(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
2015 年 10 月 8 日(08.10.2015)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2015/152254 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 261/08 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 261/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/08 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2015/060155

(22) 国際出願日: 2015 年 3 月 31 日(31.03.2015)

(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 2014-075265 2014 年 4 月 1 日(01.04.2014) JP

(71) 出願人: 大日本住友製薬株式会社 (SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町２丁目６番８号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 岩田　光貴 (IWATA, Mitsutaka); 〒5640053 大阪府吹田市江の木町３３番９４号　大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 石田　恭次 (ISHIDA, Kyoji); 〒5640053 大阪府吹田市江の木町３３番９４号　大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 島田　尚明 (SHIMADA, Naoaki); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中３丁目１番９８号　大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 鮫島　睦, 外 (SAMEJIMA, Mutsumi et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町８番１号梅田阪急ビルオフィスタワー青山特許事務所 Osaka (JP).

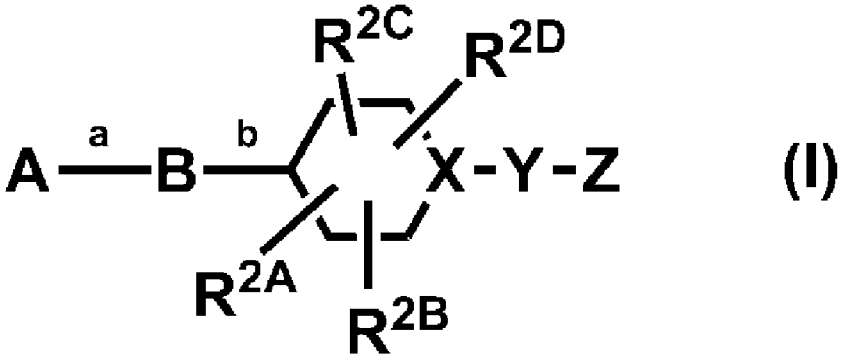
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,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

(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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

[続葉有]

(54) **Title**: FIVE-MEMBERED RING HETEROARYL DERIVATIVE

(54) 発明の名称 : ５員環ヘテロアリール誘導体



(I)

(57) **Abstract**: The present invention provides a compound that has a strong α7 nicotinic acetylcholine receptor (α7 nAChR)-regulating effect and is useful as a therapeutic drug for diseases associated with cholinergicity of the central nervous system (CNS) and/or peripheral nervous system (PNS), diseases associated with smooth muscle contraction, endocrine diseases, diseases associated with neurodegeneration, etc. Provided is a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt of said compound [In the formula, X-Y-Z represents N-CO-NR^{3A}R^{3B} or the like, A represents an optionally substituted phenyl or the like, B represents optionally substituted imidazole or the like, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, and R^{2D} may be the same or different and represent hydrogen atoms or the like, and R^{3A} and R^{3B} may be the same or different and represent optionally substituted C_{3-10} cycloalkyls or the like].

(57) 要約:　強いα７ニコチン性アセチルコリン受容体（α７　ｎＡＣｈＲ）の調節作用を有し、中枢神経系（ＣＮＳ）及び／又は末梢神経系（ＰＮＳ）のコリン作動性に関する疾患、平滑筋収縮に関する疾患、内分泌疾患、神経変性に関する疾患等の治療薬として有用である化合物の提供。式（Ｉ）の化合物又はその製薬学的に許容される塩　［式中、Ｘ－Ｙ－Ｚは、Ｎ－ＣＯ－ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}等を表し、Ａは、置換されていてもよいフェニル等を表し、Ｂは置換されていてもよいイミダゾール等を表し、Ｒ^{2A}、Ｒ^{2B}、Ｒ^{2C}及びＲ^{2D}は、同一又は異なって、水素原子等を表し、Ｒ^{3A}及びＲ^{3B}は、同一又は異なって、置換されていてもよいＣ$_{3-10}$シクロアルキル等を表す］。

WO 2015/152254 A1

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

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

— 明細書の別個の部分として表した配列リスト（規則 5.2(a)）

明　細　書

発明の名称 ： ５員環ヘテロアリール誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、α７ニコチン性アセチルコリン受容体（α７　ｎＡＣｈＲ）の調節物質である新規な５員環ヘテロアリール誘導体に関する。それらの薬理学的特性から、本発明の化合物は、中枢神経系（ＣＮＳ）及び／又は末梢神経系（ＰＮＳ）のコリン作動性に関する疾患、平滑筋収縮に関する疾患、内分泌疾患、神経変性に関する疾患、炎症又は痛み等の疾患及び常習性の薬物乱用から引き起こされる禁断症状に関する疾患等の治療に有用であり得る。

背景技術

[0002] 近年、ニコチンの潜在的な神経保護効果が示されており、興奮毒性傷害、栄養欠乏、虚血、外傷、アミロイドベータ（Ａβ）媒介神経細胞死及びタンパク質凝集媒介神経変性を伴う動物及び培養細胞の様々な神経変性モデルが提唱されている。ニコチンが神経保護効果を呈する多くの例において、α７サブタイプ含有ニコチン性アセチルコリン受容体が活性化されていることが明らかになっている。これらの報告により、ニコチンが神経保護効果を媒介するために役立つことが示唆され、α７サブタイプを含む受容体の直接的関与が想起されてきた。これらデータから、α７ニコチン性アセチルコリン受容体が、神経保護として妥当な分子標的の代表であることが示唆される。つまり、該受容体の活性なアゴニスト／正のモジュレーター（ポジティブアロステリックモジュレーター：ＰＡＭ）を開発することにより、神経保護が達成され得る。実際に、α７ニコチン性受容体アゴニストはすでに同定され、神経保護薬の開発のために可能性ある手がかりとして評価されている。また、近年α７ニコチン性アセチルコリン受容体の炎症への関与も、報告されている。以上のことから、該受容体の新規モジュレーターの開発は、神経系疾患、精神疾患及び炎症性疾患の新規な治療に結びつくことが想定される。

[0003] これまでに、α７ニコチン性アセチルコリン受容体（α７　ｎＡＣｈＲ）の

アゴニスト及び正のモジュレーターに関する開示はあるが、本願発明の化合物とは構造が異なる（特許文献１、特許文献２、特許文献３、特許文献４、特許文献５及び特許文献６）。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第２００３／０９３２５０号パンフレット

特許文献2：国際公開第２００６／１３８５１０号パンフレット

特許文献3：国際公開第２０１２／１３３５０９号パンフレット

特許文献4：国際公開第２０１２／１７６７６３号パンフレット

特許文献5：国際公開第２０１３／１５４１０９号パンフレット

特許文献6：国際公開第２０１４／０３８６２３号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

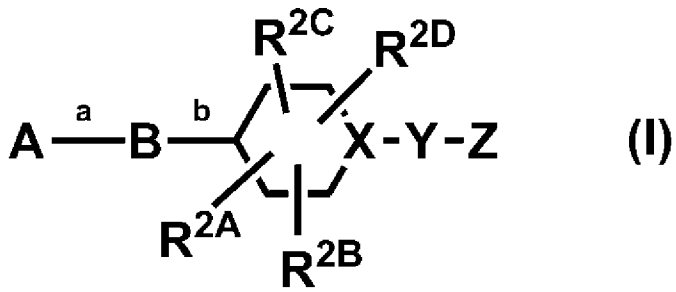
[0005] 本発明が解決しようとする課題は、強力なα７ニコチン性アセチルコリン受容体（α７ ｎＡＣｈＲ）の正のモジュレーター作用を有し、神経系疾患、精神疾患及び炎症性疾患の新規な治療剤として有用な新規化合物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、鋭意研究を行った結果、下記式（Ｉ）で表される新規化合物が強力なα７ニコチン性アセチルコリン受容体（α７ ｎＡＣｈＲ）の正のモジュレーター作用を有することを見出し、本発明を完成させた。本発明によれば、下記式（Ｉ）で表される５員環ヘテロアリール化合物又はその製薬学的に許容される塩（以下、「本発明の化合物」と称することもある）が提供される。

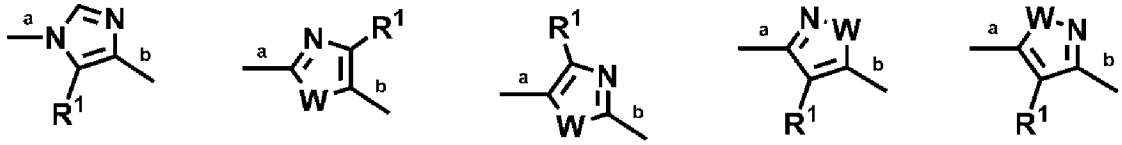
[0007] ［項１］式（Ｉ）：

[化1]



(I)

[化2]



B-1 B-2 B-3 B-4 B-5

[式中、

Ｘ－Ｙ－Ｚは、Ｎ－ＣＯ－ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、Ｎ－ＣＯＲ^{4A}、ＣＲ^{5}－ＣＯ－ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、ＣＲ^{5}－ＮＲ^{6}－ＣＯＲ^{4B}又はＣＲ^{5}－ＮＲ^{6}－ＣＯＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}を表し、

Ａは、フェニル又はピリジル（該フェニル及び該ピリジルは、それぞれハロゲン、水酸基、１から５個のフッ素で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、１から５個のフッ素で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ及びシアノからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

Ｂは、Ｂ－１、Ｂ－２、Ｂ－３、Ｂ－４又はＢ－５を表し、

式（Ｉ）の化合物におけるａおよびｂは、Ｂに結合する２つの結合手が、Ｂ－１からＢ－５における２つの結合手のいずれに該当する結合かを示す記号であり、

Ｗは、酸素原子又は硫黄原子を表し、

Ｒ^{1}は、水素原子；ハロゲン；シアノ；Ｃ$_{1-6}$アルキル（該アルキルは、ハロゲン、水酸基、１から５個のフッ素で置換されていてもよいＣ$_{3-10}$シクロアルキル、１から５個のフッ素で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ及び

４～１０員の飽和複素環からなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい）；又はハロゲン、水酸基、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキルを表し、

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}及びR^{5}は、同一又は異なって、水素原子；フッ素；水酸基；１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ；又は１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルを表し、ここにおいて、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}及びR^{5}のいずれかの２つが１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルのとき、２個のアルキルが一緒になって該アルキルが結合している環と別の環を形成していてもよく、

R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}、R^{4B}及びR^{6}は、同一又は異なって、ハロゲン、水酸基、C_{1-6}アルコキシ、C_{3-10}シクロアルキル及び４～１０員の飽和複素環（ただし、環上にカルボニル基を有しない）からなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル；ハロゲン、水酸基、C_{1-6}アルコキシ及びC_{1-6}アルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル；C_{1-6}アルキルで置換されていてもよい４～１０員の飽和複素環；又は水素原子を表し、ここにおいて、（１）R^{4A}及びR^{4B}は水素原子ではなく、（２）R^{3A}及びR^{3B}は同時に水素原子ではなく、（３）ＢがＢ－３であり、Ｗが酸素原子であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＮ－ＣＯR^{4A}であるときは、R^{4A}はメチルではなく、（４）Ａが無置換のフェニルであり、ＢがＢ－４であり、Ｗが酸素原子であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＮ－ＣＯR^{4A}であるときは、R^{4A}は１～５個のフッ素で置換されたC_{3}アルキルではなく、かつ（５）R^{3A}及びR^{3B}が共にC_{1-6}アルキルのとき、それらが結合する窒素原子と一緒になって、フッ素、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい４～１０員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい］

で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0008] ［項２］R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}、R^{4B}及びR^{6}が、同一又は異なって、フッ素、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{3-10}シクロアルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル；フッ素、C_{1-6}アルコキシ及びC_{1-6}アルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル；４～１０員の飽和複素環；又は水素原子であり、ここにおいて、（１）R^{4A}及びR^{4B}は水素原子ではなく、（２）R^{3A}及びR^{3B}は同時に水素原子ではなく、（３）ＢがＢ－３であり、Ｗが酸素原子であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＮ－ＣＯR^{4A}であるときは、R^{4A}はメチルではなく、（４）Ａが無置換のフェニルであり、ＢがＢ－４であり、Ｗが酸素原子であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＮ－ＣＯR^{4A}であるときは、R^{4A}は１～５個のフッ素で置換されたC_{3}アルキルではない、

項１に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0009] ［項３］R^{3A}、R^{3B}及びR^{4A}が、同一又は異なって、フッ素、C_{1-6}アルコキシ及びC_{1-6}アルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル；４～１０員の飽和複素環；又は水素原子であり、ここにおいて、R^{3A}及びR^{3B}は同時に水素原子ではなく、R^{4A}は水素原子ではない、

項１又は２に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0010] ［項４］R^{4B}が、フッ素、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{3-10}シクロアルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルである、

項１～３のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0011] ［項５］Ａが、フェニル又はピリジル（該フェニル及び該ピリジルは、それぞれフッ素、１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル及び１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい）である、

項１～４のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0012] ［項６］Ａが、フェニル（該フェニルは、それぞれフッ素、１から５個のフ

ッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル及び１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい）である、

項１～４のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0013] ［項７］Ａが、ピリジル（該ピリジルは、それぞれフッ素、１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル及び１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい）である、

項１～４のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0014] ［項８］R^1が、水素原子；ハロゲン；シアノ；C_{1-6}アルキル；又はC_{3-10}シクロアルキルである、

項１～７のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0015] ［項９］R^1が、水素原子、塩素又はシアノである、

項１～７のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0016] ［項１０］R^1が、水素原子である、

項１～７のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0017] ［項１１］R^1が、塩素である、

項１～７のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0018] ［項１２］Wが、酸素原子である、

項１～１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0019] ［項１３］Wが、硫黄原子である、

項１～１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0020] ［項１４］R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}及びR^5が、同一又は異なって、水素原子、又はC_{1-6}アルキルであり、ここにおいて、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}及びR^5のいずれかの２つがC_{1-6}アルキルのとき、２個のアルキルが一緒になって該アルキルが結合している環と別の環を形成していてもよい、

項１～１３のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0021] ［項１５］R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}及びR^{5}が、すべて水素原子である、

項１～１３のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0022] ［項１６］R^{6}が、フッ素、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{3-10}シクロアルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル；又は水素原子である、

項１～１５のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0023] ［項１７］R^{6}が、水素原子である、

項１～１５のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0024] ［項１８］R^{3B}が、水素原子であり、R^{3A}及びR^{4A}が、同一又は異なって、フッ素、C_{1-6}アルコキシ及びC_{1-6}アルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル；又は４～１０員の飽和複素環である、

項１～１７のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0025] ［項１９］Ｘ－Ｙ－Ｚが、Ｎ－ＣＯ－ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}又はＮ－ＣＯＲ^{4A}である、

項１～１８のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0026] ［項２０］Ｘ－Ｙ－Ｚが、Ｎ－ＣＯ－ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}である、

項１～１８のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0027] ［項２１］Ｘ－Ｙ－Ｚが、Ｎ－ＣＯＲ^{4A}である、

項１～１８のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0028] ［項２２］Ｘ－Ｙ－Ｚが、ＣＲ^{5}－ＣＯ－ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}である、
項１～１８のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩
。

[0029] ［項２３］Ｘ－Ｙ－Ｚが、ＣＲ^{5}－ＮＲ^{6}－ＣＯＲ^{4B}である、
項１～１８のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩
。

[0030] ［項２４］Ｂが、Ｂ－１である、
項１～２３のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩
。

[0031] ［項２５］Ｂが、Ｂ－２である、
項１～２３のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩
。

[0032] ［項２６］Ｂが、Ｂ－３である、
項１～２３のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩
。

[0033] ［項２７］Ｂが、Ｂ－４である、
項１～２３のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩
。

[0034] ［項２８］Ｂが、Ｂ－５である、
項１～２３のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩
。

[0035] ［項２９］以下の化合物から選択される、項１に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：
４－[５－クロロ－１－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル]－Ｎ－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）ピペリジン－１－カルボキサミド（実施例１）、
｛４－[５－クロロ－１－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル]ピペリジン－１－イル｝（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メ

タノン（実施例４５）、

Ｎ－シクロヘキシル－４－[３－（４－フルオロフェニル）－１，２－オキサゾール－５－イル]ピペリジン－１－カルボキサミド（実施例５１）、

Ｎ－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－４－[３－（２，５－ジフルオロフェニル）－１，２－オキサゾール－５－イル]ピペリジン－１－カルボキサミド（実施例７７）、

４－[４－クロロ－３－（４－フルオロフェニル）－１，２－オキサゾール－５－イル]－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペリジン－１－カルボキサミド（実施例７９）、

４－[４－クロロ－５－（４－フルオロフェニル）－１，２－オキサゾール－３－イル]－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペリジン－１－カルボキサミド（実施例１２４）、

４－[４－クロロ－５－（３，４－ジフルオロフェニル）－１，２－オキサゾール－３－イル]－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペリジン－１－カルボキサミド（実施例１３４）、及び

４－[５－（４－クロロフェニル）－１，３－オキサゾール－２－イル]－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペリジン－１－カルボキサミド（実施例１８９）。

[0036] ［項３０］項１～２９のいずれか一項に記載の化合物又はそれらの製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

[0037] ［項３１］項１～２９のいずれか一項に記載の化合物又はそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分とする、アセチルコリンが関与する細胞内シグナル伝達の異常に起因する疾患の治療剤及び／又は予防剤。

[0038] ［項３２］アセチルコリンが関与する細胞内シグナル伝達の異常に起因する疾患が、神経疾患、精神疾患又は炎症性疾患である、項３１に記載の治療剤及び／又は予防剤。

[0039] ［項３２］神経疾患、精神疾患又は炎症性疾患が、統合失調症、アルツハイマー病、ダウン症、注意欠陥・多動性障害又は脳血管アンギオパチーである

、項３２に記載の治療剤及び／又は予防剤。

[0040] ［項３３］ＣＩＡＳ（統合失調症に伴う認知機能障害）、或いは、統合失調症、アルツハイマー病、ダウン症、注意欠陥・多動性障害又は脳血管アンギオパチーにおける、認知障害、軽度認知障害、記憶障害又は学習障害を治療及び／又は予防するための、項３０に記載の医薬組成物。

[0041] ［項３４］項１～２９のいずれか一項に記載の化合物又はそれらの製薬学的に許容される塩と、非定型抗精神病薬から選択される少なくとも１種以上の薬剤とを含有する医薬。

[0042] ［項３５］治療が必要な患者に、治療上の有効量の項１～２９のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を投与することを特徴とする、アセチルコリンが関与する細胞内シグナル伝達の異常に起因する疾患を治療及び／又は予防するための方法。

[0043] ［項３６］アセチルコリンが関与する細胞内シグナル伝達の異常に起因する疾患の治療剤及び／又は予防剤を製造するための、項１～２９のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩の使用。

[0044] ［項３７］アセチルコリンが関与する細胞内シグナル伝達の異常に起因する疾患の治療及び／又は予防に使用するための、項１～２９のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

発明の効果

[0045] 本発明の化合物は、アセチルコリンが関与する細胞内シグナル伝達の異常に起因する疾患の治療剤及び／又は予防剤として有用である。アセチルコリンが関与する細胞内シグナル伝達の異常に起因する疾患としては、神経疾患、精神疾患又は炎症性疾患が挙げられる。神経疾患、精神疾患又は炎症性疾患の具体例としては、統合失調症、アルツハイマー病、ダウン症、注意欠陥・多動性障害又は脳血管アンギオパチーが挙げられる。また、本発明の化合物は、（１）ＣＩＡＳ（統合失調症に伴う認知機能障害）、或いは、（２）統合失調症、アルツハイマー病、ダウン症、注意欠陥・多動性障害又は脳血管アンギオパチーにおける、認知障害、軽度認知障害、記憶障害又は学習障

害を治療及び／又は予防するために有用である。

[0046] さらに、本発明の化合物は、前記治療及び／又は予防の目的で、非定型抗精神病薬と併用して用いることもできる。

発明を実施するための形態

[0047] 本発明の化合物は、水和物及び／又は溶媒和物の形で存在することもあるので、式（Ｉ）で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩の水和物及び／又は溶媒和物もまた本発明の化合物に包含される。

[0048] 式（Ｉ）の化合物は、１個又は場合によりそれ以上の不斉炭素原子を有する場合があり、また幾何異性や軸性キラリティを生じることがあるので、数種の立体異性体として存在することがある。本発明においては、これらの立体異性体、それらの混合物及びラセミ体は本発明の式（Ｉ）で表される化合物に包含される。

[0049] また、一般式（Ｉ）で表される化合物のいずれか１つ又は２つ以上の^{1}Ｈを^{2}Ｈ（Ｄ）に変換した重水素変換体も一般式（Ｉ）で表される化合物に包含される。

[0050] 結晶として得られる一般式（Ｉ）で表される化合物及びその製薬学的に許容される塩には、結晶多形が存在する場合があり、本発明の化合物には、あらゆる結晶形のものが含まれる。

[0051] つぎに、本明細書における用語について以下に説明する。

[0052] 「アルキル」とは、直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味し、例えば、「C_{1-4}アルキル」又は「C_{1-6}アルキル」とは炭素原子数が１～４又は１～６のアルキルを意味する。「C_{1-6}アルキル」の中で好ましくは、「C_{1-4}アルキル」が挙げられる。その具体例として、「C_{1-4}アルキル」の場合には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル等が挙げられる。「C_{1-6}アルキル」の場合には、前記に加えて、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

[0053] 「シクロアルキル」とは、単環又は多環式飽和炭化水素からなる基を意味

し、例えば「C_{3-10}シクロアルキル」とは炭素原子数が３～１０の環状アルキルを意味し、一部架橋された構造のもの等が挙げられる。その具体例として、「C_{3-10}シクロアルキル」の場合には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル等が挙げられる。

[0054] 「アルコキシ」とは、直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基が酸素原子と結合している基であって、当該酸素原子を介して他の部分に結合する基を意味し、例えば、「C_{1-6}アルコキシ」とは炭素原子数が１～６のアルコキシを意味する。その具体例として、「C_{1-6}アルコキシ」の場合には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブチルオキシ、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、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

[0055] 「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。中でも好ましくは、フッ素原子又は塩素原子である。

[0056] 「４～１０員の飽和複素環」とは、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選択される１～２個の原子を含む４～１０個の原子で構成される飽和複素環を意味し、好ましくは、単環の４～１０員の飽和複素環を意味する。例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ホモピペリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、オキセタン等が挙げられる。好ましい４～１０員の飽和複素環としては、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、オキセタンが挙げられる。さらに好ましくは、テトラヒドロピランである。

[0057] 「４～１０員の含窒素飽和複素環」とは、炭素原子以外に１～２個の窒素原子及び、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選択される０～２個の原子を含む４～１０個の原子で構成される飽和複素環を意味する。例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペリジン等が挙げられる。好ましい４～１０員の含窒素飽和複素環としては、炭素原子以外に１個の窒素原子を含む４～１０個の原子で構成される飽和複素環が挙

げられる。例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン等が挙げられる。

[0058] 式（Ｉ）で表される本発明の化合物の中でも、Ａ、Ｂ、Ｗ、Ｘ－Ｙ－Ｚ、R^1、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}、R^{4B}、R^5及びR^6で、好ましいものは以下のとおりであるが、本発明の技術的範囲は下記に挙げる化合物の範囲に限定されるものではない。

[0059] Ｘ－Ｙ－Ｚとして好ましくは、Ｎ－ＣＯ－$NR^{3A}R^{3B}$、Ｎ－COR^{4A}、CR^5－ＣＯ－$NR^{3A}R^{3B}$又はCR^5－NR^6－COR^{4B}が挙げられる。

より好ましくは、Ｎ－ＣＯ－$NR^{3A}R^{3B}$、Ｎ－COR^{4A}又はCR^5－NR^6－COR^{4B}が挙げられる。

さらに好ましくは、Ｎ－ＣＯ－$NR^{3A}R^{3B}$又はＮ－COR^{4A}が挙げられる。

[0060] Ａとして好ましくは、フェニル又はピリジル（該フェニル及び該ピリジルは、それぞれハロゲン、水酸基、１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、及び１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられる。

より好ましくは、フェニル又はピリジル（該フェニル及び該ピリジルは、それぞれフッ素、塩素、１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、及び１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられる。

さらに好ましくは、フッ素、塩素、１～３個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル及びC_{1-6}アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいフェニルが挙げられる。

もっとも好ましくは、フッ素及びC_{1-6}アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいフェニルが挙げられる。

[0061] Ｂとして好ましくは、Ｂ－１、Ｂ－２、Ｂ－３、Ｂ－４又はＢ－５が挙げ

られる。より好ましくは、Ｂ－１、Ｂ－４又はＢ－５が挙げられる。さらに好ましくは、Ｂ－１又はＢ－４が挙げられる。

[0062] Ｗとして好ましくは、酸素原子又は硫黄原子が挙げられる。より好ましくは、酸素原子が挙げられる。

[0063] R^1として好ましくは、水素原子；ハロゲン；シアノ；又はハロゲン、水酸基、１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル、C_{1-6}アルコキシ及び４～１０員の飽和複素環からなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルが挙げられる。より好ましくは、水素原子、ハロゲン又はシアノが挙げられる。さらに好ましくは、水素原子、塩素又はシアノが挙げられる。もっとも好ましくは、水素原子又は塩素が挙げられる。

[0064] R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}及びR^5として好ましくは、同一又は異なって、水素原子、フッ素、水酸基又はC_{1-6}アルキルが挙げられる。ここにおいて、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}及びR^5のいずれかの２つが１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルのとき、２個のアルキルが一緒になって該アルキルが結合している環と別の環を形成していてもよい。

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}及びR^5としてより好ましくは、同一又は異なって、水素原子、又はC_{1-6}アルキルが挙げられる。ここにおいて、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}及びR^5のいずれかの２つが、C_{1-6}アルキルのとき、２個のアルキルが一緒になって該アルキルが結合している環と別の環を形成していてもよい。

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}及びR^5としてさらに好ましくは、水素原子が挙げられる。

[0065] R^{3A}、R^{3B}及びR^{4A}として好ましくは、同一又は異なって、ハロゲン、水酸基、C_{1-6}アルコキシ、C_{3-10}シクロアルキル及び４～１０員の飽和複素環（ただし、環上にカルボニル基を有しない）からなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル；ハロゲン、水酸基、C_{1-6}アルコキシ及びC_{1-6}アルキルからなる群から独立して選択さ

れる１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル；C_{1-6}アルキルで置換されていてもよい４～１０員の飽和複素環；又は水素原子が挙げられ、ここにおいて、（１）R^{4A}は水素原子ではなく、（２）R^{3A}及びR^{3B}は同時に水素原子ではなく、（３）ＢがＢ－３であり、Ｗが酸素原子であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＮ－ＣＯR^{4A}であるときは、R^{4A}はメチルではなく、（４）Ａが無置換のフェニルであり、ＢがＢ－４であり、Ｗが酸素原子であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＮ－ＣＯR^{4A}であるときは、R^{4A}は１～５個のフッ素で置換されたC_3アルキルではない。

R^{3A}、R^{3B}及びR^{4A}としてより好ましくは、同一又は異なって、フッ素、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{3-10}シクロアルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル；フッ素、C_{1-6}アルコキシ及びC_{1-6}アルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル；４～１０員の飽和複素環；又は水素原子が挙げられ、ここにおいて、（１）R^{4A}は水素原子ではなく、（２）R^{3A}及びR^{3B}は同時に水素原子ではなく、（３）ＢがＢ－３であり、Ｗが酸素原子であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＮ－ＣＯR^{4A}であるときは、R^{4A}はメチルではなく、（４）Ａが無置換のフェニルであり、ＢがＢ－４であり、Ｗが酸素原子であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＮ－ＣＯR^{4A}であるときは、R^{4A}は１～５個のフッ素で置換されたC_3アルキルではない。

R^{3A}、R^{3B}及びR^{4A}としてさらに好ましくは、同一又は異なって、フッ素、C_{1-6}アルコキシ及びC_{1-6}アルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル；４～１０員の飽和複素環；又は水素原子が挙げられ、ここにおいて、R^{3A}及びR^{3B}は同時に水素原子ではなく、R^{4A}は水素原子ではない。

R^{3A}及びR^{4A}としてもっとも好ましくは、同一又は異なって、フッ素及びC_{1-6}アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル又は４～１０員の飽和複素環が挙げられる。

R^{3B}としてもっとも好ましくは、水素原子が挙げられる。

なお、本明細書において、「R^{4A}は１～５個のフッ素で置換されたC_3アルキルではない」とは、「R^{4A}は１～５個のフッ素で置換され、当該フッ素以外の他の置換基で置換されていないC_3アルキルではない」ことを意味する。

[0066] R^{4B}として好ましくは、ハロゲン、水酸基、C_{1-6}アルコキシ、C_{3-10}シクロアルキル及びカルボニル基で置換されていない４～１０員の飽和複素環からなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル；ハロゲン、水酸基、C_{1-6}アルコキシ及びC_{1-6}アルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル；C_{1-6}アルキルで置換されていてもよい４～１０員の飽和複素環が挙げられる。

より好ましくは、フッ素、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{3-10}シクロアルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル；フッ素、C_{1-6}アルコキシ及びC_{1-6}アルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル；又は４～１０員の飽和複素環が挙げられる。

さらに好ましくは、フッ素、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{3-10}シクロアルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルが挙げられる。

もっとも好ましくは、１～５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルが挙げられる。

[0067] R^{6}として好ましくは、ハロゲン、水酸基、C_{1-6}アルコキシ、C_{3-10}シクロアルキル及びカルボニル基で置換されていない４～１０員の飽和複素環からなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル；ハロゲン、水酸基、C_{1-6}アルコキシ及びC_{1-6}アルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル；C_{1-6}アルキルで置換されていてもよい４～１０員の飽和複素環；又は水素原子が挙げられる。

より好ましくは、フッ素、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{3-10}シクロアルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル；フッ素、C_{1-6}アルコキシ及びC_{1-6}アルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル；４～１０員の飽和複素環；又は水素原子が挙げられる。

さらに好ましくは、フッ素、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{3-10}シクロアルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル；又は水素原子が挙げられる。

もっとも好ましくは、水素原子が挙げられる。

[0068] 式（Ｉ）で表される化合物のうちで、好ましい化合物としては、以下のような化合物またはその製薬学的に許容される塩が挙げられる。

[0069] 好ましい態様としては、以下の（Ａ）が挙げられる。

（Ａ）

Ｘ－Ｙ－Ｚが、Ｎ－ＣＯ－ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、Ｎ－ＣＯＲ^{4A}、ＣＲ^{5}－ＣＯ－ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}又はＣＲ^{5}－ＮＲ^{6}－ＣＯＲ^{4B}であり、

Ａが、フェニル又はピリジル（該フェニル及び該ピリジルはそれぞれハロゲン、水酸基、１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、及び１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Ｂが、Ｂ－１、Ｂ－２、Ｂ－３、Ｂ－４又はＢ－５であり、

Ｗが、酸素原子又は硫黄原子であり、

Ｒ^{1}が、水素原子；ハロゲン；シアノ；又はハロゲン、水酸基、１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル、C_{1-6}アルコキシ及び４～１０員の飽和複素環からなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルであり、

Ｒ^{2A}、Ｒ^{2B}、Ｒ^{2C}、Ｒ^{2D}及びＲ^{5}が、同一又は異なって、水素原子、フッ素、水酸基又はC_{1-6}アルキルであり、ここにおいて、Ｒ^{2A}、Ｒ^{2B}、Ｒ^{2C}、

R^{2D}及びR^{5}のいずれかの２つが１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルのとき、２個のアルキルが一緒になって該アルキルが結合している環と別の環を形成していてもよく、

R^{3A}、R^{3B}及びR^{4A}が、同一又は異なって、ハロゲン、水酸基、C_{1-6}アルコキシ、C_{3-10}シクロアルキル及び４～１０員の飽和複素環（ただし、環上にカルボニル基を有しない）からなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル；ハロゲン、水酸基、C_{1-6}アルコキシ及びC_{1-6}アルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル；C_{1-6}アルキルで置換されていてもよい４～１０員の飽和複素環；又は水素原子であり、ここにおいて、（１）R^{4A}は水素原子ではなく、（２）R^{3A}及びR^{3B}は同時に水素原子ではなく、（３）ＢがＢ－３であり、Ｗが酸素原子であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＮ－ＣＯR^{4A}であるときは、R^{4A}はメチルではなく、（４）Ａが無置換のフェニルであり、ＢがＢ－４であり、Ｗが酸素原子であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＮ－ＣＯR^{4A}であるときは、R^{4A}は１～５個のフッ素で置換されたC_{3}アルキルではなく、

R^{4B}が、ハロゲン、水酸基、C_{1-6}アルコキシ、C_{3-10}シクロアルキル及びカルボニル基で置換されていない４～１０員の飽和複素環からなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル；ハロゲン、水酸基、C_{1-6}アルコキシ及びC_{1-6}アルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル；又はC_{1-6}アルキルで置換されていてもよい４～１０員の飽和複素環であり、

R^{6}が、ハロゲン、水酸基、C_{1-6}アルコキシ、C_{3-10}シクロアルキル及びカルボニル基で置換されていない４～１０員の飽和複素環からなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル；ハロゲン、水酸基、C_{1-6}アルコキシ及びC_{1-6}アルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアル

キル；C_{1-6}アルキルで置換されていてもよい４～１０員の飽和複素環；又は水素原子である、

式（Ｉ）の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0070] より好ましい態様としては、以下の（Ｂ）が挙げられる。

（Ｂ）

Ｘ－Ｙ－Ｚが、Ｎ－ＣＯ－ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、Ｎ－ＣＯＲ^{4A}又はＣＲ^{5}－ＮＲ^{6}－ＣＯＲ^{4B}であり、

Ａが、フェニル又はピリジル（該フェニル及び該ピリジルはそれぞれフッ素、塩素、１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Ｂが、Ｂ－１、Ｂ－２、Ｂ－３、Ｂ－４又はＢ－５であり、

Ｗが、酸素原子又は硫黄原子であり、

Ｒ^{1}が、水素原子、ハロゲン又はシアノであり、

Ｒ^{2A}、Ｒ^{2B}、Ｒ^{2C}、Ｒ^{2D}及びＲ^{5}が、同一又は異なって、水素原子、又はC_{1-6}アルキルであり、ここにおいて、Ｒ^{2A}、Ｒ^{2B}、Ｒ^{2C}、Ｒ^{2D}及びＲ^{5}のいずれかの２つがC_{1-6}アルキルのとき、２個のアルキルが一緒になって該アルキルが結合している環と別の環を形成していてもよく、

Ｒ^{3A}、Ｒ^{3B}及びＲ^{4A}が、同一又は異なって、フッ素、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{3-10}シクロアルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル；フッ素、C_{1-6}アルコキシ及びC_{1-6}アルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル；４～１０員の飽和複素環；又は水素原子であり、ここにおいて、（１）Ｒ^{4A}は水素原子ではなく、（２）Ｒ^{3A}及びＲ^{3B}は同時に水素原子ではなく、（３）ＢがＢ－３であり、Ｗが酸素原子であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＮ－ＣＯＲ^{4A}であるときは、Ｒ^{4A}はメチルではなく、（４）Ａが無置換のフェニルであり、ＢがＢ－４であり、Ｗが酸素原子であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＮ－ＣＯＲ^{4A}であるときは、Ｒ^{4A}は１～５個のフッ素で置

換されたC$_3$アルキルではなく、

R^{4B}が、フッ素、C$_{1-6}$アルコキシ、及びC$_{3-10}$シクロアルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC$_{1-6}$アルキル；フッ素、C$_{1-6}$アルコキシ及びC$_{1-6}$アルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC$_{3-10}$シクロアルキル；又は４～１０員の飽和複素環であり、

R^{6}が、フッ素、C$_{1-6}$アルコキシ、及びC$_{3-10}$シクロアルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC$_{1-6}$アルキル；フッ素、C$_{1-6}$アルコキシ及びC$_{1-6}$アルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC$_{3-10}$シクロアルキル；４～１０員の飽和複素環；又は水素原子である、

式（Ｉ）の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0071] さらに好ましい態様としては、以下の（Ｃ）が挙げられる。

（Ｃ）

Ｘ－Ｙ－Ｚが、Ｎ－ＣＯ－ＮR^{3A}R^{3B}又はＮ－ＣＯR^{4A}であり、

Ａが、フッ素、塩素、１～３個のフッ素で置換されていてもよいC$_{1-6}$アルキル及びC$_{1-6}$アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

Ｂが、Ｂ－１、Ｂ－４又はＢ－５であり、

Ｗが、酸素原子であり、

R^{1}が、水素原子、塩素又はシアノであり、

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及びR^{2D}が、水素原子であり、

R^{3A}、R^{3B}及びR^{4A}が、同一又は異なって、フッ素、C$_{1-6}$アルコキシ及びC$_{1-6}$アルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC$_{3-10}$シクロアルキル；４～１０員の飽和複素環；又は水素原子であり、ここにおいて、R^{3A}及びR^{3B}は同時に水素原子ではなく、R^{4A}は水素原子ではない、

式（Ｉ）の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0072] もっとも好ましい態様としては、以下の（Ｄ）が挙げられる。

（Ｄ）

Ｘ－Ｙ－Ｚが、Ｎ－ＣＯ－ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}又はＮ－ＣＯＲ^{4A}であり、

Ａが、フッ素及びＣ$_{1-6}$アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

Ｂが、Ｂ－１又はＢ－４であり、

Ｗが、酸素原子であり、

Ｒ^{1}が、水素原子又は塩素であり、

Ｒ^{2A}、Ｒ^{2B}、Ｒ^{2C}及びＲ^{2D}が、水素原子であり、

Ｒ^{3A}及びＲ^{4A}が、同一又は異なって、フッ素及びＣ$_{1-6}$アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{3-10}$シクロアルキル又は４～１０員の飽和複素環であり、

Ｒ^{3B}が、水素原子である、式（Ｉ）の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0073] 式（Ｉ）で表される化合物の製薬学的に許容される塩とは、式（Ｉ）の化合物に製薬学的に許容される酸又は塩基を加えて形成された塩を意味する。

式（Ｉ）で表される本発明の化合物がアミノ基などの塩基性官能基を有する場合、各種の酸と塩を形成しうる。このような酸付加塩の具体例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩等の有機酸塩、又はグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩が挙げられる。これらの塩は、式（Ｉ）で表される本発明の化合物を酸と混合した後、再結晶などの常法により得ることができる。

[0074] 式（Ｉ）で表される本発明の化合物がカルボキシル基などの酸性官能基を有する場合、各種の塩基と塩を形成しうる。この場合の製薬学的に許容される塩としては、ナトリウム塩もしくはカリウム塩などのアルカリ金属塩、カ

ルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、又はトリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩等などが挙げられる。これらの塩は、式（Ｉ）で表される本発明の化合物を塩基と混合した後、再結晶などの常法により得ることができる。

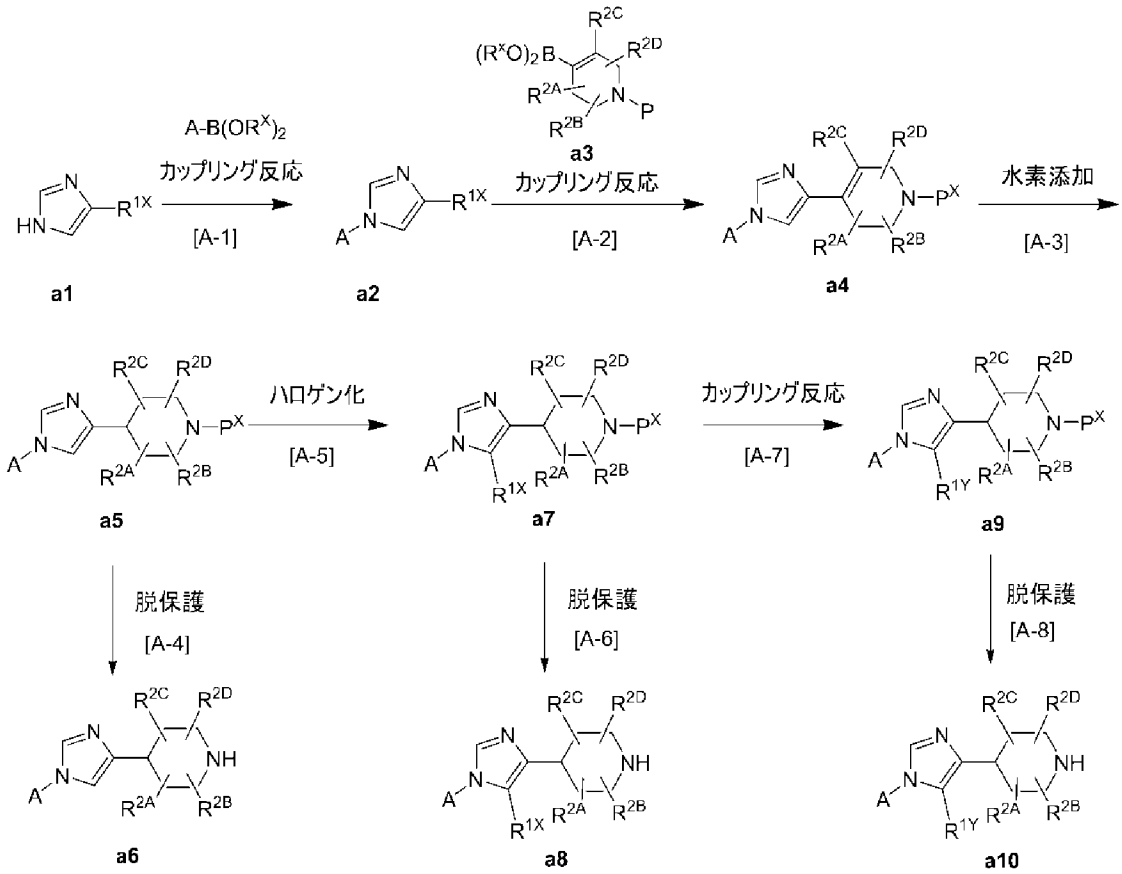
[0075] なお、本明細書において記載の簡略化のために、次に挙げる略号を用いることもある。ｏ－：ｏｒｔｈｏ－、ｍ－：ｍｅｔａ－、ｐ－：ｐａｒａ－、ｔ－：ｔｅｒｔ－、ｓ－：ｓｅｃ－、ＴＨＦ：テトラヒドロフラン、ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド、d_6－ＤＭＳＯ：重ジメチルスルホキシド、ＨＥＰＥＳ：Ｎ－２－ヒドロキシエチルピペラジン－Ｎ’－２－エタンスルホン酸、ＢＳＡ：ｂｏｖｉｎｅ ｓｅｒｕｍ ａｌｂｕｍｉｎ、牛血清アルブミン、ＦＤＳＳ：Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｄｒｕｇ Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ Ｓｙｓｔｅｍ、ＡＣｈ：アセチルコリン、ＰＡＭ：ポジティブアロステリックモジュレーター、ｎＡＣｈＲ：ニコチン性アセチルコリン受容体、ＥＣ２０：２０％効果濃度、ＲＬＵ：Ｒｅｌａｔｉｖｅ Ｌｉｇｈｔ Ｕｎｉｔ、Ｂｏｃ：ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ＥＤＣＩ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、ＨＯＢｔ：１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、ＨＢＴＵ：２－（１Ｈ－７－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩。

[0076] 本発明の化合物の製造方法について以下に述べる。式（Ｉ）で表される本発明の化合物は、例えば下記の製造法Ａ～Ｍにより製造することができる。

[0077] 製造法Ａ（合成中間体の製法）

式（Ｉ）で表される化合物のうち、ＢがＢ－１である化合物の合成中間体ａ６、ａ８及びａ１０は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化3]



（式中、Ａ、Ｒ２Ａ、Ｒ２Ｂ、Ｒ２Ｃ及びＲ２Ｄは項１に定義されるとおりであり、ＰＸはアミノの保護基を表し、ＲＸは水素原子、アルキル又はフェニルを表し、ここにおいてＲＸがアルキルのとき、２個の当該アルキルが一緒になって４～１０員の含酸素飽和複素環を形成していてもよく、Ｒ１Ｘはハロゲンを表し、Ｒ１Ｙは項１に定義されるＲ１のうちハロゲンではないものを意味する）

[0078] 保護基ＰＸとしては、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年)にアミノの保護基として記載されているものが挙げられる。

[0079] 化合物ａ１はイミダゾールのハロゲン化反応などの既知の方法により合成できるか、又は市販品として購入できる。

[0080] ［Ａ－１工程］

本工程は化合物ａ１に、適当な遷移金属試薬の存在下、適当なボロン酸誘導体と反応させることにより、化合物ａ２を得る工程である。本工程におい

て使用される遷移金属試薬は、例えば酢酸銅が挙げられる。本工程において使用されるボロン酸誘導体は、例えばボロン酸、ボロン酸エステル、ボロン酸ピナコラートが挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはジクロロエタン又はメタノールである。類似反応として、例えば、Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 52(11), 3441－3444などに記載されている方法が既知であり、同様に合成することができる。反応温度は、用いられる原料化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－７８℃～２００℃、好ましくは－２０℃～１５０℃であり、より好ましくは室温～１００℃である。反応時間は通常５分～７２時間程度であり、好ましくは３０分～４８時間、さらに好ましくは１時間～２４時間である。

[0081] ［Ａ－２工程］

本工程は上記Ａ－１工程で得られた化合物ａ２と化合物ａ３を、適当な遷移金属試薬の存在下で反応させることにより、化合物ａ４を得る工程である。本工程において使用される遷移金属試薬は、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムやテトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウムが挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはＤＭＦ又はジオキサンである。類似反応として、例えば、Journal of Organic Chemistry, 2010, 75(5), 1733-1739などに記載されている方法が既知であり、同様に合成することができる。反応温度は、用いられる原料化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－７８℃～２００℃、好ましくは－２０℃～１５０℃であり、より好ましくは室温～１００℃である。反応時間は通常５分～７２時間程度であり、好ましくは３０分～４８時間、さらに好ましくは１時間～２４時間である。

[0082] ［Ａ－３工程］

本工程は上記Ａ－２工程で得られた化合物ａ４を、適当な遷移金属試薬を用いて水素雰囲気下で反応させることにより化合物ａ５を得る工程である。本工程において使用される遷移金属試薬は、例えばパラジウム/炭素や酸化プ

ラチナ（IV）が挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはメタノール又はエタノールである。類似反応として、例えば、Journal of Medicinal Chemistry, 2012, 55(1), 115-125などに記載されている方法が既知であり、同様に合成することができる。反応温度は、用いられる原料化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－２０℃～１５０℃、好ましくは０℃～１００℃であり、より好ましくは室温～６０℃である。反応時間は通常５分～７２時間程度であり、好ましくは３０分～４８時間、さらに好ましくは１時間～２４時間である。

[0083] ［Ａ－４工程］

本工程は上記製造法Ａ－３で得られた化合物ａ５のアミノの保護基P^xを、脱保護することにより、化合物ａ６を得る工程である。本工程はProtective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年）に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0084] ［Ａ－５工程］

本工程は上記Ａ－３工程で得られた化合物ａ５に、適当な溶媒中、適当な酸の存在下で、種々のハロゲン化剤を反応させることにより、化合物ａ７を得る工程である。本工程において使用されるハロゲン化剤は、例えばＮ－クロロスクシンイミド、Ｎ－ブロモスクシンイミド、Ｎ－ヨードスクシンイミドである。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくは塩化メチレン又はジクロロエタンである。本工程において使用される酸は、後記に例示する酸等から選択されるが、好ましくはトリフルオロ酢酸又は塩酸である。類似反応として、例えば、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18(5), 1702-1707、J. Org. Chem. 2002, 67(17), 5913-5918などに記載されている方法が既知であり、同様に合成することができる。反応温度は、用いられる原料化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－７８℃～２００℃、好ましくは０℃～１００℃であり、より好ましくは室温～７０℃である。反応時間は通常５分～７２時間程度であり、好ましく

は３０分～４８時間、さらに好ましくは１時間～２４時間である。

[0085] ［Ａ－６工程］

本工程は上記Ａ－５工程で得られた化合物ａ７に、上記Ａ－４工程に準じた条件で、化合物ａ８を得る工程である。

[0086] ［Ａ－７工程］

本工程は上記Ａ－５工程で得られた化合物ａ７に、適当な溶媒中、適当な遷移金属試薬の存在下、適当なボロン酸誘導体と反応させることにより、化合物ａ９を得る工程である。本工程において使用される遷移金属試薬は、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムやテトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウムが挙げられる。本工程において使用されるボロン酸誘導体は、例えばボロン酸、ボロン酸エステル、ボロン酸ピナコラートが挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはＤＭＦ又はジオキサンである。類似反応として、例えば、Tetrahedron Lett. 2003, 44(7), 1379-1382、J. Med. Chem. 2009, 52(14), 4370-4379、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 20(9), 3009-3015、J. Org. Chem. 2002, 67(10), 3365-3373、Tetrahedron Lett. 2007, 48(13), 2339-2343などに記載されている方法が既知であり、同様に合成することができる。反応温度は、用いられる原料化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－７８℃～２００℃、好ましくは－２０℃～１８０℃であり、より好ましくは室温～１５０℃である。反応時間は通常５分～７２時間程度であり、好ましくは３０分～４８時間、さらに好ましくは１時間～２４時間である。

[0087] ［Ａ－８工程］

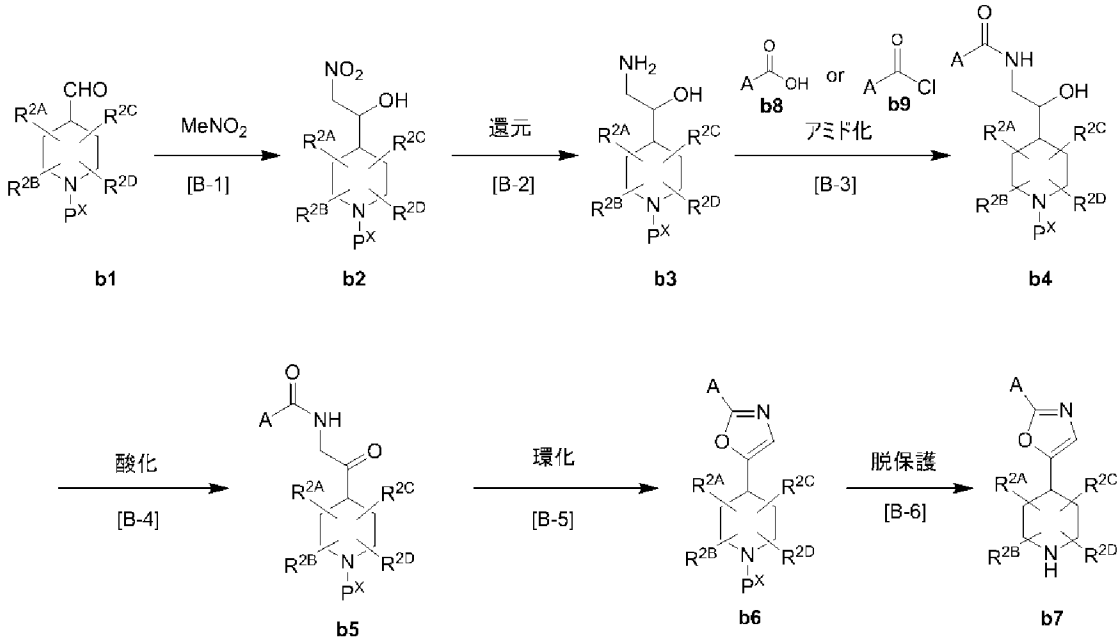
本工程は上記Ａ－７工程で得られた化合物ａ９に、上記Ａ－４工程に準じた条件で、化合物ａ１０を得る工程である。

[0088] 製造法Ｂ（合成中間体の製法）

式（Ｉ）で表される化合物のうち、ＢがＢ－２であり、Ｗが酸素原子である化合物の合成中間体ｂ７は、例えば下記の製法により製造することができ

る。

[化4]



（式中、Ａ、Ｒ^{2A}、Ｒ^{2B}、Ｒ^{2C}及びＲ^{2D}は項１に定義されるとおりであり、Ｐ^{X}はアミノの保護基を意味する）

[0089] 保護基Ｐ^{X}としては、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年)にアミノの保護基として記載されているものが挙げられる。

[0090] 化合物ｂ１は対応するアルコールの酸化などの既知の方法により合成できるか、又は市販品として購入できる。

[0091] ［Ｂ－１工程］

本工程は化合物ｂ１に、適当な塩基存在下でニトロメタンを反応させることにより、化合物ｂ２を得る工程である。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくはｔｅｒｔ-ブトキシカリウムである。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはテトラヒドロフランとｔｅｒｔ-ブタノールの混合溶媒である。類似反応として、例えば、国際公開第２００７/４１０６１号パンフレットなどに記載されている方法が既知であり、同様に合成すること

ができる。反応温度は、用いられる原料化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－７８℃～２００℃、好ましくは－２０℃～１５０℃であり、より好ましくは０℃～１００℃である。反応時間は通常５分～７２時間程度であり、好ましくは３０分～４８時間、さらに好ましくは１時間～２４時間である。

[0092] ［Ｂ－２工程］

本工程は上記Ｂ－１で得られた化合物ｂ２を、適当な遷移金属触媒を用いて水素雰囲気下で反応させることにより、化合物ｂ３を得る工程である。本工程において使用される遷移金属試薬は、例えばパラジウム/炭素や酸化プラチナ（IV）が挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはメタノール又はエタノールである。類似反応として、例えば、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ，２００４，１４（１３），３４１９－３４２４、国際公開第２００６／１９７６８号パンフレットなどに記載されている方法が既知であり、同様に合成することができる。反応温度は、用いられる原料化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－２０℃～２００℃、好ましくは０℃～１００℃であり、より好ましくは室温～７０℃である。反応時間は通常５分～７２時間程度であり、好ましくは３０分～４８時間、さらに好ましくは１時間～２４時間である。

[0093] ［Ｂ－３工程］

本工程は上記Ｂ－２で得られた化合物ｂ３に、適当な縮合剤存在下又は非存在下、適当な塩基存在下、適当な溶媒中でカルボン酸ｂ８又は酸クロライドｂ９と反応させることにより、化合物ｂ４を得る工程である。本工程において使用される縮合剤は、例えばＥＤＣＩ（塩酸塩を含む）又はＨＢＴＵが挙げられる。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくはジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミンが挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン

又は塩化メチレンが挙げられる。反応温度は、用いられる原料化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－７８℃～２００℃、好ましくは０℃～１５０℃であり、より好ましくは室温～１００℃である。反応時間は通常５分～７２時間程度であり、好ましくは３０分～４８時間、さらに好ましくは１時間～２４時間である。

[0094] ［Ｂ－４工程］

本工程は上記Ｂ－３で得られた化合物ｂ４を、適当な酸化剤と反応させることにより、化合物ｂ５を得る工程である。本工程において使用される酸化剤は、例えばデスマーチン試薬が挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくは塩化メチレン又はＤＭＳＯである。類似反応として、例えば、国際公開第２０１０／１３８５８９号パンフレットなどに記載されている方法が既知であり、同様に合成することができる。反応温度は、用いられる原料化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－７８℃～２００℃、好ましくは－２０℃～１５０℃であり、より好ましくは０℃～１００℃である。反応時間は通常５分～７２時間程度であり、好ましくは３０分～４８時間、さらに好ましくは１時間～２４時間である。

[0095] ［Ｂ－５工程］

本工程は上記Ｂ－４で得られた化合物ｂ５を、適当な脱水化試薬と反応させることにより、化合物ｂ６を得る工程である。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはテトラヒドロフランである。本工程において使用される脱水化試薬は、例えばバージェス試薬が挙げられる。類似反応として、例えば、Ｓｙｎｌｅｔｔ，１９９９，１０，１６４２－１６４４などに記載されている方法が既知であり、同様に合成することができる。反応温度は、用いられる原料化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－７８℃～２００℃、好ましくは－２０℃～１５０℃であり、より好ましくは０℃～１００℃である。反応時間は通常５分～７２時間程度であり、好ましくは３０分～４８時間、さらに好ましくは１時間

～２４時間である。

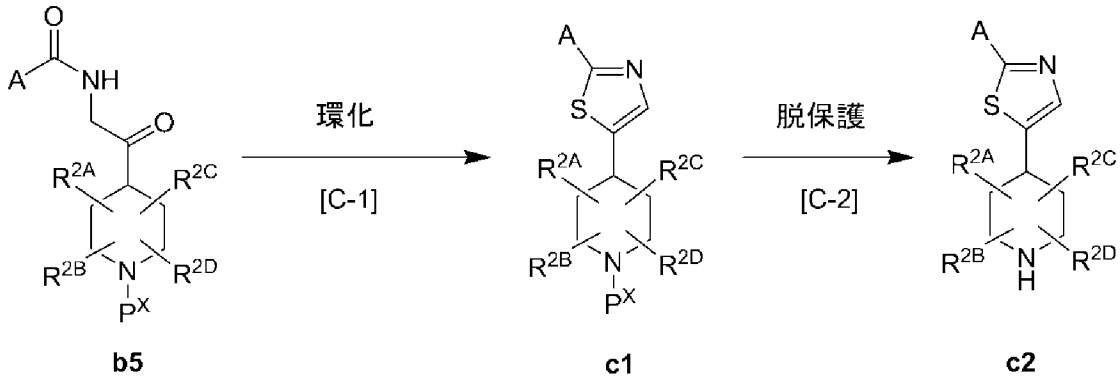
[0096] ［Ｂ－６工程］

本工程は上記Ｂ－５工程で得られた化合物ｂ６に、上記Ａ－４工程に準じた条件で、化合物ｂ７を得る工程である。

[0097] 製造法Ｃ（合成中間体の製法）

式（Ｉ）で表される化合物のうち、ＢがＢ－２であり、Ｗが硫黄原子である化合物の合成中間体となるｃ２は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化5]



（式中、Ａ、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}及びR^{2D}は項１に定義されるとおりであり、P^Xはアミノの保護基を意味する）

[0098] 保護基P^Xとしては、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年)にアミノの保護基として記載されているものが挙げられる。

[0099] ［Ｃ－１工程］

本工程は上記Ｂ－４工程で得られた化合物ｂ５に、適当なチオカルボニル化試薬を反応させることにより、化合物ｃ１を得る工程である。本工程において使用されるチオカルボニル化試薬は、例えばローソンズ試薬が挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはテトラヒドロフランである。類似反応として、例えば、米国公開第２０１０／２６１６９７号パンフレットなどに記載されている方法が既知であり、同様に合成することができる。反応温度は、用いられる原料

化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－７８℃～２００℃、好ましくは－２０℃～１５０℃であり、より好ましくは０℃～１００℃である。反応時間は通常５分～７２時間程度であり、好ましくは３０分～４８時間、さらに好ましくは１時間～２４時間である。

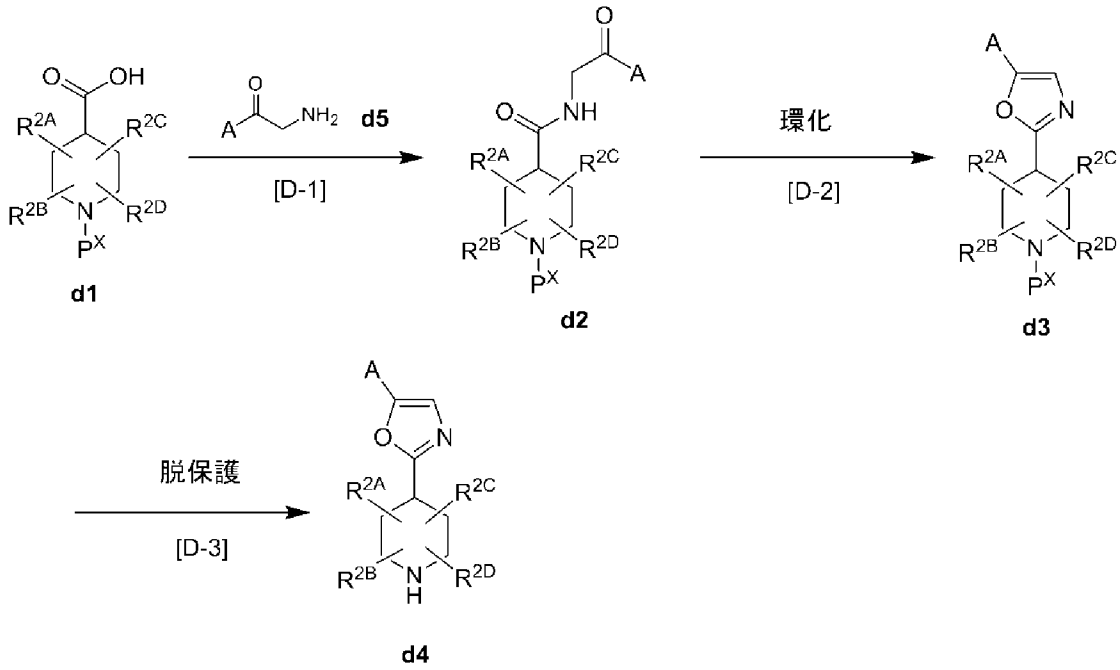
[0100] ［Ｃ－２工程］

本工程は上記Ｃ－１工程で得られた化合物ｃ１に、上記Ａ－４工程に準じた条件で、化合物ｃ２を得る工程である。

[0101] 製造法Ｄ（合成中間体の製法）

式（Ｉ）で表される化合物のうち、ＢがＢ－３であり、Ｗが酸素原子である化合物の合成中間体となるｄ４は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化6]



（式中、Ａ、Ｒ^{2A}、Ｒ^{2B}、Ｒ^{2C}及びＲ^{2D}は項１に定義されるとおりであり、Ｐ^{X}はアミノの保護基を意味する）

[0102] 保護基Ｐ^{X}としては、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年)にアミノの保護基として記載されているものが挙げられる。

[0103] 化合物ｄ１は対応するアルコール又はアルデヒドの酸化や対応するエステル加水分解などの既知の方法により合成できるか、又は市販品として購入できる。

[0104] ［Ｄ－１工程］

本工程は化合物ｄ１と化合物ｄ５を、上記Ｂ－３工程に準じた条件で反応させて、化合物ｄ２を得る工程である。

[0105] ［Ｄ－２工程］

本工程は上記Ｄ－１工程で得られた化合物ｄ２を、上記Ｂ－５工程に準じた条件で反応させて、化合物ｄ３を得る工程である。

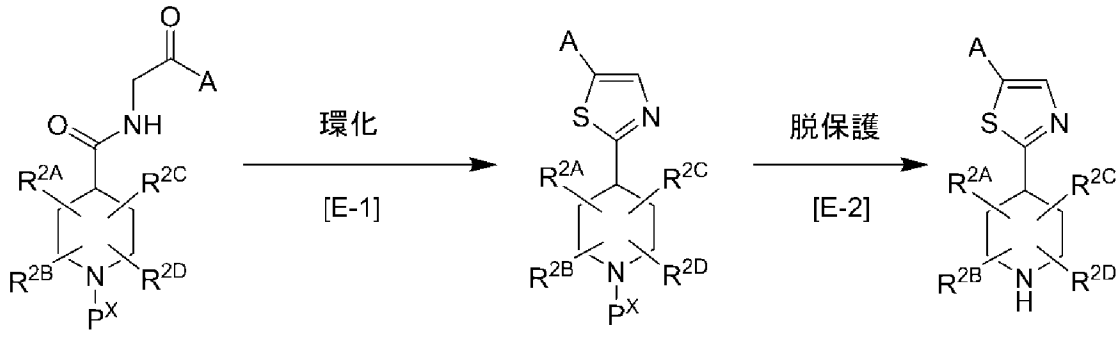
[0106] ［Ｄ－３工程］

本工程は上記Ｄ－２工程で得られた化合物ｄ３を、上記Ａ－４工程に準じた条件で反応させて、化合物ｄ４を得る工程である。

[0107] 製造法Ｅ（合成中間体の製法）

式（Ｉ）で表される化合物のうち、ＢがＢ－３であり、Ｗが硫黄原子である化合物の合成中間体となるｅ２は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化7]



d2 e1 e2

（式中、Ａ、Ｒ^{2A}、Ｒ^{2B}、Ｒ^{2C}及びＲ^{2D}は項１に定義されるとおりであり、Ｐ^{X}はアミノの保護基を意味する）

[0108] 保護基Ｐ^{X}としては、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年)にアミノの保護基として記載されているものが挙げられる。

[0109] ［Ｅ－１工程］

本工程は上記Ｄ－１工程で得られた化合物ｄ２を、上記Ｃ－１工程に準じた条件で反応させて、化合物ｅ1得る工程である。

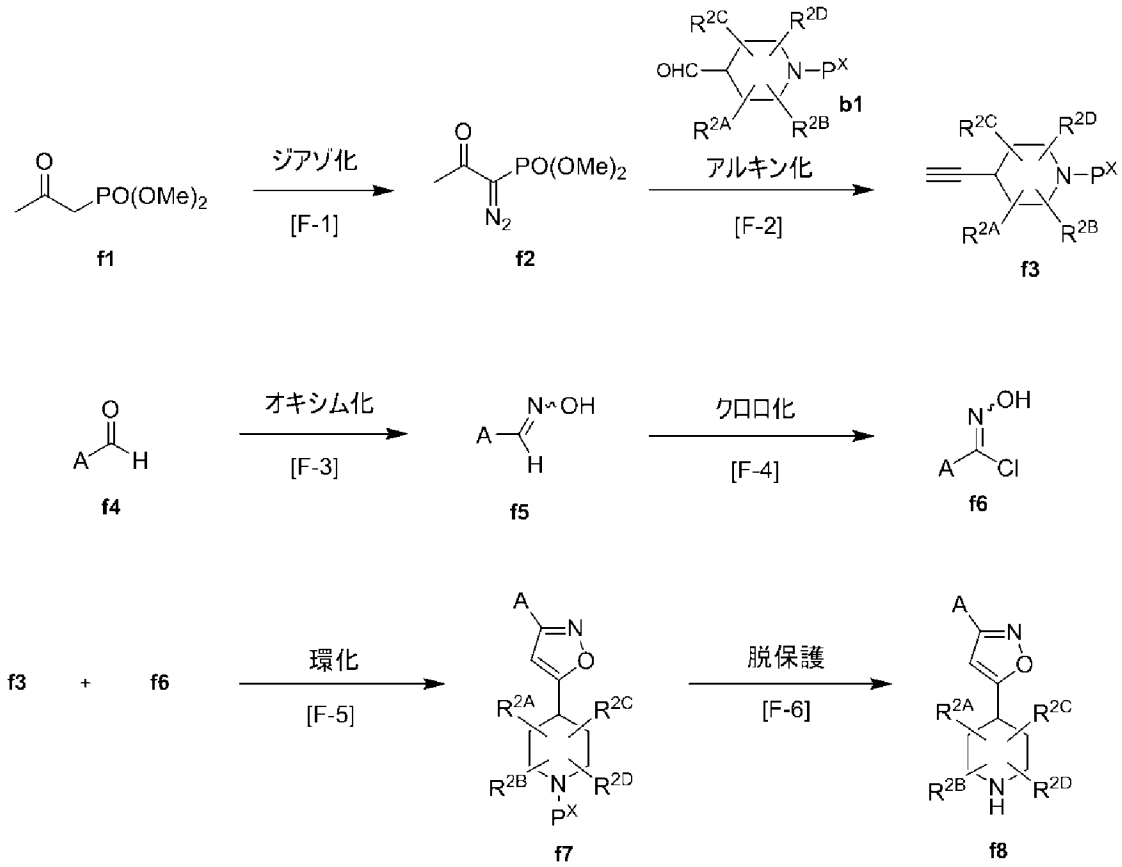
[0110] ［Ｅ－2工程］

本工程は上記Ｅ－１工程で得られた化合物ｅ1を、上記Ａ－４工程に準じた条件で反応させて、化合物ｅ２得る工程である。

[0111] 製造法Ｆ（合成中間体の製法）

式（Ｉ）で表される化合物のうち、ＢがＢ－４であり、Ｗが酸素原子である化合物の合成中間体となるｆ８は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化8]



（式中、Ａ、Ｒ^{2A}、Ｒ^{2B}、Ｒ^{2C}及びＲ^{2D}は項１に定義されるとおりであり、Ｐ^{X}はアミノの保護基を意味する）

[0112] 保護基Ｐ^{X}としては、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora

W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年）にアミノの保護基として記載されているものが挙げられる。

[0113] 化合物ｆ１は市販品として購入できる。化合物ｆ４は、対応するアルコールの酸化などの既知の方法により合成できるか、又は市販品として購入できる。

[0114] ［Ｆ－１工程］

本工程は化合物ｆ１と適当な塩基を用いて、ジアゾ化試薬と反応させることにより、化合物ｆ２を得る工程である。本工程において使用されるジアゾ化試薬は、例えば４－トルエンスルフォニルアジドが挙げられる。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくは水素化ナトリウムである。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはテトラヒドロフランである。類似反応として、例えば、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ，２０１３，２３（１９），５２６７－５２６９などに記載されている方法が既知であり、同様に合成することができる。反応温度は、用いられる原料化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－７８℃～２００℃、好ましくは－２０℃～１５０℃であり、より好ましくは０℃～１００℃である。反応時間は通常５分～７２時間程度であり、好ましくは３０分～４８時間、さらに好ましくは１時間～２４時間である。

[0115] ［Ｆ－２工程］

本工程は上記Ｆ－１工程で得られる化合物ｆ２と化合物ｂ１を、適当な塩基存在下で反応させることにより、化合物ｆ３を得る工程である。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくは炭酸カリウムである。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはメタノールである。類似反応として、例えば、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ，２００３，１２５（１３），３７１４－３７１５な

どに記載されている方法が既知であり、同様に合成することができる。反応温度は、用いられる原料化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－７８℃～２００℃、好ましくは－２０℃～１５０℃であり、より好ましくは０℃～１００℃である。反応時間は通常５分～７２時間程度であり、好ましくは３０分～４８時間、さらに好ましくは１時間～２４時間である。

[0116] ［Ｆ－３工程］

本工程は化合物ｆ４とヒドロキシルアミンを反応させて、化合物ｆ５を得る工程である。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはメタノールである。類似反応として、例えば、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｌｅｔｔｅｒｓ，２００１，３(２６)，４２０９－４２１１などに記載されている方法が既知であり、同様に合成することができる。反応温度は、用いられる原料化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－７８℃～２００℃、好ましくは－２０℃～１５０℃であり、より好ましくは０℃～１００℃である。反応時間は通常５分～７２時間程度であり、好ましくは３０分～４８時間、さらに好ましくは１時間～２４時間である。

[0117] ［Ｆ－４工程］

本工程は上記Ｆ－３工程で得られる化合物ｆ５とクロロ化試薬を反応させて、化合物ｆ６を得る工程である。本工程において使用されるクロロ化試薬は、例えばＮ－クロロスクシンイミドが挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはＤＭＦである。類似反応として、例えば、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ，２００６，１６（２１），５５７６－５５７９、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９９６，３３(６)，１５８３－１５９２などに記載されている方法が既知であり、同様に合成することができる。反応温度は、用いられる原料化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－７８℃～２００℃、好ましくは－２０℃～１５０℃であり、より好ましくは０℃～１００℃である。反応時間は通常５分～７２時間程度であり、好ましくは３０分

～４８時間、さらに好ましくは１時間～２４時間である。

[0118] ［Ｆ－５工程］

本工程は上記Ｆ－２工程で得られる化合物ｆ３と上記Ｆ－４工程で得られる化合物ｆ６を、適当な塩基存在下で反応させて、化合物ｆ７を得る工程である。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくはトリエチルアミンである。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはテトラヒドロフランである。類似反応として、例えば、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２００３，４６(２)，２８４－３０２、Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０１２，５４，３２４－３４２などに記載されている方法が既知であり、同様に合成することができる。反応温度は、用いられる原料化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－７８℃～２００℃、好ましくは－２０℃～１５０℃であり、より好ましくは０℃～１００℃である。反応時間は通常５分～７２時間程度であり、好ましくは３０分～４８時間、さらに好ましくは１時間～２４時間である。

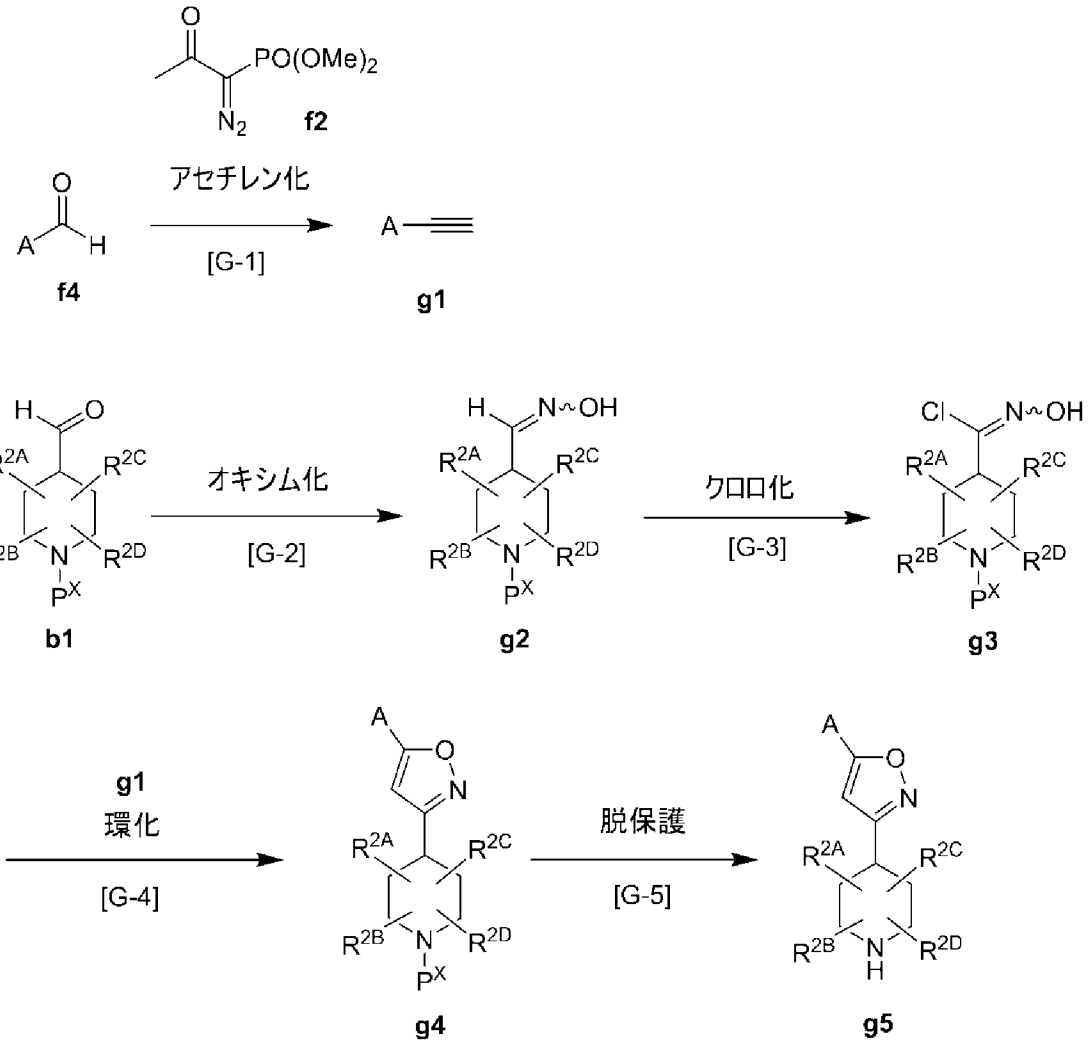
[0119] ［Ｆ－６工程］

本工程は上記Ｆ－５工程で得られた化合物ｆ７を、上記Ａ－４工程に準じた条件で反応させて、化合物ｆ８を得る工程である。

[0120] 製造法Ｇ（合成中間体の製法）

式（Ｉ）で表される化合物のうち、ＢがＢ－５であり、Ｗが酸素原子である化合物の合成中間体となるｇ５は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化9]



（式中、Ａ、Ｒ^{2A}、Ｒ^{2B}、Ｒ^{2C}及びＲ^{2D}は項１に定義されるとおりであり、Ｐ^{X}はアミノの保護基を意味する）

[0121] 保護基Ｐ^{X}としては、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年)にアミノの保護基として記載されているものが挙げられる。

[0122] 化合物ｆ４は、対応するアルコールの酸化などの既知の方法により合成できるか、又は市販品として購入できる。

[0123] 化合物ｂ１は対応するアルコールの酸化などの既知の方法により合成できるか、又は市販品として購入できる。

[0124] ［Ｇ－１工程］

本工程は化合物ｆ４と上記Ｆ－１工程で得られる化合物ｆ２を、上記Ｆ－２工程に準じた条件で反応させて、化合物ｇ１を得る工程である。

[0125] ［Ｇ－２工程］

本工程は化合物ｂ１を、上記Ｆ－３工程に準じた条件で反応させて、化合物ｇ２を得る工程である。

[0126] ［Ｇ－３工程］

本工程は上記Ｇ－２工程で得られる化合物ｇ２を、上記Ｆ－４工程に準じた条件で反応させて、化合物ｇ３を得る工程である。

[0127] ［Ｇ－４工程］

本工程は上記Ｇ－３工程で得られる化合物ｇ３と上記Ｇ－１工程で得られるｇ１を、上記工程Ｆ－５に準じた条件で反応させて、化合物ｇ４を得る工程である。

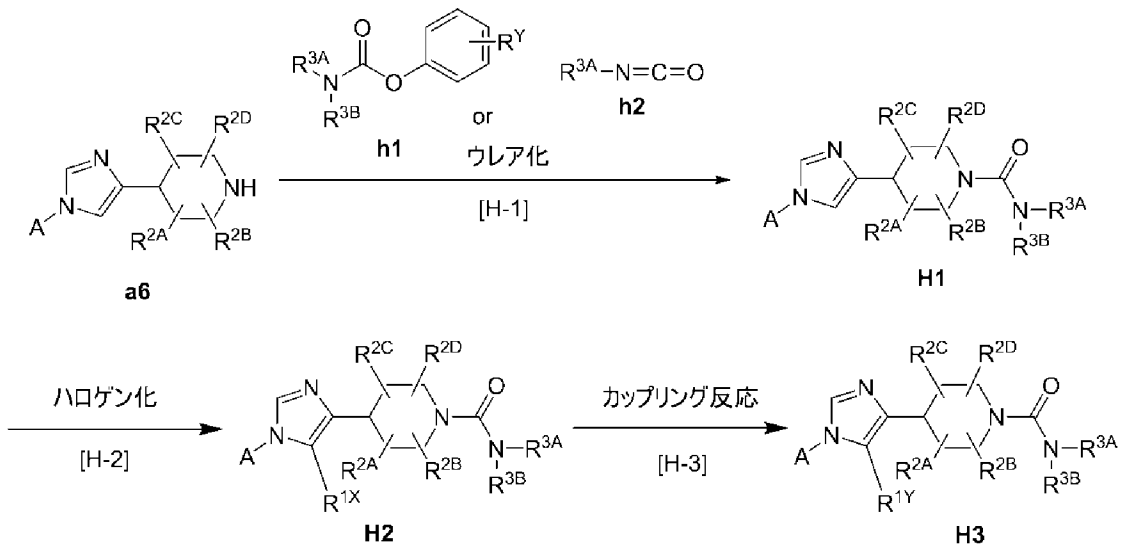
[0128] ［Ｇ－５工程］

本工程は上記Ｇ－４工程で得られる化合物ｇ４を、上記Ａ－４工程に準じた条件で反応させて、化合物ｇ５を得る工程である。

[0129] 製造法Ｈ

式（Ｉ）で表される化合物のうち、ＢがＢ－１であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＮ－ＣＯ－ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}である式［Ｈ１］、［Ｈ２］及び［Ｈ３］で表される化合物（以下、化合物Ｈ１、Ｈ２、Ｈ３とも称する）は、例えば下記の製法により製造することができる。また、同様の製造法を用いて、上記中間体製造法Ａで得られる中間体ａ８及びａ１０を出発原料として式［Ｈ２］及び［Ｈ３］で表される化合物を製造することができる。さらに、同様の製造法を用いて、上記中間体製造法Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ、Ｆ及びＧで得られる中間体ｂ７、ｃ２、ｄ４、ｅ２、ｆ８及びｇ５を出発物質として、ＢがＢ－２、Ｂ－３、Ｂ－４及びＢ－５であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＮ－ＣＯ－ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}であり、Ｗが酸素原子又は硫黄原子で表される対応の化合物群を製造することができる。

[化10]



（式中、A、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}及びR^{3B}は項１に定義されるとおりであり、R^{Y}は水素、ニトロ又はシアノを表し、R^{1X}はハロゲンを表し、R^{1Y}は項１に定義されるR^{1}のうちハロゲンではないものを意味する）

[0130] ［Ｈ－１工程］

本工程は上記Ａ－４工程で得られた化合物ａ６に、適当な塩基存在下、適当な溶媒中、ウレア化剤であるｈ１又はｈ２を反応させることにより、化合物Ｈ１を得る工程である。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくはジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミンである。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはテトラヒドロフラン又は塩化メチレンである。類似反応として、例えば、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９５，６０（２５），８２６２－８２６６、Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２００４，１４（３），７２７－７７９、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．２００１，４２（８），１４４５－１４４７などに記載されている方法が既知であり、同様に合成することができる。反応温度は、用いられる原料化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－７８℃～２００℃、好ましくは－２０℃～１５０℃であり、より好ましくは０℃～１００℃である。反応時間は通常５分～７２時間程度であり、好ましくは３０分～４８時間、

さらに好ましくは１時間～２４時間である。

[0131] ［Ｈ－２工程］

本工程は上記Ｈ－１工程で得られた化合物Ｈ１に、適当な溶媒中、適当な酸の存在下で、種々のハロゲン化剤を反応させることにより、化合物Ｈ２を得る工程である。本工程において使用されるハロゲン化剤は、好ましくはＮ－クロロスクシンイミド、Ｎ－ブロモスクシンイミド、Ｎ－ヨードスクシンイミドである。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくは塩化メチレン又はジクロロエタンである。本工程において使用される酸は、後記に例示する酸等から選択されるが、好ましくはトリフルオロ酢酸又は塩酸である。類似反応として、例えば、Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２００８，１８（５），１７０２－１７０７、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２００２，６７（１７），５９１３－５９１８などに記載されている方法が既知であり、同様に合成することができる。反応温度は、用いられる原料化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－７８℃～２００℃、好ましくは－２０℃～１５０℃であり、より好ましくは０℃～７０℃である。反応時間は通常５分～７２時間程度であり、好ましくは３０分～４８時間、さらに好ましくは１時間～２４時間である。

[0132] ［Ｈ－３工程］

本工程は上記Ｈ－２工程で得られた化合物Ｈ２に、適当な溶媒中、適当な遷移金属試薬の存在下で、適当なボロン酸誘導体と反応させることにより、化合物Ｈ３を得る工程である。本工程において使用される遷移金属試薬は、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムやテトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウムが挙げられる。本工程において使用されるボロン酸誘導体は、例えばボロン酸、ボロン酸エステル、ボロン酸ピナコラートが挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはＤＭＦ又はジオキサンである。類似反応として、例えば、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．２００３，４４（７），１３７９－１３８２、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２００９，５２（１４），

４３７０－４３７９、Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２０１２，２０（９），３００９－３０１５、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２００２，６７（１０），３３６５－３３７３、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．２００７，４８（１３），２３３９－２３４３などに記載されている方法が既知であり、同様に合成することができる。反応温度は、用いられる原料化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－７８℃～２００℃、好ましくは－２０℃～１８０℃であり、より好ましくは室温～１５０℃である。反応時間は通常５分～７２時間程度であり、好ましくは３０分～４８時間、さらに好ましくは１時間～２４時間である。

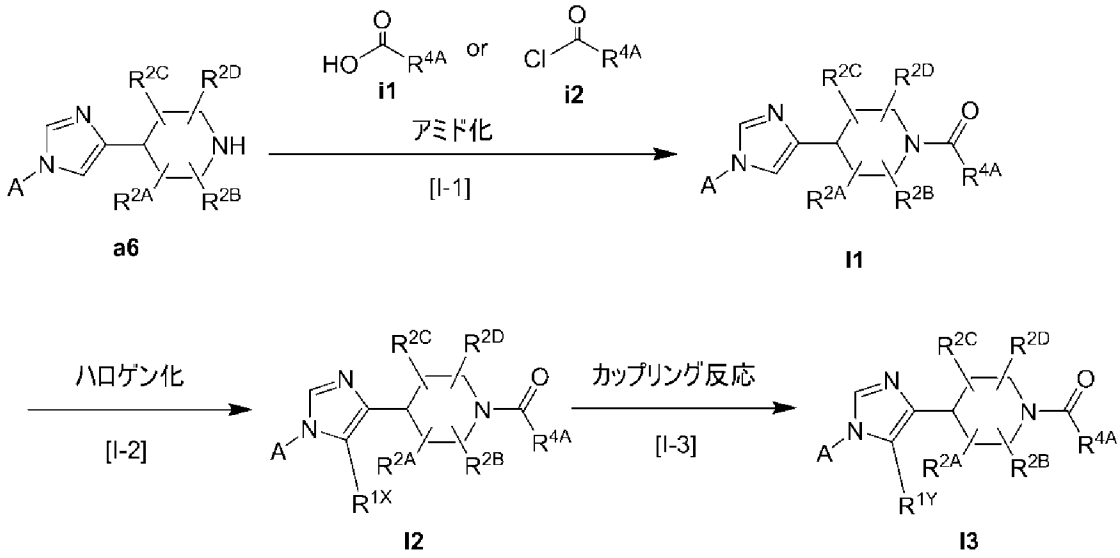
[0133] 製造法Ｉ

式（Ｉ）で表される化合物のうち、ＢがＢ－１であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＮ－ＣＯＲ^{4A}である式［Ｉ１］［Ｉ２］[Ｉ３]で表される化合物（以下、化合物Ｉ１、Ｉ２、Ｉ３とも称する）は、例えば下記の製法により製造することができる。

また、同様の製造法を用いて、上記中間体製造法Ａで得られる中間体ａ８及びａ１０を出発原料として式［Ｉ２］及び［Ｉ３］で表される化合物を製造することができる。

さらに、同様の製造法を用いて、上記中間体製造法Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ、Ｆ及びＧで得られる中間体ｂ７、ｃ２、ｄ４、ｅ２、ｆ８及びｇ５を出発物質として、ＢがＢ－２、Ｂ－３、Ｂ－４及びＢ－５であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＮ－ＣＯＲ^{4A}であり、Ｗが酸素原子又は硫黄原子で表される対応の化合物群を製造することができる。

[化11]



（式中、Ａ、Ｒ^{2A}、Ｒ^{2B}、Ｒ^{2C}、Ｒ^{2D}及びＲ^{4A}は項１に定義されるとおりであり、Ｒ^{1Y}は項１に定義されるＲ^{1}のうちハロゲンではないものを表し、Ｒ^{1X}はハロゲンを意味する）

[0134] ［Ｉ－１工程］

本工程は上記Ａ－４工程で得られた化合物ａ６に、適当な縮合剤存在下または非存在下、適当な塩基存在下、適当な溶媒中で、カルボン酸ｉ１又は酸クロライドｉ２と反応させることにより、化合物Ｉ１を得る工程である。本工程において使用される縮合剤は、例えばＥＤＣＩ（塩酸塩を含む）又はＨＢＴＵである。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくはジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミンである。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン又は塩化メチレンである。反応温度は、用いられる原料化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－７８℃～２００℃、好ましくは－２０℃～１５０℃であり、より好ましくは０℃～１００℃である。反応時間は通常５分～７２時間程度であり、好ましくは３０分～４８時間、さらに好ましくは１時間～２４時間である。

[0135] ［Ｉ－２工程］

本工程は上記Ｉ－１工程で得られる化合物Ｉ１を、上記Ｈ－２工程に準じた条件で反応させて、化合物Ｉ２を得る工程である。

[0136] ［Ｉ－３工程］

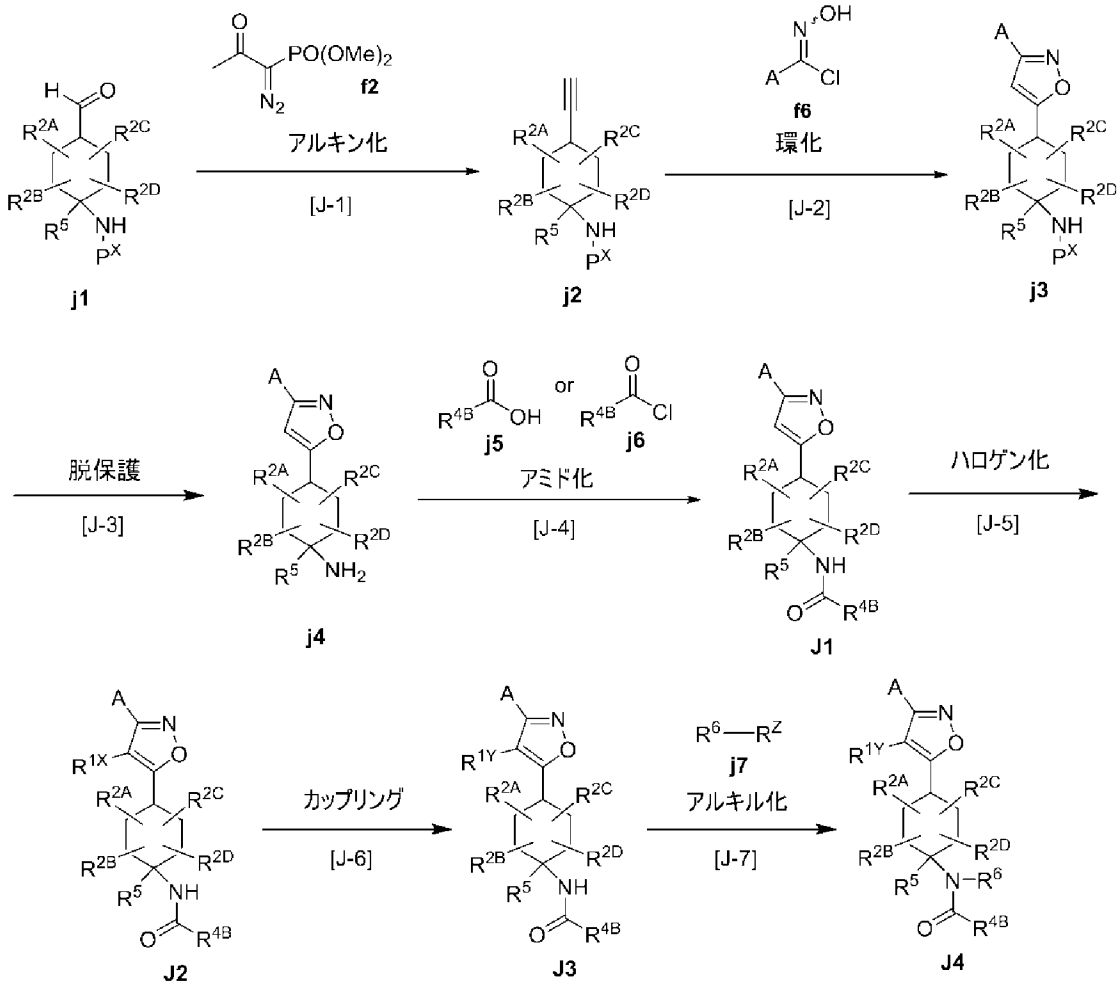
本工程は上記Ｉ－２工程で得られる化合物Ｉ２を、上記Ｈ－３工程に準じた条件で反応させて、化合物Ｉ３を得る工程である。

[0137] 製造法Ｊ

式（Ｉ）で表される化合物のうち、ＢがＢ－４であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＣＲ^{5}－ＮＲ^{6}－ＣＯＲ^{4B}である式［Ｊ１］［Ｊ２］[Ｊ３]及び[Ｊ４]で表される化合物（以下、化合物Ｊ１、Ｊ２、Ｊ３及びＪ４とも称する）は、例えば上記中間体製造方法Ｆに準じた下記の製法により製造することができる。

また、下記製造法Ｊと上記中間体製造法Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ及びＧに準じた製法を組み合わせることにより、Ｘ－Ｙ－ＺがＣＲ^{5}－ＮＲ^{6}－ＣＯＲ^{4B}であり、ＢがＢ－１、Ｂ－２、Ｂ－３及びＢ－５であり、Ｗが酸素原子又は硫黄原子で表される対応の化合物群を製造することができる。

[化12]



（式中、A、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{4B}、R^{5}及びR^{6}は項１に定義されるとおりであり、R^{1X}はハロゲンを表し、R^{1Y}は項１に定義されるR^{1}のうちハロゲンではないものを表し、R^{Z}はハロゲン等の脱離基を表し、P^{X}はアミノの保護基を意味する）

[0138] 保護基P^{X}としては、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年)にアミノの保護基として記載されているものが挙げられる。

[0139] 化合物ｊ１は、対応するアルコールの酸化などの既知の方法により合成できるか、又は市販品として購入できる。

[0140] ［Ｊ－１工程］

本工程は化合物ｊ１を、上記Ｆ－２工程に準じた条件で反応させて、化合

物ｊ２を得る工程である。

[0141] ［Ｊ－２工程］

本工程は上記Ｊ－１工程で得られる化合物ｊ２を、上記Ｆ－５工程に準じた条件で反応させて、化合物ｊ３を得る工程である。

[0142] ［Ｊ－３工程］

本工程は上記製造法Ｊ－２で得られた化合物ｊ３のアミノの保護基P^xを、脱保護することにより、化合物ｊ４を得る工程である。本工程はProtective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年）に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0143] ［Ｊ－４工程］

本工程は上記Ｊ－３で得られた化合物ｊ４に、適当な縮合剤存在下又は非存在下、適当な塩基存在下、適当な溶媒中でカルボン酸ｊ５又は酸クロライドｊ６と反応させることにより、化合物Ｊ１を得る工程である。本工程において使用される縮合剤は、例えばＥＤＣＩ（塩酸塩を含む）又はＨＢＴＵが挙げられる。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくはジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミンが挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン又は塩化メチレンが挙げられる。反応温度は、用いられる原料化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－７８℃～２００℃、好ましくは０℃～１５０℃であり、より好ましくは室温～１００℃である。反応時間は通常５分～７２時間程度であり、好ましくは３０分～４８時間、さらに好ましくは１時間～２４時間である。

[0144] ［Ｊ－５工程］

本工程は上記Ｊ－４工程で得られる化合物Ｊ１を、上記Ｈ－２工程に準じた条件で反応させて、化合物Ｊ２を得る工程である。

[0145] ［Ｊ－６工程］

本工程は上記Ｊ－５工程で得られる化合物Ｊ２を、上記Ｈ－３工程に準じた条件で反応させて、化合物Ｊ３を得る工程である。

[0146] ［Ｊ－７工程］

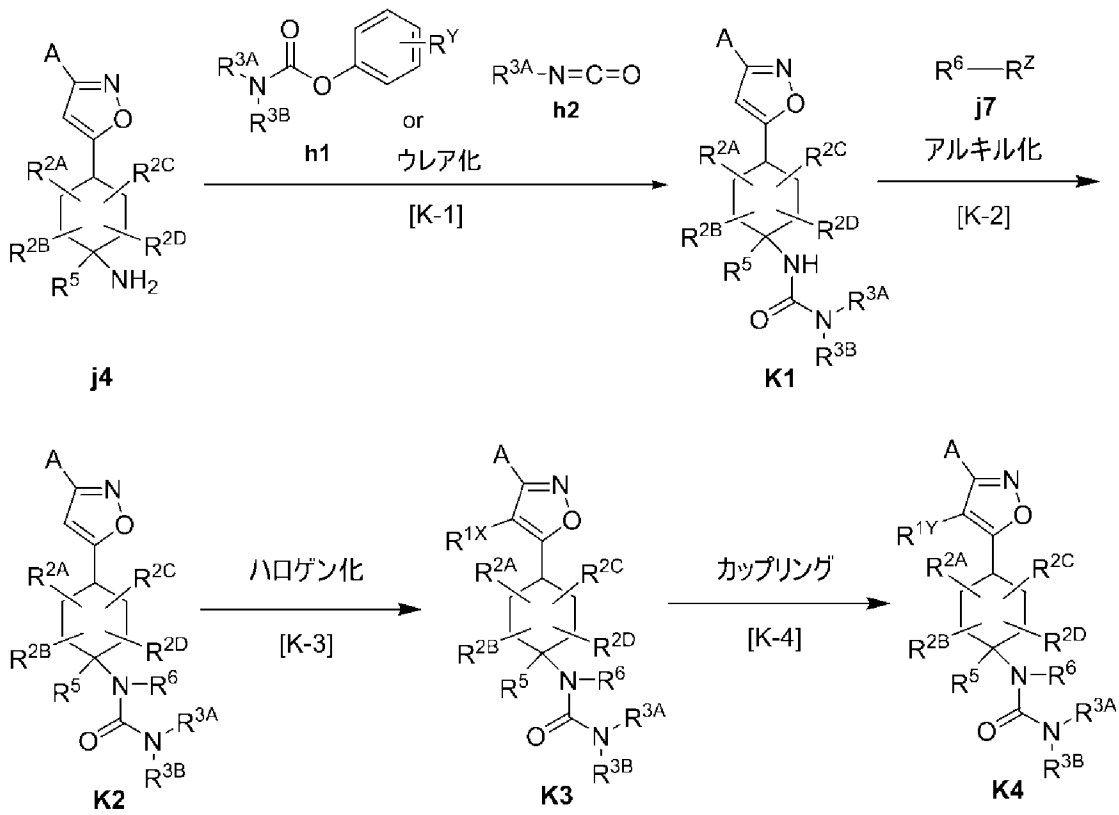
本工程は上記Ｊ－６工程で得られた化合物Ｊ３に、種々の塩基存在下、適当な溶媒中、化合物ｊ７を反応させることにより、化合物Ｊ４を得る工程である。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくは水素化ナトリウム又はジイソプロピルアミンが挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランが挙げられる。反応温度は、用いられる原料化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－３０℃～２００℃、好ましくは０℃～１５０℃であり、より好ましくは０℃～８０℃である。反応時間は通常１時間～４８時間程度であり、好ましくは１～２４時間、さらに好ましくは１～１６時間である。

[0147] 製造法Ｋ

式（Ｉ）で表される化合物のうち、ＢがＢ－４であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＣＲ^{5}－ＮＲ^{6}－ＣＯＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}である式［Ｋ１］［Ｋ２］[Ｋ３]及び[Ｋ４]で表される化合物（以下、化合物Ｋ１、Ｋ２、Ｋ３及びＫ４とも称する）は、例えば下記の製法により製造することができる。

また、下記製造法Ｋ及び上記中間体製造法Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ及びＧに準じた製法を組み合わせることにより、Ｘ－Ｙ－ＺがＣＲ^{5}－ＮＲ^{6}－ＣＯＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}であり、ＢがＢ－１、Ｂ－２、Ｂ－３及びＢ－５であり、Ｗが酸素原子又は硫黄原子で表される対応の化合物群を製造することができる。

[化13]



（式中、A、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{5}及びR^{6}は項１に定義されるとおりであり、R^{1X}はハロゲンを表し、R^{1Y}は項１に定義されるR^{1}のうちハロゲンではないものを表し、R^{Y}は水素、ニトロ又はシアノを表し、R^{Z}はハロゲン等の脱離基を意味する）

[0148] ［Ｋ－１工程］

本工程は上記Ｊ－３工程で得られる化合物ｊ４を、上記Ｈ－１工程に準じた条件で反応させて、化合物Ｋ１を得る工程である。

[0149] ［Ｋ－２工程］

本工程は上記Ｋ－１工程で得られる化合物Ｋ１を、上記Ｊ－７工程に準じた条件で反応させて、化合物Ｋ２を得る工程である。

[0150] ［Ｋ－３工程］

本工程は上記Ｋ－２工程で得られる化合物Ｋ２を、上記Ｈ－２工程に準じた条件で反応させて、化合物Ｋ３を得る工程である。

[0151] ［Ｋ－４工程］

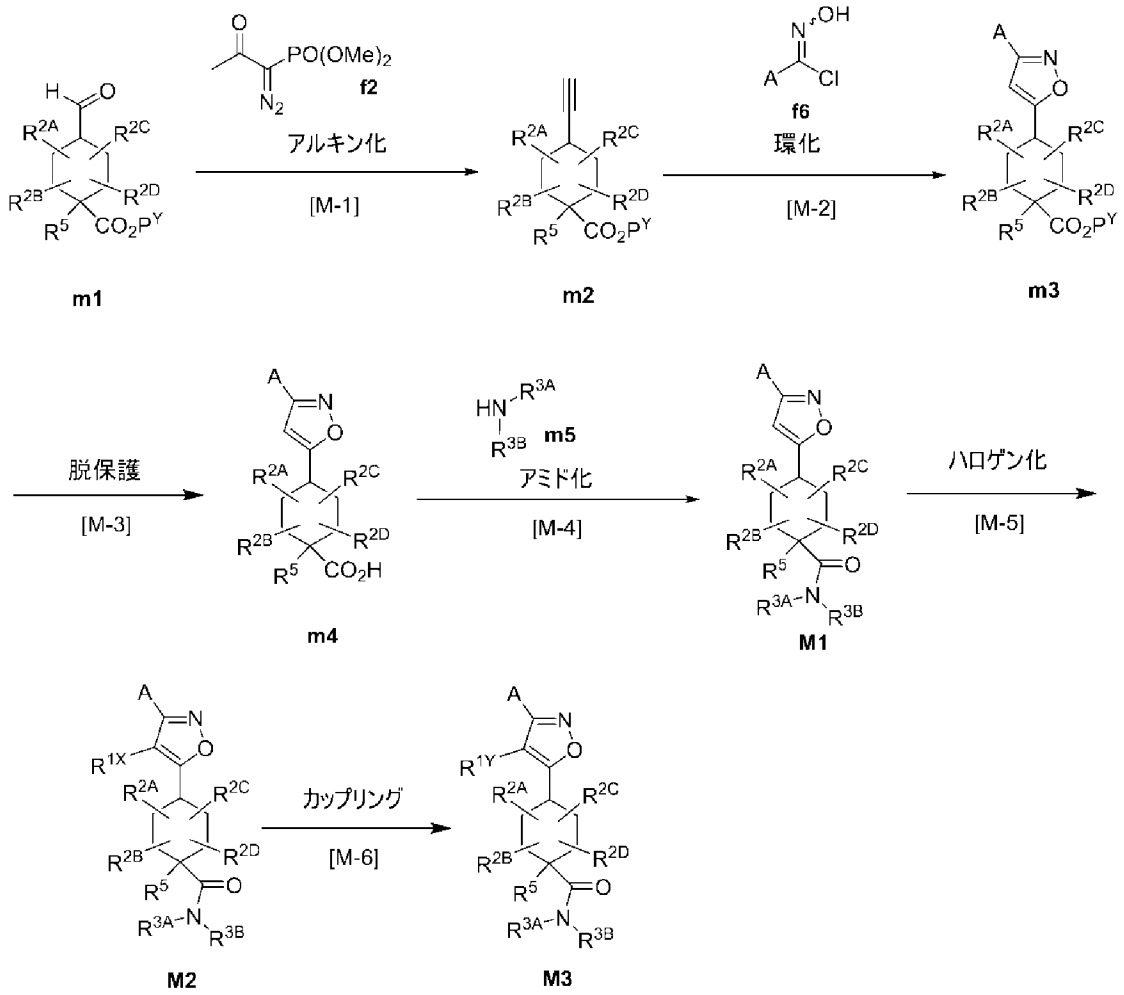
本工程は上記Ｋ－３工程で得られる化合物Ｋ３を、上記Ｈ－３工程に準じた条件で反応させて、化合物Ｋ４を得る工程である。

[0152] 製造法Ｍ

式（Ｉ）で表される化合物のうち、ＢがＢ－４であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＣＲ^{5}－ＣＯ－ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}である式［Ｍ１］［Ｍ２］及び[Ｍ３]で表される化合物（以下、化合物Ｍ１、Ｍ２及びＭ３とも称する）は、例えば上記中間体製造方法Ｆに準じた下記の製法により製造することができる。

また、下記製造法Ｍと上記中間体製造法Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ及びＧに準じた製法を組み合わせることにより、Ｘ－Ｙ－ＺがＣＲ^{5}－ＣＯ－ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}であり、ＢがＢ－１、Ｂ－２、Ｂ－３及びＢ－５であり、Ｗが酸素原子又は硫黄原子で表される対応の化合物群を製造することができる。

[化14]



（式中、Ａ、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}及びR^{5}は項１に定義されるとおりであり、R^{1X}はハロゲンを表し、R^{1Y}は項１に定義されるR^{1}のうちハロゲンではないものを表し、P^{Y}はカルボキシル基の保護基を意味する）

[0153] 保護基P^{Y}としては、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年）にカルボン酸の保護基として記載されているものが挙げられる。

[0154] 化合物ｍ１は、対応するアルコールの酸化などの既知の方法により合成できるか、又は市販品として購入できる。

[0155] ［Ｍ－１工程］

本工程は化合物ｍ１を、上記Ｆ－２工程に準じた条件で反応させて、化合物ｍ２を得る工程である。

[0156] ［Ｍ－２工程］

本工程は上記Ｍ－１工程で得られる化合物ｍ２を、上記Ｆ－５工程に準じた条件で反応させて、化合物ｍ３を得る工程である。

[0157] ［Ｍ－３工程］

本工程は上記Ｍ－２工程で得られた化合物ｍ３のカルボン酸の保護基P^{Y}を、脱保護することにより、化合物ｍ４を得る工程である。本工程はProtective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年）に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0158] ［Ｍ－４工程］

本工程は上記Ｍ－３工程で得られた化合物ｍ４に、適当な縮合剤存在下、適当な塩基存在下、適当な溶媒中でアミンｍ５と反応させることにより、化合物Ｍ１を得る工程である。本工程において使用される縮合剤は、例えばＥＤＣＩ（塩酸塩を含む）又はＨＢＴＵが挙げられる。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくはジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミンが挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはジメ

チルホルムアミド、テトラヒドロフラン又は塩化メチレンが挙げられる。反応温度は、用いられる原料化合物の種類、試薬等により異なるが、通常、－７８℃～２００℃、好ましくは０℃～１５０℃であり、より好ましくは室温～１００℃である。反応時間は通常５分～７２時間程度であり、好ましくは３０分～４８時間、さらに好ましくは１時間～２４時間である。

[0159] ［Ｍ－５工程］

本工程は上記Ｍ－４工程で得られる化合物Ｍ１を、上記Ｈ－２工程に準じた条件で反応させて、化合物Ｍ２を得る工程である。

[0160] ［Ｍ－６工程］

本工程は上記Ｍ－５工程で得られる化合物Ｍ２を、上記Ｈ－３工程に準じた条件で反応させて、化合物Ｍ３を得る工程である。

[0161] 上記の各工程において使用される塩基は、反応や原料化合物の種類等によって適時選択されるべきであるが、例えば重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ類、水素化ナトリウム、水素化カリウムのような金属水素化類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムｔ－ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのような有機金属塩基類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（ＤＢＵ）のような有機塩基類が挙げられる。

[0162] 上記の各工程において使用される溶媒は、反応や原料化合物の種類等によって適宜選択されるべきであるが、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、アセトン、エチルメチルケトンのようなケトン類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジオキサンのようなエーテル類、トルエン、ベンゼンのような芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類、Ｎ，Ｎ－ジメチ

ルホルムアミド（ＤＭＦ）、Ｎ－メチル－２－ピロリドンのようなアミド類、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）のようなスルホキシド類、アセトニトリルのようなニトリル類が挙げられ、これらの溶媒は単独あるいは２種類以上混合して用いることができる。また反応の種類によっては、有機塩基類を溶媒として用いてもよい。

[0163] 式（Ｉ）で表される本発明の化合物又はその中間体は、当業者に公知の方法で分離、精製することができる。そのような分離または精製方法としては、例えば、抽出、分配、再沈殿、カラムクロマトグラフィー（例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、イオン交換カラムクロマトグラフィーもしくは分取液体クロマトグラフィー）又は再結晶などが挙げられる。再結晶溶媒としては例えば、メタノール、エタノールもしくは２－プロパノールなどのアルコール系溶媒、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、ベンゼンもしくはトルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、アセトンなどのケトン系溶媒、ジクロロメタンもしくはクロロホルムなどのハロゲン系溶媒、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリルなどの非プロトン系溶媒、水、又はこれらの混合溶媒などを用いることができる。その他の精製方法としては、実験化学講座（日本化学会編、丸善）１巻などに記載された方法などを用いることができる。また、本発明の化合物の分子構造の決定は、それぞれの原料化合物に由来する構造を参照して、核磁気共鳴法、赤外吸収法、円二色性スペクトル分析法などの分光学的手法、及び質量分析法により容易に行える。

[0164] 式（Ｉ）で表される本発明の化合物またはそれらの製薬学的に許容される塩には、不斉が生じる場合又は不斉炭素を有する置換基を有する場合があり、そのような化合物にあっては光学異性体が存在する。本発明の化合物にはこれらの各異性体の混合物や単離されたものも含まれ、通常の方法に従って製造することができる。製造方法としては例えば、不斉点を有する原料を用いる方法か、又は途中の段階で不斉を導入する方法が挙げられる。例えば、光学活性な原料を用いるか、製造工程の適当な段階で光学分割などを行うこ

とで、式（Ｉ）で表される本発明の化合物またはそれらの製薬学的に許容される塩の光学異性体を得ることができる。光学分割法としては例えば、式（Ｉ）で表される化合物又はその中間体が、塩基性官能基を有する場合には、不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノールもしくは２－プロパノールなどのアルコール系溶媒、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、トルエンなどの炭化水素系溶媒、アセトニトリルなどの非プロトン系溶媒、又はこれらの混合溶媒）、光学活性な酸（例えば、マンデル酸、Ｎ－ベンジルオキシアラニンもしくは乳酸などのモノカルボン酸、酒石酸、ｏ－ジイソプロピリデン酒石酸もしくはリンゴ酸などのジカルボン酸、カンファースルフォン酸もしくはブロモカンファースルホン酸などのスルホン酸）を用いて塩を形成させるジアステレオマー法が挙げられる。式（Ｉ）で表される本発明の化合物の中間体が、カルボキシル基などの酸性官能基を有する場合には、光学活性なアミン（例えば１－フェニルエチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニンもしくはストリキニーネなどの有機アミン）を用いて、塩を形成させることにより、光学分割を行うこともできる。

[0165] 塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点までの範囲から選択される。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取する際、必要に応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸又はアミンの使用量は、基質に対し約０．５～約２．０当量の範囲、好ましくは１当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノールもしくは２－プロパノールなどのアルコール系溶媒、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、トルエンなどの炭化水素系溶媒、アセトニトリルなどの非プロトン系溶媒、又はこれらの混合溶媒）で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。また、必要に応じて光学分割した塩を通常の方法で酸又は塩基で処理し、フリー体として得ることもできる。

[0166] あるいは式（Ｉ）で表される本発明の化合物の中間体が、カルボキシル基を有する場合には、光学活性なアミン（例えば、１－フェニルエチルアミンなど）を用いてアミドを形成させることにより、光学分割を行うこともできる。

[0167] 本発明の化合物は、アセチルコリンが関与する細胞内シグナル伝達の異常に起因する疾患の治療剤及び／又は予防剤として有用である。アセチルコリンが関与する細胞内シグナル伝達の異常に起因する疾患としては、神経疾患、精神疾患又は炎症性疾患が挙げられる。神経疾患、精神疾患又は炎症性疾患の具体例としては、統合失調症、アルツハイマー病、ダウン症、注意欠陥・多動性障害又は脳血管アンギオパチーが挙げられる。また、本発明の化合物は、（１）ＣＩＡＳ（統合失調症に伴う認知機能障害）、或いは、（２）統合失調症、アルツハイマー病、ダウン症、注意欠陥・多動性障害又は脳血管アンギオパチーにおける、認知障害、軽度認知障害、記憶障害又は学習障害を治療及び／又は予防するために有用である。また、本発明の化合物は、統合失調症に伴う陰性症状及び／又は陽性症状を治療及び／又は予防するために有用である。

[0168] さらに、本発明の化合物は、前記治療及び／又は予防の目的で、非定型抗精神病薬と併用して用いることもできる。本発明の化合物又はその製薬学的に許容される塩と、非定型抗精神病薬とを併用する場合における医薬は、単一の配合剤であってもよく、あるいは、同時に、別々に、連続してまたは一定間隔を空けて投与される複数製剤であってもよい。

[0169] 本発明の化合物の投与経路としては、経口投与、非経口投与又は直腸内投与のいずれでもよく、その一日投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なる。例えば、経口投与の場合は、通常、ヒト又は哺乳動物１ｋｇ体重当たり約０．０１～１０００ｍｇ、更に好ましくは約０．１～５００ｍｇを１～数回に分けて投与することができる。静注等の非経口投与の場合は、通常、例えば、ヒト又は哺乳動物１ｋｇ体重当たり約０．０１ｍｇ～３００ｍｇ、更に好ましくは約１ｍｇ～１００ｍｇを投与すること

ができる。

[0170] 剤形としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、注射剤、坐剤、点眼剤、軟膏剤、塗布剤、貼付剤、吸入剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあっては、用時、水、適当な水溶液又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁する形であってもよい。また、錠剤及び顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。更に、これらの製剤は製薬学的に許容される添加剤を含有してもよい。添加剤は、目的に応じて、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、コーティング剤、溶解剤、溶解補助剤、増粘剤、分散剤、安定化剤、甘味剤、香料等を用いることができる。

[0171] 本発明の化合物は、非定型抗精神病薬と併用することができる。非定型抗精神病薬としては、例えば、オランザピン、リスペリドン、パリペリドン、ケチアピン、ジプラシドン、アリピプラゾール、アセナピン、イロペリドン、クロザピン、セルティンドール、ブロナンセリン及びルラシドンが挙げられる。

実施例

[0172] 以下に参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。なお、化合物の同定は元素分析値、マス・スペクトル、高速液体クロマト質量分析計；ＬＣＭＳ、ＩＲスペクトル、ＮＭＲスペクトル、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）等により行った。

[0173] 明細書の記載を簡略化するために参考例、実施例及び実施例中の表において以下に示すような略号を用いることもある。置換基として用いられる略号としては、Ｍｅはメチル基、Ｅｔはエチル基、Ｐｈはフェニル基、Ｔｓはトシル基を意味する。ＴＦＡはトリフルオロ酢酸を意味する。ＮＭＲに用いられる記号としては、ｓは一重線、ｄは二重線、ｄｄは二重の二重線、ｔは三重線、ｔｄは三重線の二重線、ｑは四重線、ｍは多重線、ｂｒは幅広い、ｂｒｓは幅広い一重線、ｂｒｄは幅広い二重線、ｂｒｔは幅広い三重線及びＪ

は結合定数を意味する。

[0174] 高速液体クロマト質量分析計；ＬＣＭＳの測定条件は、以下の通りであり、観察された質量分析の値［ＭＳ（ｍ／ｚ）］をＭＨ＋で、保持時間をＲｔ（分、ｍｉｎ）で示す。なお、各実測値においては、測定に用いた測定条件としてＡ～Ｈのいずれかを付記する。

[0175] 測定条件Ａ

検出機器：Waters ACQUITY UPLC

ｃｏｌｕｍｎ：ACQUITY UPLC BEH C18 1.7μm 2.1×50 mm column

Ｓｏｌｖｅｎｔ：Ａ液：0.05% HCOOH／H_2O、Ｂ液：CH_3CN

Ｇｒａｄｉｅｎｔ Ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ：

0.0-1.3分；Ａ／Ｂ＝90：10～1：99 (linear gradient)

1.35-1.5分；Ａ／Ｂ＝1:99

1.5-2分；Ａ／Ｂ＝90：10

Ｆｌｏｗ Ｒａｔｅ：0.75 mL／min.

ＵＶ：220 nm, 254 nm

カラム温度：50℃

[0176] 測定条件Ｂ

検出機器：Shimadzu LCMS-2020

Ｃｏｌｕｍｎ：Phenomenex Kinetex 1.7μm C18 2.1 mm×50 mm

Ｓｏｌｖｅｎｔ：Ａ液：MeCN, Ｂ液：0.05% TFA/H_2O

Ｇｒａｄｉｅｎｔ ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ：

0 min: Ａ／Ｂ＝ 10:90

0-1.70 min: Ａ／Ｂ= 10:90-99:1 (linear gradient)

1.71-1.90 min: Ａ／Ｂ＝99:1

1.91-3.00 min: Ａ／Ｂ＝10:90

Ｆｌｏｗ Ｒａｔｅ：0.5 mL/min.

UV：220 nm

カラム温度：40℃

[0177] 測定条件C

検出機器：Shimadzu LC:20A, MS:2010

Ｃｏｌｕｍｎ：Xtimate 3μm C18 2.1 mm×30 mm

Ｓｏｌｖｅｎｔ：Ａ液：1.5mL/4L TFA/H_2O, Ｂ液 : 0.75mL/4L TFA/MeCN

Ｇｒａｄｉｅｎｔ ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ：

0 min: Ａ／Ｂ＝ 90:10

0-2.2 min: Ａ／Ｂ= 90:10-20:80 (linear gradient)

2.21-2.5 min: Ａ／Ｂ＝20:80

Ｆｌｏｗ Ｒａｔｅ：0.8 mL/min.

UV：220 nm

カラム温度：50℃

[0178] 測定条件D

検出機器：Shimadzu LC:20A, MS:2010

Ｃｏｌｕｍｎ：Xtimate 3μm C18 2.1 mm×30 mm

Ｓｏｌｖｅｎｔ：Ａ液：1.5mL/4L TFA/H_2O, Ｂ液 : 0.75mL/4L TFA/MeCN

Ｇｒａｄｉｅｎｔ ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ：

0 min: Ａ／Ｂ＝ 70:30

0-2.2 min: Ａ／Ｂ= 70:30-10:90 (linear gradient)

2.21-2.5 min: Ａ／Ｂ＝10:90

Ｆｌｏｗ Ｒａｔｅ：0.8 mL/min.

UV：220 nm

カラム温度：50℃

[0179] 測定条件E

検出機器：Shimadzu LC:20A, MS:2010

Ｃｏｌｕｍｎ：Xtimate 3μm C18 2.1 mm×30 mm

Ｓｏｌｖｅｎｔ：Ａ液：1.5mL/4L TFA/H_2O, Ｂ液 : 0.75mL/4L TFA/MeCN

Ｇｒａｄｉｅｎｔ ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ：

0 min: Ａ／Ｂ＝ 100:0

0-2.2 min: A／B= 100:0-40:60 (linear gradient)

2.21-2.5 min: A／B＝40:60

Ｆｌｏｗ Ｒａｔｅ：0.8 mL/min.

UV：220 nm

カラム温度：50℃

[0180] 測定条件F

検出機器：Agilent LC:1200, MS:6110

Ｃｏｌｕｍｎ：Xbrige RP-18.5μm 2.1 mm×50 mm

Ｓｏｌｖｅｎｔ：A液：0.5mL/1L NH3・H2O/H_2O, B液 : MeCN

Ｇｒａｄｉｅｎｔ ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ：

0 min: A／B＝ 10:90

0-2.0 min: A／B= 10:90-20:80 (linear gradient)

2.01-2.5 min: A／B＝20:80

Ｆｌｏｗ Ｒａｔｅ：1.0 mL/min.

UV：220 nm

カラム温度：30℃

[0181] 測定条件G

検出機器：Agilent LC:1200, MS:6110

Ｃｏｌｕｍｎ：Durashell 3.0μm C18 2.1 mm×30 mm

Ｓｏｌｖｅｎｔ：A液：1.5mL/4L TFA/H_2O, B液 : 0.75mL/4L TFA/MeCN

Ｇｒａｄｉｅｎｔ ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ：

0 min: A／B＝ 10:90

0-2.2 min: A／B= 10:90-20:80 (linear gradient)

2.21-2.5 min: A／B＝20:80

Ｆｌｏｗ Ｒａｔｅ：0.8 mL/min.

UV：220 nm

カラム温度：50℃

[0182] 測定条件H

検出機器：ＡＰＩシリーズ用Agilent 1100シリーズ（applied Biosystems社製）

ＨＰＬＣ：API 150EX LC/MS system (applied Biosystems社製)

Ｃｏｌｕｍｎ：YMC CombiScreen Hydrosphere C18 (S-5, 12 nm, 4.6×50 mm)

Ｓｏｌｖｅｎｔ：Ａ液：0.05 % TFA／H_2O、Ｂ液：0.05 % TFA/MeOH

Ｇｒａｄｉｅｎｔ Ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ：

0.0-6.0分；Ａ／Ｂ＝75：25-1：99 (linear gradient)

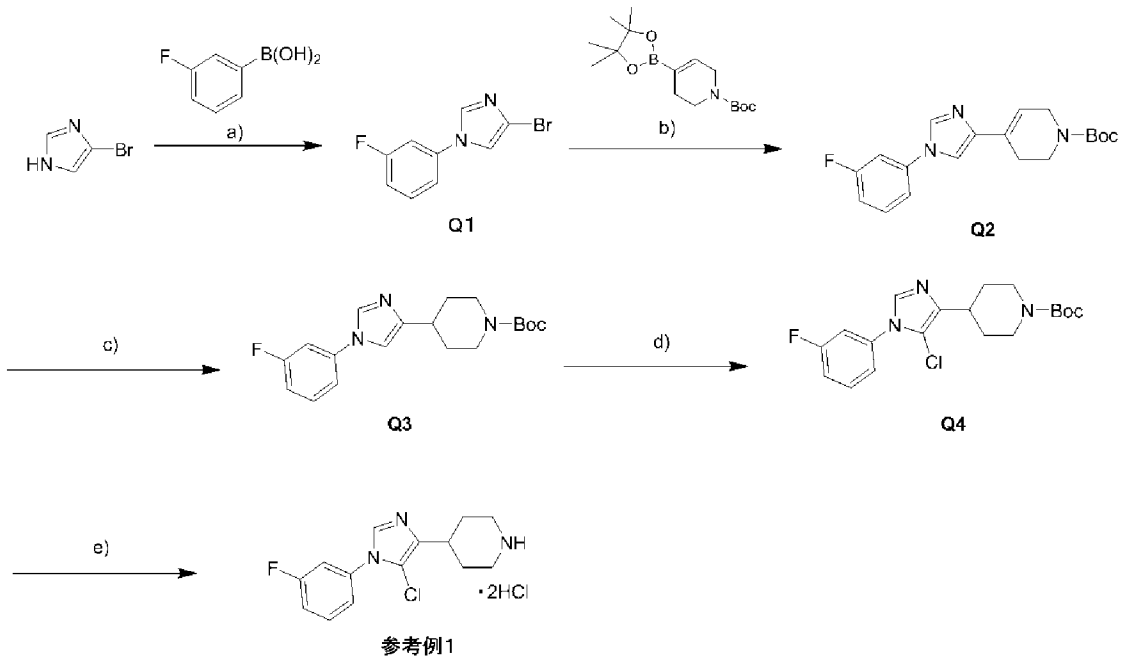
Ｆｌｏｗ ｒａｔｅ：3.5 mL／分

ＵＶ：254 nm

[0183] 参考例１

４－[５－クロロ－１－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル]ピペリジン・２塩酸塩

[化15]



参考例1

ａ）４－ブロモ－１－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール（化合物Ｑ１）の製造

４－ブロモイミダゾール（５０ｇ)の塩化メチレン溶液（１５００ｍＬ）に

、室温にて３－フルオロフェニルボロン酸（９４．０ｇ）、酢酸銅(II)(９１．０ｇ）及びピリジン（５０ｍＬ）を加えた後に、３０℃にて４８時間撹拌した。反応溶液をセライト濾過した後に、得られたろ液の溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、化合物Ｑ１（３５ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3)： δ7.75 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21-7.11 (m, 3H).

[0184] ｂ）ｔｅｒｔ-ブチル　４－[１－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル]－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（化合物Ｑ２）の製造

化合物Ｑ１（５０ｇ）のＤＭＦ（３５０ｍＬ）及び水（３５ｍＬ）の混合溶液に、室温にてｔｅｒｔ-ブチル　４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（５７．０ｇ）、[1,1’-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロライド（５．６ｇ）及び炭酸カリウム（６４．０ｇ）を加えた後に、窒素雰囲気下、１００℃にて２４時間撹拌した。反応溶液をセライト濾過した。得られたろ液を酢酸エチルで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物Ｑ２（３２ｇ）を取得した。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6)： δ8.31 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.32 (brs, 1H), 3.98 (brs, 2H), 3.52-3.49 (m, 2H), 2.39 (brs, 2H), 1.05 (s, 9H).

[0185] ｃ）ｔｅｒｔ-ブチル　４－[１－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル]ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物Ｑ３）の製造

化合物Ｑ２（３２．０ｇ）のメタノール溶液（２００ｍＬ）に、室温にて含水の１０％ パラジウムカーボン（５．０ｇ）を加えた後に、２気圧の水素雰囲気下、３０℃で２４時間撹拌した。反応液をセライト濾過した。得られたろ液の溶媒を減圧留去することで、化合物Ｑ３（３３ｇ）を粗生成物とし

て取得した。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3)： δ7.80 (s, 1H), 7.64-7.44 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.20 (brs, 2H), 2.91-2.78 (m, 3H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

[0186] ｄ）ｔｅｒｔ-ブチル　４－[５－クロロ－１－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル]ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物Ｑ４）の製造

化合物Ｑ３（５．１ｇ）のアセトニトリル溶液（１０ｍＬ）に、室温にてＮ－クロロスクシンイミド（２．２ｇ）及びトリフルオロ酢酸（０．０５ｍＬ）を加えた後に、３０℃にて４８時間撹拌した。反応液に水を加えた後に、酢酸エチルで抽出、水と飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物Ｑ４（４．０ｇ）を取得した。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3)： δ7.60 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 3H), 4.25 (brs, 2H), 2.88-2.81 (m, 3H), 1.89-1.83 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

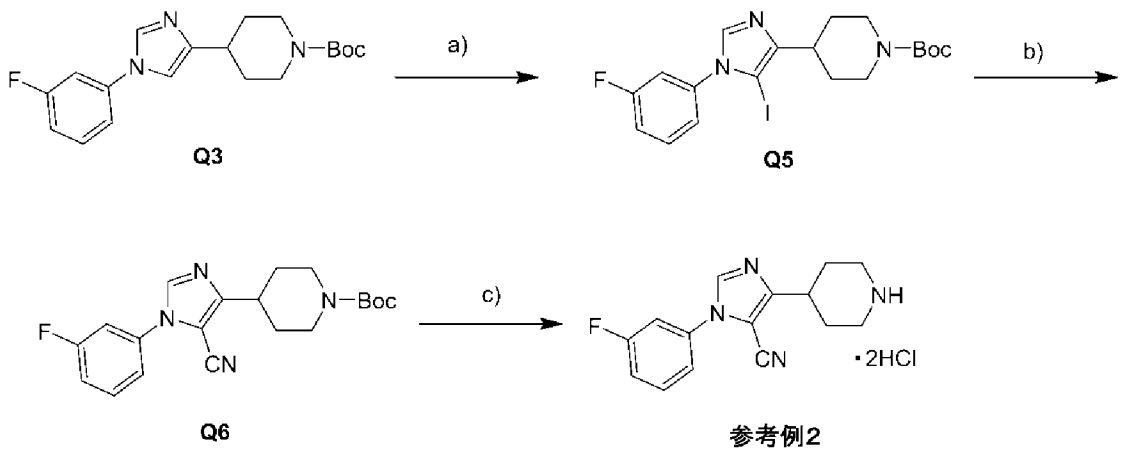
[0187] ｅ）４－[５－クロロ－１－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル]ピペリジン・２塩酸塩（参考例１）の製造

化合物Ｑ４（３．０ｇ）のジオキサン溶液（５ｍＬ）に、室温にて４規定の塩化水素/ジオキサン溶液（１０ｍＬ）を加えた後に、室温にて３時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去して、参考例１の化合物（４．６ｇ）を取得した。

[0188] 参考例２

４－[５－シアノ－１－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル]ピペリジン・２塩酸塩

[化16]



ａ）ｔｅｒｔ-ブチル　４－[１－（３－フルオロフェニル）－５－ヨード－１Ｈ－イミダゾール－４－イル]ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物Ｑ５）の製造

化合物Ｑ３（５．０ｇ）のアセトニトリル溶液（３０ｍＬ）に、室温にてＮ－ヨードスクシンイミド（３．６ｇ）及びトリフルオロ酢酸（０．０５mL）を加えた後に、室温で遮光下７２時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後に、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物Ｑ５（４．３ｇ）を取得した。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3)： δ7.78 (s, 1H), 7.49-7.48 (m, 1H), 7.21-7.08 (m, 3H), 4.24 (brs, 2H), 2.84-2.75 (m, 3H), 1.88-1.75 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

[0189] ｂ）ｔｅｒｔ-ブチル　４－[５－シアノ－１－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル]ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物Ｑ６）の製造

化合物Ｑ５（４．３ｇ）のジメチルホルムアミド（３０ｍＬ）溶液に、室温にてシアン化銅（２．６ｇ）を加えて、１２０℃で１８時間加熱攪拌した。反応液をセライト濾過した後に、得られたろ液の溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物Ｑ６（１

．２ｇ）を取得した。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3)： δ7.79 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 3H), 4.27 (brs, 2H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.87 (brs, 2H), 1.97-1.86 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

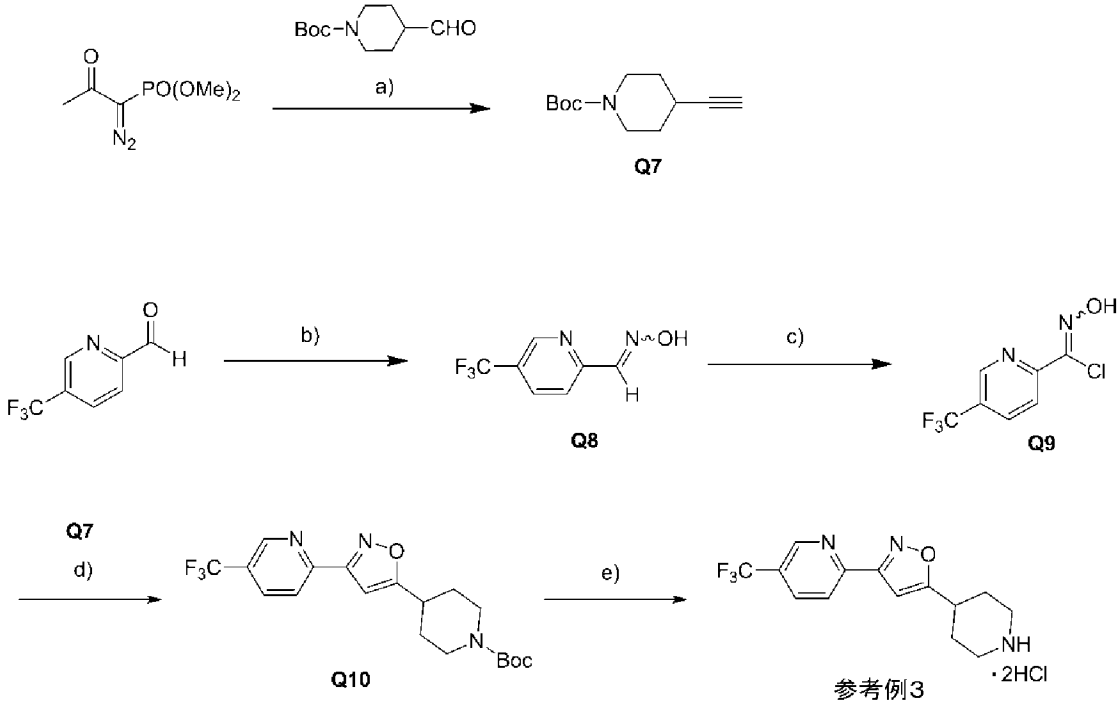
[0190] ｃ）４－[５－シアノ－１－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル]ピペリジン・２塩酸塩（参考例２）の製造

化合物Ｑ６（１．２ｇ）を用いて、参考例１の工程ｅ）に準ずる方法により参考例２の化合物（１．１ｇ）を取得した。

[0191] 参考例３

４－｛３－[５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル]－１，２－オキサゾール－５－イル｝ピペリジン・２塩酸塩

[化17]



ａ）ｔｅｒｔ-ブチル　４－エチイルピペリジン－１－カルボキシレート（化合物Ｑ７）の製造

ｔｅｒｔ-ブチル　４－ホルミルピペリジン－１－カルボキシレート（７．８ｇ）のメタノール溶液（５０ｍＬ）に、０℃にて炭酸カリウム（１１ｇ）及びジメチル（アセチルジアゾメチル）ホスホネート（８．６ｇ）を加えて

、０℃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（５０ｍＬ）を加えた後に、溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物Ｑ７（３．７ｇ）を取得した。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3)： δ3.71-3.68 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.10-2.11 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H).

[0192] ｂ）Ｎ－ヒドロキシ－１－[５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル]メタンイミン（化合物Ｑ８）の製造

５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－カルバアルデヒド（２．０ｇ）のメタノール溶液（６０ｍＬ）に、０℃にてトリエチルアミン（１０ｍＬ）及びヒドロキシルアミンの塩酸塩（３．０ｇ）を加えた後に、室温まで昇温して１６時間攪拌した。反応液を減圧留去した後に、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル ＝ ９０／１０)で精製することにより、化合物Ｑ８（０．９ｇ）を取得した。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6)： δ12.10 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.4Hz, 1H).

[0193] ｃ）Ｎ－ヒドロキシ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－カルボキシイミドイル　クロライド（化合物Ｑ９）の製造

化合物Ｑ８（０．９ｇ）のＤＭＦ溶液（７ｍＬ）に、０℃にてＮ－クロロスクシンイミド（７７０ｍｇ）を加えた後に、室温まで昇温して１６時間撹拌した。反応液に水（２５ｍＬ）を加えた後に、酢酸エチル（１５ｍＬ）で抽出、水（５０ｍＬ）で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、化合物Ｑ９（９３０ｍｇ）を取得した。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6)： δ13.07 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H).

[0194] ｄ）ｔｅｒｔ-ブチル　４－｛３－[５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル]－１，２－オキサゾール－５－イル｝ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物Ｑ１０）の製造

化合物Ｑ９（９３０ｍｇ）及び化合物Ｑ７（６９０ｍｇ）のテトラヒドロフラン溶液（１０ｍＬ）に、室温にてトリエチルアミン（１．７ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（５ｍＬ）を加えた後に、６０℃まで昇温して２時間撹拌した。反応液を減圧留去した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加えて、酢酸エチル（５ｍＬ）で抽出した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = ９０／１０)で精製することにより、化合物Ｑ１０（５００ｍｇ）を取得した。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3)： δ8.93 (s, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 8.05-8.03 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.18 (brs, 2H), 3.05-2.90 (m, 3H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

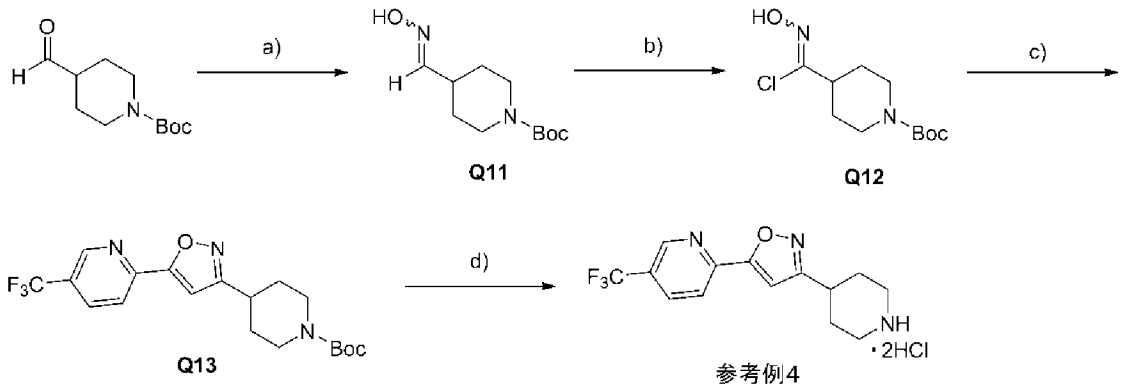
[0195] ｅ）４－｛３－[５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル]－１，２－オキサゾール－５－イル｝ピペリジン・２塩酸塩（参考例３）の製造

化合物Ｑ１０（５００ｍｇ）を用いて、参考例１の工程ｅ）に準ずる方法により参考例３の化合物（３６０ｍｇ）を取得した。

[0196] 参考例４

４－｛５－[５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル]－１，２－オキサゾール－３－イル｝ピペリジン・２塩酸塩

[化18]



ａ）ｔｅｒｔ-ブチル　４－[（ヒドロキシイミノ）メチル]ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物Ｑ１１）の製造

ｔｅｒｔ-ブチル　４－ホルミルピペリジン－１－カルボキシレート（１１ｇ）のメタノール／水溶液（８０ｍＬ／８０ｍＬ）に、室温にて炭酸ナトリウム（２．７ｇ）及びとヒドロキシルアミンの塩酸塩（４．３ｇ）を加えて、室温で１６時間撹拌した。反応液を減圧留去した後に、塩化メチレン（５０mL)で抽出した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、化合物Ｑ１１（８．５ｇ)を取得した。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3)： δ7.40 (brs, 1H), 7.34 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.08 (brs, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.77-1.75 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 11H).

[0197] ｂ）ｔｅｒｔ-ブチル　４－[クロロ（ヒドロキシイミノ）メチル]ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物Ｑ１２）の製造

化合物Ｑ１１（８．５ｇ）のＤＭＦ溶液（７ｍＬ）に、０℃にてＮ－クロロスクシンイミド（６．０ｇ）を加えた後に、室温まで昇温して４時間撹拌した。反応液に水（５０ｍＬ）を加えて後に、析出した固体をろ取することで、化合物Ｑ１２（２．９ｇ）を取得した。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3)： δ8.87 (s, 1H), 4.14 (brs, 2H), 2.82-2.78 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[0198] ｃ）ｔｅｒｔ-ブチル　４－｛５－[５－（トリフルオロメチル）ピリジン－

２－イル]－１，２－オキサゾール－３－イル｝ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物Ｑ１３）の製造

５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－カルバルデヒド（１．０ ｇ）のメタノール溶液（１０ｍＬ）に、０℃にてジメチル（アセチルジアゾメチル）ホスホネート（１．１ｇ）及び炭酸カリウム（１．６ｇ）を加えた後に、室温まで昇温して窒素雰囲気下で１６時間撹拌した。反応液にテトラヒドロフラン（４０ｍＬ）を加えた後に、室温にて化合物Ｑ１２（２．９ｇ）及びトリエチルアミン（５．６ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（２０ｍＬ）を加えた。反応液を６０℃に昇温して２時間撹拌した後に、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチル（２０ｍＬ）及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）を加えて抽出した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去。シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = ９０／１０)で精製することにより、化合物Ｑ１３（２７０ｍｇ）を取得した。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3)： δ8.92 (s, 1H), 8.08-8.00 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.20 (brs, 2H), 3.04-2.89 (m, 3H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

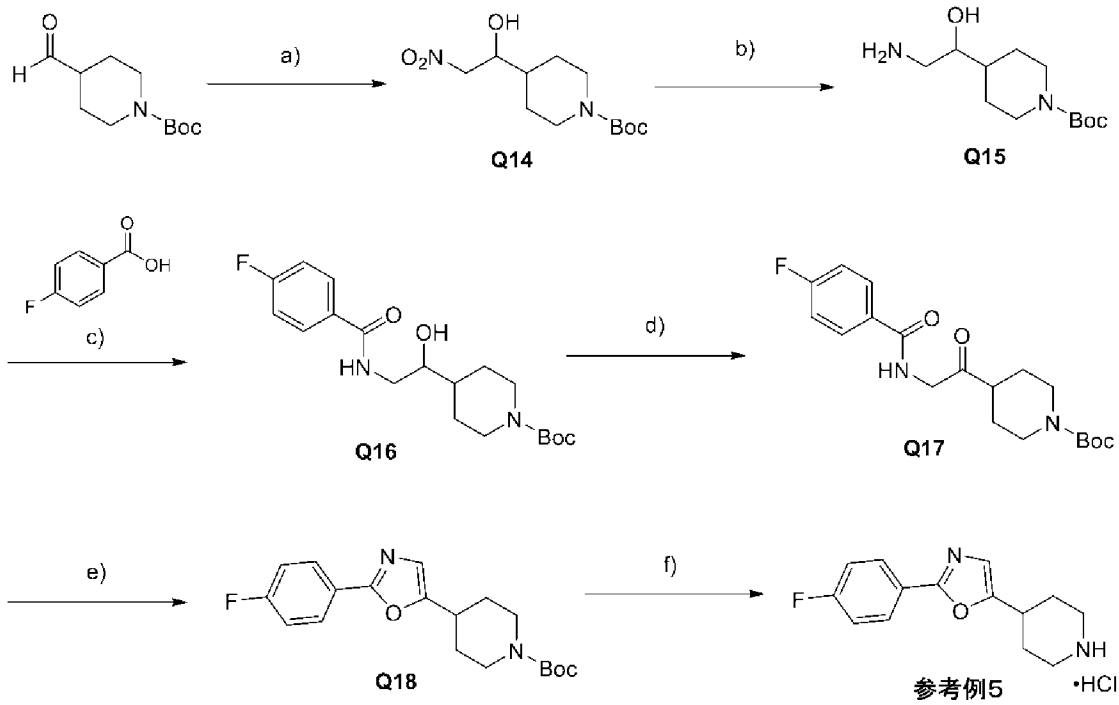
[0199] ｄ）４－｛５－[５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル]－１，２－オキサゾール－３－イル｝ピペリジン・２塩酸塩（参考例４）の製造

化合物Ｑ１３（２７０ｍｇ）を用いて、参考例１の工程ｅ）に準ずる方法により参考例４の化合物（２１０ｍｇ）を取得した。

[0200] 参考例５

４－[２－（４－フルオロフェニル）－１，３－オキサゾール－５－イル]ピペリジン・塩酸塩

[化19]



ａ）ｔｅｒｔ-ブチル　４－（１－ヒドロキシ－２－ニトロエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物Ｑ１４）の製造

ｔｅｒｔ-ブチル　４－ホルミルピペリジン－１－カルボキシレート（５．０ｇ）のテトラヒドロフラン／ｔｅｒｔ-ブタノール溶液（４０ｍＬ／４０ｍＬ）に、室温にてｔｅｒｔ-ブトキシカリウム（２．６３ｇ）及びニトロメタン（２．５１ｍＬ）を加えた後に、室温で２時間撹拌した。反応液に室温にて酢酸（１．６ｍＬ）加えた後に、酢酸エチル（２００ｍＬ）を加えて抽出、飽和食塩水で洗浄をおこなった。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することで、化合物Ｑ１４（６．８ｇ）を取得した。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3)： δ4.47-4.40 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 3H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.30-1.25 (m, 4H).

[0201] ｂ）ｔｅｒｔ-ブチル　４－（２－アミノ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物Ｑ１５）の製造

化合物Ｑ１４（６．８ｇ）のメタノール溶液（６５ｍＬ）に、室温にて１０％パラジウムカーボン（０．６８ｇ）を加えた後に、水素雰囲気下で２時

間撹拌した。反応液をセライト濾過した後に、ろ液の溶媒を減圧留去することで、化合物Ｑ１５（６．０ｇ）を取得した。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3)： δ4.13 (brs, 2H), 3.36 (brs, 1H), 2.93 (brs, 5H), 2.65 (brs, 2H), 1.84-1.81 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.27-1.16 (m, 2H).

[0202] ｃ）ｔｅｒｔ-ブチル　４－｛２－[（４－フルオロベンゾイル）アミノ]－１－ヒドロキシエチル｝ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物Ｑ１６）の製造

化合物Ｑ１５（６．０ｇ）のＤＭＦ溶液（５０ｍＬ）に、室温にて４－フルオロ安息香酸（２．５ｇ）、ＥＤＣＩ（４．４ｇ）、ＨＯＢｔ（３．１ｇ）及びトリエチルアミン（３．５ｇ）を加えた後に、室温にて１８時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（３００ｍＬ）を加えた後に、１ｍｏｌ／Ｌの塩酸水溶液（２００ｍＬ）、水（２００ｍＬ）及び、１ｍｏｌ／Ｌの炭酸水素ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル　＝　２／１）で精製することにより、化合物Ｑ１６（３．８ｇ）を取得した。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3)： δ7.81-7.78 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.67-6.66 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.57 (brs, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.93 (brs, 2H), 2.67 (brs, 2H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.56-1.24 (m, 13H).

[0203] ｄ）ｔｅｒｔ-ブチル　４－[Ｎ－（４－フルオロベンゾイル）グリシル]ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物Ｑ１７）の製造

化合物Ｑ１６（３．３ｇ）の塩化メチレン溶液（４０ｍＬ）に、氷冷下にてデスマーチン試薬（７．６ｇ）を加えた後に、室温まで昇温して４時間撹拌した。反応液に塩化メチレン（６０ｍＬ）を加えて抽出した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（８０ｍＬ）及び水（１００ｍＬ）で洗浄をおこなった。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。シ

リカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = ２／１)で精製することにより、化合物Ｑ１７（２．１ｇ）を取得した。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3)： δ7.85-7.81 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.91 (brs, 1H), 4.40-4.39 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.62-2.61 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[0204] ｅ）ｔｅｒｔ-ブチル　４－[２－（４－フルオロフェニル）－１，３－オキサゾール－５－イル]ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物Ｑ１８）の製造

化合物Ｑ１７（１．２ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（１３ｍＬ）に、室温にてバージェス試薬（１．６ｇ）を加えた後に、７０℃まで昇温して１２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後に、酢酸エチル（５０ｍＬ）を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）及び水（４０ｍＬ）で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = ２／１)で精製することにより、化合物Ｑ１８（０．９ｇ）を取得した。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3)： δ8.00-7.97 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.17 (brs, 2H), 2.93-2.88 (m, 3H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

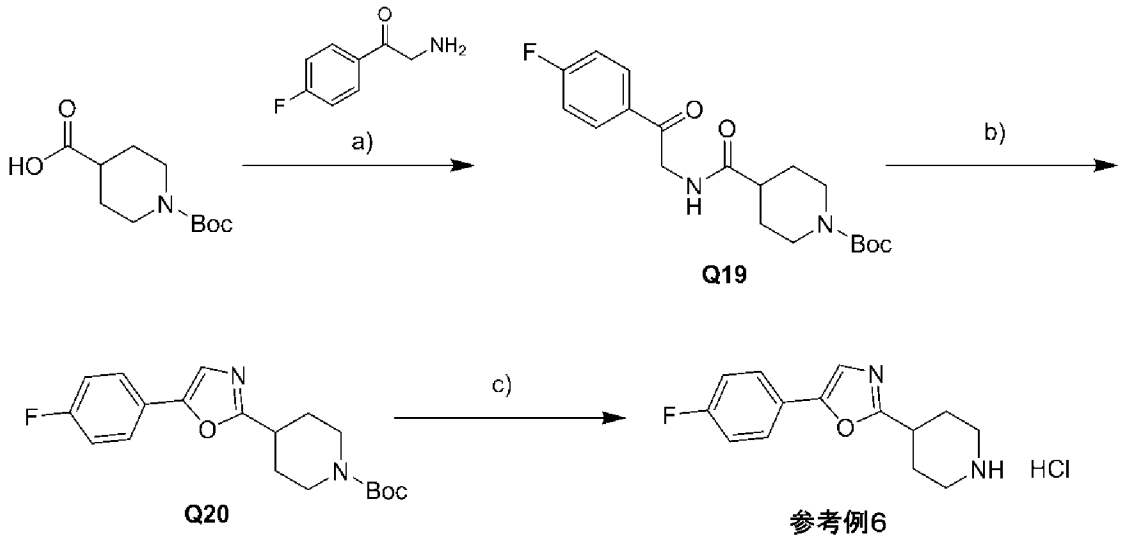
[0205] ｆ）４－[２－（４－フルオロフェニル）－１，３－オキサゾール－５－イル]ピペリジン・塩酸塩（参考例５）の製造

化合物Ｑ１８（５００ｍｇ）を用いて、参考例１の工程ｅ）に準ずる方法により参考例５の化合物（５８０ｍｇ）を取得した。

[0206] 参考例６

４－[５－（４－フルオロフェニル）－１，３－オキサゾール－２－イル]ピペリジン・塩酸塩

[化20]



ａ）ｔｅｒｔ-ブチル　４－{[２－（４－フルオロフェニル）－２－オキソエチル]カルバモイル}ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物Ｑ１９）の製造

１－（ｔｅｒｔ-ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－カルボン酸（８．０ｇ）及び２－アミノ－１－（４－フルオロフェニル）エタノン（７．０ｇ）のピリジン溶液（１６０ｍＬ）に、１０℃にてＥＤＣＩ（１３．３ｇ）を加えた後に、１０℃にて３時間撹拌した。反応液に水（１．５Ｌ）を加えて５分間撹拌した後に、析出した固体をろ取した。得られた固体を減圧乾燥することで、化合物Ｑ１９（１１ｇ）得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3)： δ8.03-7.99 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.60 (brs, 1H), 4.73-4.72 (m, 2H), 4.16 (brs, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.40-2.36 (m, 1H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[0207] ｂ）ｔｅｒｔ-ブチル　４－[５－（４－フルオロフェニル）－１，３－オキサゾール－２－イル]ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物Ｑ２０）の製造

化合物Ｑ１９（３．０ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（３３ｍＬ）に、室温にてバージェス試薬（１．６ｇ）を加えた後に、６５℃まで昇温して１４時間撹拌した。反応液を減圧留去した後に、酢酸エチル（８０ｍＬ）を加え

、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）及び、飽和食塩水（４０ｍＬ）で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = １００／１から３／１)で精製することにより、化合物Ｑ２０（２．２ｇ）を取得した。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3)： δ7.59-7.56 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 4.12 (brs, 2H), 3.04-2.95 (m, 3H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

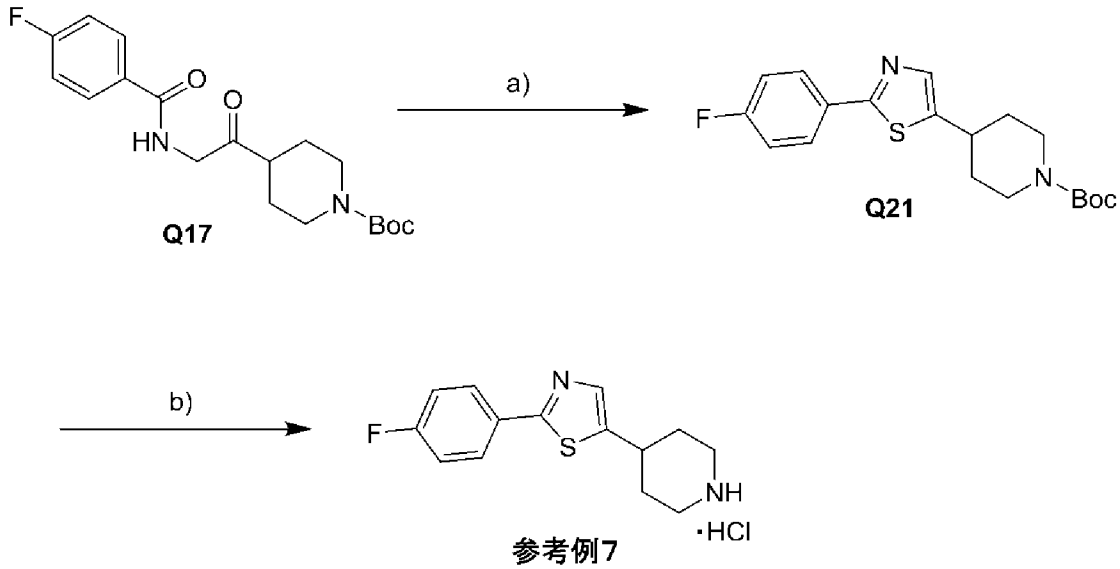
[0208] ｃ）４－[５－（４－フルオロフェニル）－１，３－オキサゾール－２－イル]ピペリジン・塩酸塩（参考例６）の製造

化合物Ｑ２０（８００ｍｇ）を用いて、参考例１の工程ｅ）に準ずる方法により参考例６の化合物（７００ｍｇ）を取得した。

[0209] 参考例７

４－[２－（４－フルオロフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル]ピペリジン・塩酸塩

[化21]



a）ｔｅｒｔ-ブチル　４－[２－（４－フルオロフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル]ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物Ｑ２１）

化合物Ｑ１７（１．３ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（５０ｍＬ）に、室

温にてローソン試薬（１．７ｇ）を加えた後に、７０℃まで昇温して１２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後に、酢酸エチル（２００ｍＬ）を加えて抽出後、有機層を水（１００ｍＬ）で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = ２／１)で精製することにより、化合物Ｑ２１（６５０ｍｇ）を取得した。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3)： δ7.92-7.88 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 4.24 (brs, 2H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

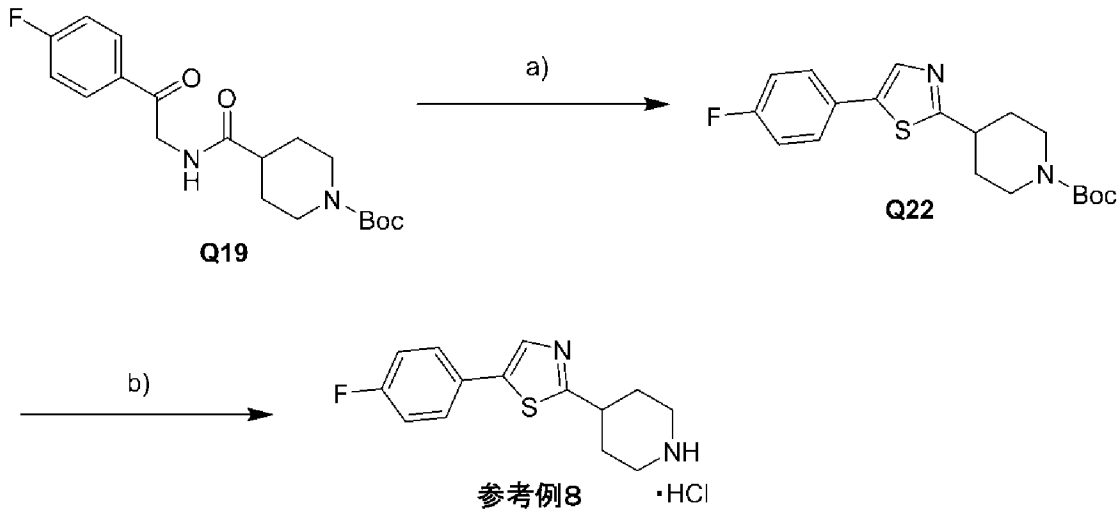
[0210] ｂ） ４－[２－（４－フルオロフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル]ピペリジン・塩酸塩（参考例７）

化合物Ｑ２１（６００ｍｇ）を用いて、参考例１の工程ｅ）に準ずる方法により参考例７の化合物（６００ｍｇ）を取得した。

[0211] 参考例８

４－[５－（４－フルオロフェニル）－１，３－チアゾール－２－イル]ピペリジン・塩酸塩（参考例８）

[化22]



ａ） ｔｅｒｔ-ブチル ４－[５－（４－フルオロフェニル）－１，３－チアゾール－２－イル]ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物Ｑ２２）の製造

化合物Ｑ１９（２ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（５０ｍＬ）に、室温にてローソン試薬（１．７ｇ）を加えた後に、７０℃まで昇温して４時間撹拌した。反応液を減圧留去した後に、塩化メチレン（１００ｍＬ）を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = ９０／１０から５０／５０)で精製することにより、化合物Ｑ２２（１．３ｇ）を取得した。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ7.76 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 2H), 4.21 (brs, 2H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

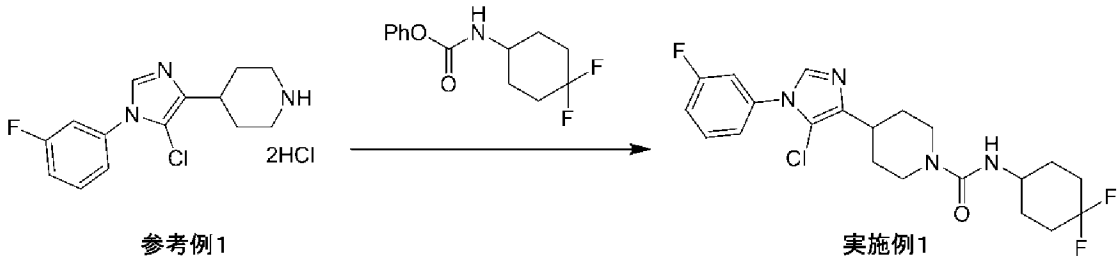
[0212] ｂ）４－[５－（４－フルオロフェニル）－１，３－チアゾール－２－イル]ピペリジン・塩酸塩（参考例８）の製造

化合物Ｑ２２（８４０ｍｇ）を用いて、参考例１の工程ｅ）に準ずる方法により参考例８の化合物（６８０ｍｇ）を取得した。

[0213] 実施例１

４－[５－クロロ－１－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル]－Ｎ－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）ピペリジン－１－カルボキサミド

[化23]



参考例1 実施例1

参考例１の化合物（１９８ｍｇ）の塩化メチレン溶液（８ｍＬ）に、室温にてフェニル ４，４－ジフルオロシクロヘキシルカルバメート（２７２ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．５０ｍＬ）を加えた後に、３８℃まで昇温して４８時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去した後に、分取ＨＰＬＣで精製することにより、実施例１の化合物（２００ｍｇ）を取得した。

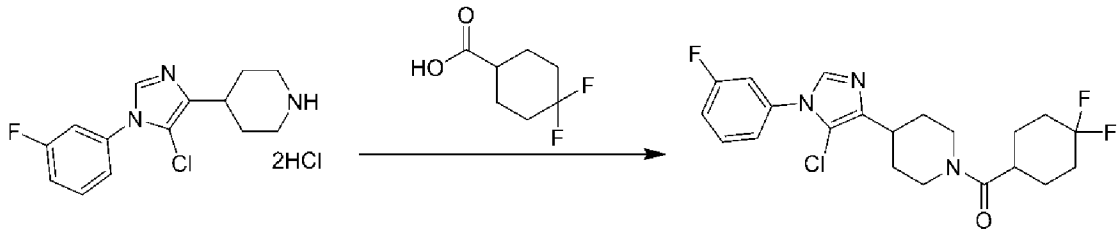
^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3)： δ7.60 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 3H), 4.33-4.31 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.84-3.83 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 3H), 2.09-1.88 (m, 10H), 1.55-1.45 (m, 2H).

LCMS ; $[M+H]^+$ / Rt (min) ：測定条件 （４４１ / １．９４ ： Ｆ）

[0214] 実施例２

｛４－[５－クロロ－１－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル]ピペリジン－１－イル｝（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メタノン

[化24]



参考例1 実施例2

参考例１の化合物（１９８ｍｇ）の塩化メチレン溶液（４ｍＬ）に、室温にて４，４－ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸（１７５ｍｇ）、ＨＢＴＵ（５４０ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．５０ｍＬ）を加えた後に、室温で２４時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去した後に、分取ＨＰＬＣで精製することにより、実施例２の化合物（１００ｍｇ）を取得した。

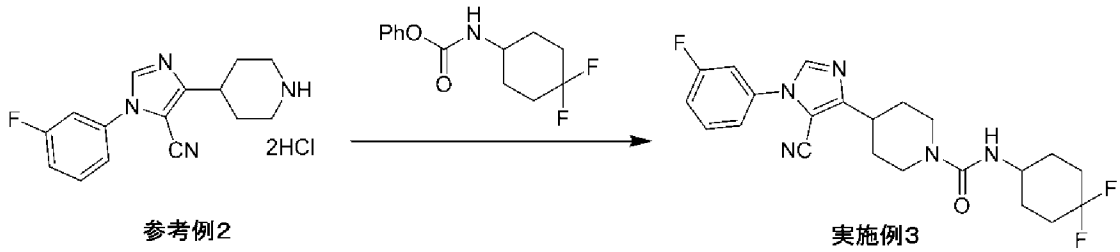
^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3)： δ7.61 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 4.78-4.75 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.25-2.22 (m, 2H), 1.95-1.78 (m, 10H).

LCMS ; $[M+H]^+$ / Rt (min) ：測定条件 （４２６ / １．９６ ： Ｆ）

[0215] 実施例３

４－[５－シアノ－１－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル]－Ｎ－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）ピペリジン－１－カルボキサミド

[化25]



参考例2 実施例3

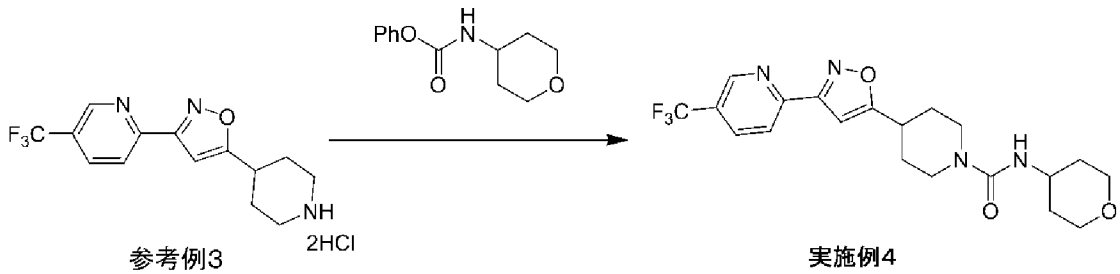
参考例２の化合物（２５９ｍｇ）を用いて、実施例１に準ずる方法により、実施例３の化合物（２６ｍｇ）を取得した。

LCMS ；$[M+H]^+$ / Rt（min）：測定条件 （４３２ / ２．０１ ： Ｃ）

[0216] 実施例４

Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－{３－[５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル]－１，２－オキサゾール－５－イル}ピペリジン－１－カルボキサミド

[化26]



参考例3 実施例4

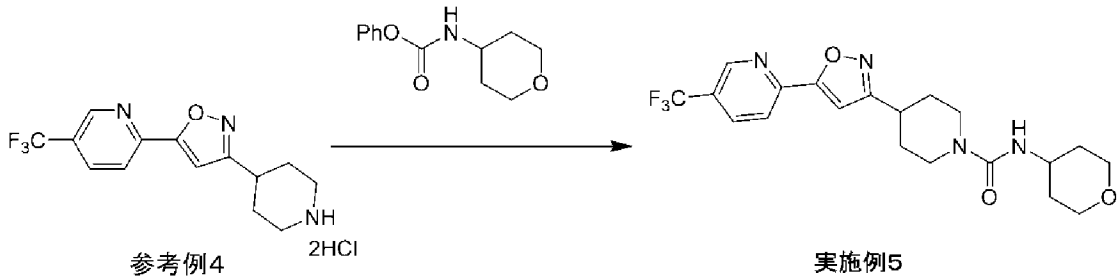
参考例３の化合物（３２７ｍｇ）を用いて、実施例１に準ずる方法により、実施例４の化合物（９０ｍｇ）を取得した。

LCMS ；$[M+H]^+$ / Rt（min）：測定条件 （４２５ / １．６８ ： Ｆ）

[0217] 実施例５

Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－{５－[５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル]－１，２－オキサゾール－３－イル}ピペリジン－１－カルボキサミド

[化27]



参考例4 実施例5

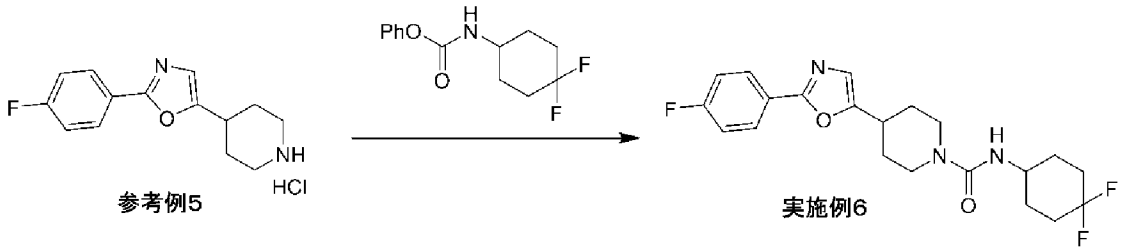
参考例４の化合物（２４７ｍｇ）を用いて、実施例１に準ずる方法により、実施例５の化合物（８５ｍｇ）を取得した。

LCMS ；[M+H]+ / Rt（min）：測定条件 （４２５ / １．８５ ： Ｃ）

[0218] 実施例６

Ｎ－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－４－[２－（４－フルオロフェニル）－１，３－オキサゾール－５－イル]ピペリジン－１－カルボキサミド

[化28]



参考例5 実施例6

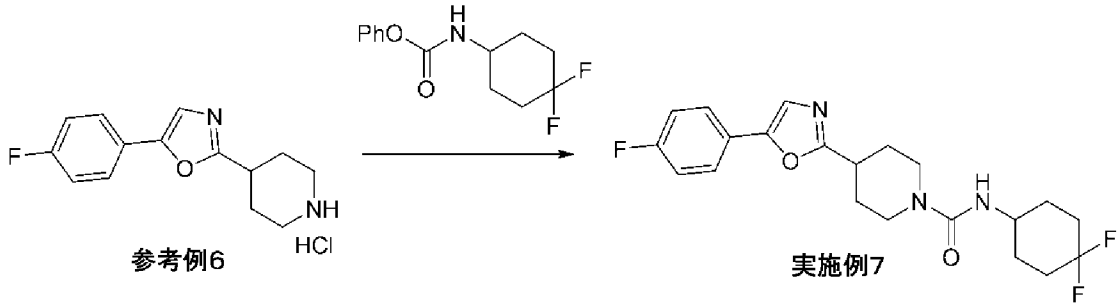
参考例５の化合物（２９０ｍｇ）を用いて、実施例１に準ずる方法により、実施例６の化合物（３８ｍｇ）を取得した。

LCMS ；[M+H]+ / Rt（min）：測定条件 （４０８ / ２．５３ ： Ｃ）

[0219] 実施例７

Ｎ－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－４－[５－（４－フルオロフェニル）－１，３－オキサゾール－２－イル]ピペリジン－１－カルボキサミド

[化29]



参考例6 実施例7

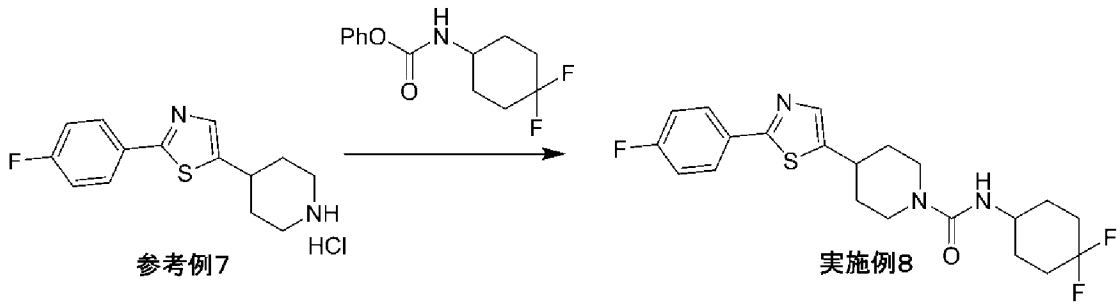
参考例６の化合物（３００ｍｇ）を用いて、実施例１に準ずる方法により、実施例７の化合物（２００ｍｇ）を取得した。

LCMS ；$[M+H]^+$ / Rt（min）：測定条件 （４０８ / ２．０４ ： Ｃ）

[0220] 実施例８

Ｎ－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－４－[２－（４－フルオロフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル]ピペリジン－１－カルボキサミド

[化30]



参考例7 実施例8

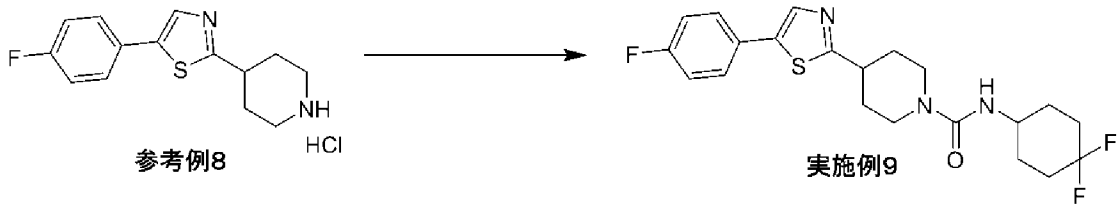
参考例７の化合物（１２０ｍｇ）を用いて、実施例１に準ずる方法により、実施例８の化合物（３５ｍｇ）を取得した。

LCMS ；$[M+H]^+$ / Rt（min）：測定条件 （４２４ / ２．６５ ： Ｃ）

[0221] 実施例９

Ｎ－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－４－[５－（４－フルオロフェニル）－１，３－チアゾール－２－イル]ピペリジン－１－カルボキサミド

[化31]



参考例８の化合物（３４０ｍｇ）及びフェニル 4,4-ジフェニルシクロヘキサンカルバメート（４３４ｍｇ）のアセトニトリル溶液（５ｍＬ）に、室温にてトリエチルアミン（０．４６ｍＬ）を加えた後に、５５℃まで昇温して４時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去した後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール = １００／０から９２／８)で精製することにより、実施例９の化合物（５７ｍｇ）を取得した。

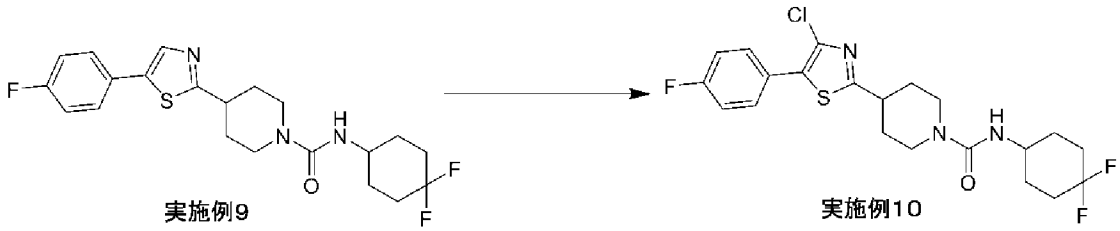
^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3)： δ7.76 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 6H), 1.93-1.75 (m, 4H), 1.53-1.40 (m, 2H).

LCMS ; $[M+H]^+$ / Rt (min) ：測定条件 （４２４ / １．１０ ： Ｃ）

[0222] 実施例１０

４－[４－クロロ－５－（４－フルオロフェニル）－１，３－チアゾール－２－イル]－Ｎ－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）ピペリジン－１－カルボキサミド

[化32]



実施例９の化合物（１００ｍｇ）のアセトニトリル溶液（５ｍＬ）に、室温にてN-クロロスクシンイミド（３８ｍｇ）及びトリフルオロ酢酸（０．０５ｍＬ）を加えた後に、５５℃まで昇温して４時間撹拌した。反応液に飽和

炭酸水素ナトリウム溶液を加えた後に、酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した後に、分取ＨＰＬＣで精製することにより、実施例１０の化合物（６４ｍｇ）を取得した。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3)： δ7.61-7.57 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.17-2.02 (m, 6H), 1.83-1.75 (m, 4H), 1.51-1.42 (m, 2H).

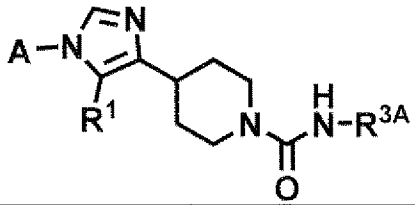
LCMS ; $[M+H]^+$ / Rt (min) ：測定条件 （４５８ / １．４５ ： Ｃ）

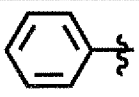
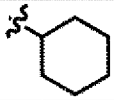
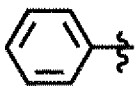
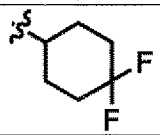
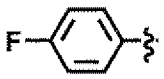
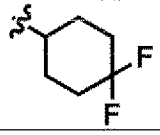
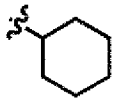
[0223] 実施例１１～３９

対応する原料化合物を用いて、実施例１又は３に準ずる方法により、表１に示す化合物を得た。

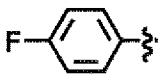
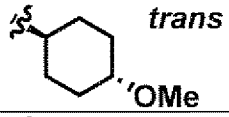
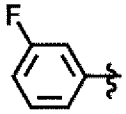
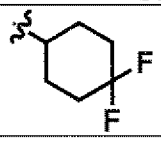
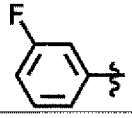
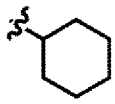
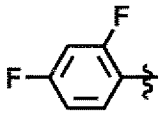
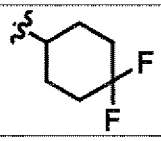
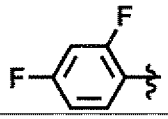
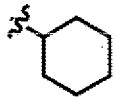
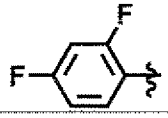
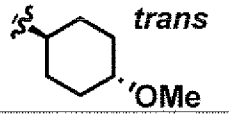
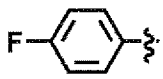
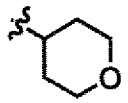
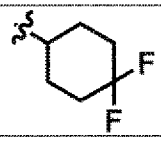
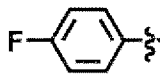
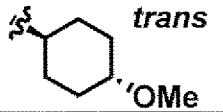
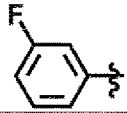
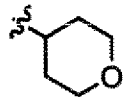
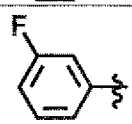
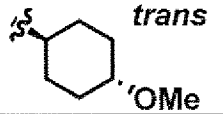
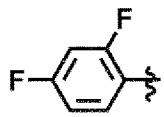
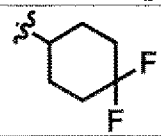
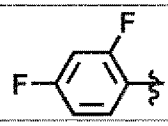
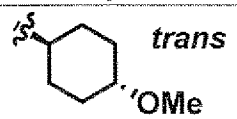
[表1-1]

表１

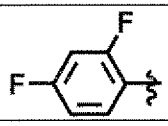
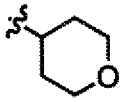
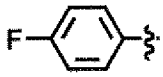
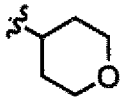
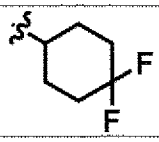
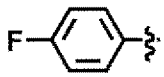
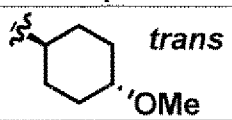
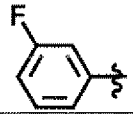
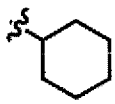
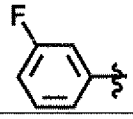
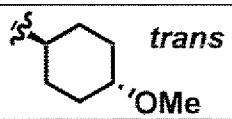
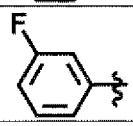
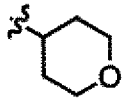
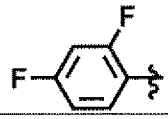
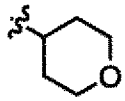
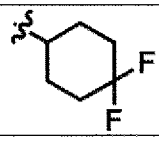
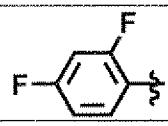
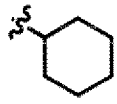
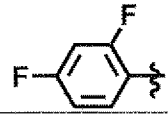
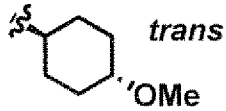
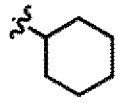


実施例	A	R^1	R^{3A}	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) ：測定条件
１１		H		354 / 0.43 ： H
１２		H		390 / 0.24 ： H
１３		H		407 / 1.78 ： F
１４		H		371 / 1.82 ： F

[表1-2]

実施例	A	R^1	R^{3A}	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
15		H		401 / 1.23 : G
16		H		407 / 1.42 : C
17		H		371 / 1.46 : C
18		H		425 / 1.74 : F
19		H		389/ 1.78 : F
20		H		419/ 1.59 : F
21		Cl		407 / 1.67 : F
22		Cl		441 / 1.92 : F
23		Cl		435 / 1.78 : F
24		Cl		407 / 1.68 : F
25		Cl		435 / 1.79 : F
26		Cl		459 / 1.98 : C
27		Cl		453 / 1.85 : C

[表1-3]

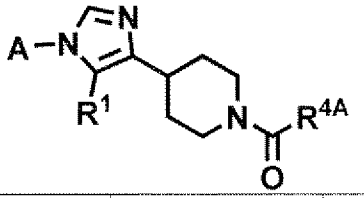
実施例	A	R^1	R^{3A}	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
28		Cl		425 / 1.71 : C
29		CN		398 / 1.70 : C
30		CN		432 / 1.77 : F
31		CN		426 / 1.61 : F
32		CN		396 / 2.07 : C
33		CN		426 / 1.87 : C
34		CN		398/ 1.71 : C
35		CN		416/ 1.50 : F
36		CN		450/ 1.78 : F
37		CN		414/ 1.81 : F
38		CN		444/ 1.63 : F
39		CN		396/ 1.81 : F

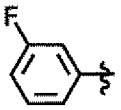
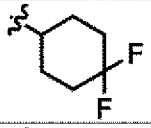
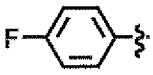
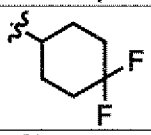
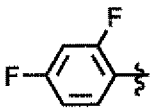
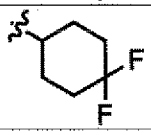
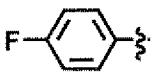
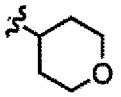
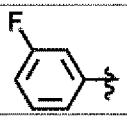
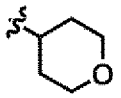
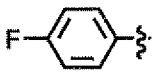
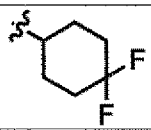
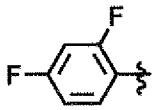
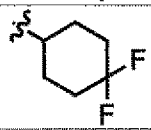
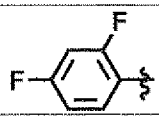
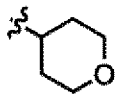
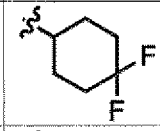
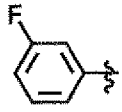
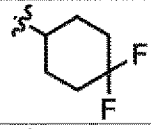
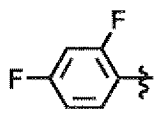
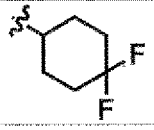
[0224] 実施例４０～５０

対応する原料化合物を用いて、実施例２に準ずる方法により、表２に示す化合物を得た。

[表2]

表２



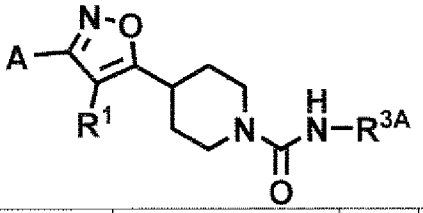
実施例	A	R^1	R^{4A}	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
４０		H		392 / 1.43 : C
４１		H		392 / 1.80 : F
４２		H		410 / 1.76 : F
４３		Cl		392 / 1.69 : F
４４		Cl		392 / 1.71 : F
４５		Cl		426 / 1.95 : F
４６		Cl		446 / 2.03 : C
４７		Cl		410 / 1.77 : C
４８		CN		417 / 2.03 : C
４９		CN		417 / 2.04 : C
５０		CN		435 / 1.81 : F

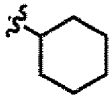
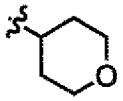
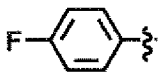
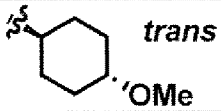
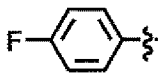
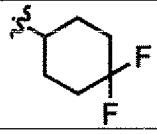
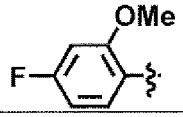
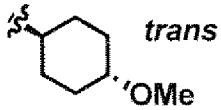
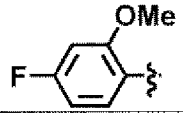
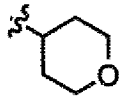
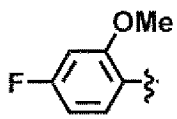
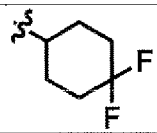
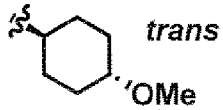
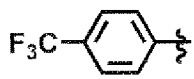
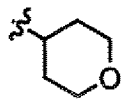
[0225] 実施例５１～９１

対応する原料化合物を用いて、実施例４に準ずる方法により、表３に示す化合物を得た。

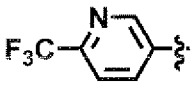
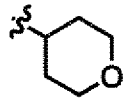
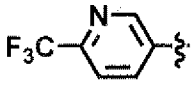
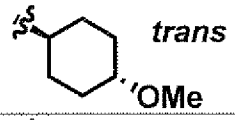
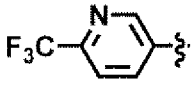
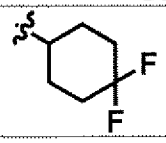
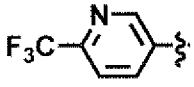
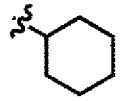
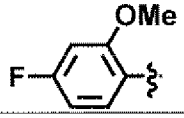
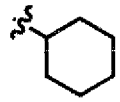
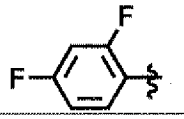
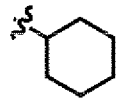
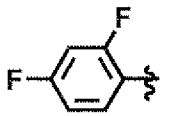
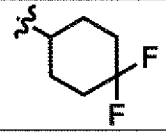
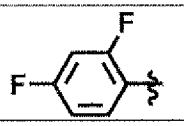
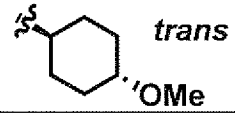
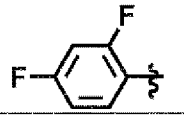
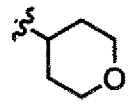
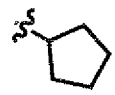
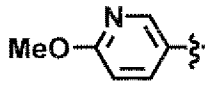
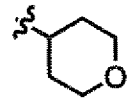
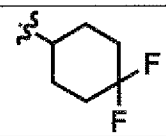
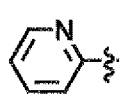
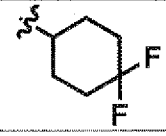
[表3-1]

表３

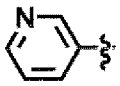
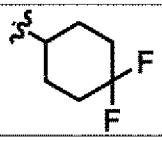
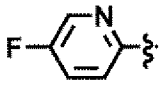
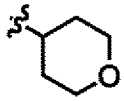
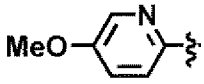
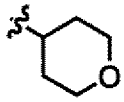
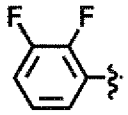
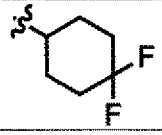
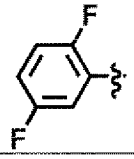
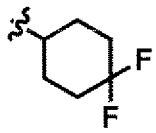
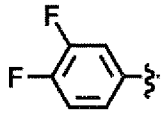
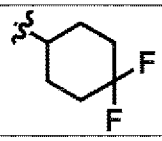
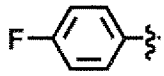
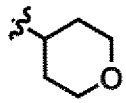
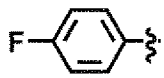
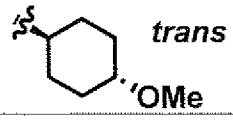
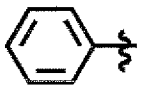
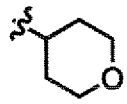
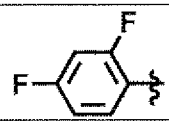
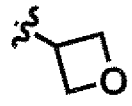
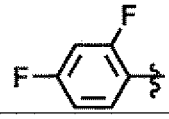
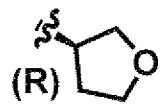
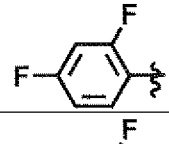
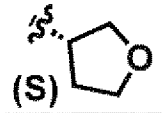
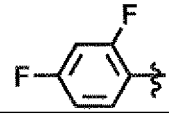
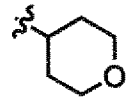


実施例	A	R^1	R^{3A}	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
5 1		H		372 / 1.08 : A
5 2		H		374 / 0.69 : B
5 3		H		402 / 0.69 : B
5 4		H		408 / 0.69 : B
5 5		H		432 / 0.95 : A
5 6		H		404 / 0.87 : A
5 7		H		438 / 1.04 : A
5 8		H		452 / 1.07 : A
5 9		H		424 / 0.99 : A

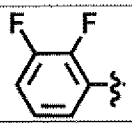
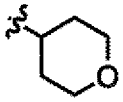
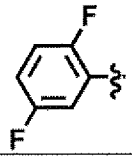
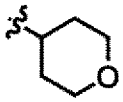
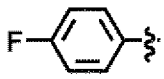
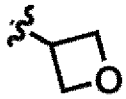
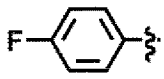
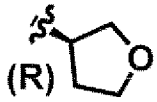
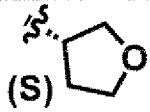
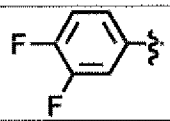
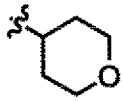
[表3-2]

実施例	A	R^1	R^{3A}	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
60		H		425. / 0.90 : A
61		H		453 / 0.98 : A
62		H		459 / 1.06 : A
63		H		423 / 1.11 : A
64		H		402 / 1.07 : A
65		H		390 / 1.08 : A
66		H		426 / 1.04 : A
67		H		420 / 0.95 : A
68		H		392 / 0.87 : A
69		H		358 / 1.02 : F
70		H		387 / 1.56 : F
71		H		391 / 1.69 : C
72		H		391 / 1.76 : C

[表3-3]

実施例	A	R^1	R^{3A}	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
7 3		H		391 / 1.48 : C
7 4		H		375 / 1.60 : C
7 5		H		387 / 1.57 : C
7 6		H		426 / 2.56 : F
7 7		H		426 / 1.93 : C
7 8		H		426 / 2.61 : C
7 9		Cl		408 / 0.97 : A
8 0		Cl		436 / 1.06 : A
8 1		Cl		390 / 0.95 : A
8 2		Cl		398 / 1.83 : C
8 3		Cl		412 / 2.37 : C
8 4		Cl		412 / 2.37 : C
8 5		Cl		426 / 2.42 : C

[表3-4]

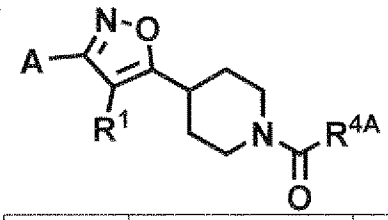
実施例	A	R^1	R^{3A}	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
86		Cl		426 / 1.92 : F
87		Cl		426 / 1.91 : F
88		Cl		380 / 1.85 : F
89		Cl		394 / 1.90 : F
90		Cl		394 / 1.91 : F
91		Cl		426 / 2.00 : E

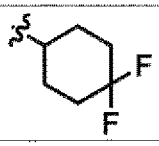
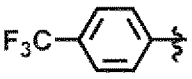
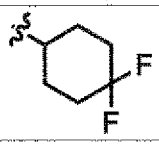
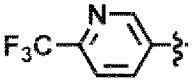
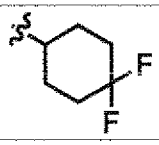
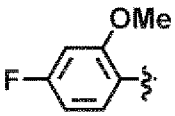
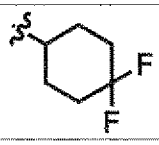
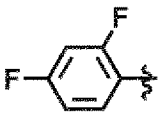
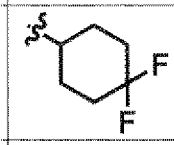
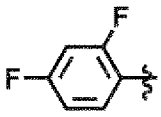
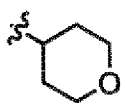
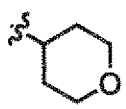
[0226] 実施例９２～９８

対応する原料化合物を用いて、参考例３及び実施例２に準ずる方法により、表４に示す化合物を得た。

[表4]

表４



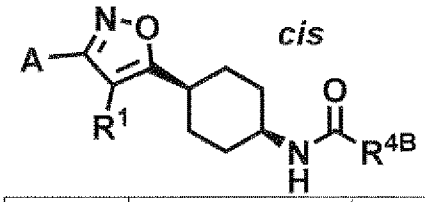
実施例	A	R^1	R^{4A}	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
９２		H		393 / 1.07 : A
９３		H		443 / 1.18 : A
９４		H		444 / 1.10 : A
９５		H		423 / 1.06 : A
９６		H		411 / 1.08 : A
９７		Cl		411 / 2.00 : C
９８		Cl		393 / 1.99 : F

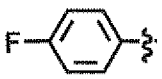
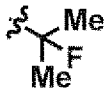
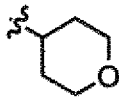
[0227] 実施例９９～１００

対応する原料化合物を用いて、参考例３及び実施例２に準ずる方法により、表５に示す化合物を得た。

[表5]

表５



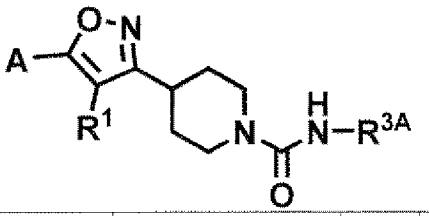
実施例	A	R1	R4B	LCMS; [M+H]+ / Rt (min) : 測定条件
９９		H		349 / 1.05 : A
１００		H		373 / 0.90 : A

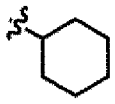
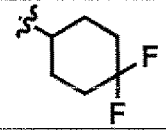
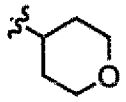
[0228] 実施例１０１～１４２

対応する原料化合物を用いて、実施例５に準ずる方法により、表６に示す化合物を得た。

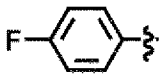
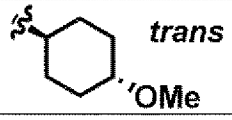
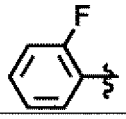
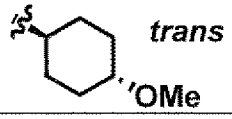
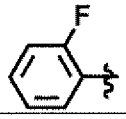
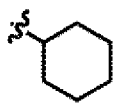
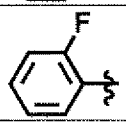
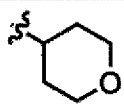
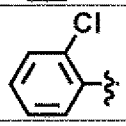
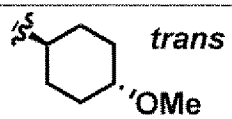
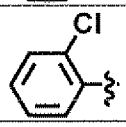
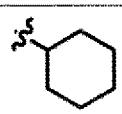
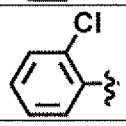
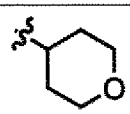
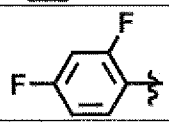
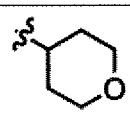
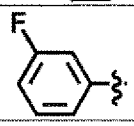
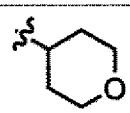
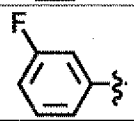
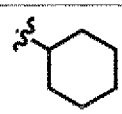
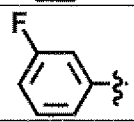
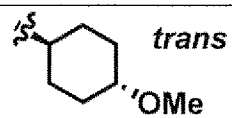
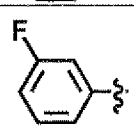
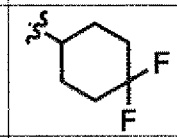
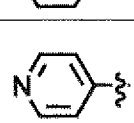
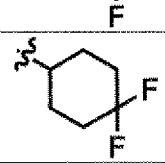
[表6-1]

表６

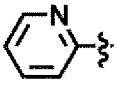
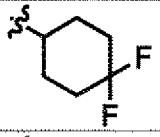
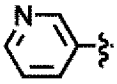
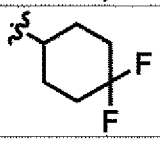
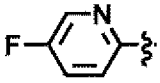
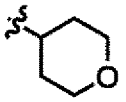
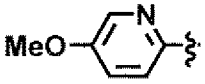
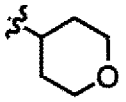
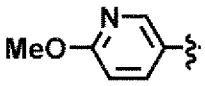
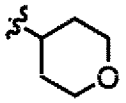
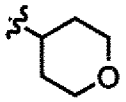
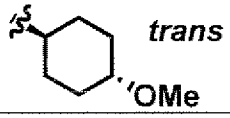
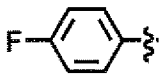
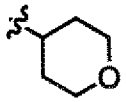
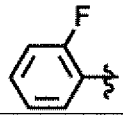
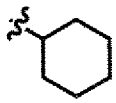
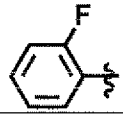
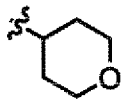
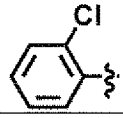
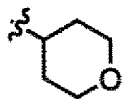
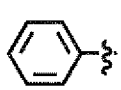
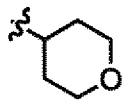
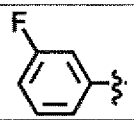
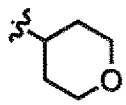
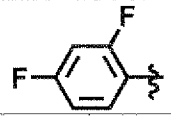


実施例	A	R1	R3A	LCMS; [M+H]+ / Rt (min) : 測定条件
１０１		H		372 / 1.06 : A
１０２		H		408 / 1.02 : A
１０３		H		374 / 0.85 : A

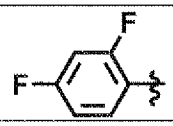
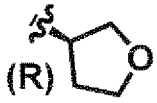
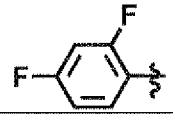
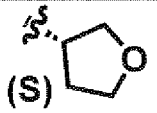
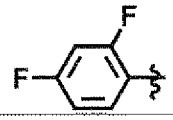
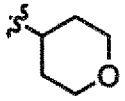
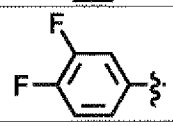
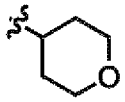
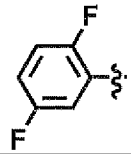
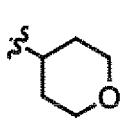
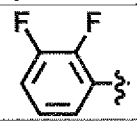
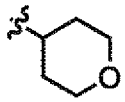
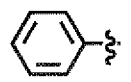
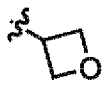
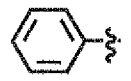
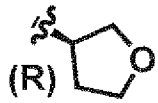
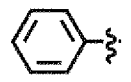
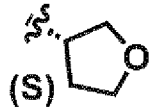
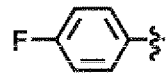
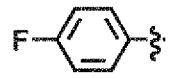
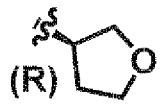
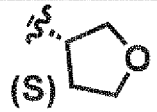
[表6-2]

実施例	A	R^1	R^{3A}	LCMS; [M+H]$^+$ / Rt (min) : 測定条件
104		H		402 / 0.94 : A
105		H		402 / 0.94 : A
106		H		372 / 1.08 : A
107		H		374 / 0.85 : A
108		H		418 / 0.99 : A
109		H		388 / 1.12 : A
110		H		390 / 0.90 : A
111		H		392 / 0.86 : A
112		H		374 / 0.86 : A
113		H		372 / 1.08 : A
114		H		402 / 0.94 : A
115		H		408 / 1.03 : A
116		H		391 / 1.79 : C

[表6-3]

実施例	A	R^1	R^{3A}	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
117		H		391 / 1.66 : F
118		H		391 / 1.54 : C
119		H		375 / 1.56 : C
120		H		387 / 1.56 : C
121		H		387 / 1.42 : C
122		H		425 / 1.80 : C
123		Cl		436 / 1.06 : A
124		Cl		408 / 0.98 : A
125		Cl		406 / 1.15 : A
126		Cl		408 / 0.93 : A
127		Cl		424 / 0.98 : A
128		Cl		390 / 0.96 : A
129		Cl		408 / 0.98 : A
130		Cl		398 / 1.60 : G

[表6-4]

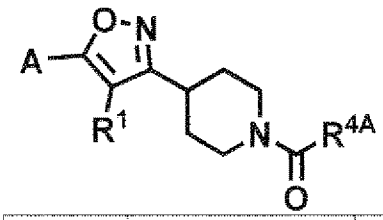
実施例	A	R^1	R^{3A}	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
131		Cl		412 / 1.63 : G
132		Cl		412 / 1.63 : G
133		Cl		426 / 1.66 : G
134		Cl		426 / 1.71 : G
135		Cl		426 / 2.48 : C
136		Cl		426 / 1.66 : G
137		Cl		362 / 1.84 : F
138		Cl		376 / 1.89 : F
139		Cl		376 / 1.89 : F
140		Cl		380 / 2.42 : C
141		Cl		394 / 2.48 : C
142		Cl		394 / 2.50 : C

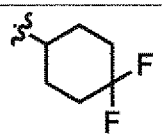
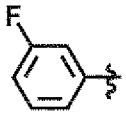
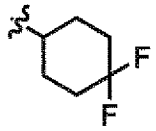
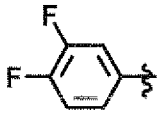
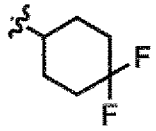
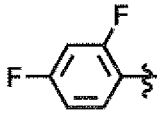
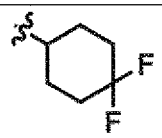
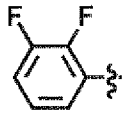
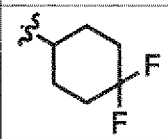
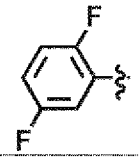
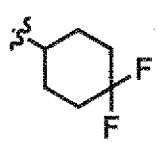
[0229] 実施例１４３～１４８

対応する原料化合物を用いて、参考例４及び実施例２に準ずる方法により、表７に示す化合物を得た。

[表7]

表７



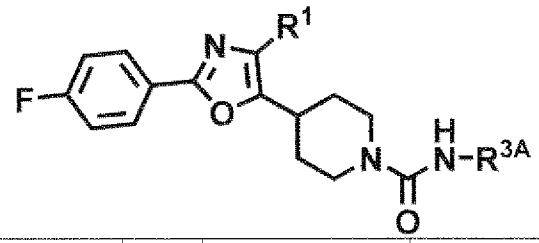
実施例	A	R^1	R^{4A}	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
１４３		H		393 / 1.06 : A
１４４		H		393 / 1.07 : A
１４５		H		411 / 2.18 : F
１４６		H		411 / 1.77 : G
１４７		H		411 / 1.76 : G
１４８		H		411 / 1.76 : G

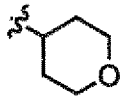
[0230] 実施例１４９

対応する原料化合物を用いて、実施例６に準ずる方法により、表８に示す化合物を得た。

[表8]

表８



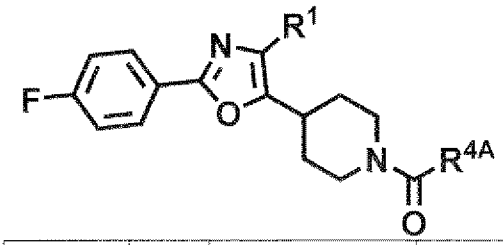
実施例	R^1	R^{3A}	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
１４９	H		374 / 2.20 : C

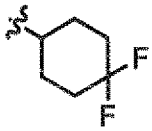
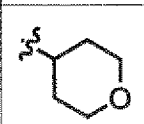
[0231] 実施例１５０～１５１

対応する原料化合物を用いて、参考例５及び実施例２に準ずる方法により、表９に示す化合物を得た。

[表9]

表９



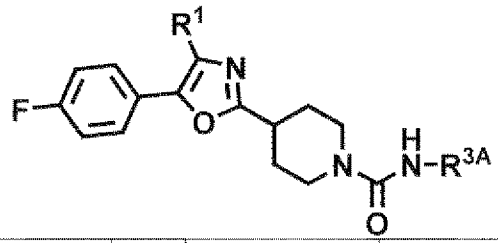
実施例	R^1	R^{4A}	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
１５０	H		393 / 2.56 : C
１５１	H		359 / 2.24 : C

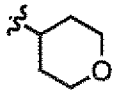
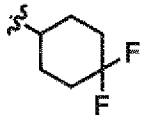
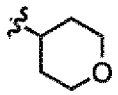
[0232] 実施例１５２～１５４

対応する原料化合物を用いて、実施例７に準ずる方法により、表１０に示す化合物を得た。

[表10]

表１０



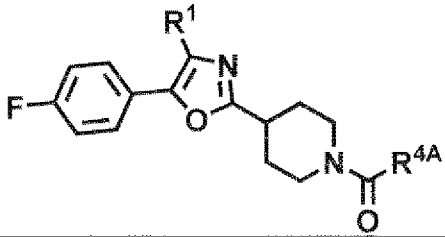
実施例	R^1	R^{3A}	LCMS; [M+H]$^+$ / Rt (min) : 測定条件
１５２	H		374 / 1.78 : C
１５３	Cl		442 / 1.93 : D
１５４	Cl		408 / 1.50 : D

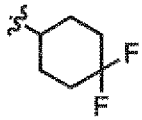
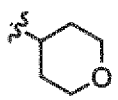
[0233] 実施例１５５～１５６

対応する原料化合物を用いて、参考例６及び実施例２に準ずる方法により、表１１に示す化合物を得た。

[表11]

表１１



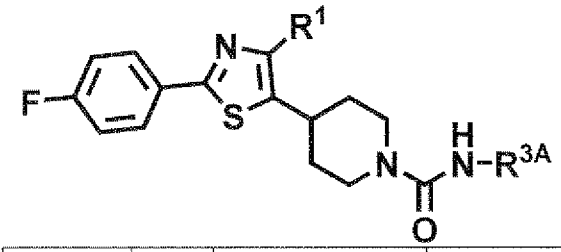
実施例	R^1	R^{4A}	LCMS; [M+H]$^+$ / Rt (min) : 測定条件
１５５	H		393 / 2.55 : C
１５６	H		359 / 2.24 : C

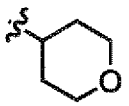
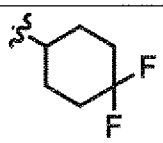
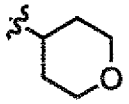
[0234] 実施例１５７～１５９

対応する原料化合物を用いて、実施例８に準ずる方法により、表１２に示す化合物を得た。

[表12]

表１２



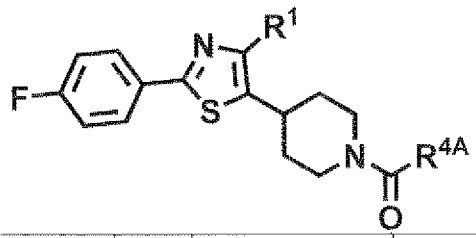
実施例	R^1	R^{3A}	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
１５７	H		390 / 2.33 : C
１５８	Cl		458 / 2.06 : F
１５９	Cl		424 / 1.77 : F

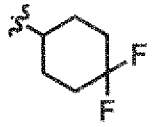
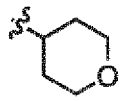
[0235] 実施例１６０～１６１

対応する原料化合物を用いて、参考例７及び実施例２に準ずる方法により、表１３に示す化合物を得た。

[表13]

表１３



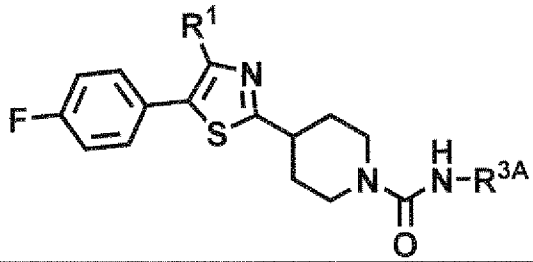
実施例	R^1	R^{4A}	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
１６０	H		409 / 2.65 : C
１６１	H		375 / 1.71 : D

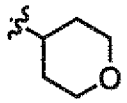
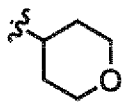
[0236] 実施例１６２～１６３

対応する原料化合物を用いて、実施例９及び１０に準ずる方法により、表１４に示す化合物を得た。

[表14]

表１４



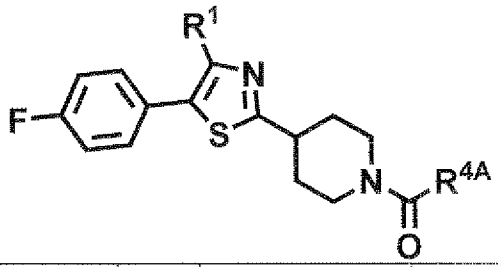
実施例	R^1	R^{3A}	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
１６２	H		390 / 2.29 : C
１６３	Cl		424 / 0.92 : C

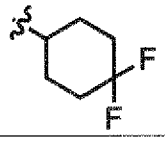
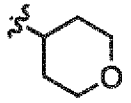
[0237] 実施例１６４～１６５

対応する原料化合物を用いて、参考例８及び実施例２に準ずる方法により、表１５に示す化合物を得た。

[表15]

表１５



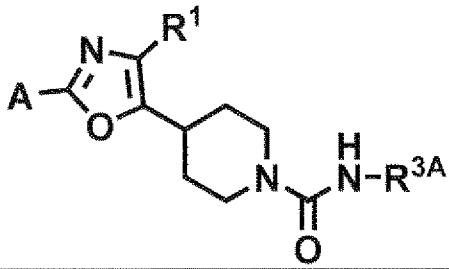
実施例	R^1	R^{4A}	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
１６４	H		409 / 2.12 : D
１６５	H		375 / 1.72 : D

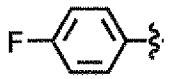
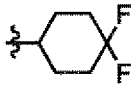
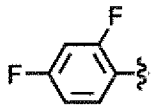
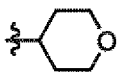
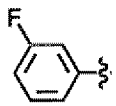
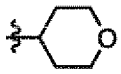
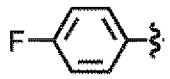
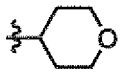
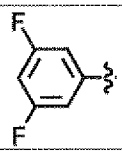
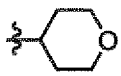
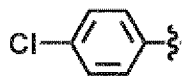
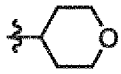
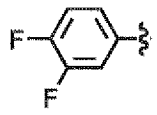
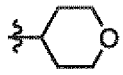
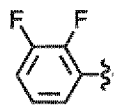
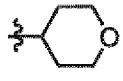
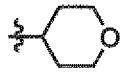
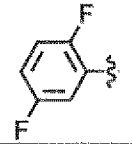
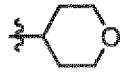
[0238] 実施例１６６～１７５

対応する原料化合物を用いて、実施例６に準ずる方法により、表１６に示す化合物を得た。

[表16]

表１６



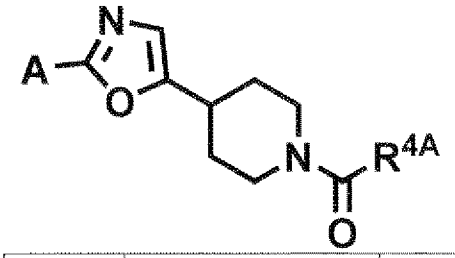
実施例	A	R^1	R^{3A}	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
１６６		Ｃｌ		442 / 1.83 : B
１６７		Ｈ		392 / 1.68 : B
１６８		Ｈ		374 / 1.63 : B
１６９		Ｃｌ		408 / 1.61 : B
１７０		Ｈ		392 / 1.66 : B
１７１		Ｈ		390 / 1.69 : B
１７２		Ｈ		392 / 1.65 : B
１７３		Ｈ		392 / 1.65 : B
１７４		Ｈ		424 / 1.64 : B
１７５		Ｈ		392 / 1.48 : B

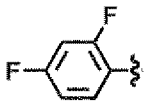
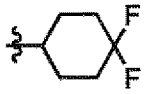
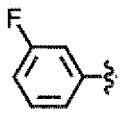
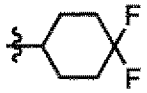
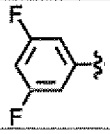
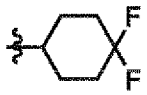
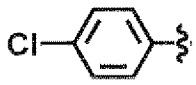
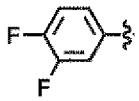
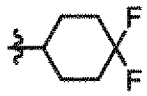
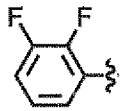
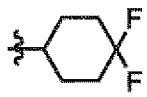
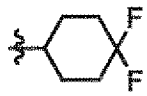
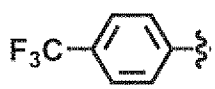
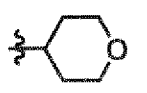
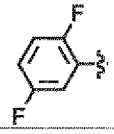
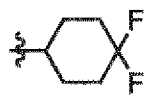
[0239] 実施例１７６～１８４

対応する原料化合物を用いて、参考例５及び実施例２に準ずる方法により、表１７に示す化合物を得た。

[表17]

表１７



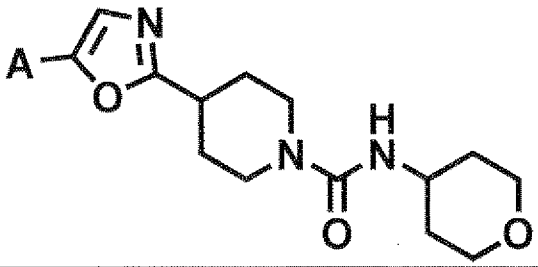
実施例	A	R^{4A}	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
１７６			411 / 1.75 : B
１７７			393 / 1.82 : B
１７８			411 / 1.93 : B
１７９			409 / 1.86 : B
１８０			411 / 1.86 : B
１８１			411 / 1.79 : B
１８２			443 / 1.83 : B
１８３			409 / 1.67 : B
１８４			411 / 1.69 : B

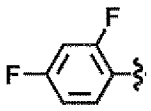
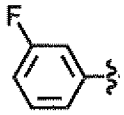
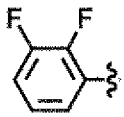
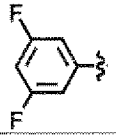
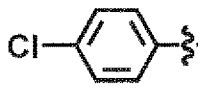
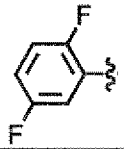
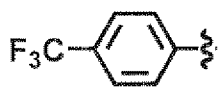
[0240] 実施例１８５～１９１

対応する原料化合物を用いて、実施例７に準ずる方法により、表１８に示す化合物を得た。

[表18]

表１８



実施例	A	LCMS; [M+H]+ / Rt (min) : 測定条件
１８５		392 / 1.66 : B
１８６		374 / 1.49 : B
１８７		392 / 1.53 : B
１８８		392 / 1.54 : B
１８９		390 / 1.58 : B
１９０		392 / 1.52 : B
１９１		424 / 1.62 : B

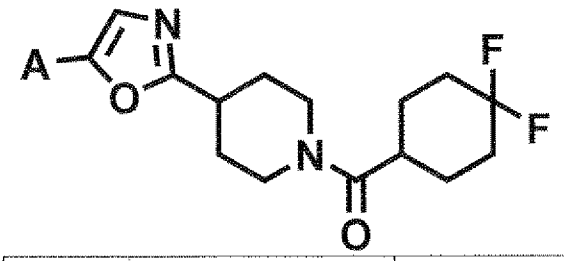
[0241] 実施例１９２

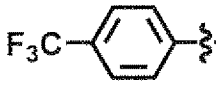
対応する原料化合物を用いて、参考例６及び実施例２に準ずる方法により

、表１９に示す化合物を得た。

[表19]

表１９



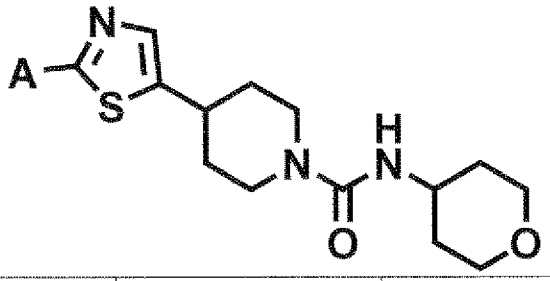
実施例	A	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
１９２		443 / 1.80 : B

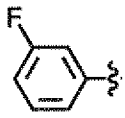
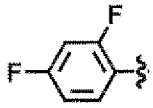
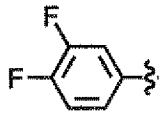
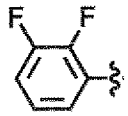
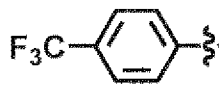
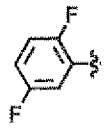
[0242] 実施例１９３～１９８

対応する原料化合物を用いて、実施例８に準ずる方法により、表２０に示す化合物を得た。

[表20]

表２０



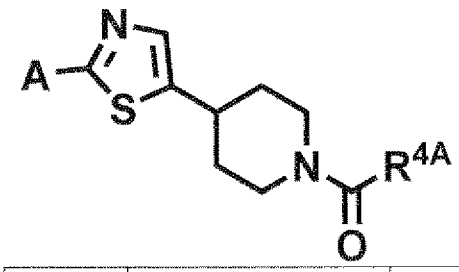
実施例	A	LCMS; [M+H]$^+$ / Rt (min) : 測定条件
１９３		390 / 1.63 : B
１９４		408 / 1.73 : B
１９５		408 / 1.73 : B
１９６		408 / 1.70 : B
１９７		440 / 1.72 : B
１９８		408 / 1.61 : B

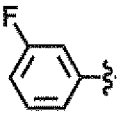
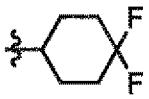
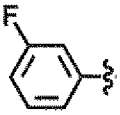
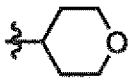
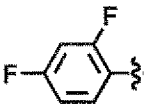
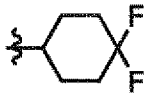
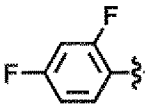
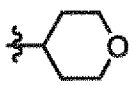
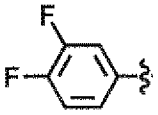
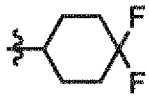
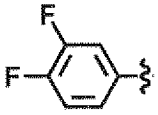
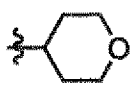
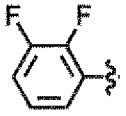
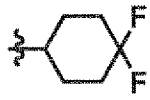
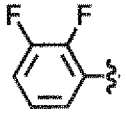
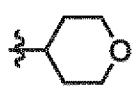
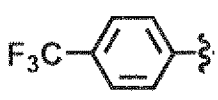
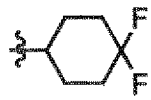
[0243] 実施例１９９～２１０

対応する原料化合物を用いて、参考例７及び実施例２に準ずる方法により、表２１に示す化合物を得た。

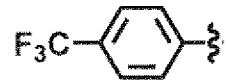
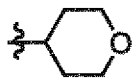
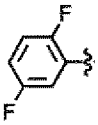
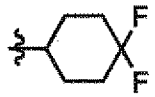
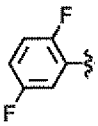
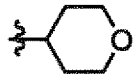
[表21-1]

表２１



実施例	A	R^{4A}	LCMS; [M+H]$^+$ / Rt (min) : 測定条件
１９９			409 / 1.86 : B
２００			375 / 1.73 : B
２０１			427 / 1.13 : B
２０２			393 / 1.10 : B
２０３			427 / 1.89 : B
２０４			393 / 1.75 : B
２０５			427 / 1.88 : B
２０６			393 / 1.75 : B
２０７			459 / 1.90 : B

[表21-2]

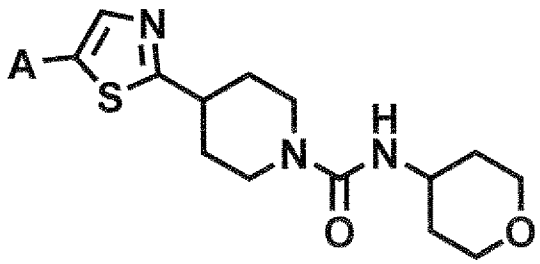
実施例	A	R^{4A}	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
２０８			425 / 1.74 : B
２０９			427 / 1.82 : B
２１０			393 / 1.64 : B

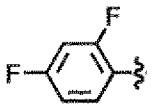
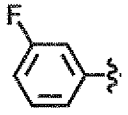
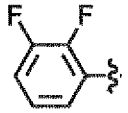
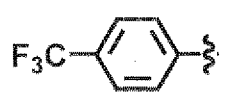
[0244] 実施例２１１～２１４

対応する原料化合物を用いて、実施例９及び１０に準ずる方法により、表２２に示す化合物を得た。

[表22]

表２２



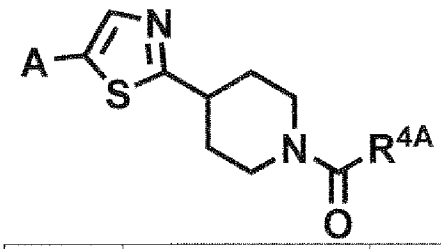
実施例	A	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
２１１		408 / 1.75 : B
２１２		390 / 1.55 : B
２１３		408 / 1.59 : B
２１４		440 / 1.68 : B

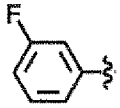
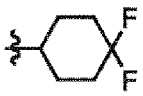
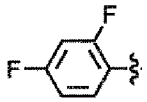
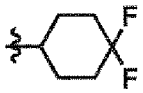
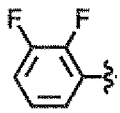
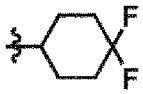
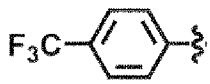
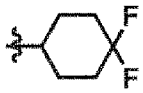
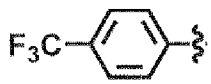
[0245] 実施例２１５～２１９

対応する原料化合物を用いて、参考例８及び実施例２に準ずる方法により、表２３に示す化合物を得た。

[表23]

表２３



実施例	A	R^{4A}	LCMS; $[M+H]^+$ / Rt (min) : 測定条件
２１５			409 / 1.76 : B
２１６			427 / 1.80 : B
２１７			427 / 1.78 : B
２１８			459 / 1.87 : B
２１９			425 / 1.71 : B

[0246] 試験例

以下に、本発明の代表的化合物の薬理試験結果を示し、該化合物についての薬理作用を説明するが、本発明はこれらの試験例に限定されるものではない。

[0247] 試験例１．ヒトα７ ｎＡＣｈ受容体安定発現細胞を用いたＰＡＭ活性評価

（１）ヒトα７ ｎＡＣｈＲ安定発現細胞

ヒトα７ ｎＡＣｈＲ安定発現細胞を作製し、培養に供した。具体的には、宿主細胞としてラット下垂体由来ＧＨ４Ｃ１細胞（cat. no. CCL-82.2, ATCC

, USA）を用いた。GenBank BAC81731の蛋白をコードする塩基配列を挿入したpcDNA3.1Zeoベクターの導入、及びヒトα７ ｎＡＣｈＲ遺伝子を挿入したpcDNA3.1ベクター（cat. no. V790-20, invitrogen, Carlsbad, CA, USA）の導入によりエクオリン及びヒトα７ ｎＡＣｈＲ安定発現細胞を得た。選別にはそれぞれZeocin （cat. no. R25001, invitrogen, Carlsbad, CA, USA）及びGeneticin (cat. no. 10131-027, invitrogen, Carlsbad, CA, USA）を用いた。

培地には２．５％ウシ胎児血清（cat. no. 2917354, ICN Biomedicals, Inc, USA）、１５％非働化ウマ血清（cat. no. 26050-088, invitrogen, Carlsbad, CA, USA）、１μｇ／ｍＬ Geneticin、５μｇ／ｍＬ Puromycin (cat. no. 14861-84, invitrogen, Carlsbad, CA, USA）を含むF-10 Nutrient Mixture (Ham）培地（cat. no. 11550-043, invitrogen, Carlsbad, CA, USA）を用い、コラーゲンType1コートディッシュ（cat. no. 4030-010, iwaki, Tokyo, Japan）にて培養を行った。培養中、２－３日毎に培地交換を行い、７日毎にTrypLE Express (cat. no. 45604-021, invitrogen, Carlsbad, CA, USA）処理にて細胞を回収し、継代培養を行った。

継代から７日後、約８０％コンフルエントな状態でTrypLE Express処理にて細胞を回収し、Hanks （cat. no. 14065-056, invitrogen, Carlsbad, CA, USA）／２０ｍｍｏｌ／Ｌ Hepes (cat. no. 15630-080, invitrogen, Carlsbad, CA, USA） Buffer （pH7.4）、F-10 Nutrient Mixture （Ham）、０．１ｍｇ／ｍＬ Geneticinからなる反応培地にて20000 cells/25μL/wellとなるように懸濁し、384 wellプレート（cat. no. 781090, Greiner,Germany）に播種した。

播種翌日、Viviren (cat. no. E649X, Promega, Madison, WI, USA）を終濃度４μｍｏｌ／Ｌとなるように添加し（15μL/well）、遠心後４時間室温、遮光下で静置した。

[0248] （２）試験化合物の調製

試験化合物は最終濃度の1000倍濃度のＤＭＳＯ溶液を作製し、この溶液をH

anks／20 mmol/L HEPES／0.2% BSA (cat. no. A3803, Sigma, St.Louis, MO, USA) にて最終濃度の６倍濃度に調整した。

[0249] （３）ＰＡＭ活性評価

α７ ｎＡＣｈＲ刺激による発光シグナルの検出にはFDSS7000（浜松ホトニクス）を用いた。細胞及び発光基質を添加したプレートに試験化合物を添加し、１５０秒後に単独処置でEC_{20}を示す濃度のＡＣｈを添加した。ＡＣｈ添加後１３８秒間発光シグナル（中心波長：465 nm）を測定してＲＬＵ（Ｍａｘ－Ｍｉｎ）を算出し、コントロールｗｅｌｌと試験化合物添加ｗｅｌｌとのＲＬＵ（Ｍａｘ－Ｍｉｎ）の比をＰＡＭ活性とした。

代表的化合物のα７ ＰＡＭ活性のデータを表２４、表２５及び表２６に示す。

[表24]

表２４

実施例	α７ＰＡＭ（％）@１０μmol/L	実施例	α７ＰＡＭ（％）@１０μmol/L	実施例	α７ＰＡＭ（％）@１０μmol/L
1	６７５	３１	１６８	６１	１６６＊
2	２０７	３２	２２０	６２	６８６
3	２８８	３３	１３３	６３	２５１
4	６４４	３４	１４３	６４	１１８
5	６５７	３５	１８３	６５	１６９
6	１３２０	３６	２６８	６６	４０６
7	４８７＊	３７	１６５	６７	１４４
8	１１６０	３８	１７３	６８	２０５
9	２９５	３９	１８８	６９	３７１
１０	２１１＊	４０	２８４	７０	２４９
１１	１９８	４１	２３７	７１	１７３
１２	４７１	４２	２６５	７２	９０２
１３	６８０	４３	４５３	７３	５４３
１４	２２５	４４	３４１	７４	１３３
１５	１５２	４５	６７７	７５	１３４
１６	３１１	４６	２５３	７６	１３０９
１７	１５７	４７	５３４	７７	９８７
１８	３８６	４８	３０１	７８	１２７１
１９	２６７	４９	１５９	７９	７６１
２０	１８３	５０	３１８	８０	１８０＊
２１	５２５	５１	９００	８１	８７８
２２	６９５	５２	４８６	８２	８４１
２３	６０７	５３	３１２	８３	１０７９
２４	３２０	５４	１０７０	８４	１０４６
２５	３８９	５５	１０６＊	８５	８４０
２６	６２５	５６	２５８	８６	３３４
２７	２８１	５７	３０４	８７	３４７
２８	２７２	５８	１０９＊	８８	９６７
２９	２１０	５９	１４２	８９	８２５
３０	２８６	６０	２５１	９０	７３８

＊α７ＰＡＭ（％）@１μmol/L

[表25]

表２５

実施例	α７ＰＡＭ（％）@１０μmol/L	実施例	α７ＰＡＭ（％）@１０μmol/L	実施例	α７ＰＡＭ（％）@１０μmol/L
９１	７４３	１１６	１５８	１４１	８９６
９２	８５７	１１７	５１０	１４２	９０７
９３	２０８＊	１１８	２７８	１４３	４７６
９４	２５４	１１９	１０８	１４４	１３４
９５	１７２	１２０	１２０	１４５	５１０
９６	１０８	１２１	１４４	１４６	７９２
９７	２４２	１２２	３４０	１４７	２１１
９８	１９５	１２３	４８４	１４８	１０５
９９	１３７	１２４	８１４	１４９	８６６
１００	１２０	１２５	３１１＊	１５０	４１６
１０１	９９２	１２６	７２９	１５１	１５９
１０２	１２８２	１２７	１５７	１５２	４０３
１０３	７７２	１２８	１０３９	１５３	２５５＊
１０４	４１６	１２９	５９６	１５４	１８４
１０５	２０５	１３０	７１８	１５５	１４５
１０６	１６４	１３１	１０６３	１５６	１４９＊
１０７	３８６	１３２	８４７	１５７	１６４５
１０８	１１５＊	１３３	７９０	１５８	２７３
１０９	１３４＊	１３４	９０５	１５９	１６９
１１０	２３６	１３５	４０８	１６０	２３９＊
１１１	４２９	１３６	６３６	１６１	２５４
１１２	１６３	１３７	７９６	１６２	７７０
１１３	１６５＊	１３８	８２５	１６３	１７０＊
１１４	１１３＊	１３９	７３８	１６４	６６１
１１５	３０６＊	１４０	７９１	１６５	３１１

＊α７ＰＡＭ（％）@１μmol/L

[表26]

表２６

実施例	α７ＰＡＭ（％）@１０μmol/L	実施例	α７ＰＡＭ（％）@１０μmol/L	実施例	α７ＰＡＭ（％）@１０μmol/L
１６６	４６２＊	１８４	２２５	２０２	２４４
１６７	６４６	１８５	２３０	２０３	１４７
１６８	３７８	１８６	１８７	２０４	１０９
１６９	４７２	１８７	１３５	２０５	３７１
１７０	１５５	１８８	２１０	２０６	１３０
１７１	６５１	１８９	３８２	２０７	１９３
１７２	３４６	１９０	４１６	２０８	１３３＊
１７３	３９２	１９１	２０７	２０９	１８２＊
１７４	８８１	１９２	２６２＊	２１０	１３０＊
１７５	３９０	１９３	６００	２１１	５２２
１７６	６０３	１９４	７３９	２１２	２４０
１７７	２１１	１９５	６５１	２１３	２６５
１７８	１２８＊	１９６	５７６	２１４	１５７
１７９	２４３	１９７	１０３９	２１５	１１８＊
１８０	２６３	１９８	５１１	２１６	２８３
１８１	２１２	１９９	１２９	２１７	１４０＊
１８２	２７５＊	２００	１５８	２１８	４４０＊
１８３	１０１＊	２０１	６６３	２１９	２１２＊

＊α７ＰＡＭ（％）@１μmol/L

[0250] 試験例２．マウス新奇物体認識試験を用いた認知機能評価(以下、ｍＯＲＴという）

体重２５－３０ｇのＳｌｃ：ｄｄＹマウス（雄性、日本エスエルシー）を用いた新奇物体認識試験において、第一試行（トレーニング）と第二試行（テスト）の間隔時間依存的に、既知物体に対する記憶低下が認められ、２４時間後に第二試行を行った場合、顕著な忘却が認められる。そこで本発明化合物を第一試行前に投与し、第二試行における記憶増強作用を評価した。その結果、実施例１、４５、５１、７９及び１２４の化合物は、３または１０ｍｇ／ｋｇ（経口）において有意な記憶増強作用を示した。

産業上の利用可能性

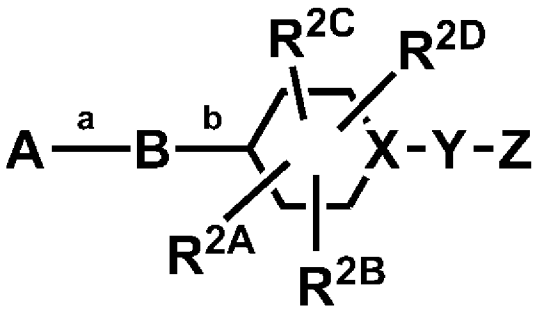
[0251] 以上で説明したように、式（Ｉ）で表される化合物、またはその製薬学上許容される塩は、強いα７ニコチン性アセチルコリン受容体（α７　ｎＡＣｈＲ）の調節作用を有し、中枢神経系（ＣＮＳ）及び／又は末梢神経系（ＰＮ

Ｓ）のコリン作動性に関する疾患、平滑筋収縮に関する疾患、内分泌疾患、神経変性に関する疾患、炎症又は痛み等の疾患及び常習性の薬物乱用から引き起こされる禁断症状に関する疾患等の治療及び／又は予防に有用である。

請求の範囲

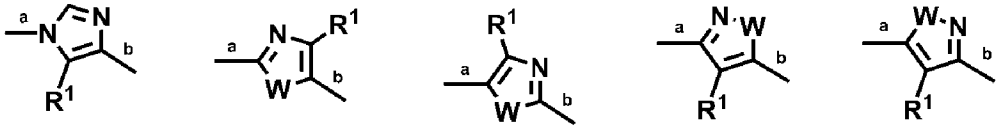
[請求項1] 式（Ｉ）：

[化1]



(I)

[化2]



B-1 B-2 B-3 B-4 B-5

[式中、

Ｘ－Ｙ－Ｚは、Ｎ－ＣＯ－ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、Ｎ－ＣＯＲ^{4A}、ＣＲ^{5}－ＣＯ－ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}、ＣＲ^{5}－ＮＲ^{6}－ＣＯＲ^{4B}又はＣＲ^{5}－ＮＲ^{6}－ＣＯＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}を表し、

Ａは、フェニル又はピリジル（該フェニル及び該ピリジルは、それぞれハロゲン、水酸基、１から５個のフッ素で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、１から５個のフッ素で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ及びシアノからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

Ｂは、Ｂ－１、Ｂ－２、Ｂ－３、Ｂ－４又はＢ－５を表し、

式（Ｉ）の化合物におけるａおよびｂは、Ｂに結合する２つの結合手が、Ｂ－１からＢ－５における２つの結合手のいずれに該当する結合かを示す記号であり、

Ｗは、酸素原子又は硫黄原子を表し、

Ｒ^{1}は、水素原子；ハロゲン；シアノ；Ｃ$_{1-6}$アルキル（該アルキ

ルは、ハロゲン、水酸基、１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル、１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ及び４～１０員の飽和複素環からなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい）；又はハロゲン、水酸基、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキルを表し、

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}及びR^{5}は、同一又は異なって、水素原子；フッ素；水酸基；１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ；又は１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルを表し、ここにおいて、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}及びR^{5}のいずれかの２つが１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルのとき、２個のアルキルが一緒になって該アルキルが結合している環とは別の環を形成していてもよく、

R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}、R^{4B}及びR^{6}は、同一又は異なって、ハロゲン、水酸基、C_{1-6}アルコキシ、C_{3-10}シクロアルキル及び４～１０員の飽和複素環（ただし、環上にカルボニル基を有しない）からなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル；ハロゲン、水酸基、C_{1-6}アルコキシ及びC_{1-6}アルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル；C_{1-6}アルキルで置換されていてもよい４～１０員の飽和複素環；又は水素原子を表し、ここにおいて、（１）R^{4A}及びR^{4B}は水素原子ではなく、（２）R^{3A}及びR^{3B}は同時に水素原子ではなく、（３）ＢがＢ－３であり、Ｗが酸素原子であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＮ－ＣＯR^{4A}であるときは、R^{4A}はメチルではなく、（４）Ａが無置換のフェニルであり、ＢがＢ－４であり、Ｗが酸素原子であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＮ－ＣＯR^{4A}であるときは、R^{4A}は１～５個のフッ素で置換されたC_{3}アルキルではなく、かつ（５

）R^{3A}及びR^{3B}が共にC_{1-6}アルキルのとき、それらが結合する窒素原子と一緒になって、フッ素、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい４～１０員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい］

で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

［請求項2］ R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}、R^{4B}及びR^{6}が、同一又は異なって、フッ素、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{3-10}シクロアルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル；フッ素、C_{1-6}アルコキシ及びC_{1-6}アルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル；４～１０員の飽和複素環；又は水素原子であり、ここにおいて、（１）R^{4A}及びR^{4B}は水素原子ではなく、（２）R^{3A}及びR^{3B}は同時に水素原子ではなく、（３）ＢがＢ－３であり、Ｗが酸素原子であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＮ－ＣＯR^{4A}であるときは、R^{4A}はメチルではなく、（４）Ａが無置換のフェニルであり、ＢがＢ－４であり、Ｗが酸素原子であり、Ｘ－Ｙ－ＺがＮ－ＣＯR^{4A}であるときは、R^{4A}は１～５個のフッ素で置換されたC_{3}アルキルではない、

請求項１に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

［請求項3］ R^{3A}、R^{3B}及びR^{4A}が、同一又は異なって、フッ素、C_{1-6}アルコキシ及びC_{1-6}アルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル；４～１０員の飽和複素環；又は水素原子であり、ここにおいて、R^{3A}及びR^{3B}は同時に水素原子ではなく、R^{4A}は水素原子ではない、

請求項１又は２に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

［請求項4］ R^{4B}が、フッ素、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{3-10}シクロアルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルである、

請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容

される塩。

[請求項5] Aが、フェニル又はピリジル（該フェニル及び該ピリジルは、それぞれフッ素、１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル及び１から５個のフッ素で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい）である、

請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項6] R^1が、水素原子；ハロゲン；シアノ；C_{1-6}アルキル；又はC_{3-10}シクロアルキルである、

請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項7] Wが酸素原子である、

請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項8] Wが硫黄原子である、

請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項9] R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}及びR^5が、すべて水素原子である、

請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項10] R^6が、水素原子である、

請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項11] R^{3B}が、水素原子であり、R^{3A}及びR^{4A}が、同一又は異なって、フッ素、C_{1-6}アルコキシ及びC_{1-6}アルキルからなる群から独立して選択される１～５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル；又は４～１０員の飽和複素環である、

請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項12] Ｘ－Ｙ－Ｚが、Ｎ－ＣＯ－ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}又はＮ－ＣＯＲ^{4A}である、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項13] Ｘ－Ｙ－Ｚが、Ｎ－ＣＯ－ＮＲ^{3A}Ｒ^{3B}である、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項14] Ｘ－Ｙ－Ｚが、Ｎ－ＣＯＲ^{4A}である、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項15] Ｂが、Ｂ－１である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項16] Ｂが、Ｂ－２である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項17] Ｂが、Ｂ－３である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項18] Ｂが、Ｂ－４である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項19] Ｂが、Ｂ－５である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項20] 請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物又はそれらの製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

[請求項21] 請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物又はそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分とする、アセチルコリンが関与する細胞内シグナル伝達の異常に起因する疾患の治療剤及び／又は予防剤。

[請求項22] アセチルコリンが関与する細胞内シグナル伝達の異常に起因する疾患が、神経疾患、精神疾患又は炎症性疾患である、請求項２１に記載の治療剤及び／又は予防剤。

[請求項23] 神経疾患、精神疾患又は炎症性疾患が、統合失調症、アルツハイマー病、ダウン症、注意欠陥・多動性障害又は脳血管アンギオパチーである、請求項２２に記載の治療剤及び／又は予防剤。

[請求項24] ＣＩＡＳ（統合失調症に伴う認知機能障害）、或いは、統合失調症、アルツハイマー病、ダウン症、注意欠陥・多動性障害又は脳血管アンギオパチーにおける、認知障害、軽度認知障害、記憶障害又は学習障害を治療及び／又は予防するための、請求項２０に記載の医薬組成物。

[請求項25] 請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物又はそれらの製薬学的に許容される塩と、非定型抗精神病薬から選択される少なくとも１種以上の薬剤とを含有する医薬。

[請求項26] 治療が必要な患者に、治療上の有効量の請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を投与することを特徴とする、アセチルコリンが関与する細胞内シグナル伝達の異常に起因する疾患を治療及び／又は予防するための方法。

[請求項27] アセチルコリンが関与する細胞内シグナル伝達の異常に起因する疾患の治療剤及び／又は予防剤を製造するための、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩の使用。

[請求項28] アセチルコリンが関与する細胞内シグナル伝達の異常に起因する疾患の治療に使用するための、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/060155

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)
C07D261/08, A61K31/42, A61K31/454, A61K31/4545, A61K45/00, A61P25/00, A61P25/14, A61P25/18, A61P25/28, A61P29/00, A61P43/00, C07D261/14, C07D401/04, C07D401/14, C07D413/04, C07D413/08, C07D413/14, C07D417/04,

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 1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2015 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2015

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/070433 A2 (MERCK & CO., INC.), 21 June 2007 (21.06.2007), example 15, Step F; example 21, Step F; exmaple 38, Step H & EP 1962605 A2 & US 2010/0286191 A1	1-2,5-6,8, 12,14,16

☒ 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
10 June 2015 (10.06.15)	23 June 2015 (23.06.15)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/060155

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 1993/020061 A1 (THE UNIVERSITY OF TOLEDO), 14 October 1993 (14.10.1993), claims 1 to 34; particularly, formula I, definitions of R1; table 1, complounds 1, 3, 6, 12, 41 to 42, 44, 46, 55, 56, 58, 5, 9 & CA 2133461 A & AU 3944593 A & NO 943687 A & FI 944605 A & EP 633882 A2 & HU 71353 A & WO 1995/011894 A1 & AU 7981594 A & SK 118794 A & JP 7-509219 A & US 5486526 A & RU 94044337 A & US 5633382 A & US 5639775 A & BR 9306190 A	1-3,5-6, 11-12,14-15, 20-25,27-28
A	FLIPO M. et al., Ethionamide Boosters. 2. Combining Bioisosteric Replacement and Structure-Based Drug Design To Solve Pharmacokinetic Issues in a Series of Potent 1,2,4-Oxadiazole EthR Inhibitors, Journal of Medicinal Chemistry, 2012, Vol.55, No.1, p.68-83, Abstract, Scheme 2 Compound 37, 39	1-25,27-28
A	WO 1996/016049 A1 (GLAXO WELLCOME INC.), 30 May 1996 (30.05.1996), Intermediates 2 B., 3 B. C., 5 A., 8 C. D. & GB 9423638 A & GB 9506282 A & GB 9519885 A & IL 116082 A & AU 4174096 A & ZA 9509855 A & PE 52796 A & EP 793658 A1 & AR 2249 A & JP 10-509713 A & US 6090825 A	1-25,27-28
A	WO 2013/083741 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH), 13 June 2013 (13.06.2013), example 7.02.19; claims 1 to 15 & US 2013/0150341 A1 & EP 2788333 A1 & JP 2015-500265 A	1-25,27-28
A	STN REGISTRY file [online], RN:1214439-84-5(ED: 25 Mar 2010), RN:1381644-38-7(ED:05 Jul 2012)	1-25,27-28
A	CARROLL F. I., Epibatidine structure-activity relationships, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2004, Vol.14, No.8, p.1889-96, Abstract, Table 8. Compd 9a, 9c	1-25,27-28
P,A	WO 2014/054635 A1 (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.), 10 April 2014 (10.04.2014), entire text; each example & TW 201418225 A	1-25,27-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/060155

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D261/08(2006.01)i, *A61K31/42*(2006.01)i, *A61K31/454*(2006.01)i, *A61K31/4545*(2006.01)i, *A61K45/00*(2006.01)i, *A61P25/00*(2006.01)i, *A61P25/14*(2006.01)i, *A61P25/18*(2006.01)i, *A61P25/28*(2006.01)i, *A61P29/00*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D261/14*(2006.01)i, *C07D401/04*(2006.01)i, *C07D401/14*(2006.01)i, *C07D413/04*(2006.01)i, *C07D413/08*(2006.01)i, *C07D413/14*(2006.01)i, *C07D417/04*(2006.01)i, *C07D417/14*(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D417/14

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/060155

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 26
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 26 pertains to a method for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１５／０６０１５５

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.　C07D261/08, A61K31/42, A61K31/454, A61K31/4545, A61K45/00, A61P25/00, A61P25/14, A61P25/18, A61P25/28, A61P29/00, A61P43/00, C07D261/14, C07D401/04, C07D401/14, C07D413/04, C07D413/08, C07D413/14, C07D417/04, C07D417/14

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	１９７１－２０１５年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１５年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１５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/REGISTRY (STN)

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
X	WO 2007/070433 A2 (MERCK & CO., INC.) 2007.06.21, Example 15 Step F, Example 21 Step F, Exmaple 38 Step H & EP 1962605 A2 & US 2010/0286191 A1	1-2,5-6,8,12,14,16
X	WO 1993/020061 A1 (THE UNIVERSITY OF TOLEDO) 1993.10.14, Claims 1-34, 特にFormula I R1の定義, Table 1 Compound 1,3,6,12,41-42,44,46,55,56,58,5,9 & CA 2133461 A & AU 3944593 A & NO 943687 A & FI 944605 A & EP 633882 A2 & HU 71353 A & WO 1995/011894 A1 & AU 7981594 A & SK 118794 A & JP	1-3,5-6,11-12,14-15,20-25,27-28

☑　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	国際調査報告の発送日
１０．０６．２０１５	２３．０６．２０１５

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　４６６９
清水　紀子
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
	7-509219 A & US 5486526 A & RU 94044337 A & US 5633382 A & US 5639775 A & BR 9306190 A	
A	FLIPO M. et al., Ethionamide Boosters. 2. Combining Bioisosteric Replacement and Structure-Based Drug Design To Solve Pharmacokinetic Issues in a Series of Potent 1,2,4-Oxadiazole EthR Inhibitors, Journal of Medicinal Chemistry, 2012, Vol.55, No.1, p.68-83, Abstract, Scheme 2 Compound 37, 39	1-25,27-28
A	WO 1996/016049 A1 (GLAXO WELLCOME INC.) 1996.05.30, Intermediate 2 B., Intermediate 3 B. C., Intermediate 5 A., Intermediate 8 C. D. & GB 9423638 A & GB 9506282 A & GB 9519885 A & IL 116082 A & AU 4174096 A & ZA 9509855 A & PE 52796 A & EP 793658 A1 & AR 2249 A & JP 10-509713 A & US 6090825 A	1-25,27-28
A	WO 2013/083741 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 2013.06.13, Example 7.02.19, Claims 1-15 & US 2013/0150341 A1 & EP 2788333 A1 & JP 2015-500265 A	1-25,27-28
A	STN REGISTRY file [online], RN:1214439-84-5(ED: 25 Mar 2010), RN:1381644-38-7(ED:05 Jul 2012)	1-25,27-28
A	CARROLL F. I., Epibatidine structure-activity relationships, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2004, Vol.14, No.8, p.1889-96, Abstract, Table 8. Compd 9a, 9c	1-25,27-28
P,A	WO 2014/054635 A1 (大日本住友製薬株式会社) 2014.04.10, 全文, 各実施例 & TW 201418225 A	1-25,27-28

発明の属する分野の分類
C07D261/08(2006.01)i, A61K31/42(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i,
A61K31/4545(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P25/14(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D261/14(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i,
C07D401/14(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i, C07D413/08(2006.01)i,
C07D413/14(2006.01)i, C07D417/04(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１５／０６０１５５

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☑ 請求項　26　は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項26は、治療による人体の処置方法に関するものである。

２．☐ 請求項　　は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求項　　は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。