大腸を摘出し、その湿重量を測定した。大腸重量は、8日目のラット体重100gあたりの重量に補正して示した。

本発明の実施例化合物の試験例５の結果を以下に示す。

[1434] [表4]

試験群	投与用量	大腸重量（g/100g体重）
無処置正常群		0.215±0.011
病態群		0.633±0.041
実施例化合物８	30 mg/kg	0.457±0.031

[1435] ＭＭＰ－９は、刺激を受けた細胞から前駆体のｐｒｏＭＭＰ－９として産生され、細胞外で活性化を受けてＭＭＰ－９としての生理活性を発現する。即ち、細胞から産生されるｐｒｏＭＭＰ－９の抑制を評価することは、ＭＭＰ－９産生抑制を評価していることを示している。ＭＭＰ－２についても同様であり、細胞から産生されるｐｒｏＭＭＰ－２の抑制を評価することは、ＭＭＰ－２産生抑制を評価していることを示している。

[1436] 表１から明らかなように、本発明化合物は選択的なＭＭＰ－９産生抑制作用を有しており、ＭＭＰ－２産生抑制に起因する副作用の発現が抑えられた安全性の高い自己免疫疾患、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）又は変形性関節症の予防薬又は治療薬として有用である。

産業上の利用可能性

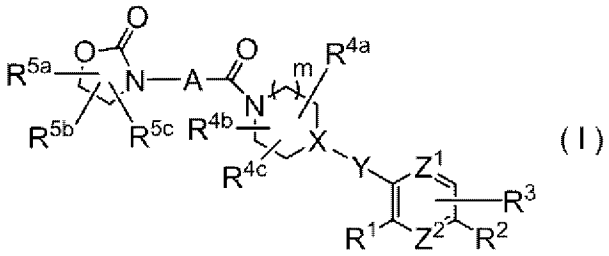
[1437] 本発明によればＭＭＰ－９に選択的な産生抑制作用を有する化合物、これを有効成分として含む医薬を提供することができる。

本出願は、日本で出願された特願２００８－２７６１４７を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。

請求の範囲

[請求項1] 下記式（Ｉ）

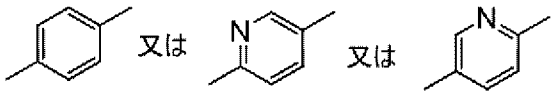
[化1]



(Ｉ)

〔式中、Ａは以下の式で示される基

[化2]



（式中、ベンゼン及びピリジンは置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリール、置換基を有してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子を１～６個含有し、環の構成原子数が５～１０であるヘテロアリール、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシル、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシルオキシ、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、メルカプト、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニル、アミノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルアミノ、置換基を有してもよい総炭素数２～１２のジアルキルアミノ、置換基を有してもよい環状アミノ、総炭素数２～７のアシルアミノ、総炭素数２～７のアルキルアミノカルボニル、総炭素数４～７のシクロアルキルアミノカルボニル、環状アミノカルボニル、炭素数１～６のアルキルスルホニルアミノ、炭

素数３～６のシクロアルキルスルホニルアミノ、炭素数１～６のアルキルアミノスルホニル、炭素数３～６のシクロアルキルアミノスルホニル、及び環状アミノスルホニルから選択される１個又は同一の若しくは異なった２～３個の置換基を有してもよく、右の結合手がカルボニルに、左の結合手が窒素原子に結合している。）を示し、

R^1、R^2はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリール、置換基を有してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子を１～６個含有し、環の構成原子数が５～１０であるヘテロアリール、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシル、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシルオキシ、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、メルカプト、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニル、アミノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルアミノ、置換基を有してもよい総炭素数２～１２のジアルキルアミノ、置換基を有してもよい環状アミノ、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアルコキシカルボニル、カルバモイル、総炭素数２～７のアシルアミノ、総炭素数２～７のアルキルアミノカルボニル、総炭素数４～７のシクロアルキルアミノカルボニル、環状アミノカルボニル、炭素数１～６のアルキルスルホニルアミノ、炭素数３～６のシクロアルキルスルホニルアミノ、炭素数１～６のアルキルアミノスルホニル、炭素数３～６のシクロアルキルアミノスルホニル又は環状アミノスルホニルを示すが、R^1、R^2が同時に水素原子を示すことはない、

R^3は、水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル

、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリール、置換基を有してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子を１～６個含有し、環の構成原子数が５～１０であるヘテロアリール、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシル、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシルオキシ、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、メルカプト、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニル、アミノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルアミノ、置換基を有してもよい総炭素数２～１２のジアルキルアミノ、置換基を有してもよい環状アミノ、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアルコキシカルボニル、カルボキシ、カルバモイル、総炭素数２～７のアシルアミノ、総炭素数２～７のアルキルアミノカルボニル、総炭素数４～７のシクロアルキルアミノカルボニル、環状アミノカルボニル、炭素数１～６のアルキルスルホニルアミノ、炭素数３～６のシクロアルキルスルホニルアミノ、炭素数１～６のアルキルアミノスルホニル、炭素数３～６のシクロアルキルアミノスルホニル又は環状アミノスルホニルを示し、

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}はそれぞれ独立に、水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、オキソ又は置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシを示し、

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}はそれぞれ同一又は異なって水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリール、置換基を有してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子を１～６個含有し、環の構成原子数が５～１０であるヘテロアリール、

置換基を有してもよい総炭素数２～７のアルコキシカルボニル又はオキソを示し、

Ｘは炭素原子（R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}のいずれかがこの炭素原子に結合していても良いが、この炭素原子がオキソで置換されることはない）又は窒素原子（Ｙが単結合の場合、窒素原子は酸化されてＮ－オキシドであっても良い）を示し、

Ｙは単結合、カルボニル又は酸素原子を示し、

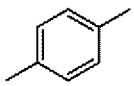
Z^1、Z^2はそれぞれ独立に炭素原子（置換基R^3はこの炭素原子に結合していても良い）又は窒素原子を示し、

ｍは１又は２を示す。〕

で示されるアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

[請求項2] Ａが以下の式で示される基

[化3]

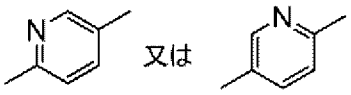


（式中、ベンゼンは置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリール、置換基を有してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子を１～６個含有し、環の構成原子数が５～１０であるヘテロアリール、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシル、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシルオキシ、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、メルカプト、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニル、アミノ、置換基を有してもよい炭素

数１～６のアルキルアミノ、置換基を有してもよい総炭素数２～１２のジアルキルアミノ、置換基を有してもよい環状アミノ、総炭素数２～７のアシルアミノ、総炭素数２～７のアルキルアミノカルボニル、総炭素数４～７のシクロアルキルアミノカルボニル、環状アミノカルボニル、炭素数１～６のアルキルスルホニルアミノ、炭素数３～６のシクロアルキルスルホニルアミノ、炭素数１～６のアルキルアミノスルホニル、炭素数３～６のシクロアルキルアミノスルホニル、及び環状アミノスルホニルから選択される１個又は同一の若しくは異なった２～３個の置換基を有してもよく、右の結合手がカルボニルに、左の結合手が窒素原子に結合している。）である請求項１に記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

[請求項3] Ａが以下の式で示される基

[化4]



（式中、ピリジンは置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリール、置換基を有してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子を１～６個含有し、環の構成原子数が５～１０であるヘテロアリール、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシル、置換基を有してもよい総炭素数２～７のアシルオキシ、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、メルカプト、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニル、アミノ、置換基を有してもよい炭素

数１～６のアルキルアミノ、置換基を有してもよい総炭素数２～１２のジアルキルアミノ、置換基を有してもよい環状アミノ、総炭素数２～７のアシルアミノ、総炭素数２～７のアルキルアミノカルボニル、総炭素数４～７のシクロアルキルアミノカルボニル、環状アミノカルボニル、炭素数１～６のアルキルスルホニルアミノ、炭素数３～６のシクロアルキルスルホニルアミノ、炭素数１～６のアルキルアミノスルホニル、炭素数３～６のシクロアルキルアミノスルホニル、及び環状アミノスルホニルから選択される１個又は同一の若しくは異なった２～３個の置換基を有してもよく、右の結合手がカルボニルに、左の結合手が窒素原子に結合している。）である請求項１に記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

[請求項4] Ａで示されるベンゼン及びピリジンが置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニル、アミノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルアミノ、置換基を有してもよい総炭素数２～１２のジアルキルアミノ、置換基を有してもよい環状アミノ、総炭素数２～７のアシルアミノ、炭素数１～６のアルキルスルホニルアミノ及び炭素数３～６のシクロアルキルスルホニルアミノから選択される１個若しくは同一の若しくは異なった２～３個の置換基を有してもよいベンゼン及びピリジンである請求項１～３のいずれかに記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

[請求項5] Ｘが炭素原子（Ｒ^{4a}、Ｒ^{4b}、Ｒ^{4c}のいずれかがこの炭素原子に結合していても良いが、この炭素原子がオキソで置換されることはない）である請求項１～４のいずれかに記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

[請求項6] Ｒ^{1}、Ｒ^{2}がそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル又は置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニルであり、但しＲ^{1}、Ｒ^{2}が同時に水素原子ではなく、

Ｒ^{3}が、水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル又は置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニルであり、

Ｒ^{4a}、Ｒ^{4b}、Ｒ^{4c}がそれぞれ独立に、水素原子又は置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルであり、

Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{5c}がそれぞれ同一又は異なって水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル又は置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリールであり、

Ｘが炭素原子（Ｒ^{4a}、Ｒ^{4b}、Ｒ^{4c}のいずれかがこの炭素原子に結合していても良いが、この炭素原子がオキソで置換されることはない

）であり、

Ｙがカルボニル又は酸素原子であり、

Ｚ[1]、Ｚ[2]がそれぞれ炭素原子（置換基Ｒ[3]はこの炭素原子に結合していても良い）であり、

ｍが１である、

請求項１～４のいずれかに記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

[請求項7] Ｘが窒素原子（窒素原子は酸化されてＮ－オキシドであっても良い）である請求項１～４のいずれかに記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

[請求項8] Ｒ[1]、Ｒ[2]がそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル又は置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニルであり、但しＲ[1]、Ｒ[2]が同時に水素原子ではなく、

Ｒ[3]が、水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルケニル、置換基を有してもよい炭素数２～６のアルキニル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルフィニル又は置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルスルホニルであり、

Ｒ[4a]、Ｒ[4b]、Ｒ[4c]がそれぞれ独立に、水素原子、置換基を有して

もよい炭素数１～６のアルキル又はオキソであり、

Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{5c}がそれぞれ同一又は異なって水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル又は置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリールであり、

Ｘが窒素原子（窒素原子は酸化されてＮ－オキシドであっても良い）であり、

Ｙが単結合であり、

Ｚ^{1}、Ｚ^{2}がそれぞれ独立に炭素原子（置換基Ｒ^{3}はこの炭素原子に結合していても良い）又は窒素原子であり、

ｍが１又は２である、

請求項１～４のいずれかに記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

[請求項9] Ｒ^{1}、Ｒ^{2}がそれぞれ同一または異なって、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子又はシアノであり、

Ｒ^{3}が、水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル、置換基を有してもよい炭素数３～６のシクロアルキル、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子又はシアノであり、

Ｒ^{4a}、Ｒ^{4b}、Ｒ^{4c}がそれぞれ独立に、水素原子又は置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキルであり、

Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{5c}がそれぞれ同一又は異なって水素原子、置換基を有してもよい炭素数１～６のアルキル又は置換基を有してもよい炭素数６～１０のアリールであり、

Ｘが窒素原子（窒素原子は酸化されてＮ－オキシドであっても良い）であり、

Ｙが単結合であり、

Ｚ[1]、Ｚ[2]がそれぞれ独立に炭素原子（置換基Ｒ[3]はこの炭素原子に結合していても良い）又は窒素原子であり、

ｍが１又は２である、

請求項１～４又は８のいずれかに記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

[請求項10] 請求項１～９に記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物と製薬上許容される添加剤とからなる医薬組成物。

[請求項11] 請求項１～９に記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を含有するＭＭＰ－９産生抑制剤。

[請求項12] 請求項１～９に記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を含有する自己免疫疾患又は炎症性腸疾患の予防及び／又は治療薬。

[請求項13] 自己免疫疾患が関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデスである請求項１２に記載の予防及び／又は治療薬。

[請求項14] 炎症性腸疾患がクローン病、潰瘍性大腸炎である請求項１２に記載の予防及び／又は治療薬。

[請求項15] 請求項１～９に記載のアミド誘導体、その薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を含有する変形性関節症の予防及び／又は治療薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/068386

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D263/22, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/551, A61P19/02, A61P25/00, A61P29/00, A61P37/02, C07D263/24, C07D413/04, C07D413/10, C07D413/12, C07D413/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus(STN), REGISTRY(STN), JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/096221 A1 (Morphochem AG. Fuer Kombinatorische Chemie), 11 November 2004 (11.11.2004), example 31 & JP 2006-526577 A & JP 2007-516263 A & US 2007/0155714 A1 & US 2008/0027040 A1 & EP 1620098 A & EP 1709044 A & WO 2005/058888 A2	1-15
A	GORDEEV, M. F., Novel Oxazolidinone-Quinolone Hybrid Antimicrobials, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, 13(23), p. 4213-4216	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 December, 2009 (15.12.09)	22 December, 2009 (22.12.09)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/068386

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/088919 A2 (Schering Corp.), 24 August 2006 (24.08.2006), table 1; compound no.146 & JP 2008-530218 A & US 2007/0021611 A1 & EP 1856097 A	1-15
A	JP 2008-69088 A (Tokyo University of Agriculture and Technology), 27 March 2008 (27.03.2008), entire text; particularly, fig. 3; paragraph [0040] (Family: none)	1-15
A	JP 2003-321368 A (Azwell, Inc.), 11 November 2003 (11.11.2003), entire text; particularly, example 1; table 2 (Family: none)	1-15
A	ITO, A., Nobiletin, A Polymethoxy Flavonoid, Inhibits Tumor-Cell Invasion by Suppressing MMP-9/Gelatinase B Production and Augmenting TIMP-1 Production in vivo and in vitro: Significance of MMP-suppressor for tumor invasion, Japan Matrix Club Taikai, 2001, 48, p. 82-83	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/068386

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D263/22(2006.01)i, *A61K31/454*(2006.01)i, *A61K31/496*(2006.01)i, *A61K31/551*(2006.01)i, *A61P19/02*(2006.01)i, *A61P25/00*(2006.01)i, *A61P29/00*(2006.01)i, *A61P37/02*(2006.01)i, *C07D263/24*(2006.01)i, *C07D413/04*(2006.01)i, *C07D413/10*(2006.01)i, *C07D413/12*(2006.01)i, *C07D413/14*(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００９／０６８３８６

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D263/22, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/551, A61P19/02, A61P25/00, A61P29/00, A61P37/02, C07D263/24, C07D413/04, C07D413/10, C07D413/12, C07D413/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００９年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００９年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００９年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus(STN), REGISTRY(STN), JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WO 2004/096221 A1 (Morphochem Aktiengesellschaft fuer Kombinatorische Chemie) 2004.11.11, EXAMPLE 31 & JP 2006-526577 A & JP 2007-516263 A & US 2007/0155714 A1 & US 2008/0027040 A1 & EP 1620098 A & EP 1709044 A & WO 2005/058888 A2	1-15
A	GORDEEV, M. F., Novel Oxazolidinone-Quinolone Hybrid Antimicrobials, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, 13(23), p. 4213-4216	1-15

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー

「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 １５．１２．２００９	国際調査報告の発送日 ２２．１２．２００９
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　３７５９ 早乙女　智美 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WO 2006/088919 A2 (Schering Corporation) 2006.08.24, TABLE 1, compound No. 146 & JP 2008-530218 A & US 2007/0021611 A1 & EP 1856097 A	1-15
A	JP 2008-69088 A (国立大学法人東京農工大学) 2008.03.27, 全文参照、特に、図３、段落【００４０】（ファミリーなし）	1-15
A	JP 2003-321368 A (株式会社アズウェル) 2003.11.11, 全文参照、特に、実施例１、表２（ファミリーなし）	1-15
A	ITO, A., Nobiletin, A Polymethoxy Flavonoid, Inhibits Tumor-Cell Invasion by Suppressing MMP-9/Gelatinase B Production and Augmenting TIMP-1 Production in vivo and in vitro: Significance of MMP-suppressor for tumor invasion, マトリックス研究会大会, 2001, 48, p. 82-83	1-15

発明の属する分野の分類
C07D263/22(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61K31/551(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P37/02(2006.01)i, C07D263/24(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i,
C07D413/10(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i