

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-100950

(P2017-100950A)

(43) 公開日 平成29年6月8日(2017.6.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/06 (2006.01)	C O 7 D 401/06	4 C O 6 3
C O 7 D 417/14 (2006.01)	C O 7 D 417/14 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C O 7 D 403/14 (2006.01)	C O 7 D 403/14	
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 60 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-77458 (P2014-77458)	(71) 出願人	000002819
(22) 出願日	平成26年4月4日 (2014.4.4)		大正製薬株式会社
			東京都豊島区高田3丁目24番1号
		(72) 発明者	鈴木 亮
			東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(72) 発明者	阿部 正人
			東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(72) 発明者	下野 梨絵
			東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(72) 発明者	野沢 大
			東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オキシ複素環誘導体

(57) 【要約】

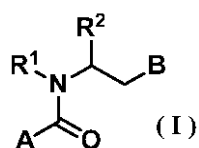
【課題】

オレキシン（OX）受容体拮抗作用に基づいた、睡眠障害、うつ病、不安障害、パニック障害、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、高血圧等の疾患の治療又は予防に有用な新規化合物又はその医薬上許容される塩を提供することである。

【解決手段】

式（I）で示される化合物又はその医薬上許容される塩。

【化1】



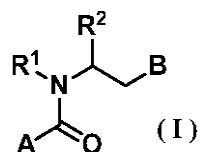
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

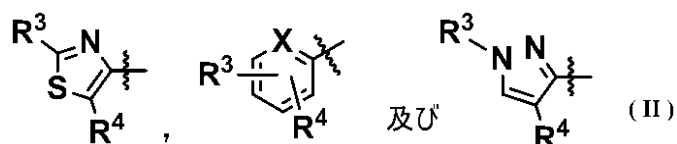
【化 1】



(式中、

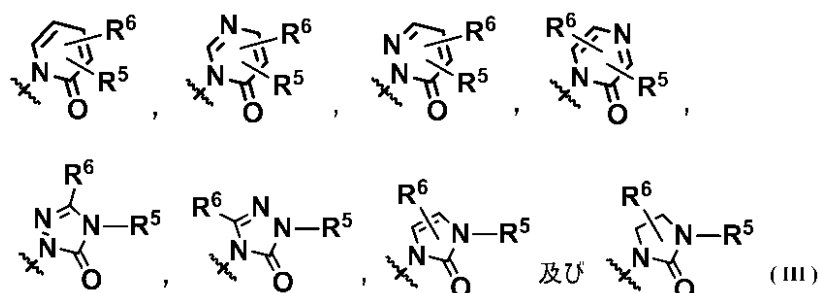
A は、下記式群 (I I) のいずれかを示し、

【化 2】



B は、下記式群 (I I I) のいずれかを示し、

【化 3】



R^1 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は C_{3-6} シクロアルキル基で置換されてもよい)、又は C_{3-6} シクロアルキル基を示し、

R^2 は水素原子、又は C_{1-6} アルキル基を示し、

又は R^1 及び R^2 は、隣接する窒素原子及び炭素原子と一緒になって 5～6 員の含窒素飽和環 (該 5～6 員の含窒素飽和環は 1 個のヒドロキシ基で置換されてもよい。) を形成してもよく、

R^3 は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、又は C_{1-6} アルコキシ基を示し、

R^4 はアリール基、ヘテロアリール基 (該アリール基、及びヘテロアリール基はハロゲン原子、及び C_{1-6} アルキル基からなる群より選ばれる 1～2 個の基で置換されてもよい。)

、 C_{3-6} シクロアルキル基、又は C_{1-6} アルコキシ基を示し、

R^5 はアリール基、ヘテロアリール基 (該アリール基、及びヘテロアリール基はハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選ばれる 1～2 個の基で置換されてもよい。)、ハロゲン原子、又はハロ C_{1-6} アルキル基を示し、

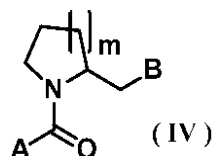
R^6 は水素原子、ハロゲン原子、又は C_{1-6} アルキル基を示し、

X は窒素原子、又は式 CH を示す) で表される化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

上記式 (I) が、式 (I V)

【化 4】



10

20

30

40

50

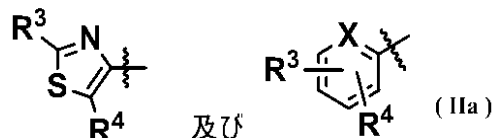
(式中、
mは、1又は2を示し、
その他の記号は請求項1と同義である)で表される請求項1に記載の化合物又はその医薬
上許容される塩。

【請求項3】

上記式(IV)において

Aが、下記式群(IIa)のいずれかを示し、

【化5】



R³がC₁₋₆アルキル基であり、

R⁴がフェニル基、トリアゾリル基、ピリミジニル基(該フェニル基、トリアゾリル基、
及びピリミジニル基はハロゲン原子、及びC₁₋₆アルキル基からなる群より選ばれる1~
2個の基で置換されてもよい。)で表される請求項2に記載の化合物又はその医薬上許容
される塩。

【請求項4】

請求項1に記載される下記化合物群及びその医薬上許容される塩から選ばれるいずれか1
種又は2種以上の混合物。

2- {[(2S)-1- {[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1, 3-チア
ゾール-4-イル]カルボニル}ピロリジン-2-イル]メチル}-4-フェニル-2,
4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、

4-(3-フルオロフェニル)-2- {[(2S)-1- {[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1, 3-チア
ゾール-4-イル]カルボニル}ピロリジン-2-イル]
メチル}-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、

2- {[(2S)-1- {[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1, 3-チア
ゾール-4-イル]カルボニル}ピロリジン-2-イル]メチル}-4-(3-メチルフ
ェニル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、

4-(3-フルオロフェニル)-2- {[(2S)-1- {[5-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-1, 3-チア
ゾール-4-イル]カルボニル}ピロリジン-2-イル]
メチル}-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、

4-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2- {[(2S)-1- {[5-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-1, 3-チア
ゾール-4-イル]カルボニル}ピロリジン-2-
イル]メチル}-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、

4-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2- {[(2S)-1- {[5-(3, 5-ジフ
ルオロフェニル)-2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル]カルボニル}ピロリジ
ン-2-イル]メチル}-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オ
ン、

2- {[(2S)-1- {[5-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1, 3-
チアゾール-4-イル]カルボニル}ピロリジン-2-イル]メチル}-4-(4-フ
ルオロフェニル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、

4-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2- {[(2S)-1- {[5-(2, 5-ジフ
ルオロフェニル)-2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル]カルボニル}ピロリジ
ン-2-イル]メチル}-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オ
ン、

4-(3-フルオロフェニル)-2-({[(2S)-1-[5-メチル-2-(2H-1
, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]メチル)-2
, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、

4-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-({[(2S)-1-[5-メチル-2-(2

10

20

30

40

50

H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンゾイル] ピロリジン-2-イル} メチル)
)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、
 4-(4-フルオロフェニル)-2-{ [(2S)-1-{ [6-メチル-3-(2H-
 1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-
 2-イル] メチル}-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、
 3-(4-フルオロフェニル)-1-{ [(2S)-1-{ [5-(2-フルオロフェニル)-
 2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-イル
] メチル} ピリジン-2(1H)-オン、
 5-フルオロ-3-(4-フルオロフェニル)-1-({(2S)-1-[5-メチル-
 2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンゾイル] ピロリジン-2-イル
 } メチル) ピリジン-2(1H)-オン、
 1-{ [(2S)-1-{ [5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1, 3-チア
 ザール-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-イル] メチル}-3-フェニルイミダ
 ザリジン-2-オン、
 1-{ [(2S)-1-{ [5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1, 3-チア
 ザール-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-イル] メチル}-3-フェニルピラジ
 ン-2(1H)-オン、
 2-({(2S)-1-[5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イ
 ル) ベンゾイル] ピロリジン-2-イル} メチル)-4-フェニルピリダジン-3(2H
)-オン、
 4-{ [(2S)-1-{ [5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1, 3-チア
 ザール-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-イル] メチル}-2-フェニル-2,
 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、
 2-({(2S)-1-[5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イ
 ル) ベンゾイル] ピロリジン-2-イル} メチル)-4-フェニル-2, 4-ジヒドロ-
 3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、
 3-{ [(2S)-1-{ [5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1, 3-チア
 ザール-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-イル] メチル}-5-フェニルピリミ
 ジン-4(3H)-オン、
 4-(4-フルオロフェニル)-2-{ [(2S)-1-{ [5-(2-フルオロフェニル)-
 2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-イル
] メチル}-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、
 4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-{ [(2S)-1-{ [5-(2-フルオロ
 フェニル)-2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2
 -イル] メチル}-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、
 2-{ [(2S)-1-{ [5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1, 3-チア
 ザール-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-イル] メチル}-4-(3-メトキシ
 フェニル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、
 2-(4-フルオロフェニル)-4-({(2S)-1-[5-メチル-2-(2H-1
 , 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンゾイル] ピロリジン-2-イル} メチル)-2
 , 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、
 4-(3-フルオロフェニル)-2-{ [(2S)-1-{ [5-(2-フルオロフェニル)-
 2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] カルボニル} ピペリジン-2-イル
] メチル}-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、
 2-({(2S)-1-[5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イ
 ル) ベンゾイル] ピペリジン-2-イル} メチル)-4-フェニル-2, 4-ジヒドロ-
 3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、
 4-(3-フルオロフェニル)-2-({(2S)-1-[5-メチル-2-(2H-1
 , 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンゾイル] ピペリジン-2-イル} メチル)-2
 , 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、

10

20

30

40

50

4- (4-フルオロフェニル) - 2- ({ (2S) - 1- [5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンゾイル] ピペリジン-2-イル} メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、
 4- (5-フルオロピリジン-2-イル) - 2- ({ (2S) - 1- [5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンゾイル] ピペリジン-2-イル} メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、
 3- (4-フルオロフェニル) - 1- ({ (2S) - 1- [5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンゾイル] ピロリジン-2-イル} メチル) ピラジン-2 (1H) - オン、
 3- (3-フルオロフェニル) - 1- { [(2S) - 1- { [5- (2-フルオロフェニル) - 2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-イル] メチル} ピリジン-2 (1H) - オン、
 1- { [(2S) - 1- { [5- (2-フルオロフェニル) - 2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-イル] メチル} - 3- (3-メチルフェニル) ピリジン-2 (1H) - オン、
 1'- { [(2S) - 1- { [5- (2-フルオロフェニル) - 2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-イル] メチル} - 2, 3'-ビピリジン-2' (1'H) - オン、
 1- ({ (2S) - 1- [(2-メチル-5-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) カルボニル] ピロリジン-2-イル} メチル) - 3-フェニルピリジン-2 (1H) - オン、
 1- ({ (2S) - 1- [5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンゾイル] ピロリジン-2-イル} メチル) - 3-フェニルピリジン-2 (1H) - オン、
 1- { [(2S) - 1- { [5- (2-フルオロフェニル) - 2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-イル] メチル} - 3-フェニルピリジン-2 (1H) - オン。

10

20

【請求項5】

請求項1～4いずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

30

【請求項6】

請求項1～4いずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する睡眠障害、うつ病、不安障害、パニック障害、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、又は高血圧の疾患の治療又は予防薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、オレキシン (OX) 受容体拮抗作用を有する化合物及びその医薬上許容される塩、並びにそれらを有効成分として含有する睡眠障害、うつ病、不安障害、パニック障害、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、高血圧等の疾患の治療又は予防薬に関する。

40

【背景技術】

【0002】

オレキシンは、視床下部外側野に特異的に発現するプレプロオレキシンからスプライシングされる神経ペプチドである。これまでに、33個のアミノ酸からなるOX-Aおよび28個のアミノ酸からなるOX-Bが同定されており、これらはいずれも睡眠・覚醒パターンの調節や摂食の調節に深く関与している。

50

【0003】

OX-AおよびOX-Bは、いずれもOX受容体に作用する。OX受容体は、これまでにOX1およびOX2受容体の2つのサブタイプがクローニングされており、いずれも主として脳内に発現する7回膜貫通Gタンパク質共役型受容体であることが知られている。OX1受容体は、Gタンパク質サブクラスのうちGqと特異的に共役しており、一方でOX2受容体はGqおよびGi/oに共役している（非特許文献1及び非特許文献2参照）。OX受容体のサブタイプによって組織分布は異なっており、OX1受容体はノルアドレナリン作動性神経の起始核である青斑核、OX2受容体はヒスタミン神経の起始核である結節乳頭核に高密度に発現している（非特許文献3、非特許文献4及び非特許文献5参照）。セロトニン神経の起始核である縫線核や、ドパミン神経の起始核である腹側被蓋野にはOX1受容体とOX2受容体両方の発現がみられる（非特許文献3参照）。オレキシン神経は脳幹と視床下部のモノアミン神経系に投射し、それらの神経に対して興奮性の影響を与えており、さらにREM睡眠の制御に関わる脳幹のアセチルコリン神経にもOX2受容体の発現がみられ、これらの神経核の活性にも影響を及ぼしている（非特許文献3及び非特許文献4参照）。

10

【0004】

近年、OX1およびOX2受容体と睡眠・覚醒調節との関連が注目されており、OX受容体拮抗作用を有する化合物の有用性が研究されている。OX-Aをラットの脳室内に投与すると、自発運動量の亢進（非特許文献6及び非特許文献7参照）、常同行動の亢進（非特許文献7参照）、覚醒時間の延長（非特許文献6参照）などが認められる。OX-Aの投与によるREM睡眠時間の短縮作用は、OX受容体拮抗物質の前処置により完全に拮抗される（非特許文献8参照）。さらに、経口投与が可能なOX1およびOX2受容体を同程度に拮抗する物質の投与により、運動量の減少、入眠潜時の短縮、non-REM睡眠量およびREM睡眠の増加が報告されている（非特許文献9および非特許文献10参照）。

20

OX受容体拮抗作用化合物として、特許文献1、2には種々のヘテロ芳香環を有する化合物が開示されているが、本願記載のオキソ複素環を有する化合物についての開示はない。また、OX受容体拮抗作用化合物としては、例えば総説として非特許文献11に記載の種々の構造を有する化合物が知られているが、本願記載のオキソ複素環を有する化合物についての開示はない。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】WO2003/002559号公報

【特許文献2】WO2010/044054号公報

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Zhu Y et al., J. Pharmacol. Sci., 92, 259-266, 2003.

【非特許文献2】Zeitzer JM et al., Trends Pharmacol. Sci., 27, 368-374, 2006.

【非特許文献3】Marcus JN et al., J. Comp. Neurol, 435, 6-25, 2001.

40

【非特許文献4】Trivedi JP et al., FEBS Lett, 438, 71-75, 1998.

【非特許文献5】Yamanaka A et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 290, 1237-1245, 2002.

【非特許文献6】Hagan JJ et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 10911-10916, 1999.

【非特許文献7】Nakamura T et al., Brain Res., 873, 181-187, 2000.

【非特許文献8】Smith MI et al., Neurosci. Lett., 341, 256-258, 2003.

【非特許文献9】Brisbare-Roch C et al., Nat. Med., 13, 150-155, 2007.

【非特許文献10】Cox CD et al., J. Med. Chem., 53, 5320-5332, 2010.

【非特許文献11】John G et al., ChemMedChem., 5, 1197-1214, 2010.

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的は、OX受容体拮抗作用を有する新規化合物を見出し、睡眠障害、うつ病、不安障害、パニック障害、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、高血圧等の疾患の治療又は予防薬を提供することにある。さらに詳しくは、優れたOX受容体拮抗作用と共に優れた薬物動態及び安全性を示す新規化合物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

10

【0008】

本発明者らはオレキシン受容体に対し拮抗作用を有する新規な骨格の化合物につき鋭意検討した結果、下記に示す式で表されるある種のオキサゾリジン及びオキサジナン誘導体に優れたOX受容体拮抗作用があることを見出し、本発明を完成した。

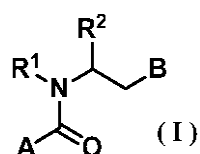
以下、本発明を詳細に説明する。本発明の態様（以下、「本発明化合物」という）は以下に示すものである。

(1) 式(I)

【0009】

【化1】

20



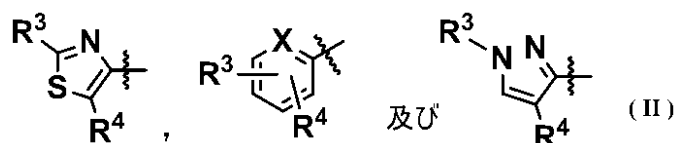
【0010】

(式中Aは下記式群(II)のいずれかを示し、

【0011】

【化2】

30



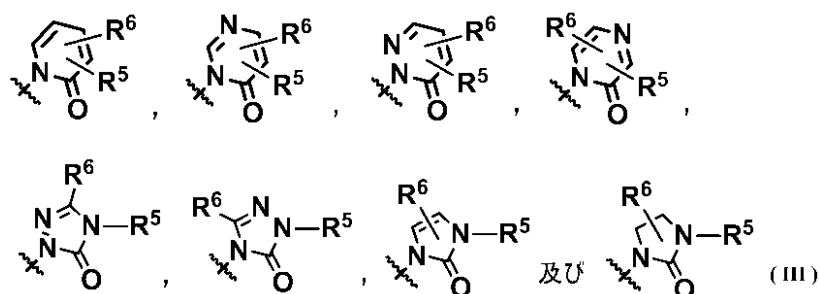
【0012】

Bは下記式群(III)のいずれかを示し、

【0013】

【化3】

40



【0014】

R¹は水素原子、C₁₋₆アルキル基（該C₁₋₆アルキル基はC₃₋₆シクロアルキル基で置換されてもよい）、又はC₃₋₆シクロアルキル基を示し、

R²は水素原子、又はC₁₋₆アルキル基を示し、

又はR¹及びR²は、隣接する窒素原子及び炭素原子と一緒になって5～6員の含窒素飽和環（該5～6員の含窒素飽和環は1個のヒドロキシ基で置換されてもよい。）を形成して

50

もよく、

R^3 は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、又は C_{1-6} アルコキシ基を示し、

R^4 はアリール基、ヘテロアリール基（該アリール基、及びヘテロアリール基はハロゲン原子、及び C_{1-6} アルキル基からなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。

）、 C_{3-6} シクロアルキル基、又は C_{1-6} アルコキシ基を示し、

R^5 はアリール基、ヘテロアリール基（該アリール基、及びヘテロアリール基はハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）、ハロゲン原子、又はハロ C_{1-6} アルキル基を示し、

R^6 は水素原子、ハロゲン原子、又は C_{1-6} アルキル基を示し、

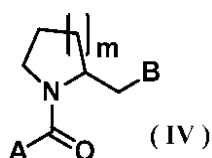
10

Xは窒素原子、又は式CHを示す）で表される化合物又はその医薬上許容される塩。

（2）上記（1）における式（I）が式（IV）

【0015】

【化4】



【0016】

20

（式中、

mは1又は2を示し、

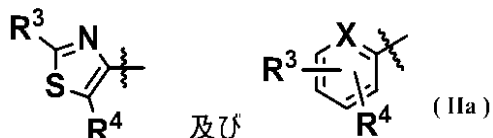
その他の記号は（1）と同義である）で表される（1）に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

（3）上記式（IV）において

Aが下記式群（IIa）のいずれかを示し、

【0017】

【化5】



30

【0018】

R^3 が C_{1-6} アルキル基であり、

R^4 がフェニル基、トリアゾリル基、ピリミジニル基（該フェニル基、トリアゾリル基、及びピリミジニル基はハロゲン原子、及び C_{1-6} アルキル基からなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）で表される（2）に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

（4）上記（1）に記載される下記化合物群及びその医薬上許容される塩から選ばれるいずれか1種又は2種以上の混合物。

40

2- { [(2S)-1- { [5- (2-フルオロフェニル)-2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-イル] メチル} -4-フェニル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、

4- (3-フルオロフェニル)-2- { [(2S)-1- { [5- (2-フルオロフェニル)-2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-イル] メチル} -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、

2- { [(2S)-1- { [5- (2-フルオロフェニル)-2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-イル] メチル} -4- (3-メチルフェニル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、

4- (3-フルオロフェニル)-2- { [(2S)-1- { [5- (3-フルオロフェニル)-2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-イル] メチル} -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、

50

ル) - 2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - イル
] メチル} - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン、
 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - { [(2 S) - 1 - { [5 - (3 - フルオロ
 フェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2
 - イル] メチル} - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン、
 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - { [(2 S) - 1 - { [5 - (3, 5 - ジフ
 ルオロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] カルボニル} ピロリジ
 ン - 2 - イル] メチル} - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オ
 ン、
 2 - { [(2 S) - 1 - { [5 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 10
 - チアゾール - 4 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - イル] メチル} - 4 - (4 - フ
 ルオロフェニル) - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン、
 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - { [(2 S) - 1 - { [5 - (2, 5 - ジフ
 ルオロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] カルボニル} ピロリジ
 ン - 2 - イル] メチル} - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オ
 ン、
 4 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ({ (2 S) - 1 - [5 - メチル - 2 - (2 H - 1
 , 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 2 - イル} メチル) - 2
 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン、
 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ({ (2 S) - 1 - [5 - メチル - 2 - (2 20
 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 2 - イル} メチル
) - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン、
 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - { [(2 S) - 1 - { [6 - メチル - 3 - (2 H -
 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル] カルボニル} ピロリジン -
 2 - イル] メチル} - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - { [(2 S) - 1 - { [5 - (2 - フルオロフェニ
 ル) - 2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - イル
] メチル} ピリジン - 2 (1 H) - オン、
 5 - フルオロ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ({ (2 S) - 1 - [5 - メチル -
 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 2 - イル 30
 } メチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、
 1 - { [(2 S) - 1 - { [5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - チア
 ザール - 4 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - イル] メチル} - 3 - フェニルイミダ
 ザリジン - 2 - オン、
 1 - { [(2 S) - 1 - { [5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - チア
 ザール - 4 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - イル] メチル} - 3 - フェニルピラジ
 ン - 2 (1 H) - オン、
 2 - ({ (2 S) - 1 - [5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イ
 ル) ベンゾイル] ピロリジン - 2 - イル} メチル) - 4 - フェニルピリダジン - 3 (2 H 40
) - オン、
 4 - { [(2 S) - 1 - { [5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - チア
 ザール - 4 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - イル] メチル} - 2 - フェニル - 2,
 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン、
 2 - ({ (2 S) - 1 - [5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イ
 ル) ベンゾイル] ピロリジン - 2 - イル} メチル) - 4 - フェニル - 2, 4 - ジヒドロ -
 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン、
 3 - { [(2 S) - 1 - { [5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - チア
 ザール - 4 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - イル] メチル} - 5 - フェニルピリミ
 ジン - 4 (3 H) - オン、
 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - { [(2 S) - 1 - { [5 - (2 - フルオロフェニ

10

20

30

40

50

- ル) - 2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - イル] メチル} - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン、
 4 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - { [(2 S) - 1 - { [5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - イル] メチル} - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン、
 2 - { [(2 S) - 1 - { [5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - イル] メチル} - 4 - (3 - メトキシフェニル) - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン、
 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ({(2 S) - 1 - [5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 2 - イル} メチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン、
 4 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - { [(2 S) - 1 - { [5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 2 - イル] メチル} - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン、
 2 - ({(2 S) - 1 - [5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンゾイル] ピペリジン - 2 - イル} メチル) - 4 - フェニル - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン、
 4 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ({(2 S) - 1 - [5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンゾイル] ピペリジン - 2 - イル} メチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン、
 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ({(2 S) - 1 - [5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンゾイル] ピペリジン - 2 - イル} メチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン、
 4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - ({(2 S) - 1 - [5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンゾイル] ピペリジン - 2 - イル} メチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ({(2 S) - 1 - [5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 2 - イル} メチル) ピラジン - 2 (1 H) - オン、
 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - { [(2 S) - 1 - { [5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - イル] メチル} ピリジン - 2 (1 H) - オン、
 1 - { [(2 S) - 1 - { [5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - イル] メチル} - 3 - (3 - メチルフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、
 1' - { [(2 S) - 1 - { [5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - イル] メチル} - 2, 3' - ビピリジン - 2' (1' H) - オン、
 1 - ({(2 S) - 1 - [(2 - メチル - 5 - フェニル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) カルボニル] ピロリジン - 2 - イル} メチル) - 3 - フェニルピリジン - 2 (1 H) - オン、
 1 - ({(2 S) - 1 - [5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンゾイル] ピロリジン - 2 - イル} メチル) - 3 - フェニルピリジン - 2 (1 H) - オン、
 1 - { [(2 S) - 1 - { [5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - イル] メチル} - 3 - フェニルピリジン - 2 (1 H) - オン。
 (5) 上記 (1) ~ (4) いずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬。
 (6) 上記 (1) ~ (4) いずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を

有効成分として含有する睡眠障害、うつ病、不安渉外、パニック渉外、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、又は高血圧の疾患の治療又は予防薬。

【発明の効果】

【0019】

本発明のオキソ複素環誘導体はOX受容体に対して親和性を示すと共に生理的リガンドによる受容体への刺激に対して拮抗作用を示すことが明らかになった。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本明細書において用いる用語は、以下の意味である。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子である。

「C₁₋₆アルキル基」とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～6個のアルキル基を意味し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル基等を挙げることができる。

「C₁₋₆アルコキシ基」とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～6個のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、tert-ペンチルオキシ、1-エチルプロポキシ、n-ヘキシルオキシ基等を挙げることができる。

「C₃₋₆シクロアルキル基」とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等を挙げることができる。

「ハロC₁₋₆アルキル基」とは、ハロゲン原子で置換された直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～6個のアルキル基を意味し、ハロゲン原子の好ましい置換数は1～3個であり、例えばフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基等を挙げることができる。

「アリール基」とは、単環又は2環式の芳香族炭化水素基であり、フェニル、ナフチル基等を挙げることができる。

「ヘテロアリール基」とは、1個以上の窒素原子と1～5個の炭素原子からなる6員環のヘテロアリール及び1個以上の窒素原子と1～4個の炭素原子からなる5員環のヘテロアリールを意味し、例えばピリジル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル基等を挙げることができる。

「5～6員の含窒素飽和環」とは、環中に1個以上の窒素原子を含む5～6員の飽和環であり、ピロリジン、ピペリジン等を挙げることができる。

本明細書中における「睡眠障害」とは、入眠時、睡眠持続相又は覚醒時の障害であり、例えば、不眠症等を挙げることができる。また、不眠症の分類としては、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒、熟眠障害等を挙げることができる。

【0021】

本明細書中における「医薬上許容される塩」とは、薬剂的に許容することのできる酸付加塩を意味し、用いられる酸としては、硫酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸等の無機酸との塩、或いは、酢酸、安息香酸、シュウ酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、マロン酸、マンデル酸、グルコン酸、ガラクトール酸、グルコヘプトン酸、グリコール酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸等の有機酸との塩が含まれる。遊離体から当該塩への変換は従来の方法で行うことができる。

【0022】

本発明化合物において、好ましい態様を以下にあげる。

10

20

30

40

50

R^1 、 R^2 は C_{1-6} アルキル基である化合物、又は R^1 及び R^2 が、隣接する窒素原子及び炭素原子と一緒にあって5～6員の含窒素飽和環を形成する化合物が好ましく、 R^1 及び R^2 が、隣接する窒素原子及び炭素原子と一緒にあって5～6員の含窒素飽和環を形成する化合物がより好ましい。

R^3 は C_{1-6} アルキル基である化合物が好ましく、メチル基である化合物がより好ましい。

R^4 はフェニル基、トリアゾリル基、又はピリミジニル基である化合物が好ましく、フェニル基、又はトリアゾリル基である化合物がより好ましい。

R^5 はフェニル基、又はピリジニル基である化合物が好ましく、

R^6 は水素原子である化合物が好ましい。

なお、本発明化合物が水和物又は溶媒和物を形成する場合、それらも本発明の範囲内に含まれる。同様に、本発明化合物の水和物又は溶媒和物の医薬上許容される塩も本発明の範囲内に含まれる。

【0023】

本発明の化合物は、エナンチオマー、ジアステレオマー、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ体等を全て含む。

本発明に係る化合物には、一つ以上の水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、ハロゲン原子が放射性同位元素や安定同位元素と置換された化合物も含まれる。これらの標識化合物は、代謝や薬物動態研究、受容体のリガンド等として生物学的分析等に有用である。

本発明に係る化合物は、経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、皮膚貼付剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤等であり、いずれも慣用の製剤技術（例えば、第15改正日本薬局方に規定する方法等）によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢、体重、及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。

これらの製剤は、本発明の化合物を含有する組成物に薬理学的に許容されるキャリアー、すなわち、賦形剤（例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトール）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム）、その他薬理学的に許容される各種添加剤を配合し、製造することができる。

本発明の化合物は、成人患者に対して1回の投与量として0.001～500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能である。なお、この投与量は治療対象となる疾病の種類、患者の年齢、体重、症状等により適宜増減することができる。

【0024】

本発明の化合物（I）の代表的な製造法を以下のスキームA～Nに示す。以下の方法は、本発明化合物の製造法の例示であり、これに限定されるものではない。なお、以下の製造法の例示において、化合物は反応に支障にならない塩を形成していてもよい。

スキームA

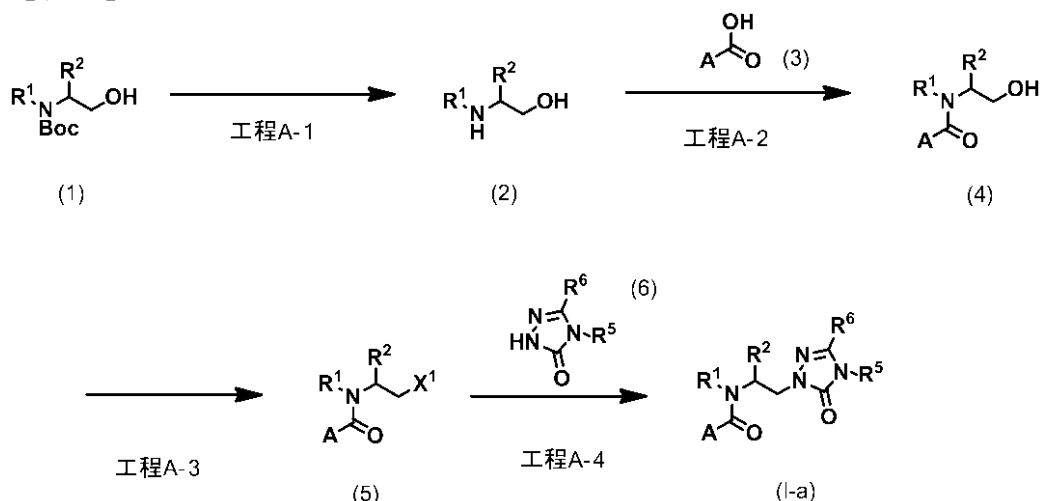
【0025】

10

20

30

【化 6】



【0026】

(式中、 X^1 は、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、その他の記号は前記と同義である。)

式 (I-a) で表される本発明化合物は、スキーム A に示す方法で製造することができる。

工程 A-1：化合物 (2) は化合物 (1) のtert-ブトキシカルボニル基 (Boc 基) の脱保護により得ることができる。工程 A-1 における反応はメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、水またはそれらの混合系溶媒中、塩酸、トリフルオロ酢酸等で処理する条件で実施できる。本反応は $0^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。

工程 A-2：化合物 (4) は化合物 (2) とカルボン酸 (3) の縮合反応により得ることができる。工程 A-2 における反応は一般的なカルボン酸のアミド化の方法により実施できる。例えばカルボン酸 (3) をカルボン酸クロリドやカルボン酸ブロミド等のカルボン酸ハライドに導いた後に化合物 (2) と反応させる方法、カルボン酸 (3) を脱水縮合剤存在下、化合物 (2) と反応させる方法等が挙げられる。これらの反応は全て塩基の存在下又は非存在下、溶媒中で行うことができる。本反応で用いられるハロゲン化剤として、塩化チオニル、塩化オキサリル、オキシ塩化リン又はオキシ臭化リン等を挙げることができる。また、本反応で用いられる脱水縮合剤としては、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、[O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート]、プロパンホスホニックアシッドアンハイドライド、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ライド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホニルアジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられ、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキスクシンイミド等の活性化剤を用いることができる。本反応で用いられる溶媒としては、テトラヒドロフランや1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。本反応で用いられる塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン類、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。本反応は通常 $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。

工程 A-3：化合物 (5) は化合物 (4) のヒドロキシ基を、 X^1 に変換することにより得ることができる。工程 A-3 における反応としては例えばクロロ化、ブロモ化、ヨード

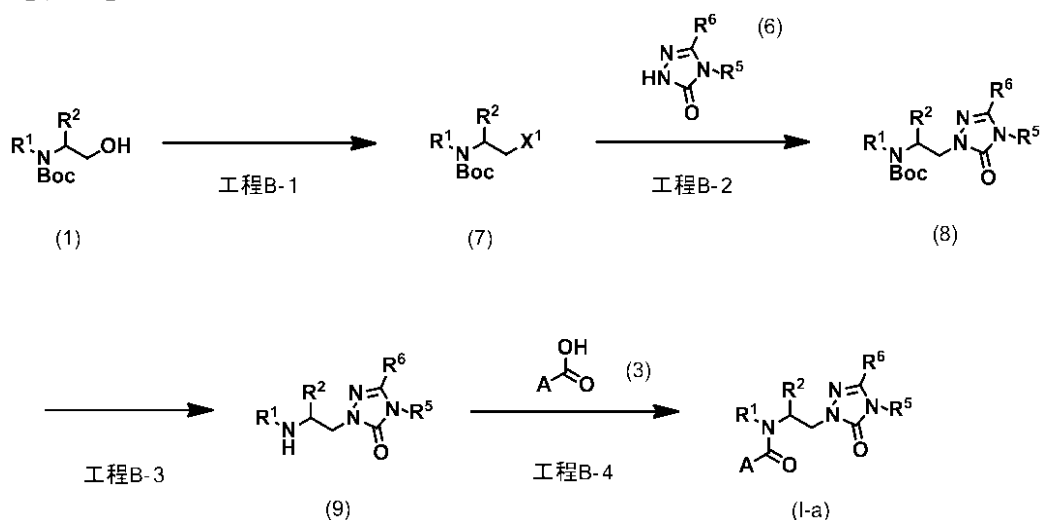
化、メタンスルホニルオキシ化、p-トルエンスルホニルオキシ化等が挙げられる。クロロ化反応の例としては、例えば塩化メタンスルホニル等を用いて脱離基とした後、塩素原子で置換する方法が挙げられる。更に四塩化炭素とトリフェニルホスフィンを用いる方法、塩化チオニルやオキシ塩化リンを用いる方法等が挙げられる。この際、塩化ナトリウム、塩化カリウム等の塩化物を添加しても良い。プロモ化反応の例としては、例えば四臭化炭素とトリフェニルホスフィンを用いる方法が挙げられる。ヨード化反応の例としては、例えばヨウ素、トリフェニルホスフィン及びイミダゾールを用いる方法が挙げられる。メタンスルホニルオキシ化、p-トルエンスルホニルオキシ化は、それぞれ例えば塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル等を用いて行うことができる。これらの反応の際、適当な塩基を添加しても良い。添加する塩基の例としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基類、又は例えば炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。反応溶媒としては、例えばテトラヒドロフランや1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、又はそれらの混合溶媒中、反応は-80℃付近～溶媒の沸点付近の温度条件下にて行うことができる。

工程A-4：本発明化合物(I-a)は化合物(5)と化合物(6)の反応により得ることができる。工程A-4における反応は、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフランや1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジメチルスルホキシド、水、又はそれらの混合溶媒中、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド等の有機塩基存在下、-80℃付近～溶媒の沸点付近の温度条件下にて進行する。

スキームB

【0027】

【化7】



【0028】

(式中、記号は前記と同義である。)

本発明化合物(I-a)は別法としてスキームBに示す方法でも製造することができる。工程B-1：化合物(7)は化合物(1)のヒドロキシ基をX¹に変換することにより得ることができる。工程B-1における反応は工程A-3と同様の反応条件に従って行うことができる。

工程B-2：化合物(8)は化合物(7)と化合物(6)の反応により得ることができる。工程B-2における反応は工程A-4と同様の反応条件に従って行うことができる。

工程B-3：化合物(9)は化合物(8)のBoc基の脱保護により得ることができる。

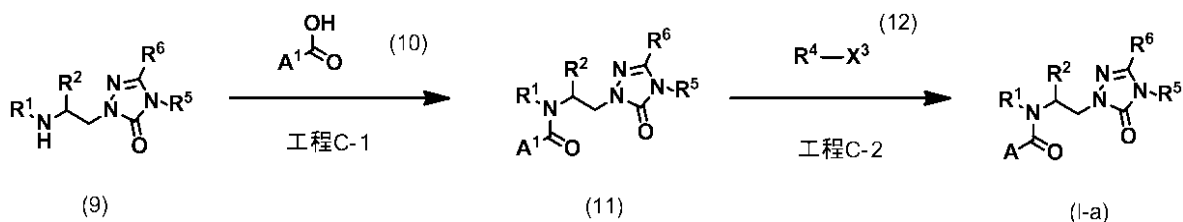
工程 B-3 における反応は工程 A-1 と同様の反応条件に従って行うことができる。

工程 B-4：本発明化合物（I-a）は化合物（3）と化合物（9）の縮合反応により得ることができる。工程 B-4 における反応は工程 A-2 と同様の反応条件に従って行なうことができる。

スキーム C

【0029】

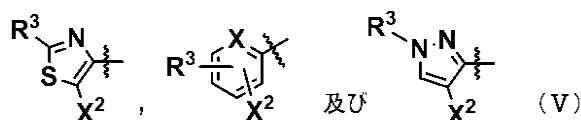
【化8】



10

【0030】

（式中、 A^1 は下記式群（V）のいずれかを示し、



X^2 は、ハロゲン原子又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、 X^3 は、ボロン酸、ボロン酸エステル又はトリアルキルスズを示す。その他の記号は前記と同義である。）

20

本発明化合物（I-a）は別法としてスキーム C に示す方法でも製造することができる。工程 C-1：化合物（11）は化合物（9）とカルボン酸（10）の縮合反応により得ることができる。工程 C-1 における反応は工程 A-2 と同様の反応条件に従って行なうことができる。

工程 C-2：本発明化合物（I-a）は化合物（11）と化合物（12）の Suzuki カップリング反応又は Stille カップリング反応により得ることができる。工程 C-2 における Suzuki カップリング反応は、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、水、又はそれらの混合溶媒中、パラジウム触媒存在下、有機ホウ素化合物である化合物（12）と反応させて得ることができる。Suzuki カップリング反応に関する包括的概観は、例えば Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483 などに見出し得る。また工程 C-2 における Stille カップリング反応は N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はそれらの混合溶媒中、パラジウム触媒存在下、有機スズ化合物である化合物（12）と反応させて得ることができる。Stille カップリング反応に関する包括的概観は、例えば Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 4704 などに見出し得る。

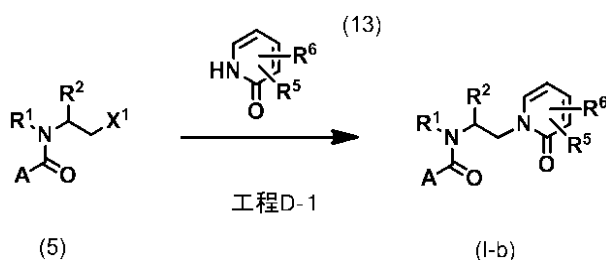
30

40

スキーム D

【0031】

【化9】



50

【0032】

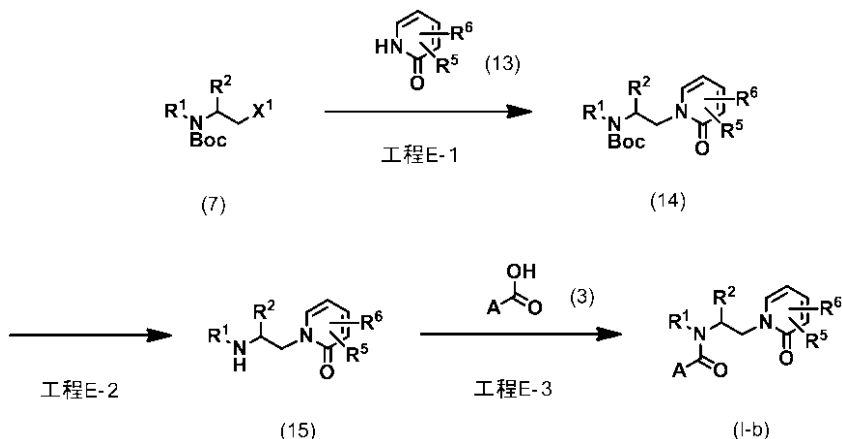
(式中、記号は前記と同義である。)

工程D-1：式(I-b)で表される本発明化合物は、化合物(5)と化合物(13)の反応により得ることができる。工程D-1における反応は工程A-4と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキームE

【0033】

【化10】



(式中、記号は前記と同義である。)

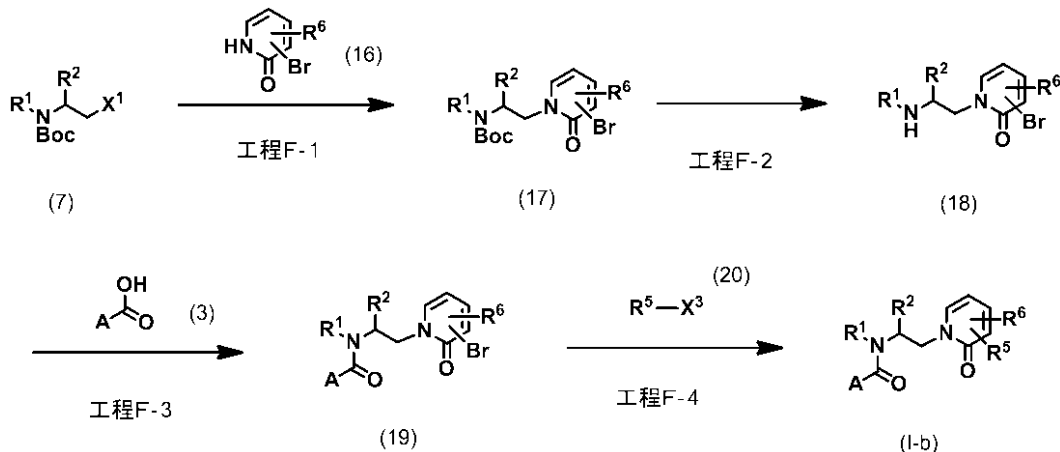
本発明化合物(I-b)は別法としてスキームEに示す方法でも製造することができる。工程E-1：化合物(14)は化合物(7)と化合物(13)の反応により得ることができる。工程E-1における反応は工程A-4と同様の反応条件に従って行うことができる。

工程E-2：化合物(15)は化合物(14)のBoc基の脱保護により得ることができる。工程E-2における反応は工程A-1と同様の反応条件に従って行うことができる。工程E-3：本発明化合物(I-b)は化合物(15)とカルボン酸(3)の縮合反応により得ることができる。工程E-3における反応は工程A-2と同様の反応条件に従って行なうことができる。

スキームF

【0034】

【化11】



【0035】

(式中、記号は前記と同義である。)

本発明化合物(I-b)は別法としてスキームFに示す方法でも製造することができる。工程F-1：化合物(17)は化合物(7)と化合物(16)の反応により得ることができる。工程F-1における反応は工程A-4と同様の反応条件に従って行うことができる

。工程 F-2：化合物（18）は化合物（17）の Boc 基の脱保護により得ることができる。工程 F-2 における反応は工程 A-1 と同様の反応条件に従って行うことができる。工程 F-3：化合物（19）は化合物（18）とカルボン酸（3）の縮合反応により得ることができる。工程 F-3 における反応は工程 A-2 と同様の反応条件に従って行なうことができる。

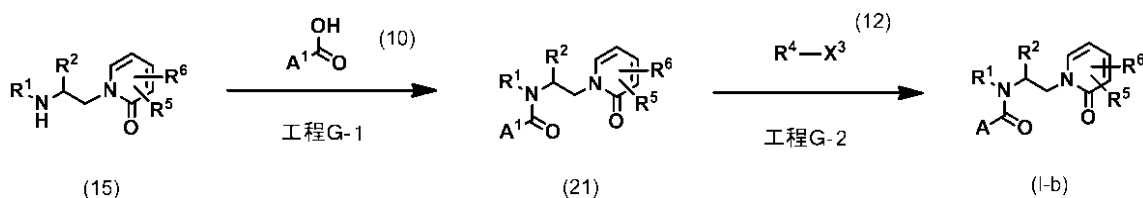
工程 F-4：本発明化合物（I-b）は化合物（19）と化合物（20）の Suzuki カップリング反応又は Stille カップリング反応により得ることができる。工程 F-4 における反応は工程 C-2 と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキーム G

10

【0036】

【化12】



【0037】

（式中、記号は前記と同義である。）

20

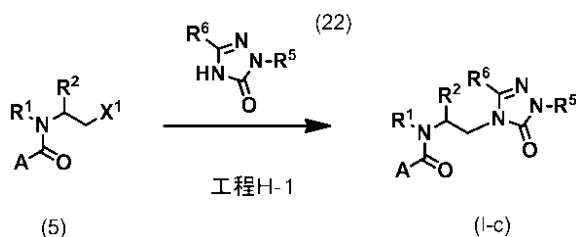
本発明化合物（I-b）は別法としてスキーム G に示す方法でも製造することができる。工程 G-1：化合物（21）は化合物（15）とカルボン酸（10）の縮合反応により得ることができる。工程 G-1 における反応は工程 A-2 と同様の反応条件に従って行なうことができる。

工程 G-2：本発明化合物（I-b）は化合物（21）と化合物（12）の Suzuki カップリング反応又は Stille カップリング反応により得ることができる。工程 G-2 における反応は工程 C-2 と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキーム H

【0038】

【化13】



30

【0039】

（式中、記号は前記と同義である。）

式（I-c）で表される本発明化合物は、スキーム H に示す方法で製造することができる。

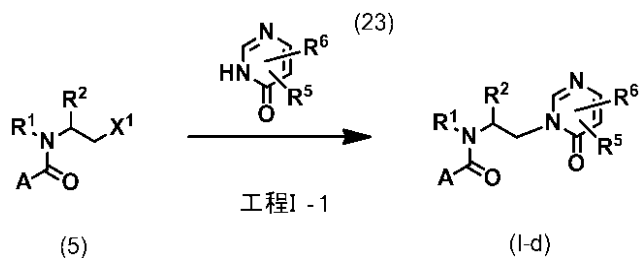
40

工程 H-1：本発明化合物（I-c）は化合物（5）と化合物（22）の反応により得ることができる。工程 H-1 における反応は工程 A-4 と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキーム I

【0040】

【化 1 4】



【0041】

(式中、記号は前記と同義である。)

10

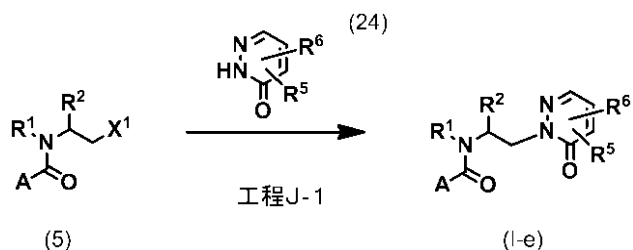
式 (I-d) で表される本発明化合物は、スキーム I に示す方法で製造することができる。

工程 I-1：本発明化合物 (I-d) は化合物 (5) と化合物 (23) の反応により得ることができる。工程 I-1 における反応は工程 A-4 と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキーム J

【0042】

【化 1 5】



20

【0043】

(式中、記号は前記と同義である。)

式 (I-e) で表される本発明化合物は、スキーム J に示す方法で製造することができる。

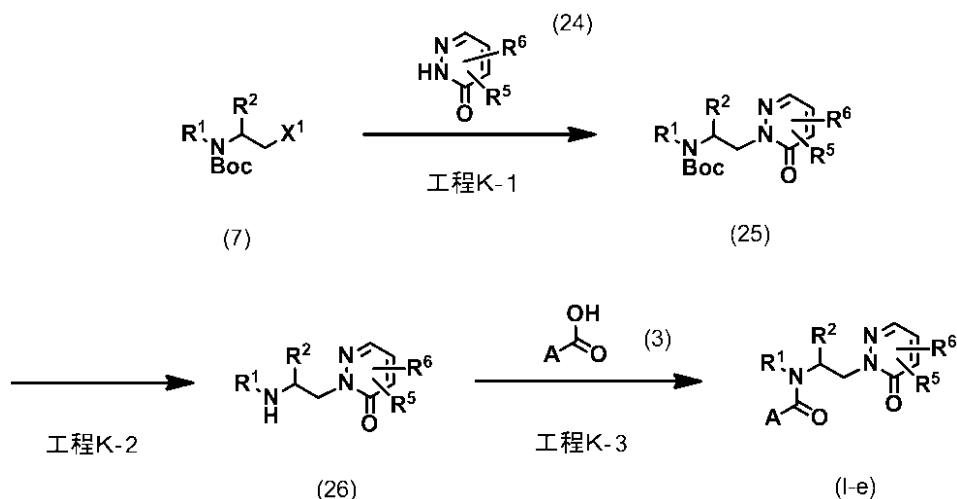
工程 J-1：本発明化合物 (I-e) は化合物 (5) と化合物 (24) の反応により得ることができる。工程 J-1 における反応は工程 A-4 と同様の反応条件に従って行うことができる。

30

スキーム K

【0044】

【化 1 6】



40

【0045】

(式中、記号は前記と同義である。)

50

本発明化合物（I-e）は別法としてスキームKに示す方法でも製造することができる。
 工程K-1：化合物（25）は化合物（7）と化合物（24）の反応により得ることができる。工程K-1における反応は工程A-4と同様の反応条件に従って行うことができる。

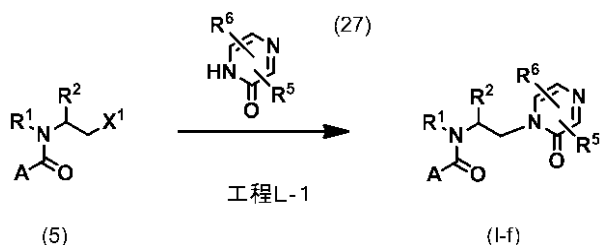
。工程K-2：化合物（26）は化合物（25）のBoc基の脱保護により得ることができる。工程K-2における反応は工程A-1と同様の反応条件に従って行うことができる。
 工程K-3：本発明化合物（I-e）は化合物（26）とカルボン酸（3）の縮合反応により得ることができる。工程K-3における反応は工程A-2と同様の反応条件に従って行なうことができる。

スキームL

10

【0046】

【化17】



【0047】

20

（式中、記号は前記と同義である。）

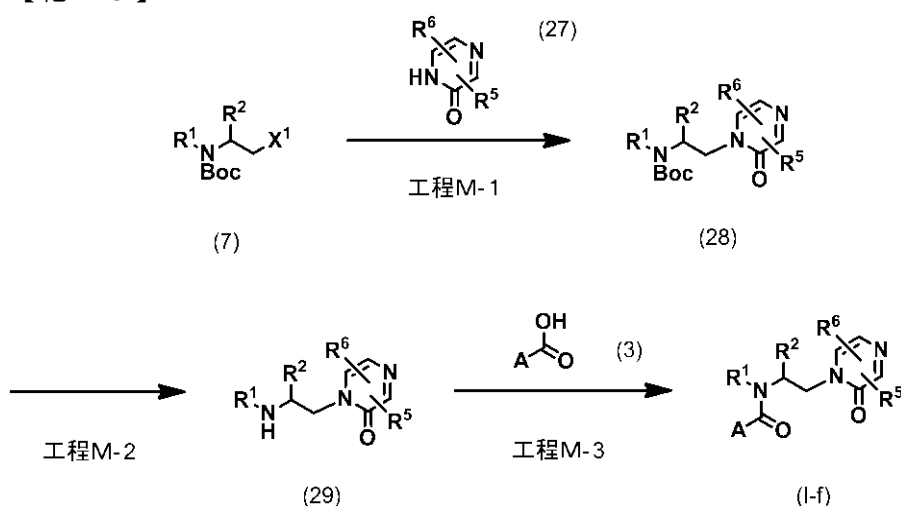
式（I-f）で表される本発明化合物は、スキームLに示す方法で製造することができる。

。工程L-1：本発明化合物（I-f）は化合物（5）と化合物（27）の反応により得ることができる。工程L-1における反応は工程A-4と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキームM

【0048】

【化18】



30

40

【0049】

（式中、記号は前記と同義である。）

本発明化合物（I-f）は別法としてスキームMに示す方法でも製造することができる。
 工程M-1：化合物（28）は化合物（7）と化合物（27）の反応により得ることができる。工程M-1における反応は工程A-4と同様の反応条件に従って行うことができる。

。工程M-2：化合物（29）は化合物（28）のBoc基の脱保護により得ることができる。工程M-2における反応は工程A-1と同様の反応条件に従って行うことができる。

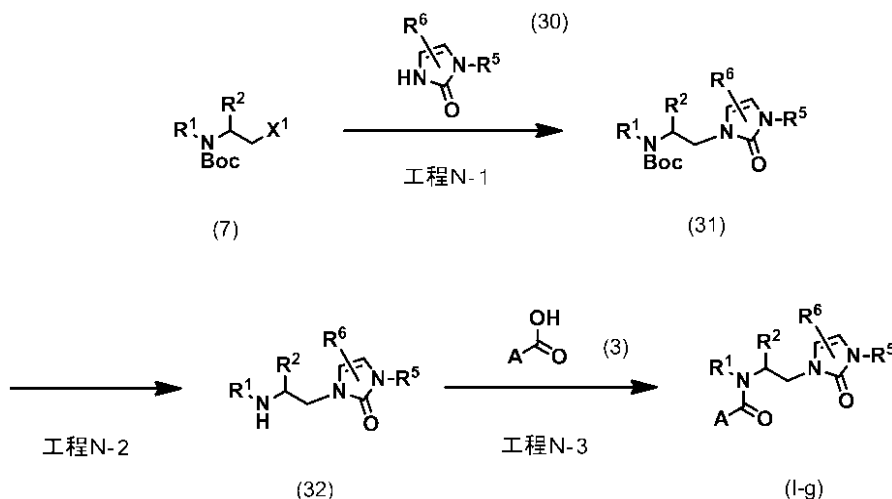
50

工程M-3：本発明化合物（I-f）は化合物（29）とカルボン酸（3）の縮合反応により得ることができる。工程M-3における反応は工程A-2と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキームN

【0050】

【化19】



【0051】

（式中、記号は前記と同義である。）

工程N-1：化合物（31）は化合物（7）と化合物（30）の反応により得ることができる。工程N-1における反応は工程A-4と同様の反応条件に従って行うことができる。

工程N-2：化合物（32）は化合物（31）のBoc基の脱保護により得ることができる。工程N-2における反応は工程A-1と同様の反応条件に従って行うことができる。工程N-3：本発明化合物（I-g）は化合物（32）と化合物（3）の縮合反応により得ることができる。工程N-3における反応は工程A-2と同様の反応条件に従って行うことができる。

【実施例】

【0052】

以下、参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

【0053】

以下の参考例及び実施例においてカラムクロマトグラフィーを使用して精製した際の「KP-Sil」にはBiotage社SNAPCartridge KP-Sil、「HP-Sil」にはBiotage社SNAPCartridge HP-Sil、「SNAP Ultra」にはBiotage社SNAPCartridge SNAP Ultra、「KP-NH」にはBiotage社SNAPCartridge KP-NH、「Grace」にはGrace社Reveleris Silica Flash Cartridge、「Grace NH」にはGrace社Reveleris Amino Flash Cartridgeを使用した。

【0054】

以下の参考例及び実施例の後処理操作の際の「ISOLUTE Phase Separator」にはBiotage社ISOLUTE Phase Separatorを使用した。

【0055】

以下の参考例および実施例において、分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による精製は以下の条件により行った。ただし、塩基性官能基を有する化合物の場合、本操作でトリフルオロ酢酸を用いたときには、フリー体を得るための中和操作等を行う場合があ

る。

機械：G i l s o n 社 p r e p a r a t i v e H P L C s y s t e m

カラム：資生堂 C a p c e l p a k C 1 8 M G I I 5 μ m 2 0 × 1 5 0 m m

溶媒：A 液；0. 1 % トリフルオロ酢酸含有水、B 液；0. 1 % トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエント：0 分（A 液／B 液＝9 0／1 0）、2 2 分（A 液／B 液＝2 0／8 0）、2 5 分（A 液／B 液＝1 0／9 0）

流速：2 0 m L／m i n、検出法：U V 2 5 4 n m

【0056】

以下の参考例および実施例において、高速液体クロマトグラフィーマススペクトル（L C M S）は以下の3種類の条件のいずれかにより測定した。

条件1

測定機械：M i c r o M a s s 社 P l a t f o r m L C および A g i l e n t 社 A g i l e n t 1 1 0 0

カラム：W a t e r s 社 S u n F i r e C 1 8 2. 5 μ m 4. 6 × 5 0 m m

溶媒：0. 1 % トリフルオロ酢酸含有水、B 液；0. 1 % トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエント：0 分（A 液／B 液＝9 0／1 0）、0. 5 分（A 液／B 液＝9 0／1 0）、5. 5 分（A 液／B 液＝2 0／8 0）、6. 0 分（A 液／B 液＝1／9 9）、6. 3 分（A 液／B 液＝1／9 9）

流速：1 m L／m i n、検出法：2 5 4 n m

イオン化法：エレクトロスプレー法（E S I：E l e c t r o n S p r a y I o n i z a t i o n）

条件2

測定機械：S H I M A D Z U 社 L C M S－2 0 1 0 E V

カラム：S H I M A D Z U 社 S h i m p a c k X R－O D S 2. 2 μ m 2. 0 × 3 0 m m

溶媒：A 液0. 1 % ギ酸含有水、B 液；0. 1 % ギ酸含有アセトニトリル

グラジエント：0 分（A 液／B 液＝9 0／1 0）、3. 0 分（A 液／B 液＝0／1 0 0）

流速：0. 6 m L／m i n、検出法：2 5 4 n m

イオン化法：エレクトロスプレー法（E S I：E l e c t r o n S p r a y I o n i z a t i o n）及び大気圧化学イオン法（A P C I：A t o m o s p h e r i c P r e s s u r e C h e m i c a l I o n i z a t i o n）

条件3

測定機械：A g i l e n t 社 A g i l e n t 2 9 0 0 及び A g i l e n t 6 1 5 0

カラム：W a t e r s 社 A c q u i t y C S H C 1 8 1. 7 μ m 2. 1 × 5 0 m m

溶媒：A 液；0. 1 % ギ酸含有水、B 液；0. 1 % ギ酸含有アセトニトリル

グラジエント：0 分（A 液／B 液＝8 0／2 0）、1. 2～1. 4 分（A 液／B 液＝1／9 9）

流速：0. 8 m L／m i n、検出法：U V 2 5 4 n m

イオン化法：電子衝撃イオン化法（E S I：E l e c t r o n S p r a y I o n i z a t i o n）

【0057】

以下の参考例および実施例において、マススペクトル（M S）は以下の条件により測定した。

M S 測定機器：島津社 L C M S－2 0 1 0 E V あるいは m i c r o m a s s 社 P l a t f o r m L C

以下の参考例および実施例において、化合物名は A C D／N a m e （A C D／L a b s 1 2. 0 1, A d v a n c e d C h e m i s t r y D e v e l o p m e n t I

10

20

30

40

50

nc.)により命名した。

【0058】

参考例及び実施例中、以下の用語及び試薬は下記のように表記した。

MeOH (メタノール)、THF (テトラヒドロフラン)、DMF (N, N-ジメチルホルムアミド)、MeCN (アセトニトリル)、EtOAc (酢酸エチル)、CHCl₃ (クロロホルム)、HATU [O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート]、Pd(PPh₃)₄ [テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)]、brine (飽和食塩水)、DIPEA (N, N-ジイソプロピルエチルアミン)、TEA (トリエチルアミン)、TBME (tert-ブチルメチルエーテル)。

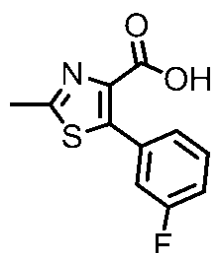
10

【0059】

参考例1 5-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

【0060】

【化20】



20

【0061】

3-フルオロベンズアルデヒド (10.0 g、80.6 mmol) とメチルジクロロアセテート (10.8 ml、104 mmol) のTBME (60 ml) 溶液にナトリウムメトキシド (5.44 g、101 mmol) を少量ずつ加えた後、65℃で7時間、75℃で14.5時間攪拌した。室温で放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層をbrineで洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣のアセトニトリル溶液 (60 ml) にチオアセトアミド (2.42 g、32.2 mmol) を加えた後、70℃で2時間攪拌した。室温で放冷後、析出物を濾取し、アセトニトリルで洗浄、減圧加熱乾燥した。得られた固体のメタノール (30 ml) 懸濁溶液を75℃で2時間攪拌した。そこに1 mol/L水酸化ナトリウム (90 ml) 水溶液を加え、50℃で1.5時間攪拌した。室温で放冷後、反応液を減圧下溶媒留去した。得られた溶液に1 mol/L塩酸を加えて、pH=3~4に調整し、析出物を濾取、水で洗浄、減圧加熱乾燥することにより表題化合物 (4.46 g) を得た (無色固体)。

30

MS (ESI pos.) m/z : 238 [M+H]⁺

【0062】

参考例2~5を参考例1と同様の方法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名、MSデータを表1に示す。

40

【0063】

【表 1】

参考例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z
参考例2		5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸	256(M+H)+
参考例3		5-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸	278(M+Na)+
参考例4		5-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸	256(M+H)+
参考例5		2-エチル-5-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸	252(M+H)+

10

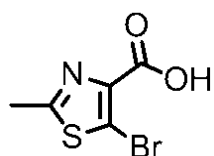
20

【0064】

参考例 6 5-プロモ-2-メチル-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

【0065】

【化 2 1】



30

【0066】

2-メチル-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (3.0 g、17.5 mmol) のアセトニトリル (50 ml) 溶液に N-ブロモスクシイミド (4.7 g、26.3 mmol) を加え、加熱還流して 2 時間攪拌した。さらに N-ブロモスクシイミド (1.6 g、8.8 mmol) を加え、加熱還流して 6 時間攪拌した。室温で放冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を brine で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (K P-Sil 100 g、hexane/EtOAc = 80/20 ~ 30/70) にて精製することにより 5-プロモ-2-メチル-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (1.50 g) を得た。得られた 5-プロモ-2-メチル-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (1.0 g、3.9 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去後、得られた残渣に 1.2 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を brine で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去することにより表題化合物 (0.6 g) を得た (黄色固体)。

40

MS (ESI pos.) m/z : 222 [M+H]+

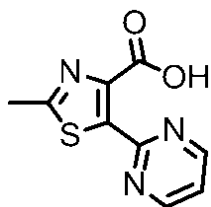
【0067】

参考例 7 2-メチル-5-(ピリミジン-2-イル)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

50

【0068】

【化22】



【0069】

参考例6で中間体として得られた5-ブロモ-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル(0.3g、1.20mmol)のDMF(15ml)溶液に2-(トリブチルスチル)ピリミジン(0.58g、1.20mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.14g、0.12mmol)、ヨウ化銅(0.022g、0.12mmol)とフッ化セシウム(0.37g、2.40mmol)を加え、マイクロウェーブ照射下130℃で0.5時間加熱撹拌した。反応混合物にフッ化カリウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層をフッ化カリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(HPLC-Sil 10g、hexane/EtOAc=80/20~0/100)にて精製することにより2-メチル-5-(ピリミジン-2-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル(0.17g)を得た。得られた2-メチル-5-(ピリミジン-2-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチルのエタノール(5ml)溶液に2mol/L水酸化ナトリウム水溶液(1ml)を加え、80℃で1時間撹拌した。室温で放冷後、反応液を減圧下溶媒留去した。得られた残渣に水、酢酸エチルを加え、しばらく撹拌後、水層のみ取り出した。水層に1.2mol/L塩酸を加え、pH=1~2に調整後、酢酸エチルを用いて2回抽出した。有機層をbrineで洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去することにより表題化合物(0.020g)を得た(橙色固体)。

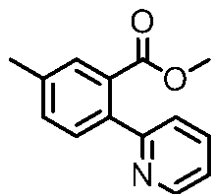
MS (ESI pos.) m/z : 222 [M+H]⁺

【0070】

参考例8 5-メチル-2-(ピリジン-2-イル)安息香酸メチル

【0071】

【化23】



【0072】

5-メチル-2-ヨード安息香酸メチル(0.50g、1.81mmol)、2-(トリブチルスチル)ピリジン(0.87g、2.35mmol)を出発原料として参考例7と同様の方法により表題化合物(0.47g)を得た(淡黄色油状物)。

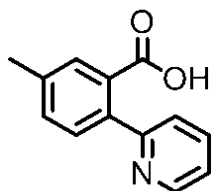
MS (ESI pos.) m/z : 228 [M+H]⁺

【0073】

参考例9 5-メチル-2-(ピリジン-2-イル)安息香酸

【0074】

【化 2 4】



【0075】

参考例 9 で得られた 5-メチル-2-(ピリジン-2-イル)安息香酸メチル (0.47 g、2.07 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液に濃塩酸 (2.5 ml) を加え、100 °C で 2 日間攪拌した。室温で放冷後、反応液を減圧下溶媒留去することにより表題化合物 (0.44 g) を得た (紫色油状物)。

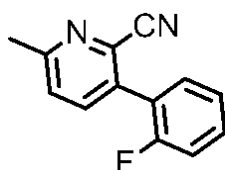
MS (ESI pos.) m/z : 214 [M+H]⁺

【0076】

参考例 10 3-(2-フルオロフェニル)-6-メチルピリジン-2-カルボニトリル

【0077】

【化 2 5】



【0078】

3-ブロモ-6-メチルピリジン-2-カルボニトリル (0.20 g、1.02 mmol) のトルエン (1.5 ml) 溶液に 2-フルオロフェニルボロン酸 (0.17 g、1.22 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.059 g、0.051 mmol)、2 mol/L 炭酸ナトリウム水溶液 (1.5 ml、3.06 mmol) を加え、90 °C で 23 時間攪拌した。室温で放冷後、水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を brine で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (KP-NH 11 g、hexane/EtOAc = 95/5) にて精製することにより表題化合物 (0.050 g) を得た (無色固体)。

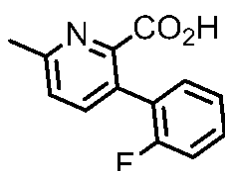
MS (ESI pos.) m/z : 213 [M+H]⁺

【0079】

参考例 11 3-(2-フルオロフェニル)-6-メチルピリジン-2-カルボン酸

【0080】

【化 2 6】



【0081】

参考例 9 で得られた 3-(2-フルオロフェニル)-6-メチルピリジン-2-カルボニトリル (0.050 g、0.24 mmol) のエタノール (2 ml) 溶液に 1 mol/L 水酸化カリウム水溶液 (2.5 ml、2.50 mmol) を加え、90 °C で 42 時間攪拌した。室温で放冷後、反応液を減圧下溶媒留去した。得られた残渣に水、酢酸エチルを加え、しばらく攪拌後、水層のみ取り出した。水層に 1 mol/L 塩酸を加え、pH = 3 ~ 4 に調整後、クロロホルム：メタノール = 9 : 1 を用いて 5 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去することにより表題化合物 (0.033 g) を得た (無色固体)。

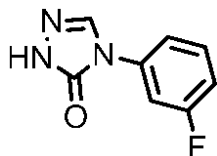
MS (ESI pos.) m/z : 232 [M+H]⁺

【0082】

参考例 12 4-(3-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0083】

【化27】



10

【0084】

カルバジン酸エチル (5.0 g、48.0 mmol) にオルトギ酸エチル (50 ml) を加え、90℃で3日間攪拌した。室温で放冷後、反応液を減圧下溶媒留去した。得られた残渣をジエチルエーテルで再結晶することにより2-(エトキシメチリデン)ヒドラジンカルボン酸エチル (3.6 g) を得た。3-フルオロアニリン (0.4 g、3.6 mmol) のエタノール (40 ml) 溶液に得られた2-(エトキシメチリデン)ヒドラジンカルボン酸エチル (2.9 g、18.0 mmol) を加え、50℃で4時間攪拌した。そこにメタノール (20 ml)、28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (10 ml) を加え、75℃で4時間攪拌した。室温で放冷後、反応液を減圧下溶媒留去した。得られた残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層をbrineで洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣にジエチルエーテルを加え、室温でしばらく攪拌後、析出した固体を濾取、減圧加熱乾燥することにより表題化合物 (0.29 g) を得た (無色固体)。

20

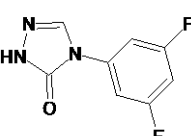
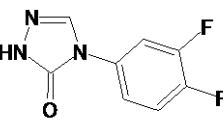
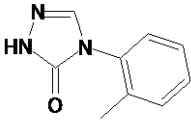
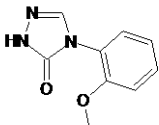
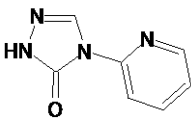
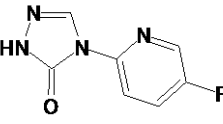
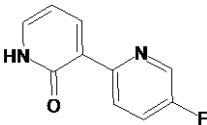
MS (ESI pos.) m/z : 180 [M+H]⁺

【0085】

参考例 13～19を参考例 12と同様の方法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名、MSデータを表2に示す。

【0086】

【表 2】

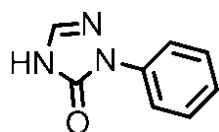
参考例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z
参考例13		4-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	198(M+H)+
参考例14		4-(3,4-ジフルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	198(M+H)+
参考例15		4-(2-メチルフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	176(M+H)+
参考例16		4-(2-メトキシフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	192(M+H)+
参考例17		4-(ピリジン-2-イル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	163(M+H)+
参考例18		4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	181(M+H)+
参考例19		5-フルオロ-2,3'-ビピリジン-2'(1'H)-オン	191(M+H)+

【0087】

参考例20 2-フェニル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0088】

【化28】



【0089】

フェニルヒドラジン (5.0 g、46.0 mmol) のtert-ブチルアルコール (20 ml) 溶液に氷冷下、36%ホルムアルデヒド水溶液 (4.0 g、49.0 mmol)、酢酸 (0.01 ml、0.18 mmol) を加え、15分間攪拌した。次に反応液に氷冷下、シアン酸カリウム (4.1 g、51.0 mmol) の水溶液 (10 ml)、酢酸 (3.4 ml、61.2 mmol) を順次滴下し、室温に昇温後、2時間攪拌した。再度氷冷した後、10%次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (35 g) を滴下して1時間攪拌、室温

10

20

30

40

50

に昇温して5時間攪拌した。析出した固体を濾別後、濾液は酢酸エチルを用いて抽出した。有機層をb r i n eで洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。濾別した固体と濾液から得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（1.0 g）を得た（褐色固体）。

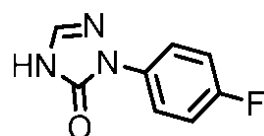
MS (ESI pos.) m/z : 162 [M+H]⁺

【0090】

参考例21 2-(4-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0091】

【化29】



【0092】

4-フルオロフェニルヒドラジン1塩酸塩（5.0 g、30.8 mmol）を原料として参考例20と同様の方法により表題化合物（1.05 g）を得た（褐色固体）。

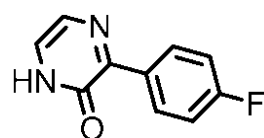
MS (ESI neg.) m/z : 178 [M-H]⁻

【0093】

参考例22 3-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2(1H)-オン

【0094】

【化30】



【0095】

2-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド（2.69 g、16.0 mmol）のメタノール（27 ml）溶液に6 mmol/L水酸化ナトリウム水溶液（4.0 ml、24.0 mmol）を加えた後、氷冷下、40%グリオキサール水溶液（2.8 ml、24.0 mmol）を滴下した。室温に昇温後、24時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去後、得られた残渣に水を加え、クロロホルムを用いて抽出した。有機層はI S O L U T E Phase Separatorを通し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄、濾取、減圧加熱乾燥することにより表題化合物（0.38 g）を得た（無色固体）。

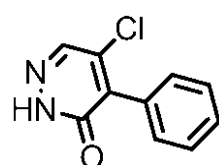
MS (ESI pos.) m/z : 191 [M+H]⁺

【0096】

参考例23 5-クロロ-4-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

【0097】

【化31】



【0098】

マグネシウム（1.3 g、53.5 mmol）にジエチルエーテル（30 ml）とジブロモエタン（5滴）を加えて室温で30分間激しく攪拌した。そこに氷冷下、プロモベンゼン（5.7 g、36.3 mmol）のジエチルエーテル（20 ml）溶液を加え、1.5時間攪拌してフェニルマグネシウムブロミド溶液（グリニャール試薬）を調製した。4

10

20

30

40

50

、5-ジクロロ-3(2H)-ピリダジノン(2.0 g、12.1 mmol)のTHF(30 ml)溶液に氷冷下、調製したフェニルマグネシウムブロミド溶液を滴下し、氷冷下で5分間、室温に昇温して30分間攪拌した。反応液に氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 mol/L塩酸、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(KP-Sil 25 g、hexane/EtOAc=80/20~50/50)にて精製することにより表題化合物(1.28 g)を得た(淡黄色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 207[M+H]⁺

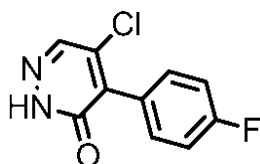
【0099】

10

参考例24 5-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン

【0100】

【化32】



【0101】

4-フルオロヨードベンゼン(3.89 g、17.5 mmol)と4,5-ジクロロ-3(2H)-ピリダジノン(1.45 g、8.76 mmol)を原料として参考例23と同様の方法により表題化合物(0.28 g)を得た(淡黄色固体)。

20

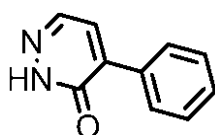
MS (ESI pos.) m/z : 225[M+H]⁺

【0102】

参考例25 4-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

【0103】

【化33】



30

【0104】

参考例23で得られた5-クロロ-4-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(0.69 g、3.35 mmol)のDMF(2.0 ml)溶液に水酸化ナトリウム(0.34 g、8.38 mmol)の水溶液(9.2 ml)、10%パラジウム-炭素(0.070 g)を加え、水素雰囲気下、室温で13時間攪拌した。反応液をセライト(登録商標)ろ過し、濾液を1 mol/L塩酸でpH=5~6に調整後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層をbrineで洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(KP-Sil 10 g、hexane/EtOAc=70/30~25/75)にて精製することにより表題化合物(0.45 g)を得た(無色固体)。

40

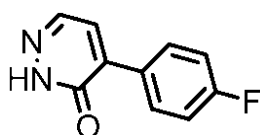
MS (ESI pos.) m/z : 173[M+H]⁺

【0105】

参考例26 4-(4-フルオロフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン

【0106】

【化34】



50

【0107】

参考例24で得られた5-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン(0.28g、1.26mmol)を原料として参考例25と同様の方法により表題化合物(0.31g)を得た(無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 191[M+H]⁺

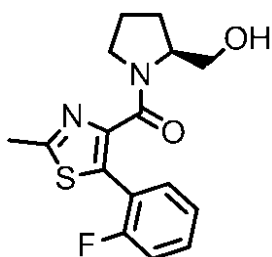
【0108】

参考例27 [5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル] [(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メタノン

【0109】

【化35】

10



【0110】

(S)-ピロリジンメタノール(0.81g、8.03mmol)のDMF(15ml)溶液に5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(1.40g、5.90mmol)、DIPEA(2.1ml、11.8mmol)、HATU(2.47g、8.83mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルを用いて抽出した。有機層をbrineで洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去することにより表題化合物(1.89g)を得た(無色油状物)。

20

MS (ESI pos.) m/z : 321[M+H]⁺

【0111】

参考例28～32を参考例27と同様の方法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名、MSデータを表3に示す。

【0112】

30

【表 3】

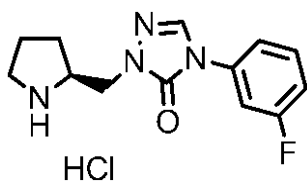
参考例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z
参考例28		[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル][(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]メタノン	335(M+H)+
参考例29		[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル][(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]メタノン	335(M+H)+
参考例30		[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル][5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル]メタノン	287(M+H)+
参考例31		[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル][5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル]メタノン	301(M+H)+
参考例32		N-エチル-N-(2-(ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	275(M+H)+

【0113】

参考例33 4-(3-フルオロフェニル)-2-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン 塩酸塩

【0114】

【化36】



【0115】

N-tert-ブトキシカルボニル-L-プロリノール(13g、64.6mmol)のクロホルム(200ml)溶液に氷冷下、トリエチルアミン(13.5ml、96.9mmol)、メタンスルホニルクロライド(5.2ml、67.8mmol)を加え、室温に昇温後、4時間攪拌した。反応液に水を加え、クロホルムを用いて抽出した。有機層をbrineで洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去することにより(2S)-2-{[(メチルスルホニル)オキシ]メチル}ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(19g)を得た。参考例12で得られた4-(3-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(0.29g、1.60mmol)のDMF(15ml)溶液に炭酸セシウム(1.29g、4.00mmol)、得られた(2S)-2-{[(メチルスルホニル)オキシ]メチル}ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.5g、1.8mmol)のDMF(5ml)溶液を加え、80℃で15時間攪拌した。室温で放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層をbrineで洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー

10

20

30

40

50

(K P - S i l 1 0 g、h e x a n e / E t O A c = 9 0 / 1 0 ~ 0 / 1 0 0) にて精製することにより (2 S) - 2 - { [4 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] メチル} ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (0. 5 1 g) を得た。得られた (2 S) - 2 - { [4 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] メチル} ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (0. 5 1 g、1. 4 0 m m o l) のクロロホルム (5 m l) 溶液に 4 m o l / L 塩酸 - 酢酸エチル溶液 (5 m l) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を減圧下溶媒留去後、得られた残渣をジエチルエーテル中で攪拌洗浄、濾取、減圧加熱乾燥することにより表題化合物 (0. 3 4 g) を得た (無色固体)。

10

MS (ESI pos.) m/z : 263[M+H]⁺

【0 1 1 6】

参考例 3 4 ~ 5 5 を参考例 3 3 と同様の方法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名、MS データを表 4 - 1 ~ 4 - 3 に示す。

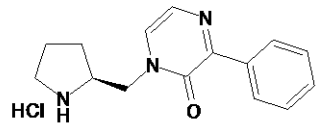
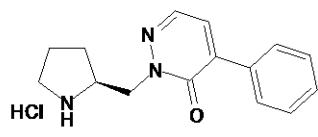
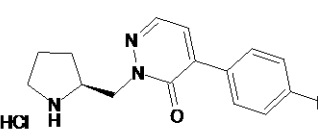
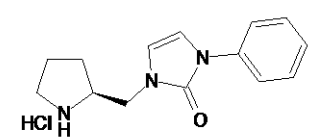
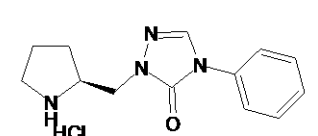
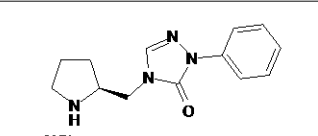
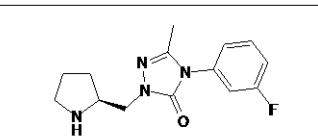
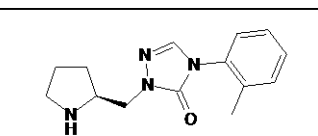
【0 1 1 7】

【表 4 - 1】

参考例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z
参考例34		4-(4-フルオロフェニル)-2-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン 塩酸塩	263(M+H)+
参考例35		4-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン 塩酸塩	281(M+H)+
参考例36		4-(3-メチルフェニル)-2-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン 塩酸塩	259(M+H)+
参考例37		4-(3-フルオロフェニル)-2-[(2S,4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-イルメチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン 塩酸塩	279(M+H)+
参考例38		3-ブromo-1-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]ピリジン-2(1H)-オン 塩酸塩	258(M+H)+
参考例39		3-(4-フルオロフェニル)-1-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]ピリジン-2(1H)-オン 塩酸塩	273(M+H)+
参考例40		5-フルオロ-3-(4-フルオロフェニル)-1-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]ピリジン-2(1H)-オン 塩酸塩	291(M+H)+
参考例41		1-フェニル-3-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]イミダゾリジン-2-オン 塩酸塩	246(M+H)+

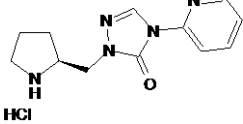
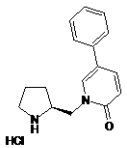
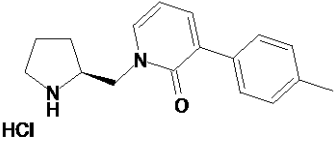
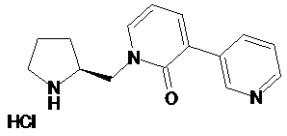
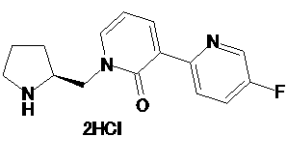
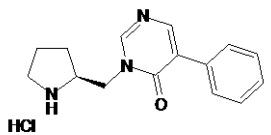
【 0 1 1 8 】

【表 4 - 2】

参考例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z
参考例42		3-フェニル-1-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]ピラジ ン-2(1H)-オン 塩酸塩	256 (M+H)+
参考例43		4-フェニル-2-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]ピリダ ジン-3(2H)-オン 塩酸塩	256 (M+H)+
参考例44		4-(4-フルオロフェニル)-2-[(2S)-ピロリジン-2-イルメ チル]ピリダジン-3(2H)-オン 塩酸塩	274 (M+H)+
参考例45		1-フェニル-3-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-1,3-ジ ヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン 塩酸塩	244 (M+H)+
参考例46		4-フェニル-2-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-2,4-ジ ヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン 塩酸塩	245 (M+H)+
参考例47		2-フェニル-4-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-2,4-ジ ヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン 塩酸塩	245 (M+H)+
参考例48		4-(3-フルオロフェニル)-5-メチル-2-[(2S)-ピロリジン -2-イルメチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール- 3-オン 塩酸塩	277 (M+H)+
参考例49		4-(2-メチルフェニル)-2-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチ ル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン 塩酸 塩	259 (M+H)+

【 0 1 1 9 】

【表 4 - 3】

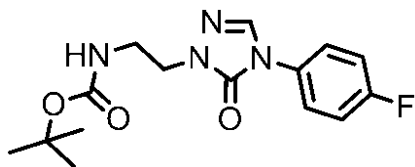
参考例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z
参考例50		4-(ピリジン-2-イル)-2-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン 塩酸塩	246 (M+H)+
参考例51		5-フェニル-1-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]ピロリジン-2(1H)-オン 塩酸塩	255 (M+H)+
参考例52		3-(4-メチルフェニル)-1-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]ピロリジン-2(1H)-オン 塩酸塩	269 (M+H)+
参考例53		1-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-3,3'-ビピリジン-2(1H)-オン 塩酸塩	256 (M+H)+
参考例54		5-フルオロ-1'-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-2,3'-ビピリジン-2'(1H)-オン 2塩酸塩	274 (M+H)+
参考例55		5-フェニル-3-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]ピリミジン-4(3H)-オン 塩酸塩	256 (M+H)+

【0120】

参考例56 {2-[4-(4-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]エチル}カルバミン酸tert-ブチル

【0121】

【化37】



【0122】

N-(2-ブロモエチル)カルバミン酸tert-ブチル(0.24g、1.07mmol)のDMF(5ml)溶液に4-(4-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(0.19g、1.07mmol)、炭酸セシウム(0.35g、1.07mmol)を加え、80℃で3時間攪拌した。室温で放冷後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をbrineで洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(KP-Sil 10g、hexane/EtOAc=70/30~30/70)にて精製することにより表題化合物(0.27g)を得た(無色固体)。

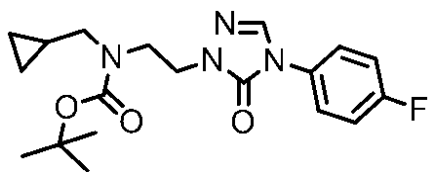
MS (ESI pos.) m/z : 345[M+Na]⁺

【0123】

参考例 57 (シクロプロピルメチル) {2-[4-(4-フルオロフェニル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] エチル} カルバミン酸tert-ブチル

【0124】

【化38】



10

【0125】

参考例 56 で得られた {2-[4-(4-フルオロフェニル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] エチル} カルバミン酸tert-ブチル (0.14 g、0.44 mmol) の DMF (2 ml) 懸濁溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (0.026 g、0.66 mmol) を加え、15 分間攪拌した。次に氷冷下、反応液にプロモメチルシクロプロパン (0.089 g、0.66 mmol) の DMF (1 ml) 溶液を加え、氷冷下で 30 分間、室温で 70 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を brine で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (KP-NH 11 g、hexane/EtOAc = 90/10 ~ 70/30) にて精製することにより表題化合物 (0.13 g) を得た (無色固体)。

20

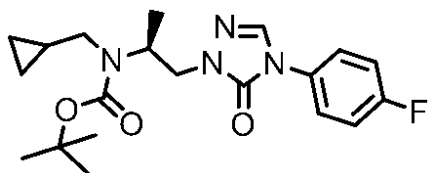
MS (ESI pos.) m/z : 399[M+Na]⁺

【0126】

参考例 58 (シクロプロピルメチル) {(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} カルバミン酸tert-ブチル

【0127】

【化39】



30

【0128】

N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニノール (0.5 g、2.90 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (0.61 ml、4.40 mmol)、メタンスルホンクロライド (0.23 ml、3.00 mmol) を加え、15 分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて抽出した。有機層を brine で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去することによりメタンスルホン酸 (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル (0.72 g) を得た。4-(4-フルオロフェニル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン (0.26 g、1.40 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に炭酸セシウム (0.90 g、2.80 mmol) と得られたメタンスルホン酸 (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル (0.36 g、1.40 mmol) の DMF (2 ml) 溶液を加え、80 °C で 4 時間攪拌した。室温で放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を brine で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた

40

50

残渣をカラムクロマトグラフィー（K P-S i l 1 0 g、h e x a n e / E t O A c = 8 0 / 2 0 ~ 2 0 / 8 0）にて精製することにより { (2 S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバミン酸 t e r t - ブチル (0 . 3 3 g) を得た。得られた { (2 S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバミン酸 t e r t - ブチル (0 . 0 4 5 g 、 0 . 1 3 m m o l) の D M F (1 m l) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (0 . 0 1 0 g 、 0 . 2 0 m m o l) を加え、2 0 分間攪拌した。次に反応液にプロモメチルシクロプロパン (0 . 0 2 7 g 、 0 . 2 0 m m o l) を加え、氷冷下で 7 0 分間、室温で 2 . 5 時間、5 0 ° C で 3 0 分間攪拌した。室温で放冷後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を b r i n e で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（K P - N H 1 1 g、h e x a n e / E t O A c = 9 0 / 1 0 ~ 8 0 / 2 0）にて精製することにより表題化合物 (0 . 0 2 8 g) を得た（無色固体）。

10

MS (ESI pos.) m/z : 413[M+Na]+

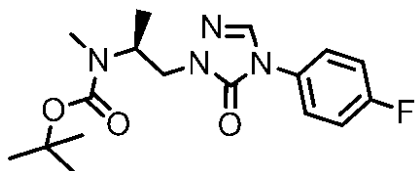
【 0 1 2 9 】

参考例 5 9 { (2 S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } メチルカルバミン酸 t e r t - ブチル

20

【 0 1 3 0 】

【 化 4 0 】



【 0 1 3 1 】

参考例 5 8 で中間体として得られた { (2 S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバミン酸 t e r t - ブチル (0 . 1 0 g 、 0 . 2 9 7 m m o l) を原料としてヨウ化メチルを用い、参考例 5 8 と同様の方法により表題化合物 (0 . 1 1 g) を得た（淡黄色固体）。

30

MS (ESI pos.) m/z : 373[M+Na]+

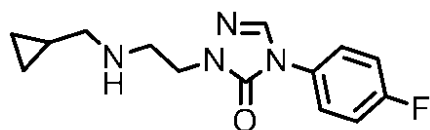
【 0 1 3 2 】

参考例 6 0 2 - { 2 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] エチル } - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン 塩酸塩

【 0 1 3 3 】

【 化 4 1 】

40



HCl

【 0 1 3 4 】

参考例 5 8 で得られた (シクロプロピルメチル) { 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル] エチル } カルバミン酸 t e r t - ブチル (0 . 1 3 g 、 0 . 3 5 m m o l) のメタノール (4 m l) 溶液に 4 m o l / L 塩酸 - 1 , 4 - ジオキサン溶液 (4 m l) を加え、室温で 3 .

50

5時間攪拌した。反応溶液を減圧下溶媒留去することにより表題化合物（0.10g）を得た（無色固体）。

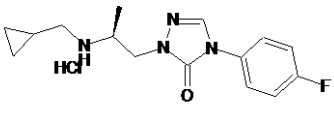
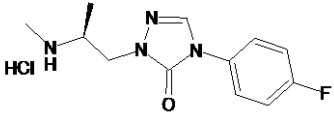
MS (ESI pos.) m/z : 277[M+H]⁺

【0135】

参考例61、62を参考例60と同様の方法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名、MSデータを表5に示す。

【0136】

【表5】

参考例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z
参考例61		2-((2S)-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]プロピル)-4-(4-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン 塩酸塩	291(M+H) ⁺
参考例62		4-(4-フルオロフェニル)-2-[(2S)-2-(メチルアミノ)プロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン 塩酸塩	251(M+H) ⁺

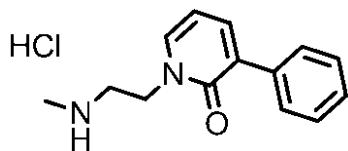
10

【0137】

参考例63 1-[2-(メチルアミノ)エチル]-3-フェニルピリジン-2(1H)-オン 塩酸塩

【0138】

【化42】



【0139】

2-ヒドロキシ-3-フェニルピリジン（0.50g、2.92mmol）のDMF（10ml）溶液に炭酸セシウム（1.90g、5.80mmol）、N-(2-ブロモエチル)カルバミン酸tert-ブチル（0.72g、3.21mmol）を加え、60℃で4時間、攪拌した。室温で放冷後、反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層をbrineで洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（KP-Sil、hexane/EtOAc=50/50~0/100）で精製することにより[2-(2-オキソ-3-フェニルピリジン-1(2H)-イル)エチル]カルバミン酸tert-ブチル（0.61g）を得た。得られた[2-(2-オキソ-3-フェニルピリジン-1(2H)-イル)エチル]カルバミン酸tert-ブチル（0.20g、0.64mmol）のDMF（2ml）溶液に水素化ナトリウム（0.031g、0.76mmol）を加え、室温で20分間攪拌した。そこにヨウ化メチル（0.079ml、1.27mmol）を加え、30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層をbrineで洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣に4mol/L塩酸-酢酸エチル溶液（3ml）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去することにより表題化合物（0.26g）を得た（淡黄色油状物）。

MS (ESI pos.) m/z : 229[M+H]⁺

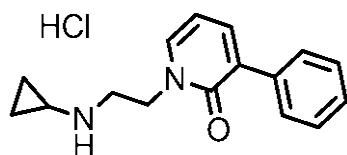
【0140】

参考例64 1-[2-(シクロプロピルアミノ)エチル]-3-フェニルピリジン-2(1H)-オン 塩酸塩

50

【0141】

【化43】



【0142】

シクロプロピル- (2-ヒドロキシエチル) -カルバミン酸tert-ブチル (1.0 g、4.97 mmol) のクロロホルム (15 ml) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (1.4 ml、10.0 mmol)、メタンスルホンクロライド (0.4 ml、5.22 mmol) を加え、3時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去後、水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層をbrineで洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去することによりメタンスルホン酸 2-[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピル)アミノ]エチル (1.39 g) を得た。2-ヒドロキシ-3-フェニルピリジン (0.34 g、1.97 mmol) のDMF (5 ml) 溶液に炭酸セシウム (1.17 g、3.60 mmol)、得られたメタンスルホン酸 2-[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピル)アミノ]エチル (0.50 g、1.79 mmol) を加え、100℃で4時間攪拌した。室温で放冷後、反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層をbrineで洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (K P-Sil 25 g) で精製することによりシクロプロピル [2-(2-オキソ-3-フェニルピリジン-1(2H)-イル)エチル]カルバミン酸tert-ブチルを得た。得られたシクロプロピル [2-(2-オキソ-3-フェニルピリジン-1(2H)-イル)エチル]カルバミン酸tert-ブチルに4 mol/L塩酸-酢酸エチル溶液 (1.5 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去後、ジエチルエーテルで洗浄、濾取、減圧加熱乾燥することにより表題化合物 (0.10 g) を得た (褐色固体)。

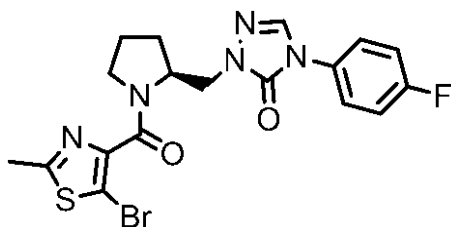
MS (ESI pos.) m/z : 255[M+H]⁺

【0143】

参考例65 2-({ (2S)-1-[(5-ブロモ-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]ピロリジン-2-イル}メチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0144】

【化44】



【0145】

参考例6で得られた5-ブロモ-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 (0.41 g、1.84 mmol) のDMF (50 ml) 溶液に参考例34で得られた4-(4-フルオロフェニル)-2-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩 (0.50 g、1.67 mmol)、DIPEA (1.70 ml、10.0 mmol)、HATU (0.95 g、2.50 mmol) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層をbrineで洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (K P-NH 28 g、hexane/EtOAc=90/10~0/100

）にて精製することにより表題化合物（0.64g）を得た（黄色アモルファス）。

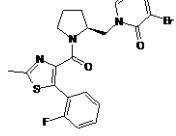
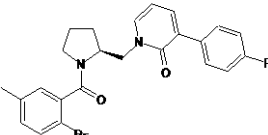
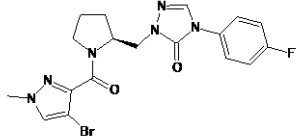
MS (ESI pos.) m/z : 466[M+H]⁺

【0146】

参考例66～68を参考例65と同様の方法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名、MSデータを表6に示す。

【0147】

【表6】

参考例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z
参考例66		3-ブロモ-1-([(2S)-1-([5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル)ピロリジン-2-イル]メチル)ピリジン-2(1H)-オン	477 (M+H) ⁺
参考例67		1-([(2S)-1-(2-ブロモ-5-メチルベンゾイル)ピロリジン-2-イル]メチル)-3-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2(1H)-オン	470 (M+H) ⁺
参考例68		2-([(2S)-1-([4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]カルボニル)ピロリジン-2-イル]メチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	449 (M+H) ⁺

10

20

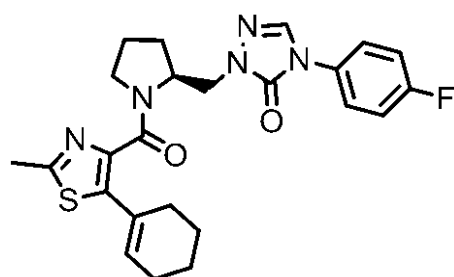
【0148】

参考例69 2- { [(2S) - 1 - { [5 - (シクロヘキサ-1-エン-1-イル) - 2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] カルボニル } ピロリジン-2-イル] メチル } - 4 - (4-フルオロフェニル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0149】

【化45】

30



【0150】

参考例65で得られた2- ({ (2S) - 1 - [(5-ブロモ-2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル) カルボニル] ピロリジン-2-イル } メチル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン (0.10g、0.21mmol) のエタノール (1ml)、トルエン (3ml) 混合溶液に1-シクロヘキセン-1-イル-ボロン酸 (0.041g、0.32mmol)、Pd (PPh₃)₄ (0.024g、0.021mmol)、2mol/L炭酸ナトリウム水溶液 (1.0ml) を加え、マイクロウェーブ照射下130℃で0.5時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層をbrineで洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (KP-Sil 25g、EtOAc/MeOH=100/0～95/5) にて精製することにより表題化合物 (0.050g) を得た (無色非晶質)。

MS (ESI pos.) m/z : 468[M+H]⁺

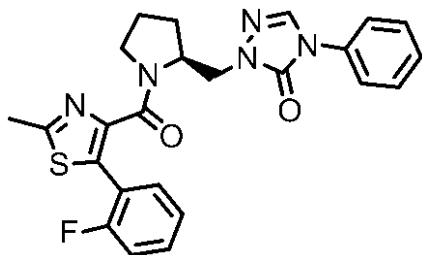
50

【0151】

実施例 1 2- { [(2S) - 1 - { [5 - (2-フルオロフェニル) - 2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-イル] メチル} - 4-フェニル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0152】

【化46】



10

【0153】

5 - (2-フルオロフェニル) - 2-メチル-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸 (0.085 g、0.36 mmol) の DMF (3 ml) 溶液に参考例 46 で得られた 4-フェニル-2- [(2S) - ピロリジン-2-イルメチル] - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン 塩酸塩 (0.10 g、0.36 mmol)、DIPEA (0.37 ml、2.14 mmol)、HATU (0.15 g、0.39 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルを用いて抽出した。有機層を *brine* で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (KP-Sil、hexane/EtOAc = 50/50 ~ 0/100) で精製することにより表題化合物 (0.13 g) を得た (無色油状物)。

20

LCMS retention time 4.93 min. (条件 1)

MS (ESI pos.) m/z : 464 [M+H]⁺

【0154】

実施例 2 ~ 47 を実施例 1 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 7-1 ~ 7-6 に示す。

【0155】

30

【表 7 - 1】

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	LCMS測定条件 保持時間(min)
実施例2		4-(3-フルオロフェニル)-2-[[[(2S)-1-[[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	482(M+H)+	条件1 5.14
実施例3		4-(3-フルオロフェニル)-2-[[[(2S,4R)-1-[[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	498(M+H)+	条件1 4.36
実施例4		2-[[[(2S)-1-[[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-4-(3-メチルフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	478(M+H)+	条件1 5.21
実施例5		4-(3-フルオロフェニル)-2-[[[(2S)-1-[[5-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	483(M+H)+	条件1 5.23
実施例6		4-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-[[[(2S)-1-[[5-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	500(M+H)+	条件2 2.29
実施例7		4-(3-フルオロフェニル)-2-[[[(2S)-1-[[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	482(M+H)+	条件1 5.09
実施例8		2-[[[(2S)-1-[[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-4-(3-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	500(M+H)+	条件1 5.29
実施例9		2-[[[(2S)-1-[[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-4-(4-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	500(M+H)+	条件1 5.18

【 0 1 5 6 】

【表 7-2】

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	LCMS測定条件 保持時間(min)
実施例10		4-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-[[[(2S)-1-[[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	518(M+H)+	条件3 1.05
実施例11		2-[[[(2S)-1-[[5-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-4-(4-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	500(M+H)+	条件1 5.25
実施例12		4-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-[[[(2S)-1-[[5-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	518(M+H)+	条件3 1.06
実施例13		2-[[[(2S)-1-[[5-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-4-(4-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	501(M+H)+	条件1 5.16
実施例14		4-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-[[[(2S)-1-[[5-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	518(M+H)+	条件2 2.34
実施例15		4-(3-フルオロフェニル)-2-[[[(2S)-1-[[2-メチル-5-(ピリミジン-2-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	466(M+H)+	条件1 4.30
実施例16		4-(3-フルオロフェニル)-2-[[[(2S)-1-[5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	448(M+H)+	条件1 4.97
実施例17		4-(4-フルオロフェニル)-2-[[[(2S)-1-[5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	448(M+H)+	条件2 2.18

10

20

30

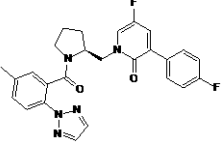
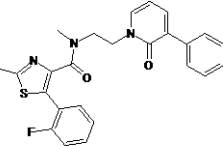
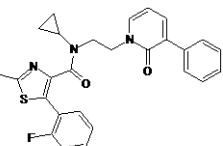
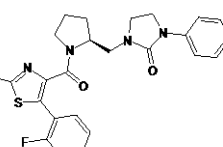
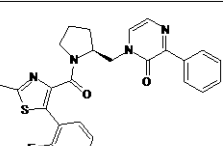
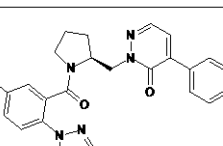
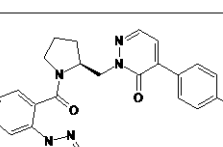
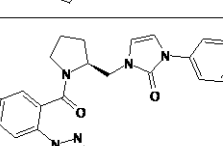
40

【表 7 - 3】

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	LCMS測定条件 保持時間(min)
実施例18		4-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-[(2S)-1-[5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	466(M+H)+	条件1 5.14
実施例19		4-(4-フルオロフェニル)-2-[(2S)-1-[6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	450(M+H)+	条件1 4.26
実施例20		4-(4-フルオロフェニル)-2-[(2S)-1-[3-(2-フルオロフェニル)-6-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	476(M+H)+	条件1 4.74
実施例21		N-(シクロプロピルメチル)-N-[2-[4-(4-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]エチル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	462(M+H)+	条件1 5.17
実施例22		N-(シクロプロピルメチル)-N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	476(M+H)+	条件1 5.31
実施例23		N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N,5-ジメチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	436(M+H)+	条件1 4.71
実施例24		3-(4-フルオロフェニル)-1-[(2S)-1-[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]ピリジン-2(1H)-オン	492(M+H)+	条件1 5.46
実施例25		3-(4-フルオロフェニル)-1-[(2S)-1-[5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]メチル]ピリジン-2(1H)-オン	458(M+H)+	条件1 5.48

【 0 1 5 8 】

【表 7 - 4】

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	LCMS測定条件 保持時間(min)
実施例26		5-(2-フルオロフェニル)-1- ((2S)-1-[5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール -2-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル)メチル) ピリジン-2(1H)-オン	476(M+H)+	条件1 5.46
実施例27		5-(2-フルオロフェニル)-N,2-ジメチル-N-[2- (2-オキソ-3-フェニルピリジン-1(2H)-イル)エ チル]-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド	448(M+H)+	条件1 5.13
実施例28		N-シクロプロピル-5-(2-フルオロフェニル)-2- メチル-N-[2-(2-オキソ-3-フェニルピリジン- 1(2H)-イル)エチル]-1,3-チアゾール-4-カルボ キサミド	474(M+H)+	条件1 5.53
実施例29		1-(((2S)-1-[[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチ ル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリ ジン-2-イル)メチル)-3-フェニルイミダゾ[1,2- a]ピリジン-2-オン	465(M+H)+	条件1 5.33
実施例30		1-(((2S)-1-[[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチ ル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリ ジン-2-イル)メチル)-3-フェニルピラジン- 2(1H)-オン	475(M+H)+	条件1 5.19
実施例31		2-(((2S)-1-[5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾー ル-2-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル)メチ ル)-4-フェニルピリダジン-3(2H)-オン	441(M+H)+	条件1 5.36
実施例32		4-(4-フルオロフェニル)-2-(((2S)-1-[5-メチル -2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイ ル]ピロリジン-2-イル)メチル)ピリダジン- 3(2H)-オン	459(M+H)+	条件1 5.34
実施例33		1-(((2S)-1-[5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾー ル-2-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル)メチ ル)-3-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール -2-オン	429(M+H)+	条件1 4.92

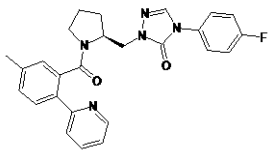
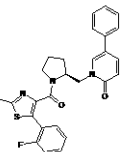
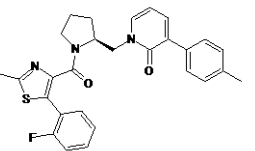
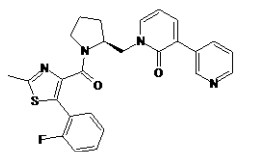
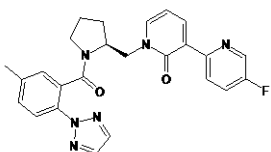
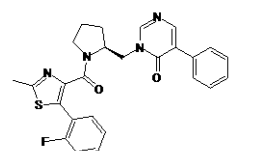
【 0 1 5 9 】

【表 7 - 5】

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	LCMS測定条件 保持時間(min)
実施例34		1-((2S)-1-((2-エチル-5-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-イル)メチル-3-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン	477(M+H)+	条件1 5.51
実施例35		1-((2S)-1-((2-メチル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-イル)メチル-3-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン	445(M+H)+	条件1 4.97
実施例36		4-((2S)-1-((5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-イル)メチル-2-フェニル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	464(M+H)+	条件1 5.29
実施例37		4-(3-フルオロフェニル)-2-((2S)-1-((5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-イル)メチル-5-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	496(M+H)+	条件1 5.04
実施例38		2-((2S)-1-((5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-イル)メチル-4-(2-メチルフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	478(M+H)+	条件1 5.10
実施例39		2-((2S)-1-((5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-イル)メチル-4-(ピリジン-2-イル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	465(M+H)+	条件1 2.15
実施例40		2-((2S)-1-((5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-イル)メチル)-4-フェニル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	430(M+H)+	条件3 0.94
実施例41		2-((2S)-1-((5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	431(M+H)+	条件3 0.93

【 0 1 6 0 】

【表 7 - 6】

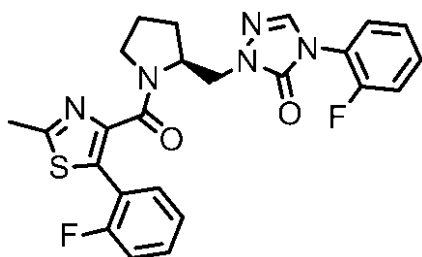
実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	LCMS測定条件 保持時間(min)
実施例42		4-(4-フルオロフェニル)-2-[(2S)-1-[5-メチル-2-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	458(M+H)+	条件3 0.87
実施例43		1-[(2S)-1-[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル-5-フェニルピリジン-2(1H)-オン	474(M+H)+	条件1 5.26
実施例44		1-[(2S)-1-[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル-3-(4-メチルフェニル)ピリジン-2(1H)-オン	488(M+H)+	条件1 5.67
実施例45		1-[(2S)-1-[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル-3,3'-ビピリジン-2(1H)-オン	475(M+H)+	条件1 3.29
実施例46		5-フルオロ-1'-[(2S)-1-[5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]メチル-2,3'-ビピリジン-2(1H)-オン	459(M+H)+	条件3 0.93
実施例47		3-[(2S)-1-[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル-5-フェニルピリミジン-4(3H)-オン	475(M+H)+	条件1 4.97

【0161】

実施例48 4-(2-フルオロフェニル)-2-{[(2S)-1-{[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}ピロリジン-2-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0162】

【化47】



【0163】

参考例27で得られた[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル][(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メタノン(1.42g、4.43mmol)のクロロホルム(15ml)溶液に氷冷下、トリエチルアミン(1.80ml、13.3mmol)、メタンスルホンクロライド(0.34ml、4.43mmol)を加え、3時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去後、水を

加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層をb r i n eで洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残留物（0.078 g、0.20 mmol）のDMF（3 ml）溶液に4-（2-フルオロフェニル）-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン（0.035 g、0.20 mmol）、炭酸セシウム（0.13 g、0.39 mmol）を加え、80℃で3時間攪拌した。室温で放冷後、反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層をb r i n eで洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで2回（K P-NH、h e x a n e / E t O A c = 80 / 20 ~ 0 / 100）、（K P-S i l、h e x a n e / E t O A c = 80 / 20 ~ 0 / 100）精製する事により表題化合物（0.023 g）を得た（無色アモルファス）。

10

LCMS retention time 4.94 min.（条件1）

MS (ESI pos.) m/z : 482 [M+H]⁺

【0164】

実施例49～65を実施例48と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及びLCMSデータを表8-1～8-2に示す。

【0165】

【表 8 - 1】

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	LCMS測定条件 保持時間(min)
実施例49		4-(4-フルオロフェニル)-2-[[[(2S)-1-[[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	482(M+H)+	条件1 5.00
実施例50		4-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-[[[(2S)-1-[[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	500(M+H)+	条件1 5.32
実施例51		2-[[[(2S)-1-[[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-4-(2-メトキシフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	494(M+H)+	条件1 4.92
実施例52		2-[[[(2S)-1-[[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-4-(3-メトキシフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	494(M+H)+	条件1 5.04
実施例53		2-(4-フルオロフェニル)-4-[[[(2S)-1-[5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	448(M+H)+	条件1 5.25
実施例54		4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-[[[(2S)-1-[5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	449(M+H)+	条件3 0.98
実施例55		4-(3-フルオロフェニル)-2-[[[(2S)-1-[[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	496(M+H)+	条件3 1.04
実施例56		2-[[[(2S)-1-[[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-4-フェニル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	478(M+H)+	条件3 1.01

【 0 1 6 6 】

10

20

30

40

【表 8 - 2】

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	LCMS測定条件 保持時間(min)
実施例57		4-(3-フルオロフェニル)-2-((2S)-1-[[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピペリジン-2-イル]メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	496(M+H)+	条件1 5.36
実施例58		2-((2S)-1-[5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル]ピペリジン-2-イル]メチル)-4-フェニル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	444(M+H)+	条件3 0.97
実施例59		4-(3-フルオロフェニル)-2-((2S)-1-[5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル]ピペリジン-2-イル]メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	462(M+H)+	条件3 1.02
実施例60		4-(4-フルオロフェニル)-2-((2S)-1-[5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル]ピペリジン-2-イル]メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	462(M+H)+	条件3 0.96
実施例61		4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-((2S)-1-[5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル]ピペリジン-2-イル]メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	463(M+H)+	条件3 0.96
実施例62		N-エチル-N-[2-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]エチル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	437(M+H)+	条件3 0.94
実施例63		3-(4-フルオロフェニル)-1-((2S)-1-[5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル]ピペリジン-2-イル]メチル)ピラジン-2(1H)-オン	459(M+H)+	条件1 5.23
実施例64		5-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-2-((2S)-1-[5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル]ピペリジン-2-イル]メチル)ピリダジン-3(2H)-オン	493(M+H)+	条件1 5.76
実施例65		4-(4-フルオロフェニル)-2-((2S)-1-[[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピペリジン-2-イル]メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	496(M+H)+	条件2 2.27

【0167】

実施例66 3-(2-メチルフェニル)-1-{[(2S)-1-{[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}ピロリジン-2-イル]メチル}ピリジン-2(1H)-オン

【0168】

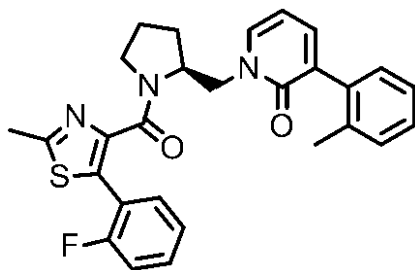
10

20

30

40

【化 48】



【0169】

10

参考例 66 で得られた 3-ブロモ-1- { [(2S)-1- { [5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-イル] メチル} ピリジン-2 (1H)-オン (0.10 g、0.21 mmol) の 1,4-ジオキサン (3 ml) 溶液に 2-メチルフェニルボロン酸 (0.034 g、0.25 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (0.024 g、0.021 mmol)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.4 ml、0.63 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下、130 °C で 0.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。有機層を *brine* で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (KP-NH 11 g、hexane/EtOAc = 80/20 ~ 0/100) にて精製することにより表題化合物 (0.096 g) を得た (無色アモルファス)。

20

LCMS retention time 5.62 min. (条件 1)

MS (ESI pos.) m/z : 488 [M+H]⁺

【0170】

実施例 67 ~ 79 を実施例 66 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 9-1 ~ 9-2 に示す。

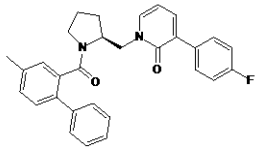
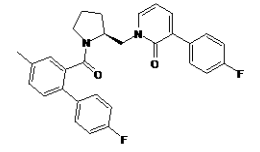
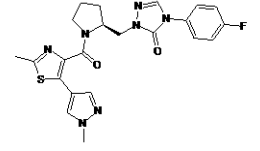
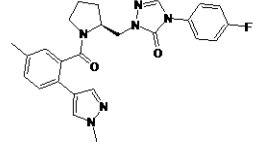
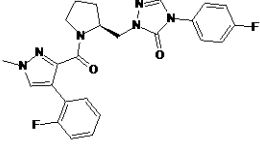
【0171】

【表 9 - 1】

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	LCMS測定条件 保持時間(min)
実施例67		3-(3-フルオロフェニル)-1-[[[(2S)-1-[[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]ピリジン-2(1H)-オン	492(M+H)+	条件1 5.47
実施例68		1-[[[(2S)-1-[[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-3-(3-メチルフェニル)ピリジン-2(1H)-オン	488(M+H)+	条件1 5.65
実施例69		1-[[[(2S)-1-[[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-3-(2-フルオロフェニル)ピリジン-2(1H)-オン	492(M+H)+	条件1 5.36
実施例70		3-(2,6-ジメチルフェニル)-1-[[[(2S)-1-[[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]ピリジン-2(1H)-オン	502(M+H)+	条件1 5.79
実施例71		1-[[[(2S)-1-[[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-3-(2-メトキシフェニル)ピリジン-2(1H)-オン	504(M+H)+	条件1 5.28
実施例72		1-[[[(2S)-1-[[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-3-(3-メトキシフェニル)ピリジン-2(1H)-オン	504(M+H)+	条件1 5.30
実施例73		6'-フルオロ-1-[[[(2S)-1-[[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-3,3'-ビピリジン-2(1H)-オン	493(M+H)+	条件1 4.76
実施例74		3-(1-[[[(2S)-1-[[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル]メチル]-2-オキシ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンゾニトリル	499(M+H)+	条件1 5.13

【 0 1 7 2 】

【表 9 - 2】

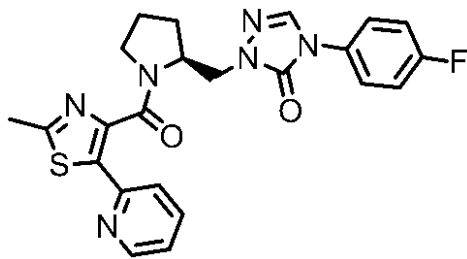
実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	LCMS測定条件 保持時間(min)
実施例75		3-(4-フルオロフェニル)-1-((2S)-1-[(4-メチルピフェニル-2-イル)カルボニル]ピロリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-2(1H)-オン	467(M+H) ⁺	条件1 5.78
実施例76		1-((2S)-1-[(4'-フルオロ-4-メチルビフェニル-2-イル)カルボニル]ピロリジン-2-イル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2(1H)-オン	485(M+H) ⁺	条件1 5.84
実施例77		4-(4-フルオロフェニル)-2-((2S)-1-[[2-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル)メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	468(M+H) ⁺	条件1 3.78
実施例78		4-(4-フルオロフェニル)-2-((2S)-1-[5-メチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル)メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	461(M+H) ⁺	条件2 2.04
実施例79		4-(4-フルオロフェニル)-2-((2S)-1-[[4-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]カルボニル]ピロリジン-2-イル)メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	465(M+H) ⁺	条件2 2.07

【0173】

実施例80 4-(4-フルオロフェニル)-2-{[(2S)-1-{[2-メチル-5-(ピロリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}ピロリジン-2-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0174】

【化49】



【0175】

参考例65で得られた2-({(2S)-1-[(5-ブromo-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]ピロリジン-2-イル}メチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(0.10g、0.21mmol)のDMF(3ml)溶液に2-(トリブチルスチンナニル)ピリジン(0.10g、0.28mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.024g、0.021mmol)、ヨウ化銅(0.004g、0.021mmol)とフッ化セシウム(0.064g、0.42mmol)を加え、マイクロウェーブ照射下130℃で0.5時間加熱撹拌した。反応混合物にフッ化カリウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層をフッ化カリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(KP-NH 10g、EtOAc)にて精製することにより表題化合物(

0.020 g)を得た(無色アモルファス)。

LCMS retention time 4.00 min. (条件1)

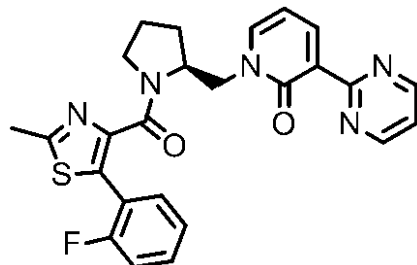
MS (ESI pos.) m/z : 465 [M+H]⁺

【0176】

実施例81 1- { [(2S)-1- { [5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}ピロリジン-2-イル]メチル}-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン

【0177】

【化50】



10

【0178】

参考例66で得られた3-ブロモ-1- { [(2S)-1- { [5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}ピロリジン-2-イル]メチル}ピリジン-2(1H)-オン(0.10g、0.21mmol)と2-(トリブチルスチンナニル)ピリミジン(0.10g、0.27mmol)を用いて実施例80と同様の方法により表題化合物(0.023g)を得た(無色アモルファス)。

LCMS retention time 3.37 min. (条件1)

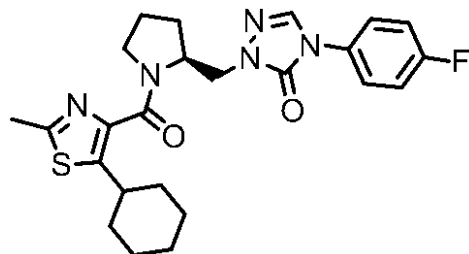
MS (ESI pos.) m/z : 476 [M+H]⁺

【0179】

実施例82 2- ({ (2S)-1- [(5-シクロヘキシル-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]ピロリジン-2-イル}メチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0180】

【化51】



30

【0181】

参考例69で得られた2- { [(2S)-1- { [5-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}ピロリジン-2-イル]メチル}-4-(4-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(0.050g、0.11mmol)のエタノール(2ml)溶液にパラジウム-炭素(0.010g)を加え、水素雰囲気下、室温で3日間攪拌した。窒素置換後、セライト(登録商標)ろ過し、濾液を減圧下溶媒留去することにより、表題化合物(0.040g)を得た。

LCMS retention time 5.65 min. (条件1)

MS (ESI pos.) m/z : 470 [M+H]⁺

【0182】

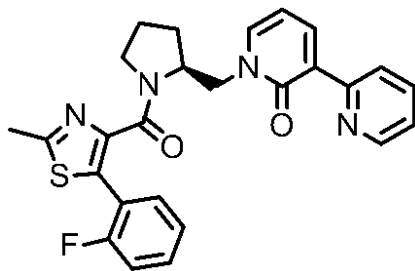
実施例83 1'- { [(2S)-1- { [5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル

50

－1, 3－チアゾール－4－イル] カルボニル} ピロリジン－2－イル] メチル} －2, 3’－ビピリジン－2’ (1’H)－オン

【0183】

【化52】



10

【0184】

N-tert-ブトキシカルボニル-L-プロリノール (2.0 g、9.94 mmol) のクロロホルム (20 ml) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (1.66 ml、11.9 mmol)、メタンスルホニルクロライド (0.81 ml、10.4 mmol) を加え、室温に昇温後、3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて抽出した。有機層をbrineで洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去することにより (2S)-2- { [(メチルスルホニル) オキシ] メチル} ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを得た。2-ヒドロキシ-3-ピリジルピリジン (0.16 g、0.93 mmol) のDMF (5 ml) 溶液に炭酸セシウム (0.67 g、2.10 mmol)、得られた (2S)-2- { [(メチルスルホニル) オキシ] メチル} ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.29 g、1.03 mmol) を加え、85℃で4時間攪拌した。室温で放冷後、反応液に水を加え、ジエチルエーテルを用いて抽出した。有機層をbrineで洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (KP-Sil 10 g、hexane/EtOAc=50/50~0/100) にて精製することにより (2S)-2- [(2'-オキソ-2, 3'-ビピリジン-1' (2'H)-イル) メチル] ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.22 g) を得た。得られた (2S)-2- [(2'-オキソ-2, 3'-ビピリジン-1' (2'H)-イル) メチル] ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.21 g、0.61 mmol) に 4 mol/L 塩酸-酢酸エチル溶液 (2 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液を減圧下溶媒留去後、得られた残渣をジエチルエーテル中で攪拌洗浄、濾取、減圧加熱乾燥することにより 1'- [(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-2, 3'-ビピリジン-2' (1'H)-オン 2 塩酸塩 (0.19 g) を得た。得られた 1'- [(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-2, 3'-ビピリジン-2' (1'H)-オン 2 塩酸塩 (0.09 g、0.27 mmol) のDMF (3 ml) 溶液に5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸 (0.059 g、0.25 mmol)、DIPEA (0.28 ml、1.65 mmol)、HATU (0.12 g、0.30 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルを用いて抽出した。有機層をbrineで洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (KP-Sil 10 g、EtOAc/MeOH=100/0~90/10) にて精製することにより表題化合物 (0.034 g) を得た (無色油状物)。

20

30

40

LCMS retention time 3.38 min. (条件1)

MS (ESI pos.) m/z : 475 [M+H]⁺

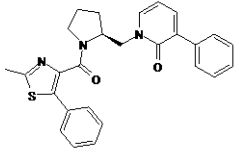
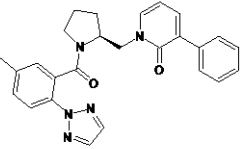
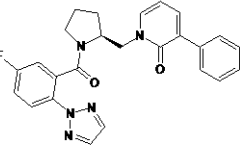
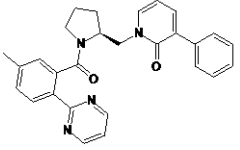
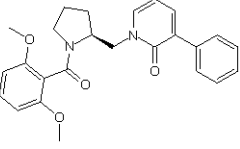
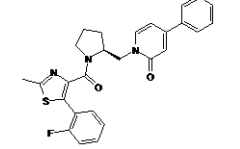
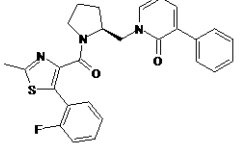
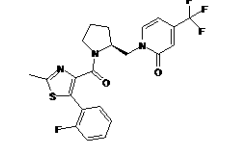
【0185】

実施例84~91を実施例83と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及びLCMSデータを表10に示す。

【0186】

50

【表 10】

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	LCMS測定条件 保持時間(min)
実施例84		1-((2S)-1-((2-メチル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-イル)メチル-3-フェニルピリジン-2(1H)-オン	456(M+H)+	条件1 5.25
実施例85		1-((2S)-1-([5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル)メチル-3-フェニルピリジン-2(1H)-オン	440(M+H)+	条件1 5.26
実施例86		1-((2S)-1-([5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル)メチル-3-フェニルピリジン-2(1H)-オン	444(M+H)+	条件1 5.03
実施例87		1-((2S)-1-([5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル)メチル-3-フェニルピリジン-2(1H)-オン	451(M+H)+	条件1 4.97
実施例88		1-((2S)-1-((2,6-ジメトキシベンゾイル)ピロリジン-2-イル)メチル-3-フェニルピリジン-2(1H)-オン	419(M+H)+	条件1 4.99
実施例89		1-((2S)-1-([5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル)ピロリジン-2-イル)メチル-4-フェニルピリジン-2(1H)-オン	474(M+H)+	条件1 5.09
実施例90		1-((2S)-1-([5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル)ピロリジン-2-イル)メチル-3-フェニルピリジン-2(1H)-オン	474(M+H)+	条件1 5.35
実施例91		1-((2S)-1-([5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル)ピロリジン-2-イル)メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2(1H)-オン	466(M+H)+	条件1 5.03

【0187】

実施例92 5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-N-[2-(2-オキソ-3-フェニルピリジン-1(2H)-イル)エチル]-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

【0188】

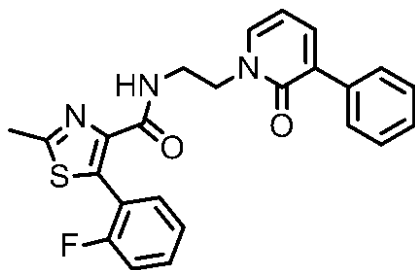
10

20

30

40

【化 5 3】



【0189】

10

2-ヒドロキシ-3-フェニルピリジン (0.50 g、2.92 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に炭酸セシウム (1.90 g、5.80 mmol)、N-(2-ブロモエチル)カルバミン酸 tert-ブチル (0.72 g、3.21 mmol) を加え、60℃で4時間攪拌した。N-(2-ブロモエチル)カルバミン酸 tert-ブチル (0.080 g) をさらに加え、80℃で4時間攪拌した。室温で放冷後、反応液に水を加え、ジエチルエーテルを用いて抽出した。有機層を brine で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (KP-Sil、hexane/EtOAc = 50/50 ~ 0/100) にて精製することにより [2-(2-オキソ-3-フェニルピリジン-1(2H)-イル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル (0.61 g) を得た。得られた [2-(2-オキソ-3-フェニルピリジン-1(2H)-イル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル (0.12 g、0.38 mmol) に 4 mol/L 塩酸酢酸エチル溶液 (3 ml) を加え、室温で3時間攪拌後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣の DMF (2 ml) 溶液に 5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 (0.023 g、0.10 mmol)、DIPEA (0.051 ml、0.29 mmol)、HATU (0.080 g、0.21 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルを用いて抽出した。有機層を brine で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (KP-Sil、hexane/EtOAc = 0/100) にて精製することにより表題化合物 (0.038 g) を得た (無色油状物)。

20

30

LCMS retention time 5.33 min. (条件1)

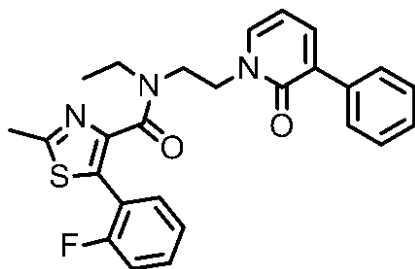
MS (ESI pos.) m/z : 434 [M+H]⁺

【0190】

実施例 93 N-エチル-5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-N-[2-(2-オキソ-3-フェニルピリジン-1(2H)-イル)エチル]-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

【0191】

【化 5 4】



40

【0192】

実施例 92 で中間体として得られた [2-(2-オキソ-3-フェニルピリジン-1(2H)-イル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル (0.10 g、0.32 mmol) の DMF (2 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%) (0.019 g、0.48 m

50

mol)を加えて10分間攪拌した後、ヨウ化エチル(0.051ml、0.64mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層をbrineで洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣に4mol/L塩酸-酢酸エチル溶液(1.5ml)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去することにより1-[2-(エチルアミノ)エチル]-3-フェニルピリジン-2(1H)-オン塩酸塩を得た。得られた1-[2-(エチルアミノ)エチル]-3-フェニルピリジン-2(1H)-オン塩酸塩(0.060g、0.22mmol)のDMF(2ml)溶液に5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(0.046g、0.19mmol)、DIPEA(0.187ml、1.08mmol)、HATU(0.090g、0.24mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルを用いて抽出した。有機層をbrineで洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(KP-Sil、hexane/EtOAc=50/50~0/100)にて精製することにより表題化合物(0.060g)を得た(無色油状物)。

10

LCMS retention time 5.47 min. (条件1)

MS (ESI pos.) m/z : 462 [M+H]⁺

【0193】

試験例 (オレキシン拮抗活性の測定)

試験化合物のヒトオレキシン1型受容体(hOX1R)、オレキシン2型受容体(hOX2R)に対する拮抗活性は文献(Toshikatsu Okumura et al., Biochemical and Biophysical Research Communications 280, 976-981, 2001)に記載された方法を改変して行った。hOX1R、hOX2Rを強制発現させたChinese hamster ovary (CHO)細胞を96wellのBlack clear bottomプレート(Nunc)の各ウェルに24,000個となるように播種し、0.1mM MEM非必須アミノ酸、0.5mg/ml G418、10% 牛胎児血清を含むHam's F-12培地(以上インビトロジェン)で、37℃、5% CO₂の条件下で16時間培養した。培地を除去後、0.5μM Fluoro-3AM エステル(同仁)を含むアッセイ用緩衝液(25mM HEPES(同仁)、Hanks' balanced salt solution(インビトロジェン)、0.1% 牛血清アルブミン、2.5mM プロベネシド、200μg/ml Amaranth(以上Sigma-Aldrich)、pH7.4)を100μL添加し60分間、37℃、5% CO₂にインキュベートした。Fluoro-3AM エステルを含むアッセイ用緩衝液を除去したのち、試験化合物は10mMとなるようにジメチルスルホキシドで溶解してアッセイ用緩衝液で希釈後、150μLを添加し、30分間インキュベートした。

20

30

リガンドであるヒトオレキシン-Aの2アミノ酸を置換したペプチド(Pyr-Pro-Leu-Pro-Asp-Ala-Cys-Arg-Gln-Lys-Thr-Ala-Ser-Cys-Arg-Leu-Tyr-Glu-Leu-Leu-His-Gly-Ala-Gly-Asn-His-Ala-Ala-Gly-Ile-Leu-Thr-Leu-NH₂; ペプチド研究所)はhOX1Rに対しては終濃度500pM、hOX2Rに対しては1nMとなるようにアッセイ用緩衝液で希釈し、このリガンド溶液50μLを添加して反応を開始した。反応はFunctional Drug Screening System(FDSS; 浜松ホトニクス社製)を用いて各wellの蛍光値を1秒毎に3分間測定し、最大蛍光値を細胞内Ca²⁺濃度の指標として拮抗活性を求めた。試験化合物の拮抗活性は希釈緩衝液のみを添加したウェルの蛍光値を100%、リガンドおよび化合物を含まない緩衝液を添加したウェルの蛍光値を0%として算出し、種々の濃度の試験化合物を添加した際の蛍光値から、50%阻害濃度(IC₅₀値)を求めた。本発明化合物のIC₅₀値を表11に示す。

40

【0194】

50

【表 1 1】

実施例番号	IC ₅₀ 値		実施例番号	IC ₅₀ 値		実施例番号	IC ₅₀ 値	
	OX1 (nM)	OX2 (nM)		OX1 (nM)	OX2 (nM)		OX1 (nM)	OX2 (nM)
1	10.8	92.2	32	85.8	123.0	63	1.5	69.5
2	9.1	15.2	33	69.0	188.0	64	181.1	243.1
3	1043.0	520.0	34	3.8	151.0	65	44.4	453.0
4	2.6	23.9	35	10.2	186.0	66	1135.0	750.0
5	9.3	22.1	36	13.9	90.2	67	6.2	6.7
6	67.6	23.7	37	150.0	239.0	68	8.1	19.9
7	140.0	497.0	38	1545.0	753.0	69	21.2	153.0
8	56.5	216.0	39	140.0	150.0	70	1031.0	7278.0
9	311.0	1000.0	40	66.5	44.3	71	229.0	691.0
10	109.0	237.0	41	165.0	75.5	72	25.1	204.0
11	103.0	120.0	42	73.0	104.0	73	306.0	392.0
12	49.8	30.0	43	2597.0	2082.0	74	256.0	127.0
13	73.2	73.3	44	800.0	718.0	75	100.0	44.3
14	18.5	11.9	45	213.0	775.0	76	272.0	255.0
15	166.0	430.0	46	101.0	17.9	78	3944.0	842.0
16	47.6	43.1	47	7.5	310.0	79	150.0	133.0
17	149.0	58.2	48	138.0	393.0	80	1168.0	813.0
18	88.4	7.3	49	30.6	66.3	81	959.0	1256.0
19	2312.0	616.0	50	9.9	7.9	83	24.7	63.5
20	2482.0	200.0	51	80.1	103.0	84	13.2	115.0
21	4748.0	268.0	52	22.5	53.0	85	16.7	87.9
22	25.4	637.0	53	14.6	10.6	86	639.0	734.0
23	18.9	283.0	54	120.0	14.0	87	53.4	555.0
24	5.1	74.2	55	1.4	15.5	89	18.1	1696.0
25	122.0	65.0	56	7.6	531.0	90	4.5	42.9
26	86.3	39.5	57	8.6	209.0	91	2834.0	1950.0
27	160.0	781.0	58	2.4	18.3	92	1312.0	2529.0
28	175.0	531.0	59	2.9	8.5	93	130.0	263.0
29	10.4	64.6	60	10.5	14.6			
30	9.4	48.6	61	5.9	5.7			
31	9.6	65.7	62	477.9	24.0			

【産業上の利用可能性】

【0195】

本発明化合物は、OX受容体拮抗作用を有することが示された。従って、本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、OX受容体拮抗作用によって調節される病気、例えば、睡眠障害、うつ病、不安障害、パニック障害、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、高血圧等の治療又は予防薬として使用することが可能である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 7

(72)発明者 二村 彩

東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 守谷 実

東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内

F ターム (参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB02 BB03 BB04 BB06 BB09 CC12 CC29
 CC41 CC42 CC62 DD03 DD10 DD12 DD41 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC42 BC60 BC82 GA07 GA08 GA10
 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA16 ZA18
 ZA42 ZA66 ZA70 ZB07 ZB11 ZC03 ZC39 ZC42