

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7073533号
(P7073533)

(45)発行日 令和4年5月23日(2022.5.23)

(24)登録日 令和4年5月13日(2022.5.13)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	C S P
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	

請求項の数 57 (全190頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-560807(P2020-560807)
 (86)(22)出願日 平成31年4月29日(2019.4.29)
 (65)公表番号 特表2021-523102(P2021-523102
 A)
 (43)公表日 令和3年9月2日(2021.9.2)
 (86)国際出願番号 PCT/US2019/029561
 (87)国際公開番号 WO2019/212927
 (87)国際公開日 令和1年11月7日(2019.11.7)
 審査請求日 令和3年1月7日(2021.1.7)
 (31)優先権主張番号 62/665,091
 (32)優先日 平成30年5月1日(2018.5.1)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73)特許権者 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コ
 ーポレーション
 Merck Sharp & Dohme
 Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
 07065-0907 ローウェイ、イ
 ースト・リンカーン・アベニュー・12
 6
 126 East Lincoln Av
 enue, Rahway, New Je
 rsey 07065-0907 U.S
 .A.
 (74)代理人 100114188
 弁理士 小野 誠

最終頁に続く

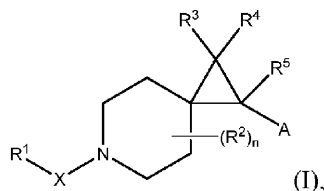
(54)【発明の名称】 スピロピペリジン系ニコチン性アセチルコリン受容体アロステリック調節剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式 I を有する化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【化1】



[式中、

n は、0、1 又は 2 であり；

X は、S(O)₂ であり；R¹ は、N R^a R^b であり；R^a は、H であり；R^b は、H であり；A は、5員ヘテロアリール環であり、それはそれぞれ独立にOH、オキソ、NR⁶R⁷、CN、アルコキシ、ハロゲン、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルから

選択される 1 ~ 3 個の R 基で置換されており、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルから選択される前記 R 基は、独立に R^{1 1} から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

R² は、独立にハロゲン、(C₁ - C₄) アルキル、又は O(C₁ - C₄) アルキルであり、ここで、前記アルキルは、1 以上のハロゲンで置換されていても良く；

又は、2 個の R² が、両方とも (C₁ - C₄) アルキルであり、同一の炭素原子に結合している場合、一緒になって、シクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチル環を形成していても良く、又は、2 個の R² が、両方とも (C₁ - C₄) アルキルであり、同一の炭素原子に結合していない場合、一緒になって架橋環を形成していても良く、ここで、前記シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又は架橋環は、独立に OH、ハロゲン、又は (C₁ - C₄) アルキルから選択される 1 以上の置換基によって置換されていても良く；

10

R³ は、H、ハロゲン又は (C₁ - C₄) アルキルであり、ここで、前記アルキルは 1 以上のハロゲンで置換されていても良く；

R⁴ は、H、ハロゲン又は (C₁ - C₄) アルキルであり、ここで、前記アルキルは 1 以上のハロゲンで置換されていても良く；

又は、R³ 及び R⁴ が一緒になって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル環を形成していても良く、ここで、前記環は、独立に OH、ハロゲン、又は (C₁ - C₄) アルキルから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

R⁵ は、H 又は (C₁ - C₄) アルキルであり；

20

R⁶ は、H 又は (C₁ - C₄) アルキルであり；

R⁷ は、H 又は (C₁ - C₄) アルキルであり；

R^{1 1} は、ハロゲン、OH、オキソ、CF₃、OCF₃、CN、(C₁ - C₆) アルキル、O(C₁ - C₆) アルキル、S(C₁ - C₄) アルキル、C=O(C₁ - C₄) アルキル、NR^{1 2}R^{1 3}、(C=O)NR⁶R⁷、(C=O)OR⁶、(C₂ - C₄) アルケニル、(C₂ - C₄) アルキニル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、O(C₃ - C₆) シクロアルキル、C=O(C₃ - C₆) シクロアルキル、アリール、O-アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは、1 以上のハロゲン、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、CF₃、OCF₃、OCH₃、CN、OH 及びオキソで置換されていても良く；

30

R^{1 2} は、(C₁ - C₄) アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、又は (C=O)R⁶ であり、それらはそれぞれ独立に、ハロゲン、(C₁ - C₄) アルキル及び OH から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；そして

R^{1 3} は、(C₁ - C₄) アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、又は (C=O)R⁶ であり、それらはそれぞれ独立に、ハロゲン、(C₁ - C₄) アルキル及び OH から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。]

【請求項 2】

R² が独立に、メチル、エチル又は F である、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項 3】

A が 5 員ヘテロアリール環であり、それは独立に、OH、オキソ、NR⁶R⁷、CN、アルコキシ、ハロゲン、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルから選択される 1 個の R 基で置換されており、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルから選択される前記 R 基は、独立に R^{1 1} から選択される 1 以上の置換基でさらに置換されていても良い、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

R が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり

50

、それらがそれぞれ独立に、R¹¹から選択される1以上の置換基で置換されていても良い、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項5】

Rが、シクロヘキシル、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル又はイソオキサゾリルであり、それらがそれぞれ独立に、R¹¹から選択される1以上の置換基で置換されていても良い、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

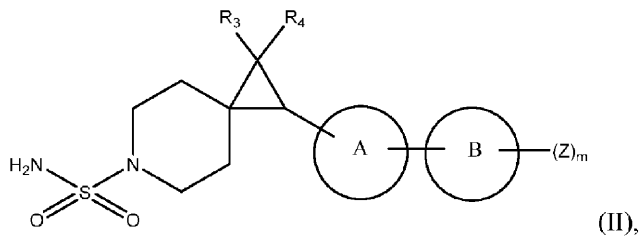
【請求項6】

R³及びR⁴が独立に、H、F及びメチルから選択される、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項7】

下記式(II)を有する請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【化2】



[式中、

mは、0、1、2又は3であり；

Zは独立に、F、Cl、Br、メチル、メトキシ、エチル、エトキシ、プロピル、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂CF₃、及びシクロプロピルから選択され；

環Aは、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル又はイミダゾリルであり；

環Bは、シクロヘキシル、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル又はイソオキサゾリルであり；

R³は、H、F又は(C₁-C₄)アルキルであり、ここで、前記アルキルは、1以上のハロゲンで置換されていても良く；そして

R⁴は、H、F又は(C₁-C₄)アルキルであり、ここで、前記アルキルは、1以上のハロゲンで置換されていても良い。]

【請求項8】

mが、0、1又は2であり；

Zが独立に、F、Cl、Br、メチル、メトキシ、エチル、エトキシ、プロピル、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂CF₃、及びシクロプロピルから選択され；

環Aが、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル又はチアゾリルであり；

環Bが、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル又はイソオキサゾリルであり；そして、

R³及びR⁴が両方ともHであるか、R³及びR⁴が両方ともFである、式(II)を有する請求項7に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項9】

(1R)-1-{5-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド；

(1R)-1-[5-(2,5-ジメチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド；

4,4-ジフルオロ-1-{3-[3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-6-アザスピロ[2.5]オクタン-

10

20

30

40

50

6 - スルホンアミド;

1 - { 3 - [3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド;
(1 R) - 1 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド;

1 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 - メチル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド;

(1 R) - 1 - { 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド;

10

(1 R) - 1 - { 5 - [4 - メチル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド;

(2 R) - 2 - [5 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド;

(2 R) - 2 - { 5 - [2 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド;

20

(2 R) - 2 - [3 - (3 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド;

(2 R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 3 - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド;

(2 R) - 2 - { 5 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド;

(2 R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [1 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド;

30

(1 R) - 1 - { 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド;

(2 R) - 2 - [5 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド;

(2 S) - 2 - [5 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド;

40

(2 R) - 2 - [5 - (6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [5, 1 - c] [1, 4] チアジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド;

(2 R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド;

(2 R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (2 - メチル - 2, 4, 5, 6 - テトラヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド;

(2 R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (1, 3, 4 - トリメチル - 1 H - ピラゾール

50

ル - 5 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - [4 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2 R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 2 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2 R) - 2 - [5 - (1 - シクロプロピル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - [5 - (1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - [5 - (3 - シクロプロピル - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2 R) - 2 - { 5 - [1 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2 R) - 2 - [5 - (2 - シクロプロピル - 5 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2 R) - 2 - [2 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - [5 - (2 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2 R) - 2 - [5 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2 R) - 2 - { 2 - [2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル } - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 1 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2 R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - (3 - フェニル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2 R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 3 - [5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジ

10

20

30

40

50

- アゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2 R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2 R) - 2 - [3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2 R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - { 3 - [4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 1 - { 3 - [2 - (メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ; 10
 1 - { 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 2 - [3 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - [3 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2 R) - 2 - [3 - (3 - シクロプロピル - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ; 20
 (2 R) - 2 - (3 - シクロヘキシル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2 R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [3 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2 R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - { 3 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ; 30
 (2 R) - 2 - { 3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2 R) - 2 - [3 - (1 - シクロプロピル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2 R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [3 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 3 - [5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) イソオキサゾール - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ; 40
 1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2 R) - 2 - [3 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2 R) - 2 - { 3 - [3 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) イソオキサゾール - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ; 50

(2 R) - 2 - { 3 - [5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) イソオキサゾール - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 , 1 - ジクロロ - 2 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 5 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

10

(1 R) - 1 - [5 - (2 - シアノフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 5 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 5 - [5 - プロモ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 5 - [4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

20

(1 R) - 1 - (5 - フェニル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 5 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 5 - [4 - クロロ - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

30

(1 R) - 1 - { 5 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 5 - [2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - [5 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

40

(1 R) - 1 - { 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 5 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 5 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - [5 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール -

50

- 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサ
 ジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 ,
 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スル
 ホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 2
 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホ
 ンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 2
 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホ
 ンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 1 , 2
 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホ
 ンアミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (2 , 4 , 5 - トリメチルフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾ
 ール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2 R) - 2 - [5 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール
 - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホン
 アミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジ
 アゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (1 - シクロプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル
) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン -
 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾ
 ール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [3 - (プロパン - 2 - イル) シクロブチル] - 1 , 2 , 4 - オキ
 サジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 , 2
 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホ
 ンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 , 2
 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホ
 ンアミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (2 , 6 - ジメチルベンジル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール -
 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (3 - メチルシクロヘキシル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール -
 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [1 - (2 - クロロフェニル) エチル] - 1 , 2 , 4 - オキサジア
 ザゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 , 2
 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホ
 ンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [1 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) シクロブチル] - 1 , 2 ,
 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホン
 アミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (スピロ [2 . 5] オクタ - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジア
 ザゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 , 2

, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - [5 - (4 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - (5 - { 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] シクロプロピル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - [5 - (3 - フェニルシクロブチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

10

(1 R) - 1 - [5 - (3 , 6 - ジメチルピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 5 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 5 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 5 - [3 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

20

(1 R) - 1 - [5 - (スピロ [3 . 3] ヘプタ - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - [5 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 5 - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 5 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

30

(1 R) - 1 - [5 - (4 - エチル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 5 - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - [5 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

40

(1 R) - 1 - [5 - (4 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 5 - [(3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) メチル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 5 - [3 - (トリフルオロメチル) イソオキサゾール - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

50

(1R) - 1 - [5 - (1 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [2 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [1 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 2 - { 5 - [2 - (シクロプロピルオキシ) ピリジン - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

10

(2R) - 2 - [5 - (1 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 2 - [5 - (1 - tert - ブチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

20

(2R) - 2 - [5 - (3 - シクロプロピル - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 2 - { 5 - [1 - tert - ブチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

30

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 2 - [5 - (1 - シクロプロピル - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 2 - [5 - (5 , 6 - ジヒドロ - 4H - ピロロ [1 , 2 - b] ピラゾール - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

40

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 2 - { 5 - [1 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 1 , 1 - ジフルオロ

50

- 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2 R) - 2 - [5 - (2 - シクロプロピル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - イ
 ンダゾール - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフル
 オロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2 R) - 2 - { 5 - [1 - シクロプロピル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラ
 ゴール - 5 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 1 , 1 - ジフルオロ
 - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2 R) - 2 - [5 - (3 - シクロプロピルピリダジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキ
 サジアゾール - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン -
 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (3 - シクロプロピルピリダジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキ
 サジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2 R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [2 - (プロパン - 2 - イルオキシ) ピリジ
 ン - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5
] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 4
 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンア
 ミド ;
 (2 R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (4 H - ピラゾロ [1 , 5 - c] [1 , 3]
 チアゾール - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ
 [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2 R) - 2 - { 5 - [1 - シクロプロピル - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)
 - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 1 , 1
 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2 R) - 2 - { 5 - [3 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) イソオキサゾ
 ール - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 1 , 1 - ジフルオロ -
 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2 R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキ
 サジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 2 , 4
 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンア
 ミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 2 , 4
 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンア
 ミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 3 - イル
] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン -
 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 3 - イル
] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン -
 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル]
 - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6
 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] -
 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 -
 スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 3 - イル
] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン -
 6 - スルホンアミド ;

10

20

30

40

50

(1R) - 1 - [5 - (1 - シクロプロピル - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - [5 - (2 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾール - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (2 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾール - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [3 - (トリフルオロメチル) イソキサゾール - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - [5 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - (5 - { 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] フェニル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - [5 - (2 - フェノキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - [5 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [2 - (1H - ピロール - 1 - イル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - [5 - (4 - フルオロピフェニル - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [2 - (1 - シアノシクロプロピル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - [5 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - [5 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

10

20

30

40

50

(1R) - 1 - { 5 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - [5 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

10

(1R) - 1 - { 5 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - [5 - (3 - シクロプロピル - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - [5 - (3 - シクロプロピル - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

20

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - (4 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - [2 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - [1 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 2 - [2 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

30

(2R) - 2 - { 3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 4 - イル] イソオキサゾール - 5 - イル } - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 2 - [4 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 2 - (3 - シクロプロピル - 3 , 4 - ビイソオキサゾール - 5 - イル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

40

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - { 4 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1S) - 1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2S) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2S) - 2 - (3 - シクロヘキシル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

50

(2 S) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2 S) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2 R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 - { 3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 - { 3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

4 , 4 - ジフルオロ - 1 - (3 - フェニル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 - [3 - (2 , 5 - ジメチルフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 , 4 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

4 - メチル - 1 - { 3 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 - [3 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 - [3 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 - [3 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 - [3 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 - [3 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

2 - [3 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 1 , 4 - トリフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

2 - [3 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 1 , 4 - トリフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

2 - [3 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 1 , 4 - トリフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

2 - [3 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 1 , 4 - トリフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 , 1 , 4 - トリフルオロ - 2 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 , 1 , 4 - トリフルオロ - 2 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

10

20

30

40

50

1, 1, 4 - トリフルオロ - 2 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 - フルオロ - 2 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 2 - メチル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

2 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1, 1 - ジメチル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] イソチアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1, 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (ピペリジン - 1 - イル) - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

3 - [5 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 2, 2 - ジフルオロ - 3 - アザスピロ [ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8, 1 - シクロプロパン] - 3 - スルホンアミド ; 及び

2 - [5 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1, 1 - ジフルオロ - 5 - メチル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 0】

(i) 薬学的に許容される担体、及び、(i i) 請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、を含む医薬組成物。

【請求項 1 1】

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤；NMDA 受容体拮抗薬；抗精神病薬；MAO - B 阻害剤；及びレボドパからなる群から選択される第 2 の治療剤をさらに含む、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

治療法で使用される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 3】

必要とする患者での、7nAChR 活性を調節するための、又はアルツハイマー病、パーキンソン病又は統合失調症に関連する認知機能障害を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 1 4】

アルツハイマー病、パーキンソン病又は統合失調症に関連する認知機能障害を有する患者の治療で使用される、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

アルツハイマー病、パーキンソン病又は統合失調症に関連する認知機能障害を有する患者を治療する方法に用いるための、請求項 1 0 に記載の医薬組成物であって、該方法が、当該患者に対して、その患者を治療する上で有効な量で投与される、医薬組成物。

【請求項 1 6】

以下の化合物または薬学的に許容されるその塩。

10

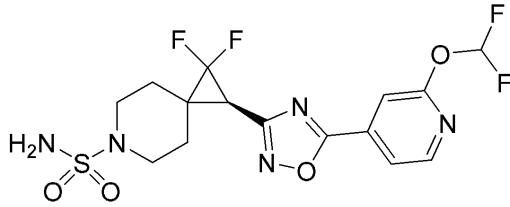
20

30

40

50

【化 3】

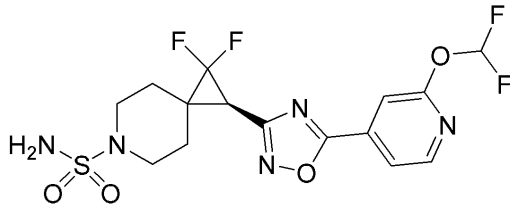


【請求項 17】

以下の請求項 16 に記載の化合物。

10

【化 4】

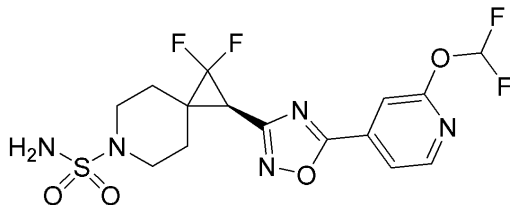


【請求項 18】

薬学的に許容されるその塩である請求項 16 に記載の化合物。

20

【化 5】



【請求項 19】

(i) 薬学的に許容される担体、及び (i i) 請求項 17 に記載の化合物を含む医薬組成物。

30

【請求項 20】

(i) 薬学的に許容される担体、及び (i i) 請求項 18 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 21】

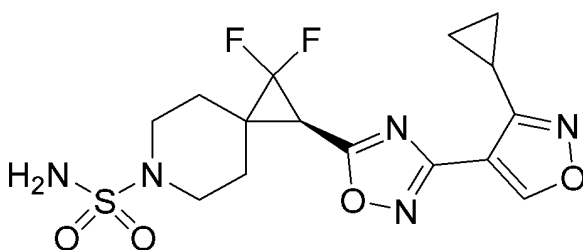
軽度ないし中等度のアルツハイマー型認知症において患者を治療するために用いるための請求項 19 又は 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

以下の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【化 6】

40

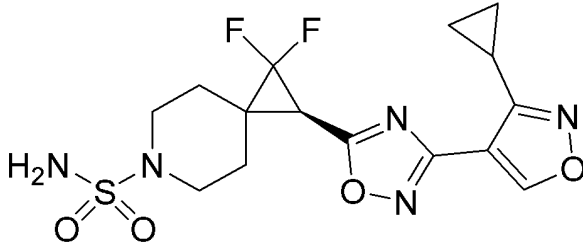


【請求項 23】

50

以下の、請求項 2 2 に記載の化合物。

【化 7】

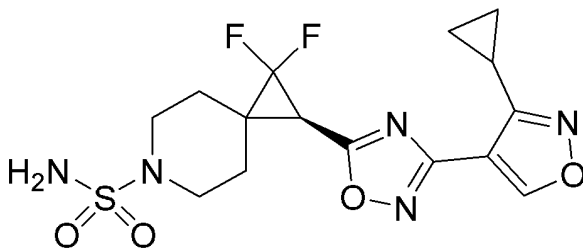


10

【請求項 2 4】

薬学的に許容されるその塩である請求項 2 2 に記載の化合物。

【化 8】



20

【請求項 2 5】

(i) 薬学的に許容される担体、及び (i i) 請求項 2 3 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 2 6】

(i) 薬学的に許容される担体、及び (i i) 請求項 2 4 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 2 7】

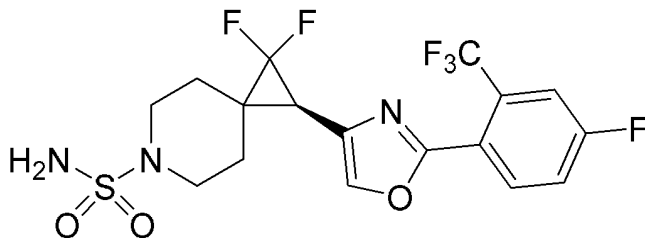
軽度ないし中等度のアルツハイマー型認知症において患者を治療するために用いるための請求項 2 5 又は 2 6 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 2 8】

以下の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【化 9】



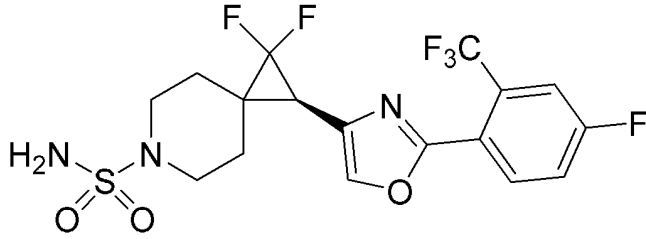
40

【請求項 2 9】

以下の、請求項 2 8 に記載の化合物。

50

【化 1 0】

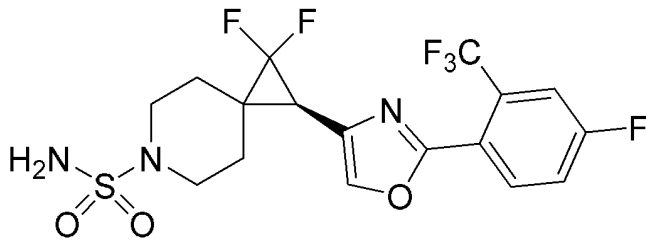


【請求項 3 0】

薬学的に許容されるその塩である請求項 2 8 に記載の化合物。

10

【化 1 1】



20

【請求項 3 1】

(i) 薬学的に許容される担体、及び (i i) 請求項 2 9 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 3 2】

(i) 薬学的に許容される担体、及び (i i) 請求項 3 0 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 3 3】

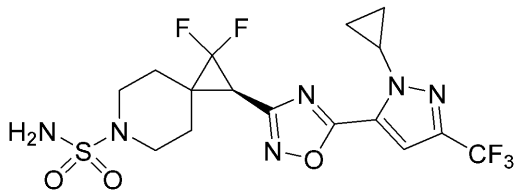
軽度ないし中等度のアルツハイマー型認知症において患者を治療するために用いるための請求項 3 1 又は 3 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

以下の化合物または薬学的に許容されるその塩。

30

【化 1 2】

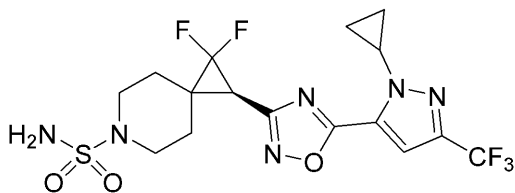


【請求項 3 5】

以下の、請求項 3 4 に記載の化合物。

40

【化 1 3】

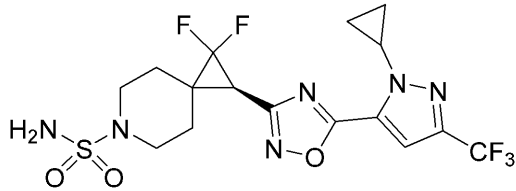


【請求項 3 6】

薬学的に許容されるその塩である請求項 3 4 に記載の化合物。

50

【化 1 4】



【請求項 3 7】

(i) 薬学的に許容される担体、及び (i i) 請求項 3 5 に記載の化合物を含む医薬組成物。

10

【請求項 3 8】

(i) 薬学的に許容される担体、及び (i i) 請求項 3 6 に記載の化合物を含む医薬組成物。

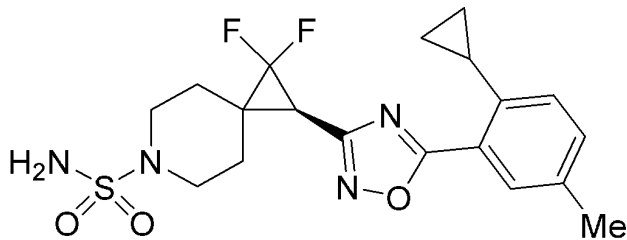
【請求項 3 9】

軽度ないし中等度のアルツハイマー型認知症において患者を治療するために用いるための請求項 3 7 又は 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

以下の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【化 1 5】

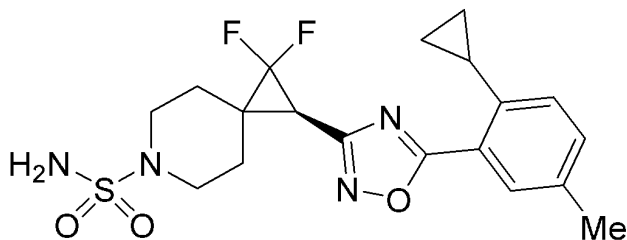


20

【請求項 4 1】

以下の、請求項 4 0 に記載の化合物。

【化 1 6】



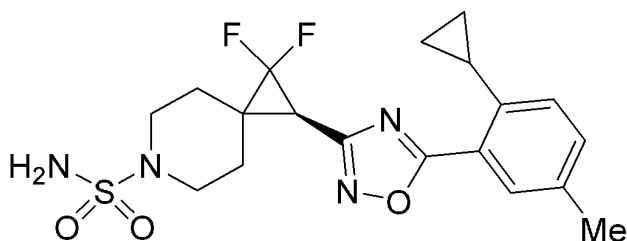
30

【請求項 4 2】

薬学的に許容されるその塩である請求項 4 0 に記載の化合物。

40

【化 1 7】



【請求項 4 3】

50

(i) 薬学的に許容される担体、及び (i i) 請求項 4 1 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 4 4】

(i) 薬学的に許容される担体、及び (i i) 請求項 4 2 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 4 5】

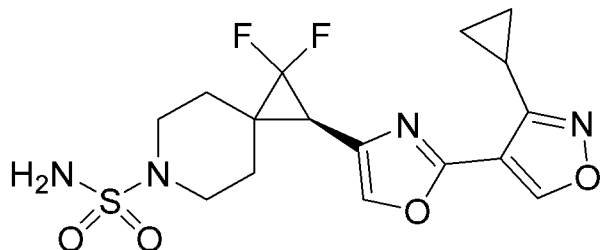
軽度ないし中等度のアルツハイマー型認知症において患者を治療するために用いるための請求項 4 3 又は 4 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

以下の化合物または薬学的に許容されるその塩。

10

【化 1 8】

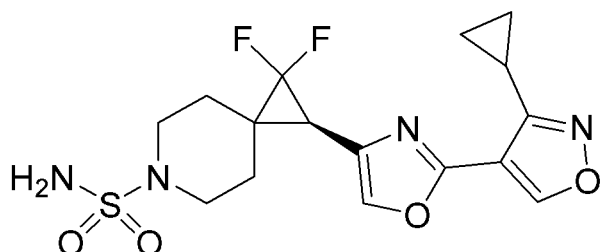


【請求項 4 7】

20

以下の、請求項 4 6 に記載の化合物。

【化 1 9】

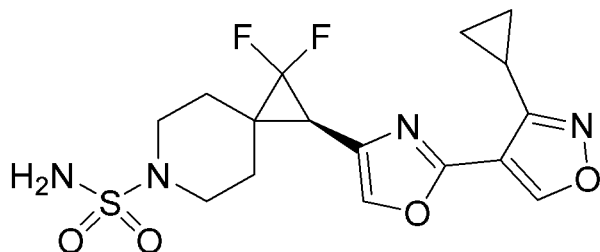


【請求項 4 8】

30

薬学的に許容されるその塩である請求項 4 6 に記載の化合物。

【化 2 0】



40

【請求項 4 9】

(i) 薬学的に許容される担体、及び (i i) 請求項 4 7 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 5 0】

(i) 薬学的に許容される担体、及び (i i) 請求項 4 8 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 5 1】

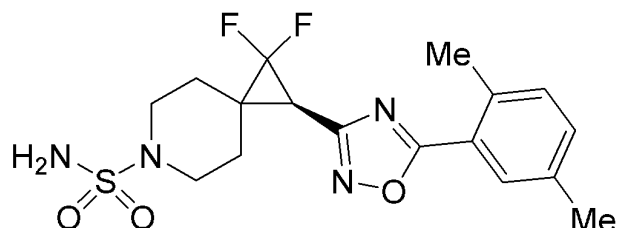
軽度ないし中等度のアルツハイマー型認知症において患者を治療するために用いるための請求項 4 9 又は 5 0 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 5 2】

以下の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【化 2 1】

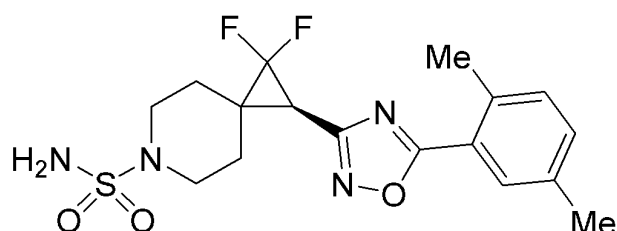


10

【請求項 5 3】

以下の、請求項 5 2 に記載の化合物。

【化 2 2】

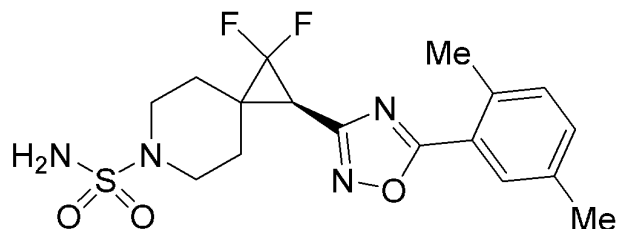


20

【請求項 5 4】

薬学的に許容されるその塩である請求項 5 2 に記載の化合物。

【化 2 3】



30

【請求項 5 5】

(i) 薬学的に許容される担体、及び (i i) 請求項 5 3 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 5 6】

(i) 薬学的に許容される担体、及び (i i) 請求項 5 4 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 5 7】

軽度ないし中等度のアルツハイマー型認知症において患者を治療するために用いるための請求項 5 5 又は 5 6 に記載の医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、7nAChRの調節剤として有用な化合物、そのような化合物を含む組成物、及び疾患、特にアルツハイマー病、パーキンソン病及び統合失調症における認知機能障害などの中枢神経系の障害を予防、治療又は改善するためのそのような化合物の使用に関するものである。

【背景技術】

50

【0002】

7nAChRは、Ca²⁺に対する高透過率を有する急速脱感作リガンド依存性イオンチャンネルである。ヒト脳において、7nAChRは、認知関連の領域である大脳皮質及び海馬で高度に発現される(例えば、Breese et al. J. Comp. Neurol. (1997) 387:385-398を参照する。)。ニューロンにおいて、7nAChRは、シナプス前及びシナプス後の両方の構造に局在化しており、その受容体の活性化は、神経伝達物質放出、神経細胞の興奮性、及び細胞内シグナル伝達を調節することができる(例えば、Frazier et al. J. Neurosci. (1998) 18:1187-1195を参照する。)。

【0003】

認知機能障害は、多くの神経疾患及び精神疾患、例えばアルツハイマー病(AD)、統合失調症、及びパーキンソン病において一般的であり、コリン作動性シグナル伝達における機能不全が、これらの疾患の認知機能障害に関与している(例えばFrancis et al. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry (1999) 66:137-147を参照する。)。例えば、ADにおける病因の主たる特徴は、前脳基底核におけるコリン作動性ニューロンの喪失であるが、アセチルコリンエステラーゼの阻害を介したコリン作動性伝達増加がADの認知的症状に対する標準治療である。7nAChRにより特化すると、7nAChRの部分作動薬であるエンセニクリンがアルツハイマー病における認知を改善することが最近示されている(例えば、Moebius et al, 67th Annual Meeting. Am. Acad. Neurol. (AAN) 2015, Abst P7.100を参照する。)。統合失調症の病因における7nAChRを示唆する証拠が、統合失調症患者の脳での神経細胞

7nAChRの発現低下を示す試験、並びに統合失調症患者が、自己治療の1形態と考えられている喫煙頻度が高いという知見からもたらされている。さらに、7nAChRタンパク質の発現に影響する7nAChRをコードする遺伝子のプロモーター領域における変異体であるCHRNA7が、統合失調症の症状に関連している(例えば、Sinkus et al. Neuropharmacology (2015) 96:274-288を参照する。)。さらに、臨床試験からの累積証拠が、7nAChRを作動薬で活性化することが、認知に対して有益な効果を有し得ることを示している(例えばKeefe et al. Neuropsychopharmacology (2015) 40:3053-3060及びBertrand et al. Pharmacology Reviews (2015) 67:1025-1073を参照する。)。従って、7nAChRを標的とすることは、各種認知障害に関連する認知機能障害の治療のための治療戦略を代表するものである。

【0004】

パーキンソン病(PD)は、運動機能における進行性欠陥、例えば振戦、運動緩徐、強直及び姿勢反射障害を特徴とする神経変性疾患である。その疾患関連の病理所見は、黒質におけるドーパミン作動性ニューロンの変性であり、それによって、線条体におけるドーパミン作用の喪失が生じる。L-DOPAは、PDにおける運動症状の現行の標準治療である。しかしながら、PD患者でのL-DOPAによる慢性治療も、L-DOPA療法の副作用である運動障害を誘発する。新たな系統の証拠が、7nAChRの活性化によって、いくつかの動物モデルで運動障害が急性的に緩和されることを示している(例えばZhang et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. (2014) 351:25-32を参照する。)。さらに、蓄積された証拠から、7nAChR作動薬による前処置が、黒質線条体ニューロンでの神経変性に対する保護を提供し得ることが明らかになっており、それは7活性化が疾患修飾特性も有し得ることを示唆している(例えばSuzuki et al. J. Neurosci. Res. (2013) 91:462-471を参照する。)。全体的に見て、7nAChRは、疾患進行の改善及び運動障害の管理の両方についての魅力的な標的である。

【0005】

10

20

30

40

50

中枢神経系での発現に加えて、 γ nAChRは、マクロファージ、単球、樹状細胞、並びにB細胞及びT細胞を含む末梢免疫細胞で広く発現される(例えばRosas - Ballina et al. Science (2011) 334:98 - 101を参照する。)。末梢 γ nAChRの活性化が、コリン作動性抗炎症経路を介した炎症性サイトカイン類の放出を阻害するのに必須である(例えばWang et al. Nature (2003) 421:384 - 388を参照する。)。従って、 γ nAChRは、関節リウマチ及びアテローム性動脈硬化のようないくつかの炎症疾患の標的となり得るものである(例えば、WJ de Jonge et al. British J. Pharmacol. (2007) 151:915 - 929を参照する。))。

【先行技術文献】

10

【非特許文献】

【0006】

【文献】Breese et al. J. Comp. Neurol. (1997) 387:385 - 398.

Frazier et al. J. Neurosci. (1998) 18:1187 - 1195.

Francis et al. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry (1999) 66:137 - 147.

Moebius H et al, 67th Annual Meeting. Am. Acad. Neurol. (AAN) 2015, Abst P7.100.

20

Sinkus et al. Neuropharmacology (2015) 96:274 - 288.

Keefe et al. Neuropsychopharmacology (2015) 40:3053 - 3060.

Bertrand et al. Pharmacology Reviews (2015) 67:1025 - 1073.

Zhang et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. (2014) 351:25 - 32.

Suzuki et al. J. Neurosci. Res. (2013) 91:462 - 471.

30

Rosas - Ballina et al. Science (2011) 334:98 - 101.

Wang et al. Nature (2003) 421:384 - 388.

WJ de Jonge et al. British J. Pharmacol. (2007) 151:915 - 929.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

近年、 γ 選択的ポジティブアロステリック調節剤(PAM)が、AD、PD及び統合失調症での認知機能障害、並びにL-DOPA誘発運動障害及び炎症を治療するための治療アプローチとして提案されている。内因性作動薬とは無関係にチャンネルを活性化する γ 作動薬とは対照的に、PAMは、神経伝達の時間的および空間的完全性を乱すことなく、内因性作動薬の効力を高める。二種類の γ PAM、I型およびII型があり、それらは調節の機能特性に基づいて異なっている。I型PAM(例えば、NS1738、例えば、Timmermann et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. (2007) 323:294 - 307を参照する。)は主として、受容体脱感作にはほとんど効果なく、ピーク電流に影響するが、II型PAM(例えば、PNU120596、例えばHurst et al. J. Neurosci. (2005) 25:4396 - 4405を参照する。)は、受容体の脱感作を顕著に遅延させる。さらに、 γ nAChR PAMは、恐らくは受容体の非保存領域への結合を介して、関連するチャン

40

50

ネル標的に対して改善された選択性を有し得る。

【0008】

本発明は、7nAChRのポジティブアロステリック調節を示す新たな種類の化合物に関するものである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本開示は、新規な式I及びIIの化合物及び薬学的に許容されるその塩に関するものである。これらの化合物は、7nAChRの調節、疾患、特にアルツハイマー病、パーキンソン病、及び統合失調症における認知機能障害のような中枢神経系の障害の予防、治療若しくは改善における化合物又は薬学的に許容されるその塩（適切な場合）として、及び/又は医薬組成物成分として有用であり得る。医薬組成物成分として、これらの化合物及びそれらの塩は、主たる活性治療剤であることができ、適切な場合、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、NMDA受容体拮抗薬、セクレターゼ阻害剤、M4mAChR作動薬又はPAM、mGluR2拮抗薬又はNAM又はPAM、5-HT6拮抗薬、ヒスタミンH3受容体拮抗薬、PDE4阻害剤、PDE9阻害剤、HDAC6阻害剤、抗精神病薬、MAO-B阻害剤、及びレボドパを含む（これらに限定されるものではない）他の治療剤と組み合わせることができる。

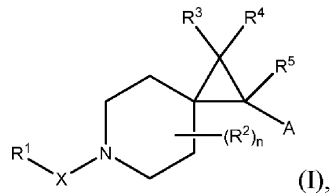
10

【0010】

1態様において、本発明は、下記式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩に関し：

【化1】

20



【0011】

式中、

nは、0、1又は2であり；

Xは、S(O)₂又はC(O)であり；

R¹は、NR^aR^b及びR^cから選択され；

R^aは、H、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルから選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、独立にR⁸から選択される1以上の置換基で置換されていても良く；

R^bは、H又は(C₁-C₄)アルキルであり；

R^cは、(C₁-C₄)アルキルであり、ここで、前記アルキルは、R⁹で置換されていても良く；又は、R^cはヘテロアリールであり、ここで、前記ヘテロアリールは、1以上のR¹⁰で置換されていても良く；

40

Aは、5員ヘテロアリール環であり、それはそれぞれ独立に、OH、オキソ、NR⁶R⁷、CN、アルコキシ、ハロゲン、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルから選択される1~3個のR基で置換されており、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルから選択される前記R基は、独立にR¹¹から選択される1以上の置換基で置換されていても良く；

R²は独立に、ハロゲン、(C₁-C₄)アルキル、又はO(C₁-C₄)アルキルであり、ここで、前記アルキルは1以上のハロゲンで置換されていても良く；

又は、2個のR²が、両方とも(C₁-C₄)アルキルであり、そして、同一の炭素原子に結合している場合、一緒になって、シクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチル

50

環を形成していても良く、又は、2個のR²が、両方とも(C₁ - C₄)アルキルであり、同一の炭素原子に結合していない場合、一緒になって架橋環を形成していても良く、ここで、前記シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又は架橋環は、独立にOH、ハロゲン、又は(C₁ - C₄)アルキルから選択される1以上の置換基によって置換されていても良く；

R³は、H、ハロゲン又は(C₁ - C₄)アルキルであり、ここで、前記アルキルは1以上のハロゲンで置換されていても良く；

R⁴は、H、ハロゲン又は(C₁ - C₄)アルキルであり、ここで、前記アルキルは1以上のハロゲンで置換されていても良く；

又は、R³及びR⁴が一緒になって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル環を形成していても良く、ここで、前記環は、独立にOH、ハロゲン、又は(C₁ - C₄)アルキルから選択される1以上の置換基で置換されていても良く；

R⁵は、H又は(C₁ - C₄)アルキルであり；

R⁶は、H又は(C₁ - C₄)アルキルであり；

R⁷は、H又は(C₁ - C₄)アルキルであり；

R⁸は、OH、(C₁ - C₄)アルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり；

R⁹は、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり；

R¹⁰は、メチル又はヒドロキシルであり；

R¹¹は、ハロゲン、OH、オキソ、CF₃、OCF₃、CN、(C₁ - C₆)アルキル、O(C₁ - C₆)アルキル、S(C₁ - C₄)アルキル、C=O(C₁ - C₄)アルキル、NR¹²R¹³、(C=O)NR⁶R⁷、(C=O)OR⁶、(C₂ - C₄)アルケニル、(C₂ - C₄)アルキニル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、O(C₃ - C₆)シクロアルキル、C=O(C₃ - C₆)シクロアルキル、アリール、O-アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは、1以上のハロゲン、(C₁ - C₄)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、CF₃、OCF₃、OCH₃、CN、OH及びオキソで置換されていても良く；

R¹²は、(C₁ - C₄)アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、又は(C=O)R⁶であり、それらはそれぞれ独立に、ハロゲン、(C₁ - C₄)アルキル及びOHから選択される1以上の置換基で置換されていても良く；

R¹³は、(C₁ - C₄)アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、又は(C=O)R⁶であり、それらはそれぞれ独立に、ハロゲン、(C₁ - C₄)アルキル、及びOHから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。

【0012】

本発明は、本発明の化合物を含む医薬組成物及びそのような医薬組成物の製造方法も含む。本発明はさらに、アルツハイマー病、パーキンソン病及び統合失調症関連の認知機能障害を予防、治療又は改善する方法を含む。

【0013】

本発明の他の実施形態、態様及び特徴は、下記の説明、実施例及び添付の特許請求の範囲に記載されているか、それらから明らかになる。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明は、上記の式Iの化合物及び薬学的に許容されるその塩を含む。式I及びIIの化合物は、7nACHRのポジティブアロステリック調節剤である。

【0015】

本発明の第1の実施形態において、-X-R¹は

10

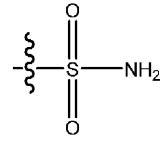
20

30

40

50

【化 2】



【0016】

であり、他の基は上記一般式で提供の通りである。

【0017】

本発明の第2の実施形態において、R²は独立に、メチル、エチル又はFであり、他の基は上記一般式で提供の通りであるか、第1の実施形態で提供の通りである。

10

【0018】

本発明の第3の実施形態において、Aは5員ヘテロアリアル環であり、それは独立にOH、オキソ、NR⁶R⁷、CN、アルコキシ、ハロゲン、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、及びヘテロシクリルから選択される1個のR基で置換されており、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル及びヘテロシクリルから選択される前記R基は、独立にR¹¹から選択される1以上の置換基でさらに置換されていても良く、他の基は上記一般式で提供の通りであるか、第1及び第2の実施形態で提供の通りである。

20

【0019】

本発明の第4の実施形態において、Rは、アルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル又はヘテロシクリルであり、それらはそれぞれ、独立にR¹¹から選択される1以上の置換基で置換されていても良く、他の基は上記一般式で提供の通りであるか、第1、第2及び第3の実施形態で提供の通りである。

【0020】

本発明の第5の実施形態において、Rは、シクロヘキシル、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル又はイソキサゾリルであり、それらはそれぞれ、独立にR¹¹から選択される1以上の置換基で置換されていても良く、他の基は上記一般式で提供の通りであるか、第1～第4の実施形態で提供の通りである。

30

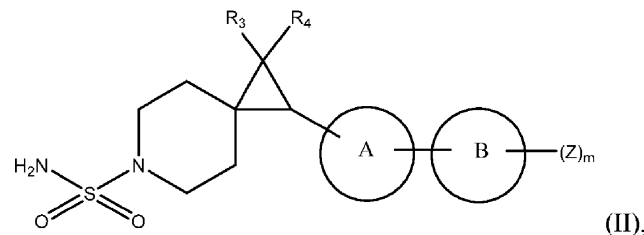
【0021】

本発明の第6の実施形態において、R³及びR⁴は、独立に、H、F及びメチルから選択され、他の基は上記一般式で提供の通りであるか、第1～第5の実施形態で提供の通りである。

【0022】

本発明の第7の実施形態において、本発明の化合物は、下記式(II)を有するか、薬学的に許容されるその塩であり；

【化 3】



(II),

40

【0023】

式中、

mは、0、1、2又は3であり；

Zは独立に、F、Cl、Br、メチル、メトキシ、エチル、エトキシ、プロピル、-CH

50

2 OH、-CH₂CH₂OH、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、
-OCH₂CF₃、及びシクロプロピルから選択され；

環Aは、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル又はイミダゾリルであり；

環Bは、シクロヘキシル、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル又はイソオキサゾリルであり；

R³は、H、F又は(C₁-C₄)アルキルであり、ここで、前記アルキルは1以上のハロゲンで置換されていても良く；

R⁴は、H、F又は(C₁-C₄)アルキルであり、ここで、前記アルキルは1以上のハロゲンで置換されていても良い。

【0024】

本発明の第8の実施形態において、本発明の化合物は、式(II)を有するか、薬学的に許容されるその塩であり、

ここで、mが0、1又は2であり；

Zが独立に、F、Cl、Br、メチル、メトキシ、エチル、エトキシ、プロピル、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、
-OCH₂CF₃、及びシクロプロピルから選択され；

環Aが、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、又はチアゾリルであり；

環Bが、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル又はイソオキサゾリルであり；そして、

R³及びR⁴が両方ともHであるか、R³及びR⁴が両方ともFである。

【0025】

本発明はまた、下記の例示的化合物：

(1R)-1-{5-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド；

(1R)-1-[5-(2,5-ジメチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド；

4,4-ジフルオロ-1-{3-[3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド、ジアステレオマーC；

1-{3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4-フルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド、ジアステレオマーE；

(1R)-1-{3-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド；

1-{3-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4-メチル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド、ジアステレオマーD；

(1R)-1-{2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-4-イル}-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド；

(1R)-1-{5-[4-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド；

(2R)-2-[5-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1,1-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド；

(2R)-2-{5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1,1-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド；

10

20

30

40

50

(2R) - 2 - [3 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - { 3 - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 2 - { 5 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [1 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

10

(1R) - 1 - { 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 2 - [5 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2S) - 2 - [5 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

20

(2R) - 2 - [5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] チアジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (2 - メチル - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 , 1 - ジフルオロ - 2 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - (メチルスルホニル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン ;

30

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (1 , 3 , 4 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - [4 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - { 2 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

40

(2R) - 2 - [5 - (1 - シクロプロピル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - (メチルスルホニル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン、エナンチオマー A ;

(1R) - 1 - [5 - (1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - [5 - (3 - シクロプロピル - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル)

50

- 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2 R) - 2 - { 5 - [1 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2 R) - 2 - [5 - (2 - シクロプロピル - 5 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2 R) - 2 - [2 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

10

2 - [3 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - (メチルスルホニル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン ;

(1 R) - 1 - [5 - (2 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2 R) - 2 - [5 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2 R) - 2 - { 2 - [2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル } - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

20

1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 1 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2 R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - (3 - フェニル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

30

(2 R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 3 - [5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - { 3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2 R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - [3 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

40

(2 R) - 2 - [3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2 R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 3 - [4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - [(ピリジン - 2 - イルメチル) スルホニル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン ;

50

1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - (チオフェン - 3 - イルスルホニル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン ;

1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルメチル) スルホニル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン ;

1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) スルホニル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン ;

1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - [(2 - フェニルエチル) スルホニル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン ;

10

4 - ({ 1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタ - 6 - イル } スルホニル) - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール ;

6 - ({ 1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタ - 6 - イル } スルホニル) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール ;

4 - ({ 1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタ - 6 - イル } スルホニル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 , 2 , 3 - オキサジアゾール - 3 - イウム・トリフルオロアセテート ;

20

N - tert - ブチル - 1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキサミド ;

1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - N - シクロヘキシル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキサミド ;

1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

30

1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - N - (イソチアゾール - 5 - イルメチル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキサミド ;

N - ベンジル - 1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキサミド ;

1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - (メチルスルホニル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン ;

1 - { 3 - [2 - (メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

40

1 - { 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

2 - [3 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1 R) - 1 - [3 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2 R) - 2 - [3 - (3 - シクロプロピル - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [

50

- 2.5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2R) - 2 - (3 - シクロヘキシル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - [3 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - {3 - [2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル} - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2R) - 2 - {3 - [2 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル} - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2R) - 2 - [3 - (1 - シクロプロピル - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - [3 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1R) - 1 - {3 - [5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル)イソオキサゾール - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル} - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2R) - 2 - [3 - (1 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2R) - 2 - {3 - [3 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル)イソオキサゾール - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル} - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2R) - 2 - {3 - [5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル)イソオキサゾール - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル} - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 1, 1 - ジフルオロ - 2 - {3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル} - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1R) - 1 - {5 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1R) - 1 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1R) - 1 - [5 - (2 - シアノフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1R) - 1 - {5 - [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1R) - 1 - {5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1R) - 1 - {5 - [5 - プロモ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1R) - 1 - {5 - [4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - スルホン

アミド；

(1R) - 1 - (5 - フェニル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド；

(1R) - 1 - { 5 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド；

(1R) - 1 - { 5 - [4 - クロロ - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド；

(1R) - 1 - { 5 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド；

10

(1R) - 1 - { 5 - [2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド；

(1R) - 1 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド；

(1R) - 1 - { 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド；

(1R) - 1 - [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド；

20

(1R) - 1 - { 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド；

(1R) - 1 - { 5 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド；

(1R) - 1 - { 5 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド；

(1R) - 1 - [5 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド；

30

(1R) - 1 - { 5 - [2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド；

(1R) - 1 - { 5 - [5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド；

(1R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド；

(1R) - 1 - { 5 - [4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド；

40

(1R) - 1 - { 5 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド；

(1R) - 1 - [5 - (2, 4, 5 - トリメチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド；

(2R) - 2 - [5 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド；

(1R) - 1 - [5 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジ

50

- アゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (1 - シクロプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [3 - (プロパン - 2 - イル) シクロブチル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (2 , 6 - ジメチルベンジル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (3 - メチルシクロヘキシル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [1 - (2 - クロロフェニル) エチル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [1 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) シクロブチル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (スピロ [2 . 5] オクタ - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (4 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - (5 - { 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] シクロプロピル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (3 - フェニルシクロブチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (3 , 6 - ジメチルピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [3 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

10

20

30

40

50

(1R) - 1 - [5 - (スピロ [3 . 3] ヘプタ - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - [5 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

10

(1R) - 1 - [5 - (4 - エチル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - [5 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

20

(1R) - 1 - [5 - (4 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [(3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) メチル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [3 - (トリフルオロメチル) イソオキサゾール - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - [5 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

30

(1R) - 1 - { 5 - [2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [1 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 2 - { 5 - [2 - (シクロプロピルオキシ) ピリジン - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

40

(2R) - 2 - [5 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 2 - [5 - (1 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

50

(2R) - 2 - [5 - (3 - シクロプロピル - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 2 - { 5 - [1 - tert - ブチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

10

(2R) - 2 - [5 - (1 - シクロプロピル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 2 - [5 - (5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [1 , 2 - b] ピラゾール - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

20

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 2 - { 5 - [1 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

30

(2R) - 2 - [5 - (2 - シクロプロピル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 2 - { 5 - [1 - シクロプロピル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 2 - [5 - (3 - シクロプロピルピリダジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - [5 - (3 - シクロプロピルピリダジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

40

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [2 - (プロパン - 2 - イルオキシ) ピリジン - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - [5 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (4 H - ピラゾロ [1 , 5 - c] [1 , 3] チアゾール - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

50

(2R) - 2 - { 5 - [1 - シクロプロピル - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 2 - { 5 - [3 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) イソオキサゾール - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

10

(1R) - 1 - { 5 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

20

(1R) - 1 - { 5 - [2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [1 - (プロパン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - { 5 - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - [5 - (1 - シクロプロピル - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

30

(1R) - 1 - [5 - (2 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾール - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (2 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾール - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(2R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

40

(2R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [3 - (トリフルオロメチル) イソオキサゾール - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - [5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - (5 - { 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] フェニル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

(1R) - 1 - [5 - (2 - フェノキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3

50

- イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [2 - (1 H - ピロール - 1 - イル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (4 - フルオロピフェニル - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [2 - (1 - シアノシクロプロピル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - { 5 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (3 - シクロプロピル - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (1 R) - 1 - [5 - (3 - シクロプロピル - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 (2 R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

- (2R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (2 - メチルフェニル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
- (1R) - 1 - (4 - フェニル - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
- (1R) - 1 - [2 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
- (1R) - 1 - [1 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
- (2R) - 2 - [2 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
- (2R) - 2 - { 3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 4 - イル] イソオキサゾール - 5 - イル } - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
- (2R) - 2 - [4 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
- (2R) - 2 - (3 - シクロプロピル - 3, 4 - ビイソオキサゾール - 5 - イル) - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
- (2R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 4 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
- (1S) - 1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
- (2S) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
- (2S) - 2 - (3 - シクロヘキシル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
- (2S) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - [3 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
- (2S) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (2 - メチルフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
- (2R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (2 - メチルフェニル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
- 1 - { 3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
- 1 - { 3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
- 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (3 - フェニル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
- 1 - [3 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 4, 4 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
- 4 - メチル - 1 - { 3 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
- 1 - [3 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
- 1 - [3 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジ

アゾール - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 - [3 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 - [3 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 - [3 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

10

2 - [3 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 1 , 4 - トリフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

2 - [3 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 1 , 4 - トリフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

2 - [3 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 1 , 4 - トリフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

20

2 - [3 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 1 , 4 - トリフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 , 1 , 4 - トリフルオロ - 2 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 , 1 , 4 - トリフルオロ - 2 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 , 1 , 4 - トリフルオロ - 2 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

30

1 , 1 - ジフルオロ - 2 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 - フルオロ - 2 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 2 - メチル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

40

2 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 1 - ジメチル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 , 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] イソチアジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;

1 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - (メチルスルホニル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン ;

1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (ピペリジン - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール

50

ル - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (ピペリジン - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド ;
 3 - [5 - (2 , 5 - ジメチルフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロ - 3 - アザスピロ [ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 , 1 - シクロプロパン] - 3 - スルホンアミド ; 及び
 2 - [5 - (2 , 5 - ジメチルフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 5 - メチル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

から選択される化合物又は薬学的に許容されるその塩に関するものでもある。

10

【 0 0 2 6 】

本発明の他の実施形態は、次のものを含む ;

【 0 0 2 7 】

(a) 式 I 又は I I の化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【 0 0 2 8 】

(b) アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えばドネペジル、リバスティグミン及びガランタミン ; NMDA 受容体拮抗薬、例えばメマンチン ; α - セクレターゼ阻害剤、例えばベルベセスタット及び AZD 3 2 9 3 ; M4mAChR 作動薬又は PAM ; mGluR 2 拮抗薬又は NAM 又は PAM ; 5 - HT 6 拮抗薬、例えばイダロピルジン、RVT - 1 0 1、AVN - 1 0 1、AVN 3 2 2、SUVN - 5 0 2 及び SYN - 1 2 0 ; ヒスタミン H3 受容体拮抗薬、例えば S 3 8 0 9 3 ; PDE 4 阻害剤、例えば HT 0 7 1 2 ; PDE 9 阻害剤、例えば BI 4 0 9 3 6 ; HDAC 6 阻害剤 ; 抗精神病薬 ; LRRK 2 阻害剤 ; MAO - B 阻害剤 ; 及びレボドパからなる群から選択される第 2 の治療剤をさらに含む (a) の医薬組成物。

20

【 0 0 2 9 】

(c) 前記第 2 の治療剤が、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾール、クエチアピン、ハロペリドール、ロキサピン、チオリダジン、モリンドン、チオチキセン、フルフェナジン、メソリダジン、トリフルオペラジン、クロルプロマジン、及びペルフェナジンからなる群から選択される抗精神病薬である、(b) の医薬組成物。

【 0 0 3 0 】

(d) (i) 式 I 又は I I の化合物、及び、(i i) アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えばドネペジル、リバスティグミン及びガランタミン ; NMDA 受容体拮抗薬、例えばメマンチン ; α - セクレターゼ阻害剤、例えばベルベセスタット及び AZD 3 2 9 3 ; M4mAChR 作動薬又は PAM ; mGluR 2 拮抗薬又は NAM 又は PAM ; 5 - HT 6 拮抗薬、例えばイダロピルジン、RVT - 1 0 1、AVN - 1 0 1、AVN 3 2 2、SUVN - 5 0 2 及び SYN - 1 2 0 ; ヒスタミン H3 受容体拮抗薬、例えば S 3 8 0 9 3 ; PDE 4 阻害剤、例えば HT 0 7 1 2 ; PDE 9 阻害剤、例えば BI 4 0 9 3 6 ; HDAC 6 阻害剤 ; 抗精神病薬 ; LRRK 2 阻害剤 ; MAO - B 阻害剤 ; 及びレボドパからなる群から選択される第 2 の治療剤である医薬組み合わせであって、ここで、式 I 又は I I の化合物及び第 2 の治療剤が、それぞれアルツハイマー病、パーキンソン病又は統合失調症関連の認知機能障害を治療する上で有効な組み合わせとする量で用いられる医薬組み合わせ。

30

40

【 0 0 3 1 】

(e) 前記第 2 の治療剤が、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾール、クエチアピン、ハロペリドール、ロキサピン、チオリダジン、モリンドン、チオチキセン、フルフェナジン、メソリダジン、トリフルオペラジン、クロルプロマジン及びペルフェナジンからなる群から選択される抗精神病薬である、(d) の組み合わせ。

【 0 0 3 2 】

(f) 必要とする対象者での 7nAChR 活性を調節するための医薬の製造における式 I 又は I I の化合物の使用。

50

【 0 0 3 3 】

(g) 必要とする対象者でのアルツハイマー病、パーキンソン病、及び統合失調症関連の認知機能障害を治療するための医薬の製造における式 I 又は I I の化合物の使用。

【 0 0 3 4 】

(h) 必要とする対象者での、アルツハイマー病、パーキンソン病及び統合失調症関連の認知機能障害を治療する、及び / 又はアルツハイマー病、パーキンソン病及び統合失調症関連の認知機能障害の症状の可能性若しくは重度を低下させる方法であって、有効量の式 I 又は I I の化合物を当該対象者に投与することを含む方法。

【 0 0 3 5 】

(i) 式 I 又は I I の化合物を、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えばドネペジル、リバスティグミン、及びガランタミン；NMDA 受容体拮抗薬、例えばメマンチン；セクレターゼ阻害剤、例えばベルベセスタット、及び A Z D 3 2 9 3 ；M 4 m A C h R 作動薬又は P A M ；m G l u R 2 拮抗薬又は N A M 又は P A M ；5 - H T 6 拮抗薬、例えばイダロピルジン、R V T - 1 0 1、A V N - 1 0 1、A V N 3 2 2、S U V N - 5 0 2、及び S Y N - 1 2 0 ；ヒスタミン H 3 受容体拮抗薬、例えば S 3 8 0 9 3 ；P D E 4 阻害剤、例えば H T 0 7 1 2 ；P D E 9 阻害剤、例えば B I 4 0 9 3 6 ；H D A C 6 阻害剤；抗精神病薬；L R R K 2 阻害剤；M A O - B 阻害剤；及びレボドパからなる群から選択される少なくとも一つの有効量の第 2 の治療剤と組み合わせて投与する、(h) の方法。

10

【 0 0 3 6 】

(j) 前記第 2 の治療剤が、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾール、クエチアピン、ハロペリドール、ロキサピン、チオリダジン、モリンドン、チオチキセン、フルフェナジン、メソリダジン、トリフルオペラジン、クロルプロマジン、及びベルフェナジンからなる群から選択される抗精神病薬である、(i) の方法。

20

【 0 0 3 7 】

(k) 必要とする対象者での 7 n A C h R 活性の調節方法であって、当該対象者に対して、(a)、(b) 若しくは (c) の医薬組成物、又は、(d) 若しくは (e) の組み合わせを投与することを含む方法。

【 0 0 3 8 】

(l) 必要とする対象者での、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び統合失調症関連の認知機能障害を治療し、及び / 又はアルツハイマー病、パーキンソン病及び統合失調症関連の認知機能障害の症状の可能性若しくは重度を低下させる方法であって、当該対象者に対して、(a)、(b) 若しくは (c) の医薬組成物又は (d) 若しくは (e) の組み合わせを投与することを含む方法。

30

【 0 0 3 9 】

上記で提供の化合物及び塩の実施形態において、理解すべき点として、各実施形態は、そのような組み合わせが安定な化合物若しくは塩を提供し、実施形態の説明と一致するような程度にまで、1 以上の他の実施形態と組み合わせることができる。さらに理解すべき点として、上記の (a) ~ (l) として提供された組成物及び方法の実施形態が、実施形態の組み合わせからの結果としてのそのような実施形態などの、化合物及び / 又は塩の全ての実施形態を含むものと理解される。

40

【 0 0 4 0 】

本発明の別の実施形態は、上記 (a) ~ (l) に記載の医薬組成物、組み合わせ、使用及び方法であって、そこで使用される本発明の化合物が上記の化合物の実施形態、態様、分類、下位分類若しくは特徴的なもののうちの一つの化合物であるものを含む。これらの実施形態の全てにおいて、当該化合物は、適宜に、薬学的に許容される塩若しくは水和物の形態で用いられても良い。

【 0 0 4 1 】

本発明はまた、(a) アルツハイマー病、パーキンソン病、統合失調症及び L - D O P A 誘発運動障害関連の認知機能障害を予防若しくは治療するための、又は (b) アルツハイマー病、パーキンソン病、統合失調症、及び L - D O P A 誘発運動障害関連の認知機能障

50

害を治療するための、及び/又はアルツハイマー病、パーキンソン病、統合失調症、及び L - D O P A 誘発運動障害関連の認知機能障害の可能性若しくは症状の重度を低下させるための、又は (c) 医療分野で使用するための、 (i) そのための、 (i i) 医薬としての、若しくは (i i i) 医薬製造での使用のための、本発明の化合物を含む。これらの使用において、本発明の化合物は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えばドネペジル、リバスティグミン及びガランタミン； N M D A 受容体拮抗薬、例えばメマンチン； - セクレターゼ阻害剤、例えばベルベセスタット及び A Z D 3 2 9 3 ； M 4 m A C h R 作用薬又は P A M ； m G l u R 2 拮抗薬又は N A M 又は P A M ； 5 - H T 6 拮抗薬、例えばイダロピルジン、 R V T - 1 0 1 、 A V N - 1 0 1 、 A V N 3 2 2 、 S U V N - 5 0 2 及び S Y N - 1 2 0 ； ヒスタミン H 3 受容体拮抗薬、例えば S 3 8 0 9 3 ； P D E 4 阻害剤、例えば H T 0 7 1 2 ； P D E 9 阻害剤、例えば B I 4 0 9 3 6 ； H D A C 6 阻害剤；抗精神病薬； L R R K 2 阻害剤； M A O - B 阻害剤；及びレボドパから選択される 1 以上の第 2 の治療剤と組み合わせて使用しても良い。

10

【 0 0 4 2 】

化学名、一般名及び化学構造は、同じ構造を説明するのに互換的に用いることができる。化合物が化学構造及び化学名の両方を用いて言及され、その構造と名称の間に曖昧さがある場合、構造の方が優先されるものと理解される。

【 0 0 4 3 】

本明細書で使用される場合、「 5 員ヘテロアリアル環」という用語は、 O 、 N 及び S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む安定な不飽和 5 員環を指す。この定義の範囲に含まれる 5 員ヘテロアリアル環には、フラニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピロリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル及びトリアゾリルを含み、これらに限定されるものではない。

20

【 0 0 4 4 】

別の実施形態において、「 5 員ヘテロアリアル環」は、フラニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピロリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル及びトリアゾリルである。

【 0 0 4 5 】

本明細書で使用される場合、本発明の化合物に関連しての「投与」という用語及びその変形形態（例えば、化合物を「投与すること」）は、処置を必要とする個体に対して当該化合物を提供することを意味する。本発明の化合物が 1 種以上の他の活性剤（例えば、コリンエステラーゼ阻害剤、例えばドネペジル、リバスティグミン、及びガランタミン）と組み合わせて提供されるとき、「投与」及びその変形形態はそれぞれ、当該化合物若しくは塩と他の作用剤の同時又は順次投与を含むものと理解される。

30

【 0 0 4 6 】

「アルケニル」という用語は、 2 ~ 1 2 個の炭素原子及び少なくとも一つの炭素 - 炭素二重結合を含む直鎖若しくは分岐の炭化水素基を指す。最大 4 個の炭素 - 炭素二重結合が存在し得る。従って、「 C 2 - C 6 アルケニル」は、 2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルケニル基を意味する。従って、「 C 2 - C 4 アルケニル」は、 2 ~ 4 個の炭素原子を有するアルケニル基を意味する。アルケニル基には、エテニル、プロペニル、ブテニル、 3 - メチルブテニルなどを含む。 1 実施形態において、アルケニル基は直鎖である。別の実施形態において、アルケニル基は分岐である。

40

【 0 0 4 7 】

「アルキル」という用語は、水素原子のうちの一つが結合で置き換わっている脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は、直鎖若しくは分岐であることができる。アルキル基は、 1 ~ 8 個の炭素原子 [(C 1 - C 8) アルキル] 又は 1 ~ 6 個の炭素原子 [(C 1 - C 6) アルキル] 又は 1 ~ 4 個の炭素原子 [(C 1 - C 4) アルキル] を含む。アルキル基の例には、メチル (M e) 、エチル、 n - プロピル、イソプロピル、 n - ブチル、 s e c - ブチル、イソブチル及び t e r t - ブチルを含み、これらに限定されるものではない。 1 実

50

施形態において、アルキル基は直鎖である。別の実施形態において、アルキル基は分岐である。

【0048】

「アルキル」が置換されている場合、当該「アルキル」は、アルキル、O-アルキル、S-アルキル及び(C=O)-アルキルを包含する。

【0049】

「アルキニル」という用語は、2～12個の炭素原子及び少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含む直鎖若しくは分岐の炭化水素基を指す。3個までの炭素-炭素三重結合が存在していても良い。従って、「C₂-C₆アルキニル」は、2～6個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。「C₂-C₄アルキニル」は、2～4個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。アルキニル基には、エチニル、プロピニル、ブチニル、3-メチルブチニルなどを含む。1実施形態において、アルキニル基は直鎖である。別の実施形態において、アルキニル基は分岐である。

10

【0050】

「アリール」という用語は、多環系における個々の炭素環が縮合しているか単結合を介して互いに結合しており、少なくとも1個の環が芳香環である単環式及び多環式炭素環系を指す。好適なアリール基には、フェニル、インダニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、及びビフェニルを含む。アリール環系には、適切な場合、特定の環原子が結合している可変要素の指示が含まれていても良い。別段の断りがない限り、アリール環系に対する置換基は、いずれの環原子に結合していても良いが、但し、そのような結合は安定な環系の形成に至るものである。

20

【0051】

1実施形態において、「アリール」はフェニルである。

【0052】

「アリール」が置換されている場合、当該「アリール」は、アリール及びO-アリールを包含する。

【0053】

「組成物」という用語は、特定の成分を含む製造物、並びに特定の成分を組み合わせることによって得られる生成物を包含するものである。

【0054】

「化合物」という用語は、全ての形態での一般式I又はIIによって記載された化学薬剤を包含するものである。そのような化学薬剤は、水和物、溶媒和物及び多形体などの異なる形態で存在していることができる。

30

【0055】

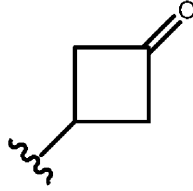
本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、3～10個の環炭素原子[(C₃-C₁₀)シクロアルキル]、又は3～6個の環炭素原子[(C₃-C₆)シクロアルキル]を含む非芳香属の単環式及び多環式環系を指し、多環系における個々の炭素環は、スピロ環縮合のように縮合しているか、単結合を介して互いに結合している。単環式シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスシクロ[4.1.0]ヘプチル、スピロ[2.4]ヘプチル、スピロ[3.3]ヘプチル、スピロ[2.5]オクチル及びシクロヘプチルを含み、これらに限定されるものではない。シクロアルキル基の環炭素原子は、カルボニル基として官能化されていても良い。そのようなシクロアルキル基(本明細書においては、「シクロアルカノイル」基とも称される)の例示的な例には、シクロブタノイル：

40

【0056】

50

【化4】



を含むが、これらに限定されるものではない。

【0057】

「シクロアルキル」が置換されている場合、当該「シクロアルキル」は、シクロアルキル、O-シクロアルキル及び(C=O)-シクロアルキルを包含する。

【0058】

1実施形態において、「シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。

【0059】

本明細書で使用される「有効量」という用語は、研究者、獣医、医師又は臨床関係者が探求している組織、系、動物若しくはヒトでの生理的応答若しくは医学的応答を誘発する活性化合物又は医薬剤の量を意味する。1実施形態において、有効量は、処置される疾患若しくは症状の1以上の徴候の改善のための「治療上有効量」である。別の実施形態において、有効量は、疾患若しくは症状の1以上の徴候の重度若しくは可能性を低下させるための「予防上有効量」である。その用語は、本明細書において、7nACHR活性を調節することで、追求されている応答を誘発するのに十分な活性化合物の量も含む(即ち、「治療上有効量」)。活性化合物(即ち、有効成分)を塩として投与する場合、有効成分についての言及は、その化合物の遊離酸若しくは遊離塩基についてのものである。

【0060】

「ハロゲン」(又は「ハロ」)という用語は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素(別の呼称では、フルオロ(F)、クロロ(Cl)、プロモ(Br)、及びヨード(I)と称される。)の原子を指す。

【0061】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、5~14環原子を含む単環式若しくは多環式環系であって、ここで、環原子のうちの1~4個が独立にO、N若しくはSであり、残りの環原子が炭素原子であり、そしてここで、少なくとも1個の環が芳香族であるものを指す。1実施形態において、ヘテロアリール基は、5~10個の環原子を有する。別の実施形態において、ヘテロアリール基は、単環式であり、5個若しくは6個の環原子を有する。別の実施形態において、ヘテロアリール基は二環式であり、9個若しくは10個の環原子を有する。ヘテロアリール基は通常、環原子を介して結合しているが、非炭素原子を介して結合していても良く、但し、それによって安定な化合物となるものであり、ヘテロアリールのいずれの窒素原子も酸化されて、相当するN-オキサイドとなっても良い。「ヘテロアリール」という用語は、ベンゼン環に縮合している上記で定義のヘテロアリール基も包含する。「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも1個のN、O及びSから選択される環ヘテロ原子を含む縮合多環式環系であって、その縮合多環式環系のうちの少なくとも1個の環が芳香族であるものも包含する。例えば、「9~10員の二環式ヘテロアリール」という用語は、ベンゼン環若しくはピリジン環に縮合している非芳香族5員ヘテロ環を包含する。ヘテロアリールの例には、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾロニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インドラゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラ

10

20

30

40

50

ゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロキノリニル、メチレンジオキシベンゾリルなど、及びこれらの全ての異性体型などを含むが、これらに限定されるものではない。「ヘテロアリアル」という用語は、例えばテトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリルなどの部分飽和ヘテロアリアル部分も指し、但し、それらは少なくとも1個の芳香環を含む。1実施形態において、ヘテロアリアル基は5員ヘテロアリアルである。別の実施形態において、ヘテロアリアル基は6員ヘテロアリアルである。別の実施形態において、ヘテロアリアル基は、ベンゼン環に縮合した5～6員ヘテロアリアル基を含む。

10

【0062】

1実施形態において、「ヘテロアリアル」は、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾロニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル又はトリアゾリルである。

20

【0063】

別の実施形態において、「ヘテロアリアル」は、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル又はトリアゾリルである。

30

【0064】

別の実施形態において、「ヘテロアリアル」は、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル又はトリアゾリルである。

【0065】

本明細書で使用される「ヘテロ環」又は「ヘテロシクリル」という用語は、O、N及びSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含む3～10員の非芳香族ヘテロ環を意味するものであり、単環式若しくは二環式の基（縮合、架橋又はスピロ環状）を含む。「ヘテロシクリル」のさらなる例には、オキサゾリン、イソオキサゾリン、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロチエニル、並びにそれらのN-オキサイドなどを含み、これらに限定されるものではない。ヘテロ環置換基の結合は、炭素原子又はヘテロ原子を介して行われ得る。

40

【0066】

50

1 実施形態において、「ヘテロ環」又は「ヘテロシクリル」は、オキサゾリン、イソオキサゾリン、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル又はチオモルホリニルである。

【0067】

1 実施形態において、「ヘテロ環」又は「ヘテロシクリル式」は、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチエニルである。

10

【0068】

「薬学的に許容される」は、医薬組成物の成分が互いに適合しているべきであり、投与を受ける者に対して有害であってはならないことを意味する。

【0069】

アルツハイマー病又は他の神経疾患に関して本明細書で使用される場合の「予防する」という用語は、疾患進行の可能性を低下させることを指す。

【0070】

本明細書で使用される場合、「対象者」（或いは、「患者」とも称される）という用語は、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。

20

【0071】

「置換された」という用語は、指定の原子上の1以上の水素が、その指定の基から選択されたもので置き換わっていることを意味するが、但し、既存の環境下でのその指定された原子の通常の価数を超えるものではなく、その置換によって安定な化合物が生じるものである。逆の意味が明瞭に記載されていない限り、挙げられた置換基による置換基は、そのような置換が化学的に許容され、安定な化合物を与えるのであれば、あらゆる原子上で可能である。置換基及び/又は可変要素の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物を与える場合にのみ許容される。「安定な」化合物は、製造及び単離が可能であり、本明細書に記載の目的（例えば、対象者への治療的若しくは予防的投与）のための当該化合物の使用を可能とするだけの期間にわたり実質的に未変化のままであるか、実質的に未変化のままとなるようにすることができる化合物である。

30

【0072】

式Iの別の実施形態において、Xは、 $S(O)_2$ である。

【0073】

式Iの別の実施形態において、Xは、 $C(O)$ である。

【0074】

式Iの別の実施形態において、 R^1 は、 NR^aR^b である。

【0075】

式Iの別の実施形態において、 R^1 は、 R^c である。

【0076】

式Iの別の実施形態において、 R^a は、H、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、又は $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルであり、ここで、前記アルキルは、フェニル、ピリジニル、又はイソチアゾリルで置換されていても良い。

40

【0077】

式Iの別の実施形態において、 R^a は、H又は $(C_1 - C_4)$ アルキルである。

【0078】

式Iの別の実施形態において、 R^a は、H又はメチルである。

【0079】

式Iの別の実施形態において、 R^a は、Hである。

【0080】

50

式 I の別の実施形態において、R^b は、H 又はメチルである。

【0081】

式 I の別の実施形態において、R^b は、H である。

【0082】

式 I の別の実施形態において、R^c は、(C₁ - C₄) アルキル、チエニル、ピラゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル又はオキサジアゾリルであり、ここで、前記チエニル、ピロゾリル、ベンゾオキサジアゾリル及びオキサジアゾリルは、1 以上のメチル又はヒドロキシルで置換されていても良く、そしてここで、前記アルキルは、ピリジニル、テトラヒドロピラニル、イソチアゾリル、又はフェニルで置換されていても良い。

【0083】

式 I の別の実施形態において、R^c は、メチルである。

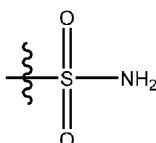
【0084】

式 I の別の実施形態において、-X-R¹ は、-(C=O)-R¹ である。

【0085】

式 I の別の実施形態において、-X-R¹ は

【化5】



10

20

である。

【0086】

式 I 若しくは II の別の実施形態において、A (又は環 A) は、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、フラニル、チエニル、トリアゾリル又はピロリルである。

【0087】

式 I 若しくは II の別の実施形態において、A (又は環 A) は、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、又はイミダゾリルである。

30

【0088】

式 I 若しくは II の別の実施形態において、A (又は環 A) は、オキサジアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、又はチアジアゾリルである。

【0089】

式 I 若しくは II の別の実施形態において、A (又は環 A) は、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、又はチアゾリルである。

【0090】

式 I の別の実施形態において、R 基は、OH、オキソ、NR⁶R⁷、CN、アルコキシ、ハロゲン、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルから選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルから選択される前記 R 基は、独立に、R¹¹ から選択される 1 以上の置換基でさらに置換されていても良い。

40

【0091】

式 I の別の実施形態において、R 基は、独立に、NR⁶R⁷、CN、(C₁ - C₄) アルコキシ、ハロゲン、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、フェニル、インドニル、テトラヒドロナフタレニル、ピラゾリル、ピリジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、テトラヒドロシクロペンタピラゾリル、イミダゾピリジニル、インドリル、テトラヒドロピラゾロピリジニル、ジヒドロピロロピラゾリル、ピリダジニル、ピラ

50

ゾロチアゾリル、及びピペリジニルから選択され、ここで、前記アルコキシ、アルキル、シクロアルキル、インダニル、テトラヒドロナフタレニル、ピラゾリル、ピリジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、テトラヒドロシクロペンタピラゾリル、イミダゾピリジニル、インドリル、テトラヒドロピラゾロピリジニル、ジヒドロピロロピラゾリル、ピリダジニル、ピラゾロチアゾリル及びピペリジニルは、独立に、 R^{11} から選択される1以上の置換基で置換されていても良い。

【0092】

式Iの別の実施形態において、Rは、(C₃ - C₈)シクロアルキル、フェニル、インダニル、テトラヒドロナフタレニル、ピラゾリル、ピリジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、テトラヒドロシクロペンタピラゾリル、イミダゾピリジニル、インドリル、テトラヒドロピラゾロピリジニル、ジヒドロピロロピラゾリル、ピリダジニル、ピラゾロチアゾリル及びピペリジニルから選択され、それらはそれぞれ独立に、 R^{11} から選択される1以上の置換基で置換されていても良い。

10

【0093】

式Iの別の実施形態において、Rは、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル又はイソオキサゾリルであり、それらはそれぞれ独立に、F、Cl、Br、メチル、メトキシ、エチル、エトキシ、プロピル、CF₃、CH₂CF₃、OCH₃、OCHF₂、OCH₂CF₃、シクロプロピル、NR⁶R⁷及びCNから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。

【0094】

式Iの別の実施形態において、Rは、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル及びイソオキサゾリルから選択され、ここで、前記フェニル、ピラゾリル、ピリジニル及びイソオキサゾリルは、独立に、F、Cl、Br、メチル、メトキシ、エチル、エトキシ、プロピル、CF₃、CH₂CF₃、OCH₃、OCHF₂、OCH₂CF₃、シクロプロピル、NR⁶R⁷及びCNから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。

20

【0095】

式Iの別の実施形態において、nは、0、1又は2である。

【0096】

式Iの別の実施形態において、nは、0又は1である。

【0097】

式Iの別の実施形態において、nは、0である。

30

【0098】

式Iの別の実施形態において、R²は、独立にハロゲン又は(C₁ - C₄)アルキルであり、ここで、前記アルキルは、1以上のハロゲンで置換されていても良く；又は、2個のR²が、両方とも(C₁ - C₄)アルキルであり、同一の炭素原子に結合している場合に、一緒になってシクロプロピル、シクロブチル、又はシクロペンチル環を形成していても良く、又は、両方とも(C₁ - C₄)アルキルであり、そして、同一の炭素原子に結合していない場合に、一緒になって架橋環を形成していても良く、ここで、前記シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又は架橋環は、独立に、OH、ハロゲン、又は(C₁ - C₄)アルキルから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。

40

【0099】

式Iの別の実施形態において、R²は独立に、ハロゲン、メチル又はエチルであり、ここで、前記メチル又はエチルは、1以上のハロゲンで置換されていても良く；又は、2個のR²が、両方ともメチル若しくはエチルであり、そして、同一の炭素原子に結合している場合に、一緒になってシクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチル環を形成していても良く、又は、両方ともメチル若しくはエチルであり、そして、同一の炭素原子に結合していない場合に、一緒になって架橋環を形成していても良い。

【0100】

式Iの別の実施形態において、R²は、F又はメチルである。

【0101】

50

式 I 若しくは I I の別の実施形態において、R³ は、H、F 又はメチルである。

【0102】

式 I 若しくは I I の別の実施形態において、R⁴ は、H、F 又はメチルである。

【0103】

式 I 若しくは I I の別の実施形態において、R³ 及び R⁴ が一緒になって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル環を形成していても良く、ここで、前記環は、独立に、OH、ハロゲン、又は(C₁-C₄)アルキルから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。

【0104】

式 I 若しくは I I の別の実施形態において、R³ 及び R⁴ は、一緒になってシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル環を形成していても良い。

10

【0105】

式 I の別の実施形態において、R⁵ は、H 又はメチルである。

【0106】

式 I の別の実施形態において、R⁵ は、H である。

【0107】

式 I の別の実施形態において、R⁶ は、H 又は Me である。

【0108】

式 I の別の実施形態において、R⁷ は、H 又は Me である。

【0109】

式 I の別の実施形態において、R⁸ は、OH、(C₁-C₄)アルキル、フェニル、ピリジニル又はイソチアゾリルである。

20

【0110】

式 I の別の実施形態において、R⁸ は、フェニル、ピリジニル、又はイソチアゾリルである。

【0111】

式 I の別の実施形態において、R⁹ は、ピリジニル、テトラヒドロピラニル、又はフェニルである。

【0112】

式 I の別の実施形態において、R¹⁰ は、メチル又はヒドロキシルである。

30

【0113】

式 I の別の実施形態において、R¹¹ は、ハロゲン、OH、オキソ、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)アルキル、O(C₁-C₄)アルキル、S(C₁-C₄)アルキル、C=O(C₁-C₄)アルキル、NR¹²R¹³、(C=O)NR⁶R⁷、(C=O)OR⁶、(C₂-C₄)アルキニル、(C₃-C₆)シクロアルキル、O(C₃-C₆)シクロアルキル、C=O(C₃-C₆)シクロアルキル、アリール、O-アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、独立に、1以上のハロゲン、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、CF₃、OCF₃、OCH₃、CN、OH及びオキソで置換されていても良い。

40

【0114】

式 I の別の実施形態において、R¹¹ は、F、Cl、Br、OH、NR¹²R¹³、CF₃、OCF₃、CN、(C₁-C₄)アルキル、O(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、O(C₃-C₆)シクロアルキル、フェノキシ、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピロリル、又はイミダゾリルであり、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、フェノキシ、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピロリル及びイミダゾリルは、独立に、ハロゲン、(C₁-C₄)アルキル、CN及びOHから選択される1以上の置換基で置換されていても良く、ここで、前記アルキルは、1以上のフルオロで置換されていても良い。

【0115】

50

式 I の別の実施形態において、 R^{11} は、F、Cl、Br、OH、 $NR^{12}R^{13}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $O(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $O(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、フェノキシ、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピロリル又はイミダゾリルであり、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、フェノキシ、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピロリル及びイミダゾリルは、独立に、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、CN 及び OH から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く、ここで、前記アルキルは、1 以上のフルオロで置換されていても良い。

【0116】

式 I の別の実施形態において、 R^{11} は、F、Cl、Br、メチル、メトキシ、エチル、エトキシ、プロピル、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 OCH_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2CF_3 、シクロプロピル、 $NR^{12}R^{13}$ 、又は CN である。

10

【0117】

式 I の別の実施形態において、 R^{11} は、F、Cl、Br、メチル、メトキシ、エチル、エトキシ、プロピル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、又はシクロプロピルである。

【0118】

式 I の別の実施形態において、 R^{12} は、H 又は $(C_1 - C_4)$ アルキルである。

【0119】

式 I の別の実施形態において、 R^{13} は、H 又は $(C_1 - C_4)$ アルキルである。

20

【0120】

式 II の別の実施形態において、 m は 0、1、2 又は 3 である。

【0121】

式 II の別の実施形態において、 m は 0、1 又は 2 である。

【0122】

式 II の別の実施形態において、 m は 0 又は 1 である。

【0123】

式 I 又は II の化合物において、原子は、その天然同位体存在比を示す場合があるか、その原子のうち 1 以上が同じ原子番号を有するが、天然において支配的に認められる原子質量もしくは質量数とは異なる原子質量もしくは質量数を有する特定の同位体を人為的に豊富とすることができる。本発明は、式 I 又は II の化合物の全ての好適な同位体型を含む。例えば、水素 (H) の異なる同位体型には、プロチウム (1H) 及び重水素 (2H 又は D) を含む。プロチウムは、天然に認められる支配的な水素同位体である。重水素に豊富化することで、イン・ビボ半減期の増加又は必要投与量の削減のような治療上の利点を得られたり、生体サンプルの特性決定のための標準として有用な化合物が提供されることが可能となる。同位体豊富化された式 I 又は II に含まれる化合物は、当業者に公知の従来技術により、又は適切な同位体豊富化された試薬及び / 又は中間体を用いて本明細書中の図式及び実施例に記載されている方法と類似の方法によって、過度の実験を行うことなく製造することができる。

30

【0124】

反対のことが明瞭に記載されていない限り、本明細書で引用の全ての範囲は包括的である。例えば、「1 ~ 3 個のヘテロ原子」を含むと記載されているヘテロアリール環は、その環が 1、2、又は 3 個のヘテロ原子を含むことができることを意味する。やはり理解すべき点として、本明細書で引用のあらゆる範囲が、その範囲内に、その範囲内の部分的範囲全てを包含する。ヘテロ原子 N 及び S の酸化された形態も、本発明の範囲に包含される。

40

【0125】

多くの場合で、有機分子中の炭素原子がケイ素原子によって置き換わっていることで、類縁の安定な化合物を与え得ることは、当業者には明らかである。例えば、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル基における炭素原子は、多くの場合、ケイ素原子によって置き換わっていることで、安定な化合物を提供し得る。その

50

ような化合物は全て、本発明の範囲に包含される。

【0126】

いずれかの可変要素（例えば、R）が、いずれかの構成要素又は式I又は本発明の化合物を描き説明するいずれか他の式に複数存在する場合、各場合でのその定義は、あらゆる他の場合でのその定義から独立している。やはり、置換基及び/又は可変要素の組み合わせは、そのような組み合わせによって安定な化合物が得られる場合のみ許容される。

【0127】

本発明の化合物のある種のもは、不斉中心を有することができ、立体異性体の混合物として又は個々のジアステレオマー若しくはエナンチオマーとして存在していることができる。単離されたものか混合物でのものかを問わず、これら化合物の全ての異性体型が、本発明の範囲に包含される。

10

【0128】

本発明の化合物のある種のもは、互変異体として存在し得る。本発明に関して、式I又はIIの化合物についての言及は、その化合物自体又はその互変異体自体のいずれか又は2以上の互変異体の混合物についての言及である。

【0129】

本発明の化合物は、アルツハイマー病の予防、治療又は改善において有用性を有し得る。当該化合物は、7nACHRが介在する他の疾患、例えば統合失調症、睡眠障害、パーキンソン病、自閉症、微小欠失症候群、炎症疾患、疼痛性障害（急性疼痛、炎症性痛覚及び神経障害痛を含む）及び認知障害（軽度認知機能障害を含む）を予防、治療又は改善する上でも有用であり得る。本発明の化合物によって予防、治療又は改善し得る他の症状には、肺高血圧、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、尿失禁、緑内障、トリソミー21（ダウン症候群）、脳アミロイド血管症、変性認知症、オランダ型のアミロイドーシスを伴う遺伝性大脳出血（HCHWA-D）、クロイツフェルト・ヤコブ疾患、プリオン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、頭部外傷、卒中、膵炎、封入体筋炎、他の末梢アミロイドーシス、糖尿病、腎臓疾患、がん及びアテローム性動脈硬化症を含む。

20

【0130】

好ましい実施態様において、本発明の化合物は、アルツハイマー病、認知障害、統合失調症、疼痛障害及び睡眠障害の予防、治療若しくは改善において有用である。例えば、その化合物は、アルツハイマー型認知症を、予防、並びにアルツハイマー型の早期、中期又は後期認知症の治療において有用となり得る。

30

【0131】

本発明の化合物が有用となり得る可能性がある統合失調症症状又は障害には、統合失調症（妄想型、解体型、緊張型又は未分化型）、統合失調症様障害、統合失調性感情障害、妄想性障害、短期精神異常、共有精神異常、全身状態並びに物質誘発性及び薬剤誘発性（フェンシクリジン、ケタミン及び他の解離性麻酔薬、アンフェタミン及び他の覚醒剤並びにコカイン）精神異常による精神異常、情動障害関連の精神病、短期反応精神病、統合失調性精神病、分裂性又は統合失調症性人格障害のような「統合失調症圏障害」、又は統合失調症及び他の精神病の陽性及び陰性の両方の症状を含む精神病関連の病気（大鬱病、躁鬱病（双極性障害）、アルツハイマー病及び心的外傷後ストレス症候群など）などの統合失調症及び精神病；認知症（アルツハイマー病、虚血、多発脳梗塞性認知症、外傷、血管の問題若しくは卒中、HIV疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病、周生期低酸素症、他の全身状態又は薬物乱用に関連）のような認知障害；譫妄、健忘障害又は加齢関連の認識衰退という症状又は疾患のうちの1以上を含む。

40

【0132】

従って、別の具体的な実施形態において本発明は、処置を必要とする患者に対して、有効量の本発明の化合物を投与することを含む統合失調症又は精神病の予防、治療若しくは改善方法を提供する。現在、精神障害診断統計マニュアル再版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM - IV - TR）の第4版の（2000, American Psychiatr

50

ic Association, Washington DC)には、妄想性、解体型、緊張型又は未分化型の統合失調症及び物質誘発精神異常を含む診断手段が提供されている。本明細書で使用される場合、「統合失調症及び精神病」という用語は、DSM-IV-TRに記載の精神障害の治療を含む。精神障害についての別の命名法、疾病分類及び分類システムがあること、そしてそれらのシステムが医学及び科学の発達に伴って進化することは、当業者には明らかであろう。従って、「統合失調症又は精神病」という用語は、他の診断情報源に記載されている同様の障害を包含する。

【0133】

本発明の化合物が有用であり得る睡眠症状又は睡眠障害には、睡眠の質の強化；睡眠の質の向上；睡眠維持の延長；対象者が眠っている時間を対象者が眠ろうと試みた時間で割って計算される値の上昇；睡眠の待ち時間又は開始（寝入るのにかかる時間）の短縮；寝入り困難の減少；睡眠連続性の増加；睡眠中に覚醒する回数の減少；夜間覚醒の減少；就寝開始から覚醒状態で過ごす時間の短縮；全睡眠量の増加；睡眠の断片化の減少；REM睡眠期間のタイミング、回数又は長さの変更；徐波（すなわち、段階3又は4）睡眠期間のタイミング、頻度又は長さの変更；ステージ2睡眠の量及びパーセントの増加；徐波睡眠の促進；睡眠中のEEG-デルタ活性の強化；昼間敏活性の向上；昼間傾眠の低下；過度の昼間眠気の治療又は抑制；不眠；過眠症；ナルコレプシー；睡眠の中断；睡眠時無呼吸；覚醒；夜間ミオクロナス；REM睡眠中断；時差ぼけ；交替勤務者の睡眠障害；睡眠異常；夜鷹症；抑鬱、情緒障害／気分障害並びに夢遊病及び夜尿症に関連する不眠、そして老化に伴う睡眠障害；アルツハイマーの日暮れ時兆候；日周期リズムに関連する症状、並びに時間帯を通過する旅行及び交替勤務スケジュールに関連する精神的及び肉体的障害；副作用としてREM睡眠を減少させる薬物に帰因する症状；体力回復のない睡眠及び筋肉痛により発現される症候群、又は睡眠中の呼吸異常に関連する睡眠時無呼吸；及び睡眠の質の低下により生ずる症状を含む。

10

20

【0134】

本発明の化合物が有用となり得る疼痛障害には、神経因性疼痛（帯状疱疹後神経痛、神経損傷、「ジニア」（例：外陰部痛）、幻肢痛、神経根引き抜き損傷、有痛性糖尿病性神経障害、有痛性外傷単神経障害、有痛性多発性神経障害など）；中枢痛症候群（実質的に神経系のあらゆるレベルでのあらゆる病変によって生じる可能性がある）；術後痛症候群（例：乳房切除術後症候群、開胸術後症候群、断端痛）；骨及び関節痛（骨関節炎）、反復運動痛、歯痛、がん痛、筋筋膜痛（筋肉損傷、線維筋痛）；術中痛（一般手術、婦人科手術）、慢性痛、月経困難症、並びに狭心症関連の疼痛及び異なる起源の炎症性疼痛（例：骨関節炎、関節リウマチ、リウマチ性疾患、腱鞘炎及び痛風）、頭痛、片頭痛及び群発頭痛、一次痛覚過敏、二次痛覚過敏、一次アロディニア、二次アロディニア、或いは中枢感作によって生じる他の疼痛を含む。

30

【0135】

本発明の化合物が有用であり得る強い炎症成分を有する可能性のある症状又は障害には、次の症状又は障害：糖尿病（インシュリン耐性を生じさせ得るIL-6及びTNFなどの血中サイトカイン類の増加を特徴とする糖尿病における全身炎症）；喘息；関節炎；嚢胞性線維症；敗血症；潰瘍性大腸炎；炎症性大腸炎；アテローム性動脈硬化；神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、前頭側頭認知症、大脳皮質基底核変性症、ピック病、進行性核上まひ、外傷性脳損傷、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症）関連の神経炎症のうちの1以上を含む。

40

【0136】

本発明の化合物は、運動障害を治療若しくは予防若しくは改善し、そしてパーキンソン病における黒質線条体ニューロンでの神経変性に対して保護を行うのに用いることもできる。さらに、本発明の化合物は、疼痛のオピオイド治療に対する耐性及び／又は依存性を低下させ、例えばアルコール、オピオイド類及びコカインの禁断症候群を治療するのに用いることができる。

【0137】

50

本発明の化合物は、薬学的に許容される塩の形態で投与することができる。「薬学的に許容される塩」という用語は、親化合物の有効性を保有し、生物学的又は他の点で望ましくないものではない（例えば、その被投与者にとって毒性でなく、他の点でも有害でない）塩を指す。好適な塩には、例えば本発明の化合物の溶液を塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸又は安息香酸のような薬学的に許容される酸の溶液と混合することによって形成することのできる酸付加塩が含まれる。本発明の化合物の多くが酸性部分を有しており、その場合、その好適な薬学的に許容される塩には、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム又はカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム又はマグネシウム塩）、及び第四級アンモニウム塩などの好適な有機リガンドと形成される塩を含み得る。さらに、酸基（-COOH）又はアルコール基が存在する場合、薬学的に許容されるエステルを用いて、その化合物の溶解度又は加水分解特性を変えることができる。

10

【0138】

酸付加塩の例には、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩（「メシレート」）、ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩（トシレートとも称される）を含む。さらに、塩基性医薬化合物からの医薬的に有用な塩の形成に好適であると一般に考えられる酸については、例えば P. Stahl et al, Camille G. (編者) Handbook of Pharmaceutical Salt Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; および The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C., ウェブサイトで) に記載されている。

20

【0139】

塩基性塩の例には、アンモニウム塩、ナトリウム、リチウム及びカリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム及びマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン、t-ブチルアミン、コリンのような有機塩基（例えば、有機アミン）との塩、及びアルギニン、リジンなどのアミノ酸との塩を含む。塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド（例えば、塩化、臭化及びヨウ化メチル、エチル及びブチル）、硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、ジエチル及びジブチル）、長鎖ハライド（例えば、塩化、臭化及びヨウ化デシル、ラウリル及びステアリル）、アラルキルハライド（例えば、臭化ベンジル及びフェネチル）及びその他などの薬剤で四級化することができる。

30

【0140】

アルツハイマー病、パーキンソン病、統合失調症、L-DOPA 誘発運動障害、及び炎症における認知機能障害を予防、治療又は改善するために、塩の形態であっても良い本発明の化合物は、活性薬剤をその薬剤の作用部位と接触させる手段によって投与することができる。それらは、個々の治療剤として又は治療剤の組み合わせで、医薬品との併用に使用可能な1以上の従来手段によって投与することができる。それらは単独で投与することができるが、代表的には選択される投与経路及び標準的な医薬上の実務に基づいて選択される医薬担体とともに投与される。本発明の化合物は例えば、有効量の当該化合物並びに従来の無毒性の薬学的に許容される担体、補助剤及び媒体を含む単位用量の医薬組成物の形態で、経口投与、非経口投与（皮下注射、静脈、筋肉、胸骨内の注射又は注入法など）、吸入（噴霧剤形態など）又は直腸投与のうちの1以上によって投与することができる。経口投与に好適な液体製剤（例えば、懸濁液、シロップ、エリキシル剤など）は、当業界

40

50

で公知の技術に従って調製することができ、水、グリコール類、オイル類、アルコール類などの通常の媒体のいずれかを用いることができる。経口投与に好適な固体製剤（例えば、粉剤、丸薬、カプセル及び錠剤）は、当業界で公知の技術に従って製造することができ、デンプン類、糖類、カオリン、滑沢剤、結合剤、崩壊剤のような固体賦形剤を用いることができる。非経口組成物は、当業界で公知の技術に従って製造することができ、代表的には担体としての無菌水及び適宜に溶解補助剤のような他の成分を用いる。注射用溶液は当業界で公知の技術に従って製造することができ、担体には生理食塩水溶液、グルコース溶液又は生理食塩水とグルコースの混合物を含む溶液を含む。本発明の医薬組成物の製造での使用に好適な方法並びに前記組成物での使用に好適な成分についてのさらなる説明は、文献にある（Remington's Pharmaceutical Science, 18th edition (ed. A. R. Genaro, Mack Publishing Co., 1990)。

10

【0141】

本発明の化合物は、0.001～1000 mg/kg（哺乳動物（例えば、ヒト）体重）/日の用量範囲で、単回投与又は分割投与にて経口投与することができる。ある用量範囲は、経口投与で単回投与又は分割投与にて0.01～500 mg/kg体重/日である。別の用量範囲は、経口投与で単回投与又は分割投与にて0.01～100 mg/kg体重/日である。経口投与の場合、処置を受ける患者に対する用量の症候的調節のために1.0～500 mgの有効成分、特に1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400及び500 mgの有効成分を含む錠剤又はカプセルの形態で組成物を提供することができる。特定の患者についての具体的な用量レベル及び投与回数は変動し得て、使用される具体的な化合物の活性、その化合物の代謝安定性及び作用期間、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与の形態及び時刻、排泄速度、併用薬剤、及び特定の症状の重度などの各種要素によって決まる。

20

【0142】

上記のように、本発明は、1以上の治療剤と組み合わせた本発明の化合物並びに本発明の化合物及び抗アルツハイマー病薬、例えば - セクレターゼ阻害剤；M1mAChR作動薬又はPAM；M4mAChR作動薬又はPAM；mGluR2拮抗薬又はNAM又はPAM；ADAM10リガンド又は活性化剤； - セクレターゼ阻害剤、例えばLY450139及びTAK070； - セクレターゼ調節剤； - リン酸化阻害剤；グリシン輸送阻害剤；LXR 作動薬；ApoE4コンフォメーション調節剤；NR2B拮抗薬；アンドロゲン受容体調節剤；オリゴマー形成の遮断薬；5-HT4作動薬、例えばPRX-03140；5-HT6拮抗薬、例えばGSK742467、SGS-518、FK-962、SL-65.0155、SRA-333及びキサリプロデン；5-HT1a拮抗薬、例えばレコゾタン；p25/CDK5阻害剤；NK1/NK3受容体拮抗薬；COX-2阻害剤；LRRK2阻害剤；HMG-CoAレダクターゼ阻害剤；イブプロフェンなどのNSAID類；ビタミンE；抗アミロイド抗体（抗アミロイドヒト化モノクローナル抗体など）、例えばパピネオズマブ、ACC001、CAD106、AZD3102、H12A11V1；抗炎症化合物、例えば（R）-フルルビプロフェン、ニトロフルルビプロフェン、ND-1251、VP-025、HT-0712及びEHT-202；PPAR 作動薬、例えばピオグリタゾン及びロシグリタゾン；CB-1受容体拮抗薬又はCB-1受容体逆作動薬、例えばAVE1625；抗生物質、例えばドキシサイクリン及びリファンピン；N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体拮抗薬、例えばメマンチン、ネラメキサン及びEVT101；コリンエステラーゼ阻害剤、例えばガラントミン、リバスティグミン、ドネペジル、タクリン、フェンセリン、ラドスチギル及びABT-089；成長ホルモン分泌促進因子、例えばイブタモレン、イブタモレン・メシレート及びカプロモレリン（capromorelin）；ヒスタミンH3受容体拮抗薬、例えばABT-834、ABT829、GSK189254及びCEP16795；AMPA作動薬又はAMPA調節剤、例えばCX-717、LY451395、LY404187及びS-18986；PDEIV阻害剤、例えばMEM1414、HT0712及びAVE

30

40

50

8112 ; G A B A A 逆作動薬 ; G S K 3 阻害剤、例えば A Z D 1 0 8 0、S A R 5 0 2 2 5 0 及び C E P 1 6 8 0 5 ; 神経細胞ニコチン作動薬 ; 選択的 M 1 作動薬 ; H D A C 阻害剤 ; 及び微小管親和性調節キナーゼ (M A R K) リガンド ; 又は本発明の化合物の効力、安全性、簡便性を高めるか、本発明の化合物の望ましくない副作用若しくは毒性を低減させる、受容体若しくは酵素に影響する他の薬剤からなる群から選択される 1 以上の治療剤を含む医薬組成物を用いる、アルツハイマー病、パーキンソン病、統合失調症、L - D O P A 誘発運動障害及び炎症での認知機能障害の予防、治療若しくは改善方法に関するものである。

【 0 1 4 3 】

本発明の化合物の組み合わせの例には、統合失調症の治療のための薬剤との組み合わせ、
 10
 例えば鎮静剤、睡眠薬、精神安定剤、抗精神病薬、抗不安薬、シクロピロロン、イミダゾピリジン、ピラゾロピリミジン、マイナートランキライザー、メラトニン作動薬および拮抗薬、メラトニン作動薬、ベンゾジアゼピン、バルビツレート、5 H T - 2 拮抗薬など、
 例えは：アジナゾラム、アロパルピタール、アロニミド、アルプラゾラム、アミスルプリド、アミトリプチリン、アモバルピタール、アモキサピン、アリピプラゾール、ベンタゼパム、ベンゾクタミン、プロチゾラム、プロピオン、ブスプリオン、ブタバルピタール、
 20
 ブタルピタール、カプリド、カルボクロラル、クロラルベタイン、抱水クロラル、クロミブラミン、クロナゼパム、クロペリドン、クロラゼパート、クロルジアゼボキシド、クロレタート (c l o r e t h a t e)、クロルプロマジン、クロザピン、シプラゼパム、
 デシブラミン、デキスクラモール、ジアゼパム、ジクロラルフェナゾン、ジバル
 プロエクス、ジフェンヒドラミン、ドキセピン、エスタゾラム、エスクロルピノール、エトミダート、フェノパム、フルニトラゼパム、フルペンチキソール、フルフェナジン、フルラゼパム、フルボキサミン、フルオキセチン、ホサゼパム、グルテチミド、ハラゼパム、
 30
 ハロペリドール、ヒドロキシジン、イミプラミン、リチウム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、マプロチリン、メクロカロン、メラトニン、メホバルピタール、メプロバメート、メタカロン、ミダフルル、ミダゾラム、ネファゾドン、ニソパマート、ニトラゼパム、ノルトリプチリン、オランザピン、オキサゼパム、パラアルデヒド、パロキセチン、ペントバルピタール、ペルラピン、ペルフェナジン、フェネルジン、フェノバルピタール、プラゼパム、プロメタジン、プロボフォール、プロトリプチリン、クアゼパム、クエチアピン、
 レクラゼパム、リスペリドン、ロレタミド、セコバルピタール、セルトラリン、スプロ
 エロン (s u p r o e l o n e)、テマゼパム、チオリダジン、チオチキセン、トラカゾ
 レート、トランシルプロマイン (t r a n y l c y p r o m a i n e)、トラゾドン、トリアゾラム、トレピパム、トリセタミド、トリクロホス、トリフルオロペラジン、トリメトジン、トリミブラミン、ウルダゼパム、ベンラファキシン、ザレブロン、ジブラシドン、ゾラゼパム、ゾルピデムおよびこれらの塩、並びにそれらの組み合わせなどとの組み合わせを含み、或いは本発明の化合物は、光療法または電気刺激などの物理的方法の使用と併せて投与することができる。

【 0 1 4 4 】

別の実施形態において、本発明の化合物は、レボドパ (選択的脳外デカルボキシラーゼ阻害剤、例えばカルビドパ又はベンセラジドなどとともに、又はそれと組み合わせずに)、
 40
 抗コリン作動薬、例えばビペリデン (適宜に、その塩酸塩又は乳酸塩として) 及びトリヘキシフェニジル (ベンズヘキソール) 塩酸塩など、C O M T 阻害剤、例えばエンタカポンなど、M A O - B 阻害剤、抗酸化剤、A 2 a アデノシン受容体拮抗薬、コリン作動性作動薬、N M D A 受容体拮抗薬、セロトニン受容体拮抗薬及びドーパミン受容体作動薬、例えばアレンテモール、プロモクリプチン、フェノルドパム、リスリド、ナキサゴリド、ペルゴリド及びブラミベキソールと併用することができる。ドーパミン作動薬が、医薬として許容される塩、例えば、アレンテモール臭化水素酸塩、メシル酸プロモクリプチン、メシル酸フェノルドパム、ナキサゴリド塩酸塩及びメシル酸ペルゴリドの形態であり得ることは明らかであろう。

【 0 1 4 5 】

10

20

30

40

50

別の実施形態において、本発明の化合物は、神経弛緩薬の、フェノチアジン、チオキサテン、複素環ジベンザゼピン、プチロフェノン、ジフェニルブチルピペリジン及びインドロンクラスからの化合物と併用することができる。フェノチアジンの好適な例には、クロルプロマジン、メソリダジン、チオリダジン、アセトフェナジン、フルフェナジン、ペルフェナジン及びトリフルオペラジンを含む。チオキサテンの好適な例には、クロルプロチキセン及びチオチキセンを含む。ジベンザゼピンの例はクロザピンである。プチロフェノンの例はハロペリドールである。ジフェニルブチルピペリジンの例はピモジドである。インドロンの例はモリンドロンである。他の神経弛緩薬には、ロキサピン、スルピリド及びリスペリドンを含む。本発明の化合物と組み合わせて使用される場合、神経弛緩薬は、

10 医薬として許容される塩の形態、例えば、クロルプロマジン塩酸塩、ベシル酸メソリダジン、チオリダジン塩酸塩、マレイン酸アセトフェナジン、フルフェナジン塩酸塩、エナント酸フルフェナジン、デカン酸フルフェナジン、塩酸トリフルオペラジン、チオチキセン塩酸塩、デカン酸ハロペリドール、コハク酸ロキサピン及びモリンドン塩酸塩であり得ることは明らかであろう。ペルフェナジン、クロルプロチキセン、クロザピン、ハロペリドール、ピモジド及びリスペリドンは、一般に非塩形態で使用される。従って、本発明の化合物は、アセトフェナジン、アレンテモール、アリピプラゾール、アミスルプリド (a m i s u i p r i d e)、

20 ベンズヘキサール、プロモクリプチン、ピペリデン、クロルプロマジン、クロルプロチキセン、クロザピン、ジアゼパム、フェノルドパム、フルフェナジン、ハロペリドール、レボドパ、ベンセラジドとレボドパ、カルビドパとレボドパ、リスリド、ロキサピン、メソリダジン、モリンドロン、ナキサゴリド、オランザピン、ペルゴリド、ペルフェナジン、ピモジド、プラミベキソール、クエチアピン、リスペリドン、スルピリド、テトラベナジン、フリヘキシフェニジル (f r i h e x y p h e n i d y l)、チオリダジン、チオチキセン、トリフルオペラジン又はジブラシドンと併用することができる。

【 0 1 4 6 】

本発明の化合物の組み合わせの例には、疼痛治療のための薬剤、例えば非ステロイド系抗炎症剤、例えばアスピリン、ジクロフェナク、ズフルニサル (d u f l u n i s a l)、フェノプロフェン、フルルピプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、スリダク及びトルメチン；COX-2阻害剤、例えばセレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、40 0 6 3 8 1 及び 6 4 4 7 8 4；CB-2作動薬、例えば 8 4 2 1 6 6 及び S A B 3 7 8；VR-1拮抗薬、例えば A M G 5 1 7、7 0 5 4 9 8、7 8 2 4 4 3、P A C 2 0 0 3 0、V 1 1 4 3 8 0 及び A 4 2 5 6 1 9；プラジキニン B 1 受容体拮抗薬、例えば S S R 2 4 0 6 1 2 及び N V P S A A 1 6 4；ナトリウムチャンネル遮断薬及び拮抗薬、例えば V X 4 0 9 及び S P I 8 6 0；一酸化窒素合成酵素 (N O S) 阻害剤 (i N O S 及び n N O S 阻害剤など)、例えば S D 6 0 1 0 及び 2 7 4 1 5 0；グリシン部位拮抗薬、例えばラコサミド；神経細胞ニコチン作動薬、例えば A B T 8 9 4；NMDA拮抗薬、例えば A Z D 4 2 8 2；カリウム・チャンネル開口薬；AMPA/カイニン酸受容体拮抗薬；カルシウムチャンネル遮断薬、例えばジコノタイド及び N M E D 1 6 0；GABA-A受容体 I O 調節剤 (例えば、GABA-A受容体作動薬)；マトリクスメタロプロテアーゼ (M M P) 阻害剤；血栓溶解剤；オピオイド系鎮痛薬、例えばコデイン、フェンタニル、ヒドロモルフォン、レボルファノール、メペリジン、メサドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルフォン、ペンタゾシン、プロボキシフェン；好中球阻害因子 (N I F)；プラミベキソール、ロビニロール；抗コリン作用薬；アマンタジン；モノアミンオキシダーゼ B 1 5 (「 M A O - B 」) 阻害剤；5HT受容体作動薬又は拮抗薬；mGlu5拮抗薬、例え

30 ば A Z D 9 2 7 2；作動薬、例えば A G N X X / Y Y；神経細胞ニコチン作動薬、例え

40 ば A B T 8 9 4；NMDA受容体作動薬又は拮抗薬、例えば A Z D 4 2 8 2；NKI拮抗薬；選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (「 S S R I 」) 及び / 又は選択的セロトニン及びノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (「 S S N R I 」)、例えばデュロキセチン；三環系抗鬱剤、ノルエピネフリン調節剤；リチウム；バルプロ酸塩；ガバペンチン；プレガバ

50

リン；リザトリプタン；ゾルミトリプタン；ナラトリプタン及びスマトリプタンとの組み合わせを含む。

【0147】

本発明の化合物は、睡眠の質を高め、及び睡眠障害及び睡眠の乱れを予防及び治療する上で有用な化合物、例えば鎮静剤、睡眠薬、精神安定剤、抗精神病薬、抗不安薬、抗ヒスタミン薬、ベンゾジアゼピン類、バルピツール酸塩、シクロピロロン類、オレキシン拮抗薬、 α -1拮抗薬、GABA作動薬、5HT-2拮抗薬、例えば5HT-2A拮抗薬及び5HT-2A/2C拮抗薬、ヒスタミン拮抗薬、例えばヒスタミンH3拮抗薬、ヒスタミンH3逆作動薬、イミダゾピリジン、マイナートランキライザー、メラトニン作動薬及び拮抗薬、メラトニン作動薬、他のオレキシン拮抗薬、オレキシン作動薬、プロキネチン作動薬及び拮抗薬、ピラゾロピリミジン類、T型カルシウムチャンネル拮抗薬、トリアゾロピリジン類など、例えば：アジナゾラム、アロバルピタール、アロニミド、アルプラゾラム、アミトリプチリン、アモバルピタール、アモキサピン、アルモダフィニル、APD-125、ベンタゼパム、ベンゾクタミン、プロチゾラム、プロピオン、プスプリオン、ブタバルピタール、ブタルピタール、カプロモレリン、カブリド、カルボクロラル、クロラルベタイン、抱水クロラル、クロルジアゼポキシド、クロミプラミン、クロナゼパム、クロベリドン、クロラゼパート、クロレタート(cloretate)、クロザピン、コナゼパム(conazepam)、シブラゼパム、デシプラミン、デスクラモール、ジアゼパム、ジクロラルフェナゾン、ジバルプロエクス、ジフェンヒドラミン、ドキセピン、EMD-281014、エプリバンセリン、エスタゾラム、エスゾピクロン、エスクロリノール(ethchlorinol)、エトミダート、フェノバム、フルニトラゼパム、フルラゼパム、フルボキサミン、フルオキセチン、ホサゼパム、ガボキサドール、グルテチミド、ハラゼパム、ヒドロキシジン、イブタモレン、イミプラミン、インディプロン、リチウム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、LY-156735、マプロチリン、MDL-100907、メクロカロン、メラトニン、メホバルピタール、メプロバメート、メタカロン、メチプリロン、ミダフルル、ミダゾラム、モダフィニル、ネファゾドン、NGD-2-73、ニソバマート、ニトラゼパム、ノルトリプチリン、オキサゼパム、パラアルデヒド、パロキセチン、ペントバルピタール、ペルラピン、ペルフェナジン、フェネルジン、フェノバルピタール、プラゼパム、プロメタジン、プロポフォル、プロトリプチリン、クアゼパム、ラメルテオン、レクラゼパム、ロレタミド、セコバルピタール、セルトラリン、スプロクロン、TAK-375、テマゼパム、チオリダジン、チアガピン、トラカゾレート、トランシルプロマイン(tranylcypromaine)、トラゾドン、トリアゾラム、トレピパム、トリセタミド、トリクロホス、トリフルオロペラジン、トリメトジン、トリミプラミン、ウルダゼパム、ベンラファキシン、ザレプロン、ゾラゼパム、ゾピクロン、ゾルピデム及びこれらの塩、並びにそれらの組み合わせなどとの組み合わせで投与することができ、或いは本発明の化合物は、光療法又は電気刺激などの物理的方法の使用と併せて投与することができる。

【0148】

本発明の化合物は、単独で、又はNMDA受容体拮抗薬、例えばメマンチンと組み合わせ、若しくはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤(AChEI)、例えばドネペジルと組み合わせ、中等度ないし重度のアルツハイマー型認知症の治療に有用である。

【0149】

本発明の化合物は、単独で、又はガラントミン、リバスティグミン若しくはドネペジルのいずれかと組み合わせ、軽度ないし中等度のアルツハイマー型認知症の治療に有用である。

【0150】

本発明の化合物は、単独で又はリバスティグミンと組み合わせ、パーキンソン病関連の認知症の治療に有用である。

【0151】

本発明の化合物は、単独で又はカルビドパ及びレボドパと組み合わせ、進行したパーキ

10

20

30

40

50

ンソン病患者における運動変動の治療に有用である。

【0152】

患者に対して本発明の組み合わせ療法薬を投与する場合、その組み合わせ又は治療剤を含む医薬組成物若しくは組成物における治療剤は、いかなる順序で投与しても良く、例えば順次、同時、一体、同時期などで投与することができる。そのような併用療法における各種活性剤の量は、異なる量（異なる投与量）又は同じ量（同じ投与量）であり得る。本発明の化合物及び追加の治療剤は、単一の投与単位（例えば、カプセル、錠剤など）中、固定量（投与量）で存在し得る。

【0153】

本発明の化合物の $7nAChR$ ポジティブアロステリック調節剤（PAM）活性は、当業界で公知のアッセイを用いて調べることができる。本明細書に記載の $7nAChR$ PAM類は、実施例に記載の自動パッチクランプ電気生理機能アッセイにおいて活性を有する。そのアッセイは、全細胞群パッチ形態での IonFlux HTを用いて行った。Golden et al. Assay Drug Dev. Technol. (2011) 9:608-619を参照する。天然 7 作動薬アセチルコリンの存在下及び非存在下の両方で、HEK細胞系で安定に発現されるヒト $7nAChR$ の機能を調節する能力について、化合物のアッセイを行った。各種濃度で一連のそのような測定を行うことで、 $7nAChR$ PAM類の有効濃度（EC50）を求めた。Spencer et al. Assay Drug Dev. Technol. (2012) 10:313-324を参照する。

10

20

【0154】

本発明は、式I又はIIの化合物の製造方法も含む。本発明の化合物は、容易に利用可能な原料、試薬及び従来の合成手順を用いて、下記の反応図式及び実施例、又はそれらの改変型に従って容易に製造することができる。これらの反応において、自体が当業者に公知であるがあまり詳細に言及されていない変形形態を用いることも可能である。さらに、本発明の化合物の他の製造方法は、下記の反応図式及び実施例を考慮すれば当業者には容易に明らかになる。別段の断りがない限り、全ての可変要素は上記で定義の通りである。下記の反応図式及び実施例は、本発明及びその実施を説明するためのみに役立つものである。

【0155】

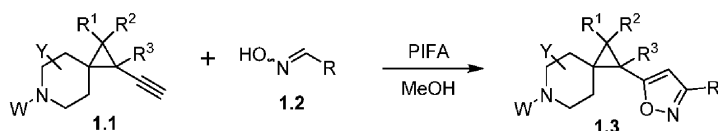
本発明の多くの化合物は図式1に従って製造することができ、ここで、アルキン1.1が、ニトリル酸化物（オキシム1.2のPIFAによる処理によってイン・サイトで形成）との[3+2]付加環化に關与することで、イソオキサゾール1.3が得られる。他のニトリル酸化物前駆体、例えばニトロアルカン類又はクロロオキシム類を用いて、この変換を行うことができる。

30

【0156】

図式1

【化6】



40

【0157】

さらに、本発明のさらなる化合物を図式2に従って製造することができ、ここで、酸2.1を、ジオキササン中、CDIと反応させ、次に高温でジオキササン中、アミドオキシム2.2で処理して、生成物2.3を得る。EDC及びHOAtのような他のカップリング試薬、及びトルエン、ジクロロエタン又はDMSOのような溶媒を、この変換で用いることができる。2.3がエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物である場合、その混合物は、キラルクロマトグラフィーによって分離することができる。或いは、2.1及び2.

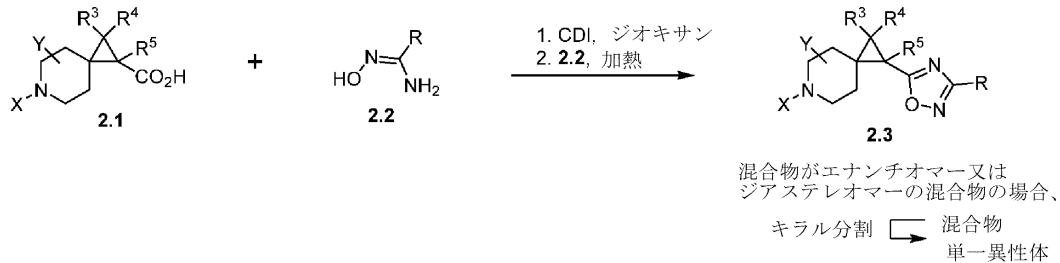
50

2 を単一のエナンチオマー又はジアステレオマーとして用いて、単一のエナンチオマー又はジアステレオマーが豊富な 2 . 3 を得ることができる。オキサジアゾールの他の形成方法も用いることができ、例えば高温でエタノール（又は他の溶媒）中、炭酸カリウム（又は他の塩基）の存在下に、酸 2 . 1 の相当するエステルをアミドオキシム 2 . 2 と反応させ、又は E D C 及び H O A t の存在下に酸 2 . 1 をアミドオキシム 2 . 2 と反応させ、次に反応混合物に T 3 P を加えることで、又は T H F 中、単離された中間体を T B A F で処理することで行う。

【 0 1 5 8 】

図式 2

【 化 7 】



10

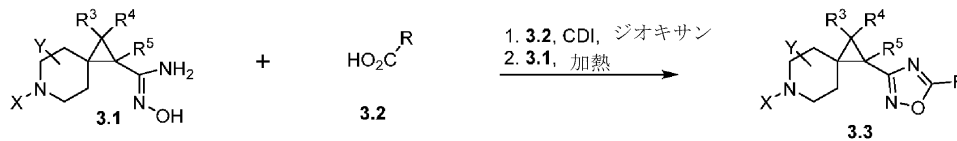
【 0 1 5 9 】

同様に、本発明の一部の化合物は図式 3 に従って製造することができ、ここで、シクロプロパン中間体 3 . 1 は、アミドオキシムを有している。酸 3 . 2 をジオキサン中、C D I と反応させ、次に、アミドオキシム 3 . 1 で処理し、昇温させて高温として、生成物 3 . 3 を得る。

【 0 1 6 0 】

図式 3

【 化 8 】



20

30

【 0 1 6 1 】

さらに、本発明における化合物は、図式 4 に従って製造することができ、ここで、ボロン酸エステル（又はボロン酸若しくはボロン酸誘導体）4 . 1 を、パラジウム触媒条件下にヘテロアリールブロミド（又はクロライド、ヨージド、トリフレート、又はトシレート）4 . 2 と反応させることで、生成物 4 . 3 を得る。各種の異なる触媒（ニッケルのような他の金属など）、配位子、塩基及び溶媒をこの反応で用いることができる。他の 6 員及び 5 員ヘテロアリールハライド（例えば、5 - クロロ - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール）を、4 . 2 に代えて用いることができる。次に、カーバメート 4 . 3 を H C l で処理して、B o c 保護基を除去し、得られたピペリジンをスルファミドと反応させて、生成物 4 . 4 を得る。他のスルファミル化試薬を、この変換で用いることができる（例えば、t e r t - ブチル（クロロスルホニル）カーバメート）。4 . 4 がエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物である場合、その混合物をキララルクロマトグラフィーによって分離することができる。或いは、4 . 1 及び 4 . 2 を、単一のエナンチオマー又はジアステレオマーとして用いて、単一のエナンチオマー又はジアステレオマーが豊富な 4 . 4 を得ることができる。

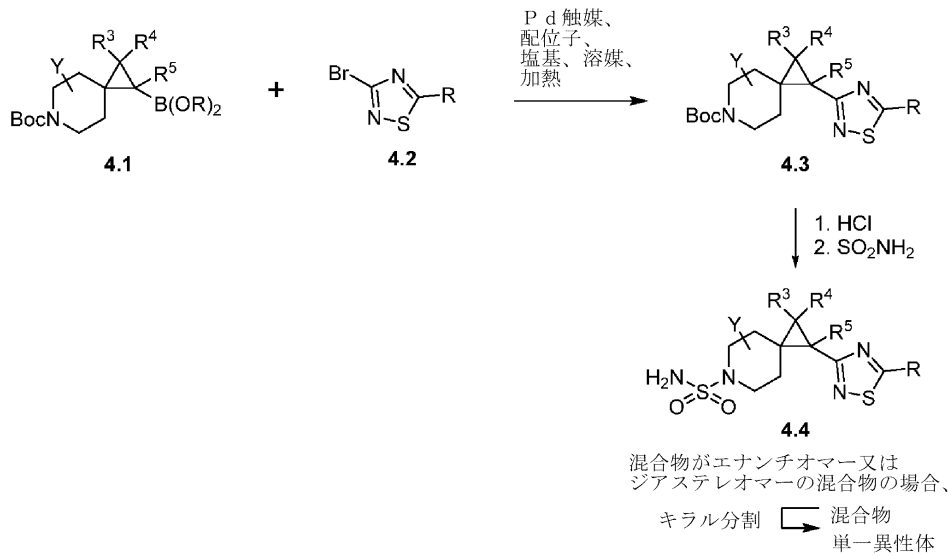
【 0 1 6 2 】

図式 4

40

50

【化 9】



10

【0163】

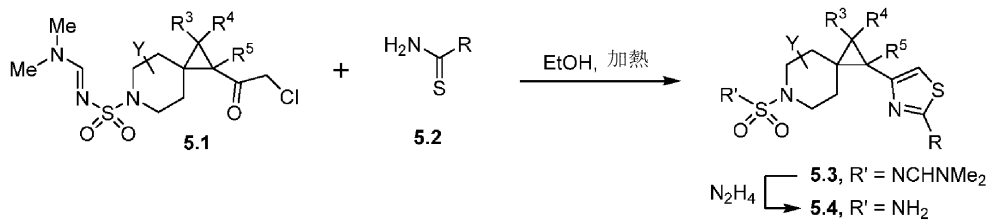
本発明のさらなる化合物を図式 5 に従って製造することができ、ここで、ハロケトン 5 . 1 を、エタノール中、高温でチオアミド 5 . 2 と反応させて、チアゾール 5 . 3 を得る。ソフトルイス酸及び他のハライド及び溶媒を用いて、この変換を同様に行うことができる。さらに、脱水試薬を用いて、5 . 1 及び 5 . 2 のカップリング後に複素環の形成を完了させることができ、アミン塩基を含めることで、その反応の際に形成される酸を封鎖することができる。チオアミドがアミジンに置き換わっている 5 . 2 の変形型を用いて、相当するイミダゾールを得ることができると考えられ、これを、次に、塩基の存在下にアルキルハライドで処理することで N - アルキル化することができると考えられる。次に、そのジメチルホルムアミジン保護基を、ヒドラジンで処理することで除去して、生成物 5 . 4 を得ることができる。

20

【0164】

図式 5

【化 10】



40

【0165】

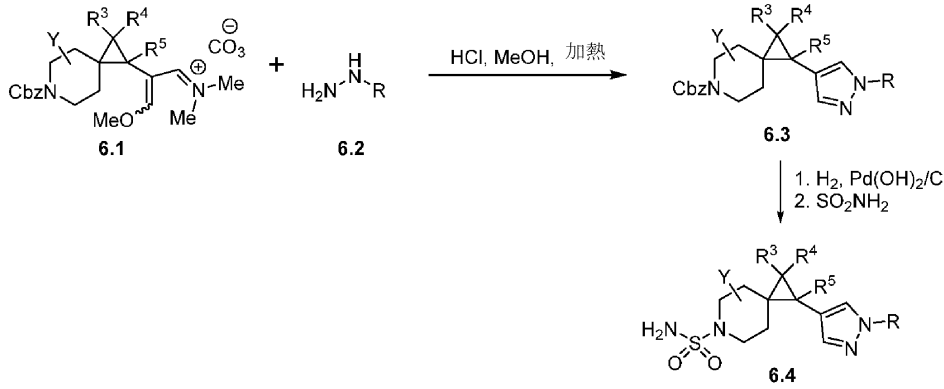
さらに、本発明の化合物を図式 6 に従って製造することができ、ここで、イミニウム塩 6 . 1 を、メタノール中、高温で HCl の存在下にヒドラジン 6 . 2 と反応させて、ピラゾール 6 . 3 を得る。次に、水酸化パラジウム / 炭素の存在下、ピラゾール 6 . 3 を水素で処理して、カルボキシベンジル保護基を除去し、次に得られたピペリジンをスルファミドと反応させて、生成物 6 . 4 を得る。

【0166】

図式 6

50

【化 1 1】



10

【 0 1 6 7】

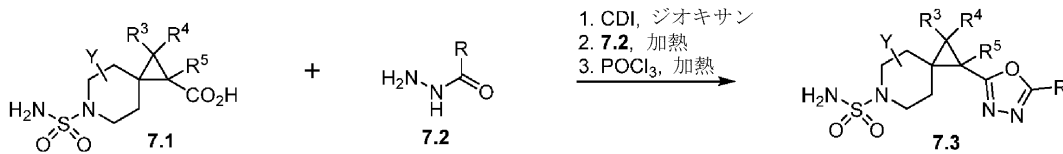
さらに、本発明の化合物を図式 7 に従って製造することができ、ここで、酸 7 . 1 を、1, 4 - ジオキサン中、CDI と反応させ、次に高温でアシルヒドラジド 7 . 2 で処理し、次に得られたアミドを高温でオキシ塩化リン (V) で処理することで脱水することで生成物 7 . 3 を得る。他のカップリング試薬及び条件を用いて、この変換を行うことができる。さらに、他の脱水試薬、例えば Burgess 試薬又はトリフ酸無水物を、この変換に用いることができる。

【 0 1 6 8】

20

図式 7

【化 1 2】



【 0 1 6 9】

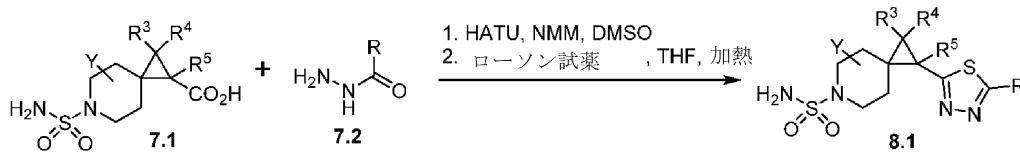
さらに、本発明の化合物を図式 8 に従って製造することができ、ここで、酸 7 . 1 を、HATU 及び NMM の存在下にアシルヒドラジド 7 . 2 と反応させる。他のカップリング試薬及び条件を用いて、この変換を行うことができる。次に、得られたアミドをローソン試薬で処理し、昇温させて高温として、チアジアゾール生成物 8 . 1 を得る。他の硫化試薬、例えば P 4 S 1 0 及びヘキサメチルジシロキサン若しくはヘキサメチルジシラジアン、及び溶媒、例えば 1, 4 - ジオキサンを、この変換に用いることができる。さらに、脱水試薬、例えば PTSA を用いて、硫化後に複素環の形成を完了することができる。

30

【 0 1 7 0】

図式 8

【化 1 3】



40

【 0 1 7 1】

さらに、本発明の化合物を図式 9 に従って製造することができ、ここで、アミド 9 . 1 を、高温でトリフルオロメタンスルホン酸銀の存在下にハロケトン 9 . 2 と反応させて、オキサゾール 9 . 3 を得る。他のソフトルイス酸、例えば三フッ化ホウ素・ジエチルエーテラート、及びハライド、例えば塩化物若しくはヨウ化物を用いてこの変換を行うことができる。さらに、脱水試薬を用いて、9 . 1 及び 9 . 2 のカップリング後にオキサゾールの

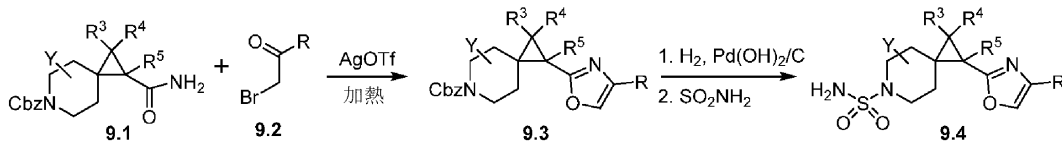
50

形成を完了させることができる。次に、図式 6 のように、二段階手順を用いて、スルファミド 9.4 を得ることができる。

【 0 1 7 2 】

図式 9

【 化 1 4 】



10

【 0 1 7 3 】

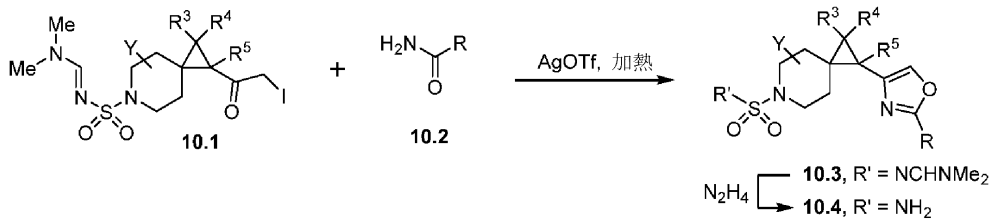
本発明のさらなる位置異性体オキサゾール化合物を同様に図式 10 に従って製造することができ、ここで、ハロケトン 10.1 を、高温でトリフルオロメタンスルホン酸銀の存在下にアミド 10.2 と反応させて、オキサゾール 10.3 を得る。ソフトルイス酸及び他のハライド及び溶媒を用いて、この変換を同様に行うことができる。さらに、脱水試薬を用いて、10.1 及び 10.2 のカップリング後に複素環の形成を完了することができ、アミン塩基を含ませて、反応時に形成された酸を封鎖することができる。次に、ヒドラジンで処理することで、ジメチルホルムアミジン保護基を除去して、生成物 10.4 を得ることができる。

20

【 0 1 7 4 】

図式 10

【 化 1 5 】



30

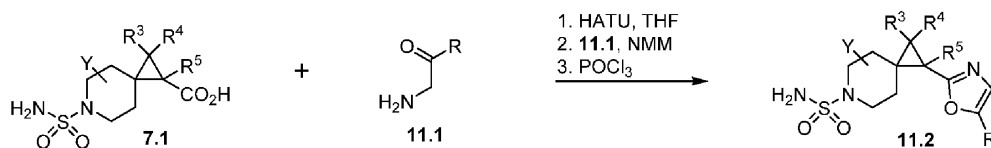
【 0 1 7 5 】

本発明のさらなる化合物を図式 11 に従って製造することができ、ここで、酸 7.1 をテトラヒドロフラン中で HATU と反応させ、次にアミノケトン 11.1 で処理して、その後、オキシ塩化リン (V) で処理することで、得られたアミドを脱水環化して、生成物 11.2 を得る。他のカップリング及び脱水試薬及び条件を用いて、この変換を行うことができる。

【 0 1 7 6 】

図式 11

【 化 1 6 】



40

【 0 1 7 7 】

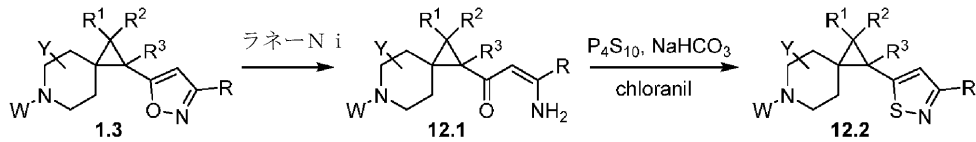
さらに、本発明の化合物を図式 12 に従って製造することができ、ここで、イソオキサゾール 1.3 をラネーニッケルで処理して、ビニル性アミド 12.1 を得る。次に、ビニル性アミド 12.1 を、コラニル (choranil) 及び重炭酸ナトリウムの存在下に P4S10 と反応させて、イソチアゾール 12.1 を得ることができる。他の硫化試薬、例えばローソン試薬をこの変換で用いることができる。

50

【0178】

図式12

【化17】



【0179】

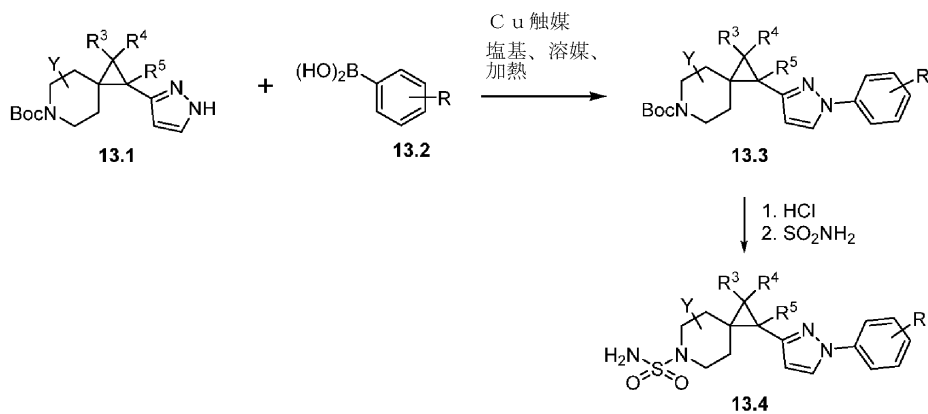
さらに、本発明の化合物を図式13に従って製造することができ、ここで、ピラゾール13.1を、銅触媒条件下、酸素の存在下に、アリールボロン酸13.2と反応させて、生成物13.3を得る。或いは、パラジウム又は銅触媒を用い、塩基及び好適な配位子の存在下に、不活性雰囲気下で、13.2に代えてアリール又はヘテロアリールハライドを用いて、13.3に類似の生成物を形成することができる。次に、カーバメート13.3をHClで処理してBoc保護基を除去し、得られたピペリジンをスルファミドと反応させて、生成物13.4を得る。他のスルファミル化試薬をこの変換で用いることができる(例えば、tert-ブチル(クロロスルホニル)カーバメート、次にHClでBoc基の除去)。

10

【0180】

図式13

【化18】



20

30

【0181】

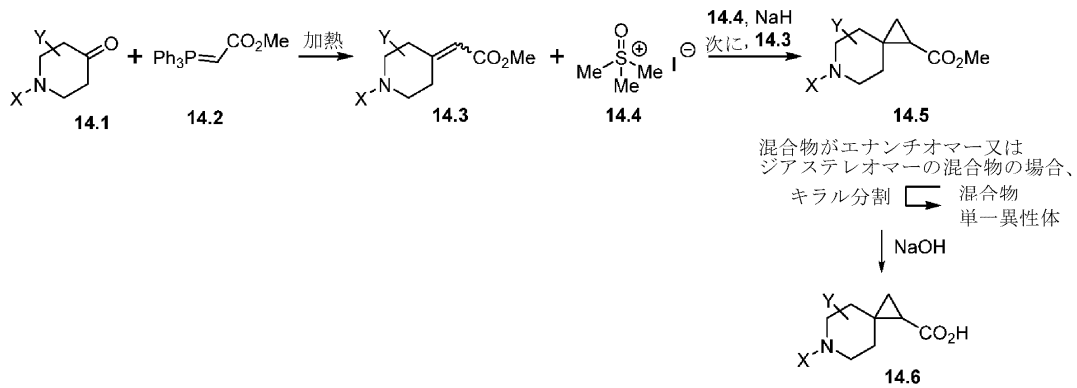
本発明の14.6のような中間体を図式14に従って製造することができ、それは高温でのホスホラン14.2との反応によるケトン14.1のウィティッヒオレフィン化で開始して、生成物14.3を得る。次に、不飽和エステル14.3を、前駆体14.4の水素化ナトリウムによる処理によって形成されたイリドと反応させて、シクロプロパン14.5を得る。他の塩基、例えばカリウムtert-ブトキsidを、この変換に用いることができる。或いは、メチレントリフェニルホスホランによる処理で、14.1を、相当する末端オレフィンに変換し、次にロジウム、銅又はパラジウム触媒の存在下にジアゾ酢酸エチルと反応させて、化合物14.5のエチルエステル類縁体を形成することができる。トリ置換及びテトラ置換オレフィンを、この後者の変換で用いて、より高度の置換を有するシクロプロパンを得ることができる。キラル配位子を、これらのカルベン挿入反応で用いることで(例えば、(R,R)-()-2,2-イソプロピリデンビス(4-tert-ブチル-2-オキサゾリン)、トリフ酸銅(I)の存在下に使用)、エナンチオマー豊富若しくはジアステレオマー豊富の生成物を得ることができる。次に、シクロプロパン14.5を、水酸化ナトリウムによる処理によってケン化して、酸14.6を得る。

40

【0182】

50

図式 1 4
【化 1 9】



10

【0183】

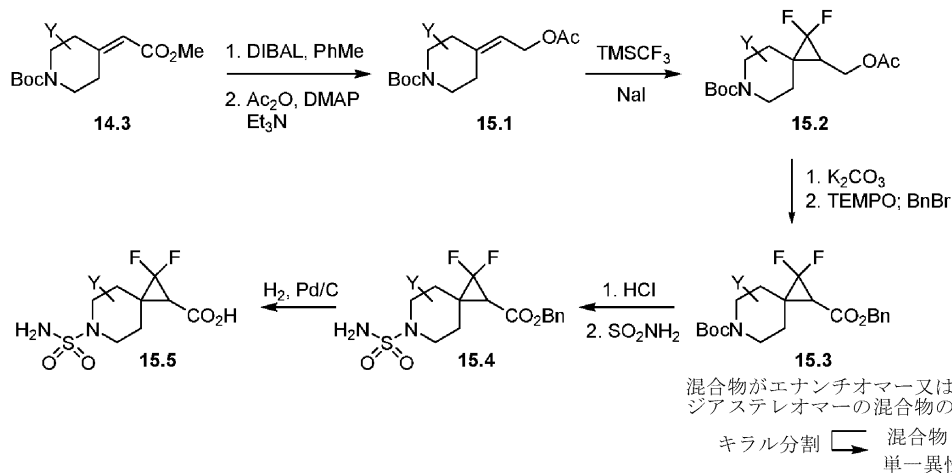
本発明の 15.5 のような中間体は、図式 15 に従って製造することができ、それは D I B A L の処理による α - 不飽和エステル 14.3 の還元で開始し、次に D M A P 及びトリエチルアミンの存在下に無水酢酸と反応させることで、得られたアリルアルコールを相当するアセテート 15.1 に変換する。他の還元試薬、アセチル化試薬、及び塩基を、この変換で用いることができる。次に、ヨウ化ナトリウムの存在下に (トリメチルシリル)トリフルオロメタンで処理することで、酢酸アリル 15.1 をジフルオロシクロプロパン化するすることで、ジフルオロシクロプロパン 15.2 を得ることができる。他のジフルオロカルベン源 (例えば、(プロモジフルオロメチル)トリメチルシラン又はクロロジフルオロ酢酸ナトリウム) 及び開始剤 (例えば、テトラアルキルアンモニウム塩) を、この変換で用いることができる。15.2 のアセテート基の除去を、炭酸カリウムで処理することで行い、得られたアルコールを、T E M P O との反応によって酸化して相当する酸とすることができる。次に、この酸を、ベンジルブロミドで処理することで、ベンジルエステル 15.3 に変換することができる。次に、エステル 15.3 を H C l で処理して、B o c 基を除去し、得られたピペリジンをスルファミドと反応させて生成物 15.4 を得ることができる。水素の存在下にパラジウム / 炭素で処理することでベンジルエステルの除去を行って、酸 15.5 を得ることができる。

20

30

【0184】

図式 1 5
【化 2 0】



40

【0185】

本発明の 3.1 のような中間体は、図式 16 に従って製造することができる。この手順は

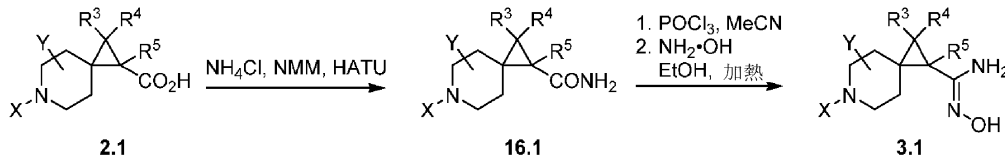
50

酸 2 . 1 で開始し、それを H A T U 及び N M M (他のカップリング試薬及び塩基を、この反応にも用いることができる。)の存在下に塩化アンモニウムとカップリングさせることでアミド 1 6 . 1 に変換する。次に、アミド 1 6 . 1 を、P O C l 3 (他の脱水試薬を用いることもできる。)で脱水し、次に得られたニトリルをヒドロキシルアミンで処理することで、アミドオキシム 3 . 1 を得る。

【 0 1 8 6 】

図式 1 6

【化 2 1】



10

【 0 1 8 7 】

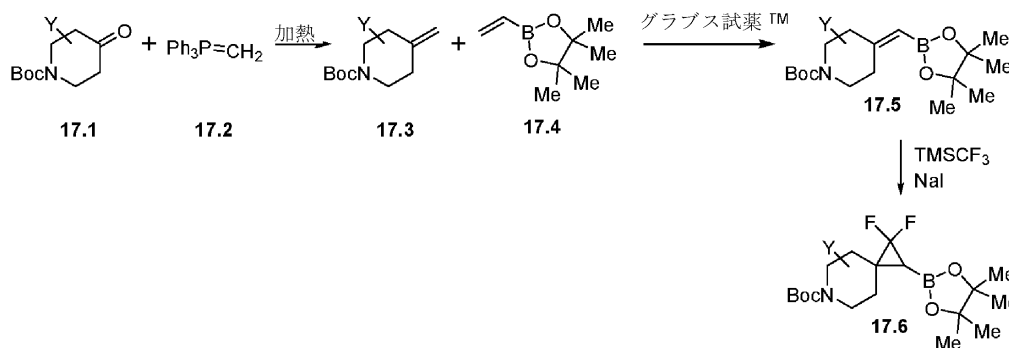
本発明の 1 7 . 6 のような中間体を図式 1 7 に従って製造することができ、それは、高温で、ケトン 1 7 . 1 のウィティッヒオレフィン化によるホスホラン 1 7 . 2 との反応による末端オレフィン 1 7 . 3 の取得から開始する。次に、アルケン 1 7 . 3 を、第 2 世代グラブス触媒 (商標名) の存在下にボロン酸ビニル 1 7 . 4 と反応させることで、ボロン酸ビニル 1 7 . 5 を得る。他の交差複分解触媒 (例えば、チャン触媒又はホベイダ - グラブス触媒) を、この変換で用いることができる。次に、ボロン酸ビニル 1 7 . 5 を、ヨウ化ナトリウムの存在下に (トリメチルシリル) トリフルオロメタンで処理することでジフルオロシクロプロパン化することにより、ジフルオロシクロプロパン 1 7 . 6 を得ることができる。他のジフルオロカルベン源 (例えば、(ブロモジフルオロメチル) トリメチルシラン又はクロロジフルオロ酢酸ナトリウム) 及び開始剤 (例えば、テトラアルキルアンモニウム塩) を、この変換で用いることができる。

20

【 0 1 8 8 】

図式 1 7

【化 2 2】



30

40

【 0 1 8 9 】

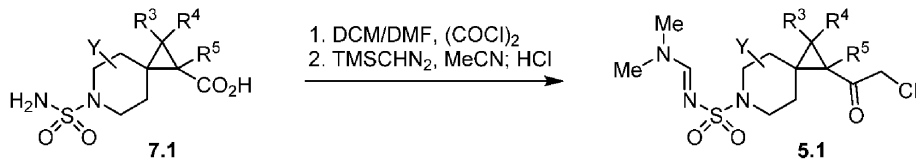
本発明の 5 . 1 のような中間体を図式 1 8 に従って製造することができ、ここで、酸 7 . 1 のジクロロメタン及び N , N - ジメチルホルムアミド中溶液をオキサリルクロライドで処理して、相当するアシルクロライドを形成する。次に、このアシルクロライドを (トリメチルシリル) ジアゾメタンと反応させ、次に H C l と反応させて、クロロケトン 5 . 1 を得る。このクロロケトンに、アセトン中、ヨウ化ナトリウムで処理することで相当するヨージドに変換することができる。

【 0 1 9 0 】

50

図式 1 8

【化 2 3】



【 0 1 9 1】

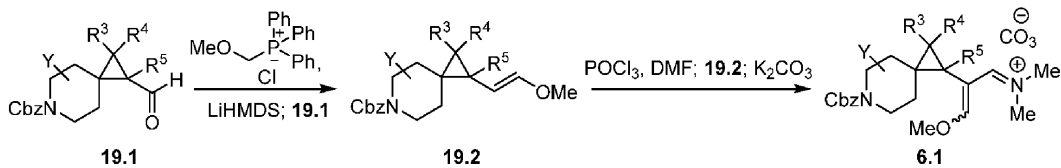
本発明の 6 . 1 のような中間体を、図式 1 9 に従って製造することができる。その手順は、(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロライドを LiHMDS で処理して開始し、次に、得られたイリドをアルデヒド 19 . 1 と反応させて、エノールエーテル 19 . 2 を得る。次に、エノールエーテル 19 . 2 を、予め形成しておいたビルスマイヤー - ハーク試薬 (DMF を POCl_3 で処理することで形成) に加えて、イミニウム塩 6 . 1 を得ることができる。

10

【 0 1 9 2】

図式 1 9

【化 2 4】



20

【 0 1 9 3】

本発明における 20 . 4 のような中間体を、図式 20 に従って製造することができ、それは、 α, β -不飽和エステル 14 . 3 の DIBAL の処理による還元で開始し、次に、得られたアリルアルコールを、イミダゾールの存在下に TBSCl と反応させることで、相当するシリルエーテル 20 . 1 に変換することができる。他の還元試薬、シリル化試薬及び塩基を、この変換で用いることができる。次に、アリルシリルエーテル 20 . 1 を、 TBAI 及び水酸化ナトリウムの存在下にジブロモ (フルオロ) メタンで処理することで、プロモフルオロシクロプロパン化して、プロモフルオロシクロプロパン 20 . 2 を得ることができる。次に、プロモフルオロシクロプロパン 20 . 2 を、塩化アンモニウムの存在下に Zn で処理することで還元し、次に TBAF との反応によってシリルエーテル脱保護を行うことで、フルオロシクロプロパンアルコール 20 . 3 を得ることができる。アルコール 20 . 3 の 2 段階酸化を、最初に DMP で処理し、次に、得られたアルデヒドを亜塩素酸ナトリウムと反応させることで行って、酸 20 . 4 を得ることができる。

30

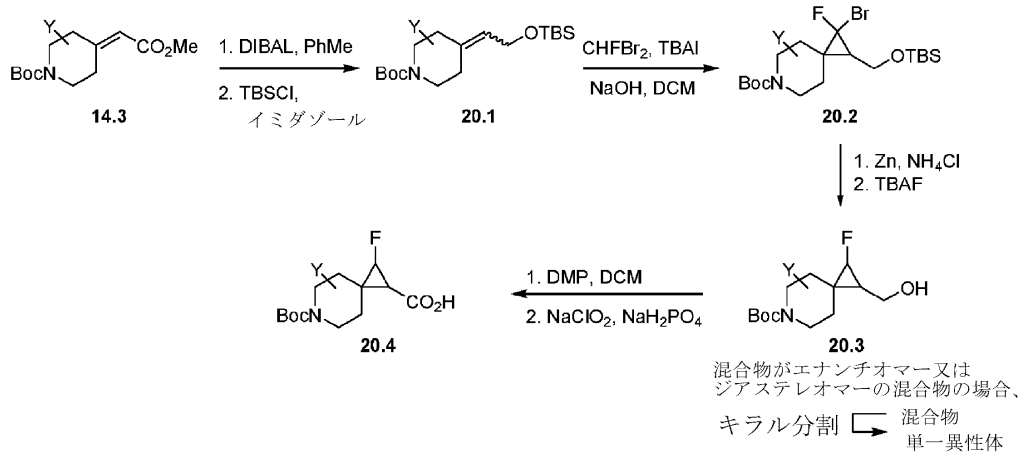
【 0 1 9 4】

図式 2 0

40

50

【化 2 5】



10

【 0 1 9 5】

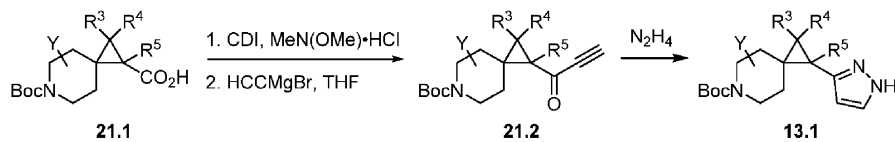
本発明の 13 . 1 のような中間体は、図式 2 1 に従って製造することができる。その手順は、酸 2 1 . 1 の C D I による処理で開始し、得られたアシルイミダゾールを N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させて、相当するワインレブアミドを得る。次に、そのワインレブアミドを、エチルマグネシウムブロミドで処理して、アルキニルケトン 2 1 . 2 を得ることができる。次に、アルキニルケトン 2 1 . 2 をヒドラジンで処理して、ピラゾール 1 3 . 1 を得ることができる。

20

【 0 1 9 6】

図式 2 1

【化 2 6】



30

【 0 1 9 7】

本発明における 2 2 . 4 のような中間体は、図式 2 2 に従って製造することができ、それはトリフェニルホスホニウムブロミド 2 2 . 1 の n - ブチルリチウムによる処理で開始し、得られたイリドをピペリジノン 1 4 . 1 と反応させることで、アルケン 2 2 . 2 を得る。次に、アルケン 2 2 . 2 を、酢酸ロジウムの存在下にジアゾ酢酸エチルと反応させて、シクロプロパン 2 2 . 3 を得ることができる。他の金属、例えば銅又はパラジウムを、この変換で用いることができる。これらのカルベン挿入反応においてでキラル配位子（例えば、(R , R) - (-) - 2 , 2 - イソプロピリデンピス (4 - tert - ブチル - 2 - オキサゾリン)、トリフ酸銅 (I) の存在下に使用) を用いることで、エナンチオマー豊富又はジアステレオマー豊富な生成物を得ることができる。次に、シクロプロパン 2 2 . 3 を、水酸化ナトリウムによる処理によってケン化して、酸 2 2 . 4 を得る。

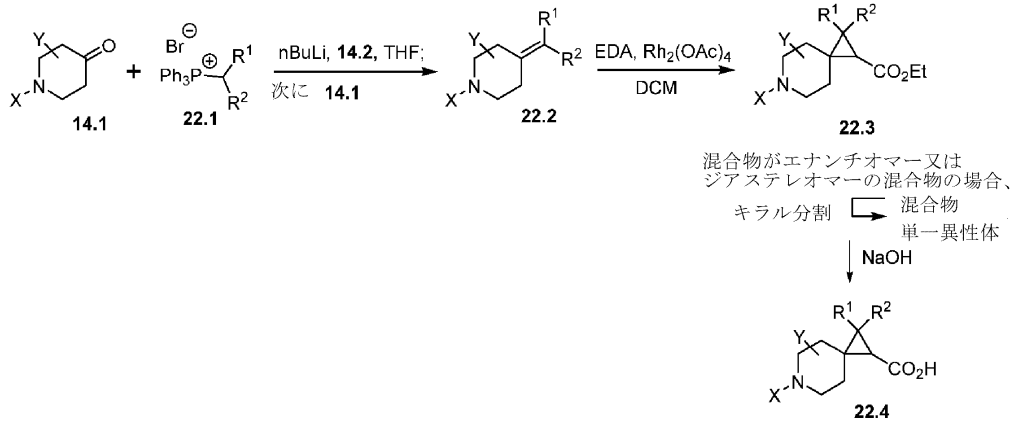
40

【 0 1 9 8】

図式 2 2

50

【化 2 7】



10

【0199】

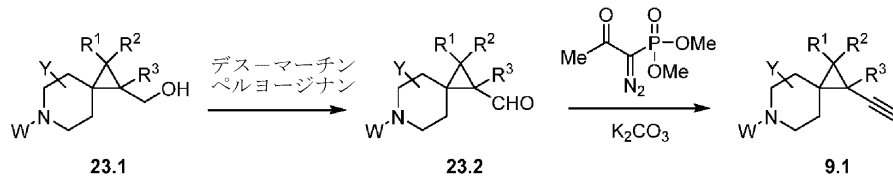
アルキン 1 . 1 のような中間体を、図式 2 3 に従って製造することができる。アルコール 2 3 . 1 を、デス - マーチンペルヨージナンで処理することで酸化して、アルデヒド 2 3 . 2 を得ることができる。他の酸化試薬（例えば、コリンズ試薬、PCC、又はPDC）を、これらの変換で用いることができる。次に、アルデヒド 2 3 . 2 を、炭酸カリウムの存在下にジメチル（1 - ジアゾ - 2 - オキソプロピル）ホスホネートと反応させて、アルキン 9 . 1 を得ることができる。この変換では、他の塩基を用いることができる。

20

【0200】

図式 2 3

【化 2 8】



30

【0201】

前記の反応図式の化合物及び中間体を、同様の中間体が関与する他の図式における合成中間体として用いて、別の本発明の化合物を製造することができることは明らかである。

【0202】

場合により、前記反応図式を行う順序を変えることで、反応を促進したり望ましくない反応生成物を回避することができる。さらに、有機合成の当業者であれば習熟している各種保護基戦略を用いて、その反応を促進したり望ましくない反応生成物を回避することができる。

【0203】

場合により、例えば置換基を操作することで、最終生成物をさらに修飾することができる。これらの操作には、当業者に一般に知られている還元、酸化、アルキル化、アシル化及び加水分解反応などがあり得るが、これらに限定されるものではない。

40

【0204】

以下の実施例は、本発明についての理解をより深めることを目的として提供されるものである。これらの実施例は、説明のみを目的とするものであって、いかなる形でも本発明を制限するものと解釈すべきではない。ラセミ混合物が得られる場合、そのエナンチオマーは、最終生成物の単離後、又は好適な中間体の時点でSFC逆相若しくは順相キラル分割条件を用いて分離し、その後単一の異性体を個別に処理することができる。これらの重要な中間体及び実施例の合成で代替の方法を用いることも可能であることは明らかである。可能且つ適切である場合、不斉法（例えば、キラル触媒作用、補助剤）を用いることが

50

できる。試薬、溶媒、温度及び他の反応条件の正確な選択は、所期の生成物の性質によって決まる。

【 0 2 0 5 】

本説明を通じて、下記の略称を用いている。

【表 1】

Ac	アセチル	
AIBN	2,2'-アゾビスイソブチロニトリル	10
Aq	水系	
Ar	アリール	
B ₂ (Pin) ₂	ビス(ピナコラト)ジボロン	20
BINAP	2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン	
Bn	ベンジル	
Boc	tert-ブトキシカルボニル	
BOP	(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート	30
Br	広い	
BSA	ウシ血清アルブミン	
Bu	ブチル	40

Ca	約(ほぼ)	
CAN	硝酸アンモニウムセリウム(IV)	
Cbz	カルボキシベンジル	10
CDI	1,1'-カルボニルジイミダゾール	
D	二重線	
DABCO	ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン	
DAST	(ジエチルアミノ)硫黄・三フッ化物	20
Dbp	ジベンジリデンアセトン	
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	
DCE	1,2-ジクロロエタン	
DCM	1,3-ジクロロエタン	30
Dd	二重線の二重線	
DIBAL	水素化ジイソブチルアルミニウム	

40

50

DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMA	N,N-ジメチルアセトアミド	
DMAP	4-(ジメチルアミノ)ピリジン	
DMEM	ダルベッコ改変イーグル培地(高グルコース)	10
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMF-DMA	N,N-ジメチルホルムアミド・ジメチルアセタール	
DMP	デスマーチンペルオージナン	
DMPU	N,N'-ジメチルプロピレン尿素	20
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DPBF	1,3-ジフェニルイソベンゾフラン	
Dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	30
EDC	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
Eq	当量	40

ESI	エレクトロスプレーイオン化
Et	エチル
FBS	ウシ胎仔血清
H	時間
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウ ロニウム・ヘキサフルオロホスフェート
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)
HMDS	ヘキサメチルジシラザン
HMTA	ヘキサメチレンテトラミン
HOAt	1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hz	ヘルツ
Imid	イミダゾール

10

20

30

40

50

i-Pr	イソプロピル
J	カップリング定数
LAH	水素化リチウムアルミニウム
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
m/z	質量/電荷比
M	多重線
mCPBA	3-クロロ過安息香酸
Me	メチル
Min	分
MP	マクロ多孔質ポリスチレン
Ms	メタンスルホニル
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル

10

20

30

40

50

MW	分子量
NBS	N-ブロモコハク酸イミド
NHS	N-ヒドロキシコハク酸イミド
n-BuLi	n-ブチルリチウム
n-HexLi	n-ヘキシルリチウム
NMM	N-メチルモルホリン
NMP	1-メチル-2-ピロリジノン
NMR	核磁気共鳴
Oac	アセテート
P	五重線
PBPB	臭化ピリジニウム過臭化物
PBS	リン酸緩衝生理食塩水
PCC	クロロクロム酸ピリジニウム

10

20

30

40

50

PDC	ニクロム酸ピリジニウム
Pd/C	パラジウム/炭素
Ph	フェニル
PIFA	[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン
PMBCl	4-メトキシベンジルクロライド
Psi	ポンド/インチ ²
p-Ts	パラ-トルエンスルホニル
PTSA	パラ-トルエンスルホン酸
Py	ピリジル
Q	四重線
Rt	室温
S	一重線
SEM	2-トリメチルシリルエトキシメチル

10

20

30

40

50

SEMCI	2-トリメチルシリルエトキシメチルクロライド
SFC	超臨界液体クロマトグラフィー
SM	原料
T	三重線
T3P	2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン -2,4,6-トリオキシド
TBAF	フッ化テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウム
TBAI	ヨウ化テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウム
TBS	<i>tert</i> -ブチルジメチルシリル
TBSCl	<i>tert</i> -ブチルジメチルシリルクロライド
TBDPS	<i>tert</i> -ブチルジフェニルシリル
TBDPSCI	<i>tert</i> -ブチルジフェニルシリルクロライド
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -ブチル
TCCA	トリクロロイソシアヌル酸
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸

10

20

30

40

50

Tf	トリフルオロメタンスルホニル
TCFH	テトラメチルクロロホルムアミジニウム・ヘキサフルオロホスフェート
THF	テトラヒドロフラン
TMG	テトラメチルグアニジン
TMSD	トリメチルシリルジアゾメタン
Trisyl	2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニル
V/V	体積比
X-Phos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル

10

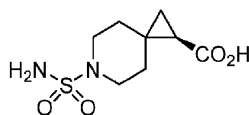
20

30

【 0 2 0 6 】

中間体 1

【 化 2 9 】



【 0 2 0 7 】

(1R)-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボン酸
 段階A：エチル(1R)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキシレート
 6-ベンジル1-エチル(1R)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1,6-ジカルボキシレート (4.4 g, 1.41 mmol) (Brown et al. J. Med. Chem. (2014) 57: 733-758) のメタノール (400 mL) 中溶液に、水酸化パラジウム (20 重量%、活性炭担持、4.94 g, 7.03 mmol) を加えた。反応容器を排気し、水素 (約 1 気圧) を充填し戻し、反応混合物を環境温度で 18 時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) 層で濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS : m/z = 184.3 [M+H]。

40

50

【0208】

段階B：エチル(1R)-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキシレート

エチル(1R)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキシレート(25.6g、140mmol)の1,4-ジオキサン(400mL)中溶液に、スルファミド(40.7g、423mmol)を加え、反応混合物を昇温させて95とし、18時間攪拌した。スルファミド(9.00g、93.7mmol)を加え、反応混合物を昇温させて100とし、6時間攪拌した。反応混合物を放冷して環境温度とし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液中に投入し、酢酸エチルで抽出した(2回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し(硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。粗残留物を、メタノール：ジクロロメタン-0：100から5：95の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS：m/z = 263.1 [M+H]。

10

【0209】

段階C：(1R)-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボン酸

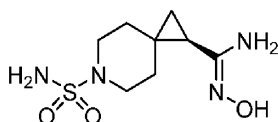
エチル(1R)-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキシレート(50.0g、191mmol)のテトラヒドロフラン(270mL)及びメタノール(135mL)中溶液に、水酸化ナトリウム水溶液(2M、286mL、572mmol)を加え、反応混合物を環境温度で2日間攪拌した。反応混合物を氷水(200mL)で希釈し、得られた混合物を塩酸水溶液(12M)でゆっくりpH=5に調節し、酢酸エチルで抽出した(3回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し(硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS：m/z = 235.1 [M+H]。

20

【0210】

中間体2

【化30】



30

【0211】

(1R)-N-ヒドロキシ-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキシイミドアミド段階A：(1R)-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキサミド

(1R)-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボン酸(中間体1)(1.20g、2.93mmol)のジクロロメタン(14mL)中溶液に、HATU(1.15g、3.02mmol)、塩化アンモニウム(0.392g、7.32mmol)、及びN-メチルモルホリン(1.13mL、10.3mmol)を加え、反応混合物を環境温度で18時間攪拌した。反応混合物を濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS：m/z = 234.0 [M+H]。

40

【0212】

段階B：(1R)-1-シアノ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド

(1R)-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキサミド(1.84g、7.89mmol)のアセトニトリル(39mL)中溶液に、オキシ塩化リン(1.47mL、15.8mmol)を加え、反応混合物を昇温させて80とし、2時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、水を加え、得られた混合物を酢酸エ

50

チルで抽出した(2回)。合わせた有機抽出液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS: $m/z = 216.1 [M + H]$ 。

【0213】

段階C: (1R)-N-ヒドロキシ-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキシイミドアミド

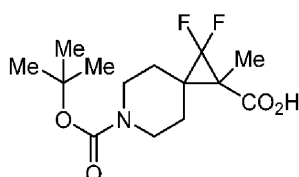
(1R)-1-シアノ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド(1.30 g、6.04 mmol)のメタノール(14 mL)中溶液に、ヒドロキシルアミン水溶液(50重量%、3.50 mL、57.1 mmol)を加え、反応混合物を昇温させて60とし、1時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、飽和塩化ナトリウム水溶液で希釈し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した(3回)。合わせた有機抽出液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS: $m/z = 249.1 [M + H]$ 。

10

【0214】

中間体3

【化31】



20

【0215】

6-(tert-ブトキシカルボニル)-2,2-ジフルオロ-1-メチル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボン酸

段階A: 6-tert-ブチル1-メチル2,2-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1,6-ジカルボキシレート

6-(tert-ブトキシカルボニル)-2,2-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボン酸(中間体10に記載)(1.0 g、3.43 mmol)のメタノール(4 mL)及びジクロロメタン(20 mL)中溶液に、(トリメチルシリル)ジアゾメタンのヘキサン(2 M、9.44 mL、18.9 mmol)中溶液を加え、反応混合物を15分間攪拌した。メタノール(15 mL)を加え、反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル:酢酸エチル-95:5で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS: $m/z = 250.0 [M - tBu + H]$ 。

30

【0216】

段階B: 6-tert-ブチル1-メチル2,2-ジフルオロ-1-メチル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1,6-ジカルボキシレート

6-tert-ブチル1-メチル2,2-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1,6-ジカルボキシレート(200 mg、0.66 mmol)及びヨードメタン(0.85 mL、13.6 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)中溶液に、-78でリチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン及びヘキサン中溶液(2 M 0.98 mL、1.97 mmol)を加え、混合物を-78で15分間攪拌し、環境温度に昇温し、30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(3 mL)及び水(5 mL)を加え、水溶液を酢酸エチルで抽出した(5 mLで3回)。合わせた有機抽出液を脱水し(硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル:酢酸エチル-95:5で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

40

【0217】

MS: $m/z = 264.0 [M - tBu + H]$ 。

【0218】

50

段階C：6 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 , 2 - ジフルオロ - 1 - メチル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボン酸

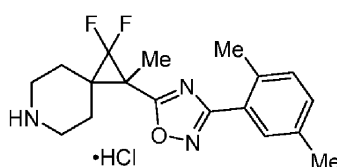
6 - tert - ブチル 1 - メチル 2 , 2 - ジフルオロ - 1 - メチル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 , 6 - ジカルボキシレート (130 mg、0.41 mmol) のメタノール (3 mL)、テトラヒドロフラン (3 mL) 及び水 (1.5 mL) 中溶液に、水酸化ナトリウム (163 mg、4.07 mmol) を加え、反応混合物を 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、水 (5 mL) を加え、得られた混合物を酢酸エチル (5 mL) で抽出した。水相を、塩化水素水溶液 (2 M) で pH = 3 に調節し、酢酸エチルで抽出した (10 mL で 3 回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄し、脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を次の段階で用いるのに十分な純度で得た。

10

【 0 2 1 9 】

中間体 4

【 化 3 2 】



20

【 0 2 2 0 】

1 - [3 - (2 , 5 - ジメチルフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロ - 1 - メチル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン塩酸塩

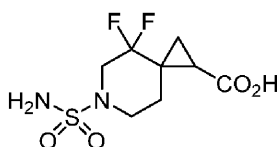
tert - ブチル 2 - { 3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレートに代えて 6 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 , 2 - ジフルオロ - 1 - メチル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボン酸 (中間体 3) を用い、2 - (ジフルオロメトキシ) - N - ヒドロキシピリジン - 4 - カルボキシイミドアミドに代えて N - ヒドロキシ - 2 , 5 - ジメチルベンゾイミドアミドを用いた以外、中間体 17 に記載の手順に本質的に従って、標題化合物を得た。MS : m / z = 334.0 [M + H]。

30

【 0 2 2 1 】

中間体 5

【 化 3 3 】



【 0 2 2 2 】

4 , 4 - ジフルオロ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボン酸

40

段階A：tert - ブチル 4 - [2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチリデン] - 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.0 g、4.3 mmol) のトルエン (20 mL) 中溶液に、ベンジル 2 - (トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (2.62 g、6.38 mmol) を加え、反応混合物を昇温させて 110 とし、4 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (硫酸マグネシウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル - 10

50

0 : 0 から 75 : 25 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : $m/z = 312.1$ [M - tBu + H]。

【0223】

段階B : 1 - ベンジル 6 - tert - ブチル 4 , 4 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 , 6 - ジカルボキシレート

水素化ナトリウム (鉱油中 60 % 分散品、0.196 g、4.90 mmol) 及びジメチルスルホキシド (15 mL) の混合物に、10 でヨウ化トリメチルスルホキシニウムのジメチルスルホキシド中溶液 (5.2 M、10 mL) を加え、反応混合物を 10 で 2 時間攪拌した。tert - ブチル 4 - [2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチリデン] - 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートのジメチルスルホキシド中溶液 (6.6 M、5 mL) を加え、反応混合物を環境温度に昇温し、18 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (2 回) 。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (硫酸マグネシウム) 、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル - 100 : 0 から 80 : 20 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : $m/z = 326.2$ [M - tBu + H]。

10

【0224】

段階C : ベンジル 4 , 4 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキシレート塩酸塩

1 - ベンジル 6 - tert - ブチル 4 , 4 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 , 6 - ジカルボキシレート (312 mg、0.818 mmol) の酢酸エチル (2 mL) 中溶液に、HCl の 1 , 4 - ジオキサン中溶液 (4 M、1.0 mL、4.0 mmol) を加え、反応混合物を環境温度で 18 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、標題化合物を次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS : $m/z = 282.2$ [M + H]。

20

【0225】

段階D : ベンジル 4 , 4 - ジフルオロ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキシレート

ベンジル 4 , 4 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキシレート塩酸塩 (255 mg、0.802 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (4 mL) 中溶液に、スルファミド (231 mg、2.41 mmol) 及びトリエチルアミン (0.168 mL、1.20 mmol) を加え、反応混合物を昇温させて 90 とし、18 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル : エタノール - 95 : 4 : 1 から 50 : 38 : 12 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : $m/z = 361.2$ [M + H]。

30

【0226】

段階E : 4 , 4 - ジフルオロ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボン酸

ベンジル 4 , 4 - ジフルオロ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキシレート (250 mg、0.694 mmol) の入った容器に、不活性雰囲気下に、パラジウム / 活性炭 (10 重量%、74 mg、0.069 mmol) 及びメタノール (3.5 mL) をその順で加えた。反応混合物を水素雰囲気下 (約 1 気圧) に置き、環境温度で 3 時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) 層で濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を減圧下に濃縮した。MS : $m/z = 271.1$ [M + H]。

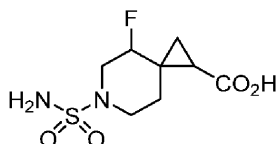
40

【0227】

中間体 6

50

【化34】



【0228】

6-(tert-ブチル3-フルオロ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボン酸

段階A: tert-ブチル3-フルオロ-4-(2-メトキシ-2-オキソエチリデン)ピペリジン-1-カルボキシレート

密封可能容器中、tert-ブチル3-フルオロ-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(10.0g、46.0mmol)のトルエン(115mL)中溶液に、メチル2-(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(26.2g、78mmol)を加え、容器を密封した。反応混合物を昇温させて140とし、5時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、ヘキサンを残留物に加えた。得られた混合物を濾過し、ヘキサンで洗浄し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン：酢酸エチル-100：0から75：25の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS：m/z = 218.1 [M-tBu+H]。

【0229】

段階B: 6-tert-ブチル1-メチル4-フルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1,6-ジカルボキシレート

水素化ナトリウム(鉱油中60%分散品、2.51g、62.7mmol)及びジメチルスルホキシド(200mL)の入った容器に、0でヨウ化トリメチルスルホキシニウム(14.26g、64.8mmol)を1.5時間かけて少量ずつ加えた。反応混合物を環境温度に昇温し、3時間攪拌した。tert-ブチル3-フルオロ-4-(2-メトキシ-2-オキソエチリデン)ピペリジン-1-カルボキシレート(6.03g、22.1mmol)のジメチルスルホキシド(50mL)中溶液を滴下し、反応混合物を18時間攪拌した。反応混合物を氷及び飽和塩化アンモニウム水溶液(225mL)の混合物にゆっくり加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した(200mLで3回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液(100mLで2回)及び飽和塩化ナトリウム水溶液(100mLで1回)で洗浄し、脱水し(硫酸マグネシウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン：酢酸エチル-100：0から60：40の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS：m/z = 232.1 [M-tBu+H]。

【0230】

段階C: 6-(tert-ブチル(3-フルオロ-4-(2-メトキシ-2-オキソエチリデン)ピペリジン-1-yl)カルボキシレート)-4-フルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボン酸

6-tert-ブチル1-メチル4-フルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1,6-ジカルボキシレート(4.86g、16.9mmol)のテトラヒドロフラン(64mL)及びメタノール(20mL)中溶液に、水酸化ナトリウム水溶液(1M、34mL、34mmol)を加え、反応混合物を昇温させて55とし、15分間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、HClの水溶液(12.1M、2.79mL、34.0mmol)を加えた。混合物を減圧下に濃縮し、残留物をアセトニトリルと共留去した(2回)。残留物を酢酸エチル(100mL)に溶かし、水(15mL)で洗浄し、脱水し(硫酸マグネシウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS：m/z = 218.1 [M-tBu+H]。

【0231】

中間体7

10

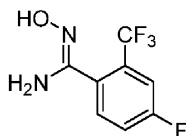
20

30

40

50

【化35】



【0232】

4-フルオロ-N-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンカルボキシイミドアミド

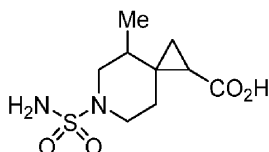
4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(15.0 g、79.3 mmol)のメタノール(190 mL)中溶液に、ヒドロキシルアミン水溶液(50重量%、48 mL、783 mmol)を加え、反応混合物を昇温させて60 とし、21時間攪拌した。反応混合物を冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン：酢酸エチル-100：0から70：30の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS：m/z = 223.3 [M+H]。

10

【0233】

中間体8

【化36】



20

【0234】

4-メチル-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボン酸
段階A：tert-ブチル3-メチル-4-メチリデンピペリジン-1-カルボキシレート
tert-ブチル3-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(2.95 g、13.9 mmol)のジメチルスルホキシド(45 mL)中溶液に、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(7.42 g、20.8 mmol)及びカリウムtert-ブトキシド(2.33 g、20.8 mmol)をその順に加え、反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。反応混合物を水(200 mL)に投入し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した(300 mLで2回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液(150 mL)で洗浄し、脱水し(硫酸ナトリウム)、減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン：酢酸エチル-100：0から70：30の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS：m/z = 212.2 [M+H]。

30

【0235】

段階B：6-tert-ブチル1-エチル4-メチル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1,6-ジカルボキシレート

tert-ブチル3-メチル-4-メチリデンピペリジン-1-カルボキシレート(2.78 g、13.2 mmol)のジクロロメタン(42 mL)中溶液に、酢酸ロジウム(II)二量体(0.582 g、1.32 mmol)を加えた。エチルジアゾアセテートのジクロロメタン中溶液(2.19 M、18.0 mL、39.4 mmol)を環境温度で75分かけて滴下した。反応混合物を水(100 mL)に投入し、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した(100 mLで2回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液(60 mL)で洗浄し、脱水し(硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン：酢酸エチル-100：0から60：40の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS：m/z = 298.2 [M+H]。

40

【0236】

50

段階C：エチル4-メチル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキシレート
6-tert-ブチル1-エチル4-メチル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1,
6-ジカルボキシレートの1,4-ジオキサン(63 mL)中溶液に、HClの1,4-
ジオキサン中溶液(4 M、31.5 mL、126 mmol)を加え、反応混合物を環境温
度で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、標題化合物を次の段階で用いるの
に十分な純度で得た。

【0237】

段階D：エチル4-メチル-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-
1-カルボキシレート

エチル4-メチル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキシレート(3.0
7 g、13.1 mmol)の1,4-ジオキサン(50 mL)中溶液に、スルファミド(
3.78 g、39.3 mmol)及びトリエチルアミン(2.74 mL、19.7 mmol)
を加え、反応混合物を昇温させて110 とし、18時間攪拌した。反応混合物を環
境温度に冷却し、水(100 mL)に投入し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した(
150 mLで3回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液(100 mL)で
洗浄し、脱水し(硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ジク
ロロメタン：メタノール-100：0から95：5の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマ
トグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS：m/z = 277.2 [M+H]
]。

【0238】

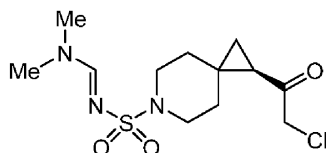
段階E：4-メチル-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カ
ルボン酸

エチル4-メチル-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カル
ボキシレート(5.63 g、21.5 mmol)のテトラヒドロフラン(36 mL)及び
メタノール(18 mL)中溶液に、水酸化ナトリウム水溶液(2 M、37.0 mL、74
.0 mmol)を加え、反応混合物を12時間攪拌した。反応混合物を水(70 mL)に
投入し、得られた混合物をジエチルエーテル(50 mL)で洗浄した。水層を塩酸水溶液
(12 M)でpH = 5に調節し、酢酸エチルで抽出した(200 mLで2回)。合わせた
有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液(50 mL)で洗浄し、脱水し(硫酸ナトリウム
)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を次の段階で用いるのに十分な純度で
得た。MS：m/z = 249.1 [M+H]。

【0239】

中間体9

【化37】



【0240】

(1R)-1-(クロロアセチル)-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-6-アザ
スピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド

(1R)-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボン酸(
中間体1)(500 mg、2.13 mmol)のジクロロメタン(5 mL)及びN,N-
ジメチルホルムアミジン(0.1 mL)中溶液に、0 でオキサリルクロライド(0.5
58 mL、6.51 mmol)を加えた。反応混合物を環境温度に昇温し、10分間攪拌
した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物をアセトニトリル(6 mL)に溶かし、0
に冷却し、(トリメチルシリル)ジアゾメタンの溶液(2 M、3.90 mL、7.80
mmol)を加えた。反応混合物を環境温度に昇温し、1時間攪拌した。反応混合物を0

10

20

30

40

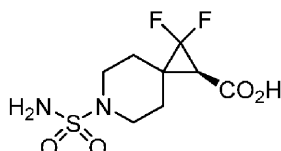
50

に冷却し、塩化水素の 1, 4 - ジオキサン中溶液 (4 M、2.92 mL、11.7 mmol) を加えた。反応混合物を環境温度に昇温し、1 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、水溶液を酢酸エチルで抽出した (10 mL で 3 回)。合わせた有機抽出液を脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS : m / z = 322.0 [M + H]。

【 0241】

中間体 10

【化 38】



10

【 0242】

(1R) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 1 - カルボン酸

段階 A : tert - ブチル 4 - (2 - メトキシ - 2 - オキソエチリデン) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート (8.40 g、42.2 mmol) のトルエン (100 mL) 中溶液に、メチル 2 - (トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (17.6 g、52.7 mmol) を加え、反応混合物を昇温させて 110 とし、4 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、減圧下に濃縮した。ヘキサンを残留物に加え、得られた混合物を濾過し、ヘキサンで洗浄し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル - 100 : 0 から 50 : 50 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m / z = 200.1 [M - tBu + H]。

20

【 0243】

段階 B : tert - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシエチリデン) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル 4 - (2 - メトキシ - 2 - オキソエチリデン) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (7.54 g、29.5 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 中溶液に、-78 で水素化ジイソブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン中溶液 (1 M、60.0 mL、60.0 mmol) を滴下し、反応混合物を -78 で 1 時間攪拌した。反応混合物を 0 に昇温し、1 時間攪拌した。水素化ジイソブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン中溶液 (1 M、40.0 mL、40.0 mmol) を滴下し、反応混合物を 0 で 18 時間静置した。ロッシェル塩の水溶液 (0.5 M) をゆっくり加え、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (2 回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (硫酸マグネシウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS : m / z = 195.2 [M + Na - tBu]。

30

40

【 0244】

段階 C : tert - ブチル 4 - (2 - アセトキシエチリデン) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシエチリデン) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (5.80 g、25.5 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 中溶液に、ピリジン (4.13 mL、51.0 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (0.312 g、2.55 mmol)、及び無水酢酸 (4.82 mL、51.0 mmol) をその順に加え、反応混合物を環境温度で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル - 100 : 0 から 25 : 75 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグ

50

ラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : $m/z = 292.2 [M + Na]$ 。
【0245】

段階D : tert - ブチル 2 - (アセトキシメチル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート

密封可能容器中、窒素雰囲気下に、tert - ブチル 4 - (2 - アセトキシエチリデン)
ピペリジン - 1 - カルボキシレート (3 . 23 g、12 . 0 mmol) のテトラヒドロフ
ラン (30 mL) 中溶液に、ヨウ化ナトリウム (0 . 899 g、6 . 00 mmol) 及び
トリメチル (トリフルオロメチル) シラン (4 . 43 mL、30 . 0 mmol) をその順
で加えた。容器を密閉し、反応混合物を昇温させて90 とし、2時間攪拌した。反応混
合物を環境温度に冷却し、ヨウ化ナトリウム (0 . 899 g、6 . 00 mmol) 及びト
リメチル (トリフルオロメチル) シラン (4 . 43 mL、30 . 0 mmol) を加え、反
応混合物を昇温させて90 とし、2時間攪拌した。反応混合物を放冷して環境温度とし
、水で希釈し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮し、残留
物を、ヘキサン : 酢酸エチル - 100 : 0 から50 : 50の勾配で溶離を行うシリカゲル
クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : $m/z = 264.1 [$
M - tBu + H]。 10

【0246】

段階E : tert - ブチル 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート

tert - ブチル 2 - (アセトキシメチル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2
. 5] オクタン - 6 - カルボキシレート (5 . 68 g、17 . 8 mmol) のメタノール
(50 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (7 . 37 g、53 . 4 mmol) を加え、反応混
合物を環境温度で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を減
圧下に濃縮した。酢酸エチル及び水を加え、層を分離し、水層をpH = 5に調節し、酢酸
エチルで抽出した。有機抽出液を脱水し (硫酸マグネシウム)、濾過し、濾液を減圧下に
濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS : $m/z = 22$
2 . 1 [M - tBu + H]。 20

【0247】

段階F : 6 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボン酸

tert - ブチル 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - アザスピロ [2
. 5] オクタン - 6 - カルボキシレート (4 . 93 g、17 . 9 mmol) のアセトニト
リル (100 mL) 中溶液に、4 - メチルモルホリン - 4 - オキサイド水和物 (24 . 0
g、178 mmol) 及び過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム (0 . 625 g、
1 . 78 mmol) をその順で加え、反応混合物を環境温度で2時間攪拌した。反応混
合物を塩酸水溶液 (1 M) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。水層を水及び飽和塩化ナトリ
ウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出液をセライト (登録商標)
層で濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た
。MS : $m/z = 236.1 [M - tBu + H]$ 。 30

【0248】

段階G : 1 - ベンジル 6 - tert - ブチル 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 , 6 - ジカルボキシレート

6 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5
] オクタン - 1 - カルボン酸 (5 . 18 g、17 . 9 mmol) のN , N - ジメチルホル
ムアミド (100 mL) 中溶液に、HATU (10 . 1 g、26 . 7 mmol)、ベンジ
ルアルコール (2 . 77 mL、26 . 7 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン (9 . 32 mL、53 . 3 mmol) をその順で加え、反応混合物を環境温度で1時間攪拌
した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (2回)。合わせた有機抽出液を
脱水し (硫酸マグネシウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン :
酢酸エチル - 100 : 0 から50 : 50の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィ 40

ーによって精製して、標題化合物を得た。MS : $m/z = 326.2 [M - tBu + H]$ 。
【0249】

段階H：ベンジル 2, 2 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキシレート塩酸塩

1 - ベンジル 6 - tert - ブチル 2, 2 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1, 6 - ジカルボキシレート (4 . 70 g, 12 . 3 mmol) の酢酸エチル (25 mL) 中溶液に、塩化水素の 1, 4 - ジオキサン中溶液 (4 M, 12 . 3 mL, 49 . 3 mmol) を加え、反応混合物を環境温度で 18 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS : $m/z = 282.2 [M + H]$ 。

【0250】

段階I：(1 R) - ベンジル 2, 2 - ジフルオロ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキシレート

ベンジル 2, 2 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキシレート塩酸塩 (3 . 92 g, 12 . 3 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (60 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (2 . 58 mL, 18 . 5 mmol) 及びスルファミド (3 . 56 g, 37 . 0 mmol) を加え、反応混合物を 90 に昇温し、4 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、スルファミド (3 . 56 g, 37 . 0 mmol) を加えた。反応混合物を 90 に昇温し、4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物に酢酸エチル及び水を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出液を脱水し (硫酸マグネシウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル : エタノール - 100 : 0 : 0 から 52 : 36 : 12 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、ラセミ体標題化合物を得た。そのラセミ体を、Chiral Pak AD - H カラムを用い、メタノール : 二酸化炭素 - 40 : 60 で溶離を行う SFC によって分割した。第 1 の主要溶出ピークは、(1 R) - ベンジル 2, 2 - ジフルオロ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキシレート、標題化合物であり、第 2 の主要溶出ピークは、(1 S) - ベンジル 2, 2 - ジフルオロ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキシレートであった。MS : $m/z = 361.2 [M + H]$ 。

【0251】

段階J：(1 R) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボン酸

(1 R) - ベンジル 2, 2 - ジフルオロ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキシレート (1 . 20 g, 3 . 33 mmol) を含む容器に、不活性雰囲気下にパラジウム / 活性炭 (10 重量%、0 . 354 g, 0 . 333 mmol) を加えた。メタノール (17 mL) を加え、反応混合物を水素雰囲気下 (約 1 気圧) に置き、環境温度で 3 時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) 層で濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS : $m/z = 271.1 [M + H]$ 。

【0252】

中間体 11

【化39】



【0253】

(1 R) - 2, 2 - ジフルオロ - N - ヒドロキシ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキシイミドアミド

10

20

30

40

50

段階A：(1R)-2,2-ジフルオロ-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキサミド

(1R)-2,2-ジフルオロ-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボン酸(中間体10)(10.8g、40.0mmol)のジクロロメタン(200mL)及びジメチルスルホキシド(11mL)中溶液に、塩化アンモニウム(6.5g、122mmol)、HATU(18.3g、48.0mmol)、及びN-メチルモルホリン(20mL、182mmol)をその順に加え、反応混合物を環境温度で18時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、濾過し、沈殿を減圧下に乾燥させて、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS:m/z=270.1[M+H]。【0254】

10

段階B：(2R)-2-シアノ-1,1-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド

(1R)-2,2-ジフルオロ-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキサミド(6.16g、22.9mmol)のアセトニトリル(100mL)中溶液に、オキシ塩化リン(4.26mL、45.8mmol)を滴下し、反応混合物を80℃に昇温し、3時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加えた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した(2回)。合わせた有機抽出液を脱水し(硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS:m/z=293.1[M+CH₃CN+H]。【0255】

20

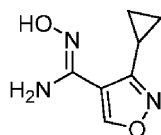
段階C：(1R)-2,2-ジフルオロ-N-ヒドロキシ-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキシイミドアミド

(2R)-2-シアノ-1,1-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド(320mg、1.27mmol)のメタノール(4mL)中溶液に、ヒドロキシルアミン水溶液(50重量%、1.00mL、16.3mmol)を加え、反応混合物を環境温度で2日間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS:m/z=285.2[M+H]。【0256】

【0256】

中間体12

【化40】



【0257】

3-シクロプロピル-N-ヒドロキシイソキサゾール-4-カルボキシイミドアミド

段階A：3-シクロプロピルイソキサゾール-4-カルボキサミド

3-シクロプロピルイソキサゾール-4-カルボン酸(0.758g、4.95mmol)のジクロロメタン(22mL)及びジメチルスルホキシド(2.2mL)中溶液に、HATU(2.06g、5.42mmol)、塩化アンモニウム(0.545g、10.2mmol)、及びN-メチルモルホリン(1.60mL、14.6mmol)を加え、反応混合物を環境温度で18時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液(20mLで4回)及び飽和塩化ナトリウム水溶液(20mLで1回)で洗浄し、脱水し(硫酸マグネシウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン：酢酸エチル：エタノール-100：0：0から60：30：10の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS:m/z=153.2[M+H]。【0258】

40

【0258】

50

段階 B : 3 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - カルボニトリル

3 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - カルボキサミド (330 mg、2.17 mmol) のアセトニトリル (11 mL) 中溶液に、オキシ塩化リン (0.404 mL、4.34 mmol) を加え、反応混合物を 80 に昇温し、1.3 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、ゆっくり冷飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (30 mL) に加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (30 mL で 3 回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し (15 mL で 1 回)、脱水し (硫酸マグネシウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 9.75 (s, 1 H), 2.13 - 2.06 (m, 1 H), 1.18 - 1.10 (m, 2 H), 1.03 - 0.97 (m, 2 H).

【0259】

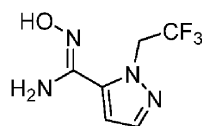
段階 C : 3 - シクロプロピル - N - ヒドロキシイソキサゾール - 4 - カルボキシイミドアミド

3 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - カルボニトリル (230 mg、1.72 mmol) のエタノール (5.80 mL) 中溶液に、ヒドロキシルアミン (0.841 mL、13.7 mmol) を加え、反応混合物を 80 に昇温し、3 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を、エタノール (3 回) 及びアセトニトリル (2 回) と共留去して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS : $m/z = 168.1$ [M + H]。

【0260】

中間体 13

【化 41】



【0261】

N - ヒドロキシ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキシイミドアミド段階 A : 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (388 mg、2.00 mmol) のジクロロメタン (9.5 mL) 及びジメチルスルホキシド (0.50 mL) 中溶液に、塩化アンモニウム (267 mg、5.00 mmol)、HATU (837 mg、2.20 mmol)、及び N - メチルモルホリン (0.660 mL、6.00 mmol) をその順で加え、反応混合物を環境温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、層を分離した。水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル : エタノール - 96 : 3 : 1 から 52 : 36 : 12 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : $m/z = 194.1$ [M + H]。

【0262】

段階 B : 5 - シアノ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1H - ピラゾール

1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (365 mg、1.89 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 中溶液に、オキシ塩化リン (0.352 mL、3.78 mmol) を滴下し、反応混合物を 80 に昇温し、2 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、オキシ塩化リン (0.352 mL、3.78 mmol) を滴下し、反応混合物を 85 に昇温し、1 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に放冷し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加えた。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し

10

20

30

40

50

、減圧下に濃縮して、標題化合物を次の段階で用いるのに十分な純度で得た。

【0263】

段階C：(R)-N-ヒドロキシ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシイミド

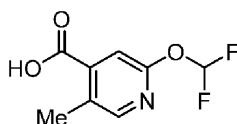
5-シアノ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール(135 mg、0.771 mmol)のメタノール(1.6 mL)中溶液に、ヒドロキシルアミン水溶液(50重量%、0.400 mL、6.53 mmol)を加え、反応混合物を65 に昇温し、2時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、反応混合物を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS：m/z = 209.1 [M + H]。

10

【0264】

中間体14

【化42】



【0265】

2-(ジフルオロメトキシ)-5-メチルイソニコチン酸

20

段階A：メチル5-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)イソニコチネート

メチル5-プロモ-2-ヒドロキシイソニコチネート(2.00 g、8.62 mmol)のアセトニトリル(100 mL)中溶液に、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム(4.00 g、26.2 mmol)を加え、反応混合物を90 に昇温し、16時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、酢酸エチル：ヘキサン-0：100から50：50の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS：m/z = 284.0 [M + H]。

【0266】

段階B：メチル2-(ジフルオロメトキシ)-5-メチルイソニコチネート

30

5-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)イソニコチネート(282 mg、1.00 mmol)及びリン酸カリウム(424 mg、2.00 mmol)の1,4-ジオキサン(4.50 mL)及び水(0.50 mL)中溶液に、1,1-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロライド(65.2 mg、0.100 mmol)及び2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリポリナン(251 mg、2.00 mmol)を加えた。反応混合物を100 に昇温し、16時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、セライト(登録商標)層で濾過し、1,4-ジオキサンの洗淨し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、酢酸エチル：ヘキサン-0：100から50：50の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS：m/z = 218.1 [M + H]。

【0267】

40

段階C：2-(ジフルオロメトキシ)-5-メチルイソニコチン酸

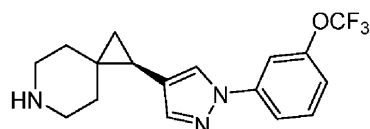
メチル2-(ジフルオロメトキシ)-5-メチルイソニコチネート(110 mg、0.507 mmol)のテトラヒドロフラン(1.5 mL)中溶液に、水酸化ナトリウム水溶液(1 M、1.52 mL、1.52 mmol)を加え、反応混合物を40 に昇温し、1時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、塩酸水溶液(1 M)でpH = 1に調節し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出液を脱水し(硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS：m/z = 204.1 [M + H]。

【0268】

中間体15

50

【化43】



【0269】

(1R) - 1 - { 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル } - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン

段階A : (1R) - 6 - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 1 - カルボン酸

6 - ベンジル 1 - エチル (1R) - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 1, 6 - ジカルボキシレート (Brownら、J. Med. Chem. (2014) 57: 733 - 758) (2.0 g、6.3 mmol) のエタノール (30 mL) 中の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (1 M、19 mL、19 mmol) を加え、反応混合物を 50 に昇温し、2 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、減圧下に濃縮した。水 (20 mL) を加え、塩酸水溶液 (2 M) を加えることで、得られた混合物を pH = 4 に調節した。水層を酢酸エチルで抽出した (20 mL で 2 回)。合わせた有機抽出液を脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS : m/z = 290.0 [M + H]。

【0270】

段階B : ベンジル (1R) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 6 - カルボキシレート

(1R) - 6 - ((ベンジルオキシ)カルボニル) - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 1 - カルボン酸 (100 mg、0.35 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中溶液に、0 でテトラヒドロフラン中のボランジメチルスルフィド錯体 (10 M、0.07 mL、0.7 mmol) を加え、反応混合物を 0 で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に昇温し、1 時間攪拌した。ガス発生が止むまでメタノールをゆっくり加え、得られた混合物を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル : 酢酸エチル - 50 : 50 で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m/z = 276.1 [M + H]。

【0271】

段階C : ベンジル (1R) - 1 - ホルミル - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 6 - カルボキシレート

ベンジル (1R) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 6 - カルボキシレート (70 mg、0.25 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 中溶液に、デス - マーチンペルヨージナン (162 mg、0.382 mmol) を加え、反応混合物を環境温度で 1 時間攪拌した。水 (5 mL) を加え、水溶液をジクロロメタンで抽出した (5 mL で 2 回)。合わせた有機抽出液を脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル : 酢酸エチル - 75 : 25 で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m/z = 274.1 [M + H]。

【0272】

段階D : ベンジル (1S) - 1 - (2 - メトキシビニル) - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 6 - カルボキシレート

(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロライド (188 mg、0.55 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 中溶液に、- 78 でリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン中溶液 (1 M、0.531 mL、0.531 mmol) を加え、反応混合物を - 78 で 0.5 時間攪拌した。ベンジル (1R) - 1 - ホルミル - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 6 - カルボキシレート (50 mg、0.18 m

10

20

30

40

50

mol)を加え、反応混合物を15分間攪拌した。反応混合物を環境温度に昇温し、1時間攪拌した。水(5 mL)を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した(5 mLで2回)。合わせた有機抽出液を脱水し(硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル：酢酸エチル - 75 : 25で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m/z = 302.1 [M + H]。

【0273】

段階E：N - [2 - { (1R) - 6 - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - 6 - アザスピロ [2.5]オクタ - 1 - イル } - 3 - メトキシプロパ - 2 - エン - 1 - イリデン] - N - メチルメタンアミニウムカーボネート

N, N - ジメチルホルムアミド (0.032 mL, 0.42 mmol) のクロロホルム (1 mL) 中溶液に、0 でオキシ塩化リン (0.039 mL, 0.42 mmol) を加え、反応混合物を40 に昇温し、0.5時間攪拌した。反応混合物を0 に冷却し、(1S) - ベンジル 1 - (2 - メトキシビニル) - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - カルボキシレート (25 mg, 0.08 mmol) を加えた。反応混合物を70 に昇温し、1時間攪拌した。反応混合物を0 に冷却し、炭酸カリウム水溶液 (0.83 M, 1 mL, 0.83 mmol) を加えた。反応混合物を水 (3 mL) で希釈し、水溶液をジクロロメタンで抽出した (5 mL で2回)。合わせた有機抽出液を脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS : m/z = 357.1 [M + H]。

【0274】

段階F：ベンジル (1R) - 1 - { 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - カルボキシレート (R) - N - (2 - (6 - ((ベンジルオキシ)カルボニル) - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 1 - イル) - 3 - メトキシアリリデン) - N - メチルメタンアミニウムカーボネート (150 mg, 0.42 mmol) のメタノール (4 mL) 中溶液に、(3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ヒドラジン (806 mg, 4.20 mmol) 及び塩酸水溶液 (2 M, 2.10 mL, 4.20 mmol) を加え、反応混合物を60 に昇温し、1時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で pH = 10 に調節し、水溶液を酢酸エチルで抽出した (5 mL で2回)。合わせた有機抽出液を脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル：酢酸エチル - 75 : 25で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m/z = 472.1 [M + H]。

【0275】

段階G：(1R) - 1 - { 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン

ベンジル (1R) - 1 - { 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - カルボキシレート (150 mg, 0.32 mmol) のメタノール (5 mL) 及び酢酸エチル (5 mL) 中溶液に、水酸化パラジウム / 活性炭 (10 重量%, 22.3 mg, 0.032 mmol) を加え、反応混合物を、水素雰囲気下 (25 psi) に環境温度で1時間攪拌した。反応混合物を Celite (登録商標) で濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。MS : m/z = 338.1 [M + H]。

【0276】

中間体 16

10

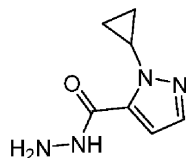
20

30

40

50

【化44】



【0277】

1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボヒドラジド

10

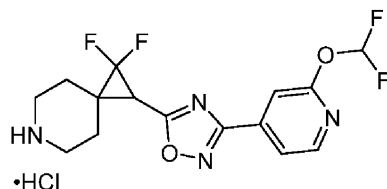
1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (300 mg、1.97 mmol) のジクロロメタン (4.0 mL) 中溶液に、オキサリルクロライドのジクロロメタン (2 M、2.96 mL、5.92 mmol) 中溶液を加え、反応混合物を環境温度で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。ジクロロメタン (4.0 mL) 及びメタノール (0.16 mL、3.94 mmol) をその順で加え、反応混合物を環境温度で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物をエタノール (2.0 mL) に溶かし、ヒドラジン (0.60 mL、1.9 mmol) を加え、反応混合物を環境温度で 18 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物を、ジクロロメタン : メタノール - 100 : 0 から 95 : 5 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m / z = 167.0 [M + H]。

20

【0278】

中間体 17

【化45】



【0279】

30

2 - { 3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン塩酸塩
段階 A : 6 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 1 - カルボン酸

1 - ベンジル 6 - tert - ブチル 2, 2 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 1, 6 - ジカルボキシレート (中間体 10 に記載) (500 mg、1.31 mmol) のメタノール (26 mL) 中溶液に、パラジウム / 炭素 (10 重量%、42 mg、0.039 mmol) を加え、反応混合物を水素雰囲気下に環境温度で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を Celite (登録商標) で濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS : m / z = 236.1 [M - tBu + H]。

40

【0280】

段階 B : tert - ブチル 2 - { 3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - カルボキシレート

6 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 1 - カルボン酸 (386 mg、1.325 mmol) の 1, 2 - ジクロロエタン (12 mL) 及びジメチルスルホキシド (1.2 mL) 中溶液に、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (330 mg、1.72 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (126 mg、0.928 mmol)

50

、及び2-(ジフルオロメトキシ)-N-ヒドロキシピリジン-4-カルボキシイミドアミド(中間体A7)(350mg、1.72mmol)を加え、反応混合物を環境温度で0.5時間攪拌した。反応混合物を100に昇温し、4.5時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)に投入し、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した(25mLで3回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液(20mLで2回)及び飽和塩化ナトリウム水溶液(20mLで1回)で洗浄し、脱水し(硫酸マグネシウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン：酢酸エチル-100：0から61：39の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS：m/z = 403.2 [M + H]。

10

【0281】

段階C：2-{3-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1,1-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩

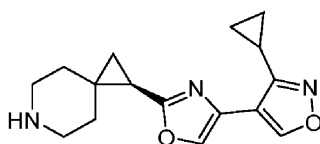
tert-ブチル2-{3-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1,1-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート(393mg、0.858mmol)の1,4-ジオキサン(4.3mL)中溶液に、HClの1,4-ジオキサン中溶液(4M、4.30mL、17.2mmol)を加え、反応混合物を環境温度で2時間攪拌した。反応混合物を、窒素気流下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS：m/z = 359.2 [M + H]。

20

【0282】

中間体18

【化46】



【0283】

(1R)-1-[4-(3-シクロプロピルイソオキサゾール-4-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-6-アザスピロ[2.5]オクタン
段階A：ベンジル(1R)-1-カルバモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート

30

(1R)-6-[(ベンジロキシ)カルボニル]-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボン酸(中間体15に記載)(1.95g、6.74mmol)のジクロロメタン(60mL)及びジメチルスルホキシド(3.0mL)中溶液に、HATU(2.69g、7.07mmol)、N-メチルモルホリン(2.97mL、27.0mmol)、及び塩化アンモニウム(1.44g、26.9mmol)をその順で加え、反応混合物を環境温度で18時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液(70mL)に投入し、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した(75mLで3回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液(75mLで3回)及び飽和塩化ナトリウム水溶液(75mLで1回)で洗浄し、脱水し(硫酸マグネシウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン：酢酸エチル：エタノール-100：0：0から40：45：15の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS：m/z = 289.2 [M + H]。

40

【0284】

段階B：ベンジル(1R)-1-[4-(3-シクロプロピルイソオキサゾール-4-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート

50

ベンジル(1R)-1-カルバモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート(106 mg、0.369 mmol)の酢酸エチル(2.0 mL)中溶液に、2-ブromo-1-(3-シクロプロピルイソキサゾール-4-イル)エタノン(中間体E1)(76.2 mg、0.330 mmol)及びトリフルオロメタンスルホン酸銀(100 mg、0.390 mmol)をその順に加え、反応混合物を75 に昇温し、3.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン：酢酸エチル-100：0から70：30の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS：m/z = 389.3 [M+H]。

【0285】

段階C：(1R)-1-[4-(3-シクロプロピルイソキサゾール-4-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-6-アザスピロ[2.5]オクタン

10

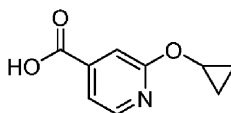
ベンジル(1R)-1-[4-(3-シクロプロピルイソキサゾール-4-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート(22 mg、0.057 mmol)の酢酸エチル(1.5 mL)及びメタノール(2 mL)中溶液に、水酸化パラジウム/炭素(20重量%、4.0 mg、5.7 μmol)を加えた。反応混合物を水素雰囲気下に置き、環境温度で5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS：m/z = 255.1 [M+H]。

【0286】

中間体19

20

【化47】



【0287】

2-シクロプロポキシイソニコチン酸

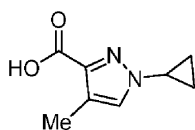
水素化ナトリウム(鉱油中60%分散品、64.5 mg、1.61 mmol)のテトラヒドロフラン(8 mL)中混合物に、環境温度でシクロプロパノール(94.0 mg、1.61 mmol)を滴下し、ガス発生が停止した後、反応混合物を15分間攪拌した。メチル2-フルオロイソニコチネート(250 mg、1.61 mmol)を滴下し、反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈し、層を分離し、水層を、塩酸水溶液(1 M)でpH = 1に調節した。層を分離し、有機層を減圧下に濃縮した。残留物を、アセトニトリル：水-0：100から95：5で溶離を行う分取HPLCによって精製して、標題化合物を得た。MS：m/z = 180.0 [M+H]。

30

【0288】

中間体20

【化48】



40

【0289】

1-シクロプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

段階A：エチル1-シクロプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

エチル4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.00 g、6.49 mmol)の1,2-ジクロロエタン(50 mL)中溶液に、空気雰囲気下、シクロプロピ

50

ルボロン酸 (1 . 1 1 g 、 1 3 . 0 m m o l) 及び炭酸ナトリウム (1 . 3 8 g 、 1 3 . 0 m m o l) を加えた。反応混合物を 7 0 に昇温し、2, 2 - ピピリジン (1 . 0 1 g 、 6 . 4 9 m m o l) 及び酢酸銅 (I I) (1 . 1 8 g 、 6 . 4 9 m m o l) を加えた。反応混合物を 1 8 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (2 回) 。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (硫酸ナトリウム) 、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル - 1 0 0 : 0 から 5 0 : 5 0 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : $m/z = 195.0 [M+H]$ 。

【 0 2 9 0 】

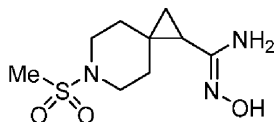
段階 B : 1 - シクロプロピル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸

エチル 1 - シクロプロピル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (4 2 5 m g 、 2 . 1 9 m m o l) のテトラヒドロフラン (1 2 m L) 中溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (1 M 、 9 . 0 0 m L 、 9 . 0 0 m m o l) を加え、反応混合物を環境温度で 1 . 5 日間攪拌した。反応混合物を塩酸水溶液 (1 M) で pH = 1 に調節し、混合物を酢酸エチルで抽出した (2 回) 。合わせた有機抽出液を脱水し (硫酸ナトリウム) 、濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS : $m/z = 189.1 [M+Na]$ 。

【 0 2 9 1 】

中間体 2.1

【 化 4 9 】



【 0 2 9 2 】

N - ヒドロキシ - 6 - メチルスルホニル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキシイミドアミド

段階 A : tert - ブチル 1 - カルバモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート

6 - (tert - ブトキシカルボニル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボン酸 (1 . 5 0 g 、 5 . 8 8 m m o l) のジクロロメタン (2 8 m L) 及びジメチルスルホキシド (1 . 4 m L) 中溶液に、HATU (2 . 3 0 g 、 6 . 0 5 m m o l) 、塩化アンモニウム (1 . 3 5 g 、 2 5 . 2 m m o l) 、及び N - メチルモルホリン (2 . 6 0 m L 、 2 3 . 7 m m o l) をその順で加え、反応混合物を環境温度で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、沈殿をジクロロメタン及び水で洗浄し、減圧下に乾燥して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS : $m/z = 255.2 [M+H]$ 。

【 0 2 9 3 】

段階 B : 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキサミド

tert - ブチル 1 - カルバモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート (7 0 3 m g 、 2 . 7 6 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (6 . 0 m L) 及びメタノール (3 . 0 m L) 中溶液に、HCl / ジオキサン (6 . 9 1 m L 、 2 7 . 6 m m o l) を加え、反応混合物を環境温度で 0 . 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS : $m/z = 155.1 [M+H]$ 。

【 0 2 9 4 】

段階 C : 6 - (メチルスルホニル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキサミド

6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 (6 2 5 m g 、 2 . 7 6

10

20

30

40

50

mmol) のジクロロメタン (20 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (2.30 mL、16.5 mmol) 及びメタンスルホニルクロライド (0.344 mL、4.41 mmol) をその順に加え、反応混合物を環境温度で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残留物に酢酸エチル (75 mL) を加えた。混合物を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS: m/z = 233.2 [M+H]。

【0295】

段階 D: 6 - (メチルスルホニル) - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 1 - カルボニトリル

6 - (メチルスルホニル) - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 1 - カルボキサミド (702 mg、2.75 mmol) のアセトニトリル (25 mL) 中溶液に、オキシ塩化リン (0.940 mL、10.1 mmol) を加え、反応混合物を 60 に昇温し、2 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、氷及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液の混合物 (25 mL) にゆっくり投入した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (35 mL で 3 回)。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し (15 mL で 1 回)、脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン: 酢酸エチル: エタノール - 100: 0: 0 から 35: 49: 16 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS: m/z = 215.3 [M+H]。

10

【0296】

段階 E: N - ヒドロキシ - 6 - メチルスルホニル - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 1 - カルボキシイミドアミド

6 - (メチルスルホニル) - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 1 - カルボニトリル (370 mg、1.73 mmol) のエタノール (8.60 mL) 中溶液に、ヒドロキシルアミン水溶液 (50 重量%、0.969 mL、17.2 mmol) を加えた。反応混合物を 80 に昇温し、3 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、窒素気流下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS: m/z = 248.2 [M+H]。

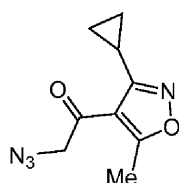
20

【0297】

中間体 2.2

【化 50】

30



【0298】

2 - アジド - 1 - (3 - シクロプロピル - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル) エタノン

40

段階 A: 3 - シクロプロピル - N - メトキシ - N, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド

3 - シクロプロピル - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボン酸 (995 mg、5.95 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 及びジメチルスルホキシド (2.0 mL) 中溶液に、HATU (2.49 g、6.55 mmol)、4 - メチルモルホリン (1.96 mL、17.8 mmol)、及び N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (639 mg、6.55 mmol) を加え、反応混合物を環境温度で 18 時間攪拌した。反応混合物を水 (40 mL) に投入し、得られた混合物をジクロロメタン (150 mL) で抽出した。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄し、脱水し (硫

50

酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ジクロロメタン：メタノール - 100 : 0 から 95 : 5 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : $m/z = 211.1 [M+H]$ 。

【0299】

段階B : 1 - (3 - シクロプロピル - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - イル) エタノン 3 - シクロプロピル - N - メトキシ - N , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - カルボキサミド (1.04 g, 4.95 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 中溶液に、0 でメチルマグネシウムブロミドのトルエン及びテトラヒドロフラン中溶液 (1.4 M, 7.70 mL, 9.89 mmol) を加え、反応混合物を 0 で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) に投入し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (50 mL で 2 回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄し、脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン：酢酸エチル - 100 : 0 から 60 : 40 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : $m/z = 166.0 [M+H]$ 。

10

【0300】

段階C : 2 - ブロモ - 1 - (3 - シクロプロピル - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - イル) エタノン

1 - (3 - シクロプロピル - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - イル) エタノン (682 mg, 4.13 mmol) のメタノール (14 mL) 中溶液に、0 で臭素 (0.25 mL, 4.85 mmol) を滴下し、反応混合物を環境温度に昇温し、18 時間攪拌した。反応混合物を水 (40 mL) に投入し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (100 mL で 2 回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン：酢酸エチル - 100 : 0 から 50 : 50 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : $m/z = 244.0 [M+H]$ 。

20

【0301】

段階D : 2 - アジド - 1 - (3 - シクロプロピル - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - イル) エタノン

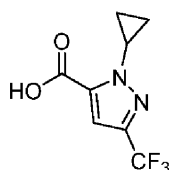
2 - ブロモ - 1 - (3 - シクロプロピル - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - イル) エタノン (856 mg, 3.51 mmol) のアセトニトリル (11 mL) 中溶液に、アジ化ナトリウム (342 mg, 5.26 mmol) を加え、反応混合物を環境温度で 18 時間攪拌した。反応混合物を水 (40 mL) に投入し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (100 mL で 2 回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) で洗浄し、脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS : $m/z = 207.1 [M+H]$ 。

30

【0302】

中間体 2.3

【化 5.1】



40

【0303】

1 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸
段階A : エチル 1 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート

エチル 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (1.0

50

0 g、4.80 mmol) の 1, 2 - ジクロロエタン (40 mL) 中溶液に、シクロプロピルボロン酸 (0.825 g、9.61 mmol) 及び炭酸ナトリウム (1.02 g、9.61 mmol) を加えた。反応混合物を 70 に昇温し、2, 2 - ビピリジン (0.750 g、4.80 mmol) 及び酢酸銅 (II) (0.873 g、4.80 mmol) を加え、反応混合物を 70 で 18 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した (2 回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン：酢酸エチル - 95 : 5 から 50 : 50 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m/z = 249.1 [M + H]。

【0304】

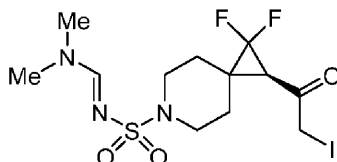
段階 B : 1 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸

エチル 1 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (368 mg、1.48 mmol) のテトラヒドロフラン (9 mL) 中溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (1 M、4.5 mL、4.50 mmol) を加え、反応混合物を環境温度で 18 時間攪拌した。塩酸水溶液 (1 M) を加えることで、反応混合物を pH = 1 の酸性とし、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (2 回)。合わせた有機抽出液を脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS : m/z = 221.0 [M + H]。

【0305】

中間体 2.4

【化 5.2】



【0306】

(2R) - N - [(ジメチルアミノ)メチリデン] - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - (ヨードアセチル) - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 6 - スルホンアミド

段階 A : (1R) - 6 - { [(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル} - 2, 2 - ジフルオロ - N - メトキシ - N - メチル - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 1 - カルボキサミド

(1R) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 1 - カルボン酸 (中間体 10) (700 mg、2.59 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (13 mL) 中溶液に、HATU (1083 mg、2.85 mmol)、4 - メチルモルホリン (0.997 mL、9.07 mmol)、及び N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (303 mg、3.11 mmol) をその順で加え、反応混合物を環境温度で 1 時間攪拌した。オキサリルクロライド (3.11 mL、6.22 mmol) を加え、反応混合物を環境温度で 18 時間攪拌した。水を加え、得られた混合物を減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した (3 回)。有機層を脱水し (硫酸マグネシウム)、減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン：酢酸エチル：エタノール - 100 : 0 : 0 から 40 : 45 : 15 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m/z = 369.2 [M + H]。

【0307】

段階 B : (2R) - 2 - (クロロアセチル) - N - [(ジメチルアミノ)メチリデン] - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 6 - スルホンアミド

10

20

30

40

50

(1R) - 6 - { [(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル} - 2, 2 - ジフルオロ - N - メトキシ - N - メチル - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 1 - カルボキサミド (200 mg, 0.543 mmol) のテトラヒドロフラン (5.4 mL) 中溶液に、- 78 でクロロヨードメタン (0.162 mL, 2.17 mmol) 及びメチルリチウム・臭化リチウム錯体のテトラヒドロフラン中溶液 (1.5 M, 1.09 mL, 1.63 mmol) をその順で滴下し、反応混合物を - 78 で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、得られた混合物を環境温度に昇温し、20分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (2回) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (硫酸マグネシウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル : エタノール - 100 : 0 : 0 から 40 : 45 : 15 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m/z = 358.1 [M + H]。

10

【0308】

段階C : (2R) - N - [(ジメチルアミノ)メチリデン] - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - (ヨードアセチル) - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 6 - スルホンアミド

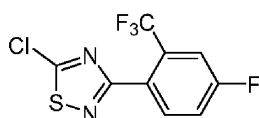
(2R) - 2 - (クロロアセチル) - N - [(ジメチルアミノ)メチリデン] - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 6 - スルホンアミド (65 mg, 0.18 mmol) のアセトン (0.60 mL) 中溶液に、ヨウ化ナトリウム (27.2 mg, 0.182 mmol) を加え、反応混合物を環境温度で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、アセトンで洗浄し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶かし、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (硫酸マグネシウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS : m/z = 450.1 [M + H]。

20

【0309】

中間体 25

【化53】



30

【0310】

5 - クロロ - 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2, 4 - チアジアゾール

段階A : 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 (4H) - オン

4 - フルオロ - N - ヒドロキシ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゼンカルボキシイミドアミド (500 mg, 2.25 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 中溶液に、環境温度で1, 1 - チオカルボニルジイミダゾール (501 mg, 2.81 mmol) を加え、反応混合物を30分間攪拌した。水 (50 mL) を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (50 mL で3回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、脱水し (硫酸ナトリウム)、減圧下に濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶かし、0 に冷却し、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテラート (1.43 mL, 11.3 mmol) を加え、反応混合物を10分間攪拌した。水 (30 mL) を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (30 mL で3回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル : 酢酸エチル - 100 : 0 から 72 : 28 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.83 (m, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.54 (m, 1 H), 7

50

.41 (m, 1 H).

【0311】

段階B：5 - クロロ - 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール

3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 (4 H) - オン (180 mg、0.68 mmol) の入ったフラスコに、オキシ塩化リン (3.0 mL、32 mmol) を加え、反応混合物を 120 に昇温し、16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をジクロロメタン (50 mL) に再溶解させた。水 (冷、50 mL) を加え、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した (50 mL で 2 回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄し、脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル：酢酸エチル - 100 : 0 から 90 : 10 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

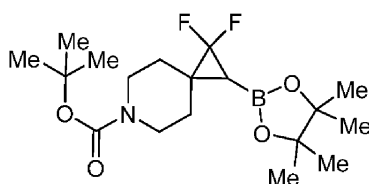
10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.90 (m, 1 H), 7.54 (m, 1 H), 7.36 (m, 1 H).

【0312】

中間体 26

【化54】



20

【0313】

tert - ブチル 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート

段階A：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) メチリデン] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - ビニル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (7.03 g、45.6 mmol) のトルエン (60 mL) 中溶液に、tert - ブチル 4 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレート (3.0 g、15.2 mmol) 及びジクロロ [1 , 3 - ビス (2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジニリデン] [[5 - [(ジメチルアミノ)スルホニル] - 2 - (1 - メチルエトキシ - O)フェニル] メチレン - c] ルテニウム (II) (0.56 g、0.76 mmol) を加え、反応混合物を 90 に昇温させ、3 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、水 (20 mL) を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (30 mL で 3 回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) で洗浄し、脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル：酢酸エチル - 95 : 5 から 90 : 10 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m / z = 224.1 [M - 100 + H]。

30

40

【0314】

段階B：tert - ブチル 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート

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) メチレン) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.00 g、3.09 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液に、トリメチル (トリフルオロメチル) シラン (4.40 g、30.9 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (0.23 g、1.6 mmol) を加え、反応混合物を 120 に昇温し、12 時間攪拌した。反応混合物を環

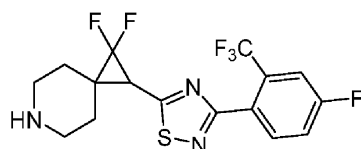
50

境温度に放冷し、水 (1 5 m L) を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (1 5 m L で 3 回) 。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 0 m L) で洗浄し、脱水し (硫酸ナトリウム) 、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル : 酢酸エチル - 1 0 0 : 0 から 8 0 : 2 0 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : $m/z = 359.2$ [M - t B u + C H ₃ C N + H] 。

【 0 3 1 5 】

中間体 2 7

【 化 5 5 】



10

【 0 3 1 6 】

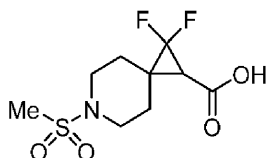
1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン
3 - プロモ - 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - チアジアゾール に代えて 5 - クロロ - 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - チアジアゾール (中間体 2 5) を用いた以外、中間体 3 5 に記載の手順に本質的に従って、標題化合物を得た。MS : $m/z = 394.1$ [M + H] 。

20

【 0 3 1 7 】

中間体 2 8

【 化 5 6 】



30

【 0 3 1 8 】

2, 2 - ジフルオロ - 6 - (メチルスルホニル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボン酸

段階 A : ベンジル 2, 2 - ジフルオロ - 6 - (メチルスルホニル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキシレート

ベンジル 2, 2 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキシレート (中間体 1 0 に記載) (2 . 5 8 g 、 9 . 1 7 m m o l) のジクロロメタン (3 0 m L) 中溶液に、トリエチルアミン (3 . 8 4 m L 、 2 7 . 5 m m o l) 及びメタンスルホニルクロライド (1 . 0 7 m L 、 1 3 . 8 m m o l) をその順に加え、反応混合物を環境温度で 1 時間攪拌した。水 (3 0 m L) を加え、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した (3 0 m L で 3 回) 。合わせた有機抽出液を脱水し (硫酸ナトリウム) 、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ジクロロメタン : 酢酸エチル - 1 0 0 : 0 から 9 0 : 1 0 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : $m/z = 382.1$ [M + N a] 。

40

【 0 3 1 9 】

段階 B : 2, 2 - ジフルオロ - 6 - (メチルスルホニル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボン酸

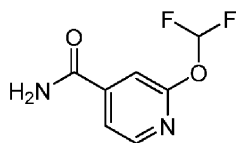
ベンジル 2, 2 - ジフルオロ - 6 - (メチルスルホニル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキシレート (2 . 9 g 、 8 . 1 m m o l) のメタノール (5 0 m L)

50

及びジクロロメタン (20 mL) 中溶液に、パラジウム / 活性炭 (含水、10 重量%、0.86 g、0.81 mmol) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下に置き (30 psi)、環境温度で3時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS : m/z = 270.0 [M + H]。【0320】

中間体 29

【化57】



10

【0321】

2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-カルボキサミド

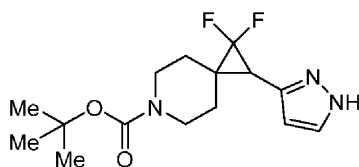
2-(ジフルオロメトキシ)イソニコチン酸 (5.0 g、26 mmol) のジクロロメタン (48 mL) 及びジメチルスルホキシド (4.80 mL) 中溶液に、HATU (10.1 g、50.4 mmol)、塩化アンモニウム (5.66 g、105 mmol)、及びN-メチルモルホリン (12.2 mL、58.2 mmol) を加えた。反応混合物を18時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (75 mL) を加え、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した (100 mL で3回)。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL で2回) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL で1回) で洗浄し、脱水し (硫酸マグネシウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル - 80 : 20 から 15 : 85 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m/z = 189.1 [M + H]。

20

【0322】

中間体 30

【化58】



30

【0323】

tert-ブチル 1,1-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート

段階A : tert-ブチル 1,1-ジフルオロ-2-[メトキシ(メチル)カルバモイル]-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート

40

6-(tert-ブトキシカルボニル)-2,2-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボン酸 (中間体10に記載) (4.0 g、13.7 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (5.74 mL、41.2 mmol)、1,1-カルボニルジイミダゾール (4.45 g、27.5 mmol) 及びN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.01 g、20.6 mmol) を加え、反応混合物を環境温度で1時間攪拌した。水 (50 mL) を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (50 mL で2回)。合わせた有機層を脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル : 酢酸エチル - 90 : 10 から 75 : 25 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m/z = 335.1 [M + H]。

50

【0324】

段階B: tert-ブチル1,1-ジフルオロ-2-プロピオロイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート

tert-ブチル1,1-ジフルオロ-2-[メトキシ(メチル)カルバモイル]-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート(2.0g、5.98mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)中溶液に、0 でエチルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン中溶液(0.5M、120mL、59.8mmol)を加え、反応混合物を0 で1時間攪拌した。水(150mL)を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した(100mLで2回)。合わせた有機抽出液を脱水し(硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル:酢酸エチル-95:5から75:25の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 3.48 - 3.58 (m, 4 H), 3.37 (s, 1 H), 2.55 - 2.65 (m, 1 H), 1.51 - 1.89 (m, 4 H), 1.44 (s, 9 H).

【0325】

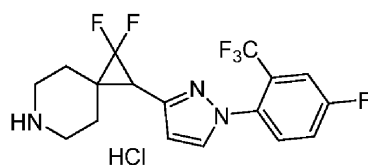
段階C: tert-ブチル1,1-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート

tert-ブチル1,1-ジフルオロ-2-プロピオロイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート(700mg、2.34mmol)のエタノール(10mL)中溶液に、ヒドラジン(85重量%、353mg、9.35mmol)を加え、反応混合物を環境温度で6時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を、石油エーテル:酢酸エチル-90:10から75:25の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS: $m/z = 314.0$ [M+H]。

【0326】

中間体31

【化59】



【0327】

1,1-ジフルオロ-2-{1-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-イル}-6-アザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩

段階A: tert-ブチル1,1-ジフルオロ-2-{1-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-イル}-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート

tert-ブチル1,1-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート(中間体30)(200mg、0.64mmol)の1,4-ジオキサン(1mL)中溶液に、[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]硼酸(265mg、1.28mmol)、炭酸セシウム(416mg、1.28mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(312mg、2.55mmol)、及び酢酸銅(II)(116mg、0.64mmol)を加え、得られた混合物を、酸素雰囲気下に(15psi)置いた。反応混合物を50 に昇温し、15時間攪拌した。反応混合物を冷却し、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル:酢酸エチル-75:25で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS: $m/z = 476.0$ [M+H]。

【0328】

段階B: 1,1-ジフルオロ-2-{1-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)-

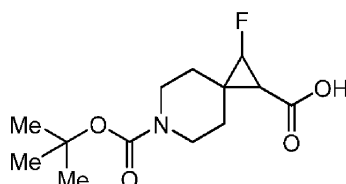
フェニル} - 1H - ピラゾール - 3 - イル} - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩 tert - ブチル 1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 1 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル} - 1H - ピラゾール - 3 - イル} - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 6 - カルボキシレート (30 mg, 0.06 mmol) を含むフラスコに、塩化水素 / 1, 4 - ジオキサン (4 M, 2.0 mL, 8.0 mmol) を加え、反応混合物を環境温度で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS : m / z = 376.0 [M + H]。

【0329】

中間体 3.2

【化60】

10



【0330】

6 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - フルオロ - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 1 - カルボン酸

20

段階 A : tert - ブチル 4 - { 2 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] エチリデン } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシエチリデン) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (750 mg, 3.30 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中溶液に、環境温度でイミダゾール (337 mg, 4.95 mmol) 及び tert - ブチルククロジメチルシラン (547 mg, 3.63 mmol) を加え、反応混合物を2時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した (10 mL で3回)。合わせた有機抽出液を脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル : 酢酸エチル - 95 : 5 から 90 : 10 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m / z = 342.1 [M + H]。

30

【0331】

段階 B : tert - ブチル 1 - ブロモ - 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 1 - フルオロ - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 6 - カルボキシレート

tert - ブチル 4 - { 2 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] エチリデン } ピペリジン - 1 - カルボキシレート (100 mg, 0.29 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中溶液に、環境温度でプロモジフルオロメタン (192 mg, 1.46 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (10.8 mg, 0.0292 mmol)、及び水酸化ナトリウム水溶液 (50%、1.0 mL、0.29 mmol) を加え、反応混合物を 40 に昇温し、12時間攪拌した。水 (5 mL) を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (5 mL で3回)。合わせた有機抽出液を脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル : 酢酸エチル - 95 : 5 で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m / z = 351.9 [M - 100 + H]。

40

【0332】

段階 C : tert - ブチル 1 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 2 - フルオロ - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 6 - カルボキシレート

tert - ブチル 1 - ブロモ - 2 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 1 - フルオロ - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 6 - カルボキシレート (5

50

0 mg、0.11 mmol)のエタノール(1 mL)中溶液に、亜鉛(29 mg、0.44 mmol)及び塩化アンモニウム(36 mg、0.66 mmol)を加え、反応混合物を70 に昇温し、5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を減圧下に留去した。残留物を、石油エーテル：酢酸エチル - 95 : 5で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m/z = 318.0 [M - tBu + H]。
【0333】

段階D : tert - ブチル 1 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート

tert - ブチル 1 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 2 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート (400 mg、1.07 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 中溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン中溶液 (1 M、5.35 mL、5.35 mmol) を環境温度で加え、反応混合物を3時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (10 mL で3回) 。合わせた有機抽出液を脱水し (硫酸ナトリウム) 、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル：酢酸エチル - 90 : 10 から 80 : 20 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m/z = 204.0 [M - tBu + H]。
【0334】

10

段階E : tert - ブチル 1 - フルオロ - 2 - ホルミル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート

20

tert - ブチル 1 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート (50 mg、0.19 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中溶液に、環境温度でデス - マーチンペルヨージナン (164 mg、0.39 mmol) を加え、反応混合物を2時間攪拌した。水 (5 mL) を加え、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した (5 mL で3回) 。合わせた有機抽出液を脱水し (硫酸ナトリウム) 、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル：酢酸エチル - 75 : 25で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.75 - 9.81 (m, 1 H); 3.37 - 3.58 (m, 3 H); 3.22 - 3.34 (m, 1 H); 2.31 (brd, J = 18.0 Hz, 1 H); 1.64 - 1.84 (m, 3 H); 1.53 - 1.59 (m, 1 H); 1.45 (s, 9 H); 1.20 - 1.33 (m, 1 H).
【0335】

30

段階F : 6 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボン酸

tert - ブチル 1 - フルオロ - 2 - ホルミル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート (15 mg、0.06 mmol) の t - BuOH (0.5 mL) 中溶液に、環境温度で2 - メチルブタ - 2 - エン (20 mg、0.29 mmol) 及び亜塩素酸ナトリウム (16 mg、0.17 mmol) 及びリン酸二水素ナトリウム (28 mg、0.23 mmol) の水溶液 (水 0.5 mL) を加え、反応混合物を12時間攪拌した。反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (5 mL で3回) 。合わせた有機抽出液を脱水し (硫酸ナトリウム) 、濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。
【0336】

40

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 3.39 - 3.57 (m, 3 H); 1.96 (dd, J₁ = 18.4 Hz, J₂ = 2.6 Hz, 1 H); 1.55 - 1.80 (m, 5 H); 1.46 (s, 10 H).

【0336】

中間体 33

50

1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2, 5] オクタン塩酸塩
段階 A : tert - ブチル 1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2, 5] オクタン - 6 - カルボキシレート

3 - ブロモ - 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - チアジアゾール (中間体 34) (65 mg、0.20 mmol) の tert - アミルアルコール (2 mL) 中溶液に、炭酸セシウム (0.40 mL、0.60 mmol)、tert - ブチル 1, 1 - ジフルオロ - 2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 6 - アザスピロ [2, 5] オクタン - 6 - カルボキシレート (中間体 26) (89 mg、0.24 mmol)、及びクロロ { [ジ (1 - アダマンチル) - n - ブチルホスフィン] - 2 - (2 - アミノピフェニル) } パラジウム (II) (13.3 mg、0.0199 mmol) をその順で加えた。反応混合物を 100 に昇温させ、12 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、水 (5 mL) で希釈した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (5 mL で 3 回)。合わせた有機抽出液を脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル : 酢酸エチル - 90 : 10 で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m/z = 438.1 [M - tBu + H]。

10

【0342】

段階 B : 1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2, 5] オクタン塩酸塩

20

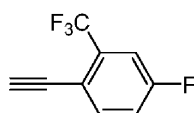
tert - ブチル 1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2, 5] オクタン - 6 - カルボキシレート (70 mg、0.14 mmol) を含むフラスコに、HCl の 1, 4 - ジオキサソール中溶液 (4 M、10 mL、40 mmol) を加え、反応混合物を環境温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS : m/z = 394.1 [M + H]。

【0343】

中間体 36

30

【化 64】



【0344】

1 - エチニル - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン

4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (1.0 g、5.2 mmol) のメタノール (15 mL) 中溶液に、ジメチル (1 - ジアゾ - 2 - オキソプロピル) ホスホネート (1.20 g、6.25 mmol) 及び炭酸カリウム (2.16 g、15.6 mmol) を加え、反応混合物を 50 に昇温し、16 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、水 (15 mL) を加え、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した (15 mL で 3 回)。合わせた有機抽出液を脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。

40

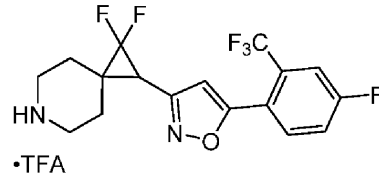
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.63 - 7.65 (m, 1 H); 7.47 - 7.40 (m, 1 H); 7.22 - 7.27 (m, 1 H); 3.35 (s, 1 H)。

【0345】

中間体 37

50

【化 6 5】



【0346】

1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] イソオキサゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタントリフルオロアセテート

10

段階A : tert - ブチル 1, 1 - ジフルオロ - 2 - ホルミル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート

tert - ブチル 1, 1 - ジフルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート (中間体 10 に記載) (760 mg、2.74 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中溶液に、環境温度でデスマーチンペルヨージナン (2.33 g、5.48 mmol) を加え、反応混合物を 2 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (20 mL) をゆっくり加え、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した (10 mL で 3 回)。合わせた有機抽出液を脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル : 酢酸エチル - 95 : 5 から 90 : 10 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m/z = 220.1 [M - tBu + H]。

20

【0347】

段階B : tert - ブチル 1, 1 - ジフルオロ - 2 - [(ヒドロキシイミノ) メチル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート

tert - ブチル 1, 1 - ジフルオロ - 2 - ホルミル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート (1.0 g、3.6 mmol) 及び炭酸ナトリウム (0.78 g、7.3 mmol) のエタノール (20 mL) 中溶液に、環境温度でヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.51 g、7.3 mmol) を加え、反応混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル : 酢酸エチル - 100 : 0 から 90 : 10 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

30

【0348】

段階C : tert - ブチル 1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] イソオキサゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート

tert - ブチル 1, 1 - ジフルオロ - 2 - [(ヒドロキシイミノ) メチル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート (772 mg、2.66 mmol) 及び 1 - エチニル - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (中間体 36) (500 mg、1.33 mmol) のメタノール (10 mL) 中溶液に、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (1.71 g、3.98 mmol) を加え、反応混合物を 50 に昇温し、7 時間攪拌した。水 (15 mL) を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (10 mL で 3 回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (15 mL) で洗浄し、脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル : 酢酸エチル - 100 : 0 から 92 : 8 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m/z = 421.1 [M - tBu + H]。

40

【0349】

1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル

50

】イソオキサゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタントリフルオロアセテート

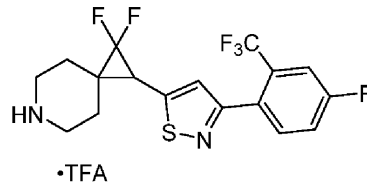
tert - ブチル 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] イソオキサゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート (50 mg , 0 . 11 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中溶液に、環境温度でトリフルオロ酢酸 (2 . 0 mL , 26 mmol) を加え、反応混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS : m / z = 377 . 1 [M + H] 。

【 0350 】

中間体 38

【 化 66 】

10



【 0351 】

1 , 1 - ジフルオロ - 2 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] イソチアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタントリフルオロアセテート

20

段階 A : tert - ブチル 2 - エチニル - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート

tert - ブチル 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ホルミル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート (中間体 37 に記載) (210 mg , 0 . 76 mmol) のメタノール (10 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (210 mg , 1 . 53 mmol) 及びジメチル (1 - ジアゾ - 2 - オキソプロピル) ホスホネート (293 mg , 1 . 53 mmol) を加え、反応混合物を 16 時間攪拌した。水 (20 mL) を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (30 mL で 2 回) 。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄し、脱水し (硫酸ナトリウム) 、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル : 酢酸エチル - 100 : 0 から 85 : 15 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m / z = 257 . 1 [M - tBu + CH₃CN + H] 。

30

【 0352 】

段階 B : tert - ブチル 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - { 3 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] イソオキサゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート

tert - ブチル 2 - エチニル - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート (500 mg , 1 . 84 mmol) 及び 3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒドオキシム (916 mg , 4 . 42 mmol) のメタノール (12 mL) 中溶液に、環境温度で [ビス (トリフルオロアセトキシ) ヨード] ベンゼン (2 . 38 g , 5 . 52 mmol) を加え、反応混合物を 60 に昇温し、7 時間攪拌した。水 (15 mL) を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (15 mL で 3 回) 。合わせた有機抽出液を脱水し (硫酸ナトリウム) 、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル : 酢酸エチル - 100 : 0 から 95 : 5 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m / z = 421 . 2 [M - tBu + H] 。

40

【 0353 】

段階 C : tert - ブチル 2 - { 3 - アミノ - 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロ

50

メチル)フェニル]アクリロイル}-1,1-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート

tert-ブチル1,1-ジフルオロ-2-{3-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イソキサゾール-5-イル}-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート(400mg、0.84mmol)のエタノール(25mL)中溶液に、Ar下、環境温度で、ラネーニッケル(4.93mg、0.08mmol)を加えた。反応混合物を水素雰囲気下に置き(約40psi)、40に昇温し、8時間攪拌した。反応混合物を冷却し、不活性ガスでパージし、セライト(登録商標)層で濾過し、エタノール(100mL)で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS:m/z=479.1[M+H]。

10

【0354】

段階D: tert-ブチル1,1-ジフルオロ-2-{3-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イソチアゾール-5-イル}-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート

tert-ブチル2-{3-アミノ-3-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アクリロイル}-1,1-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート(380mg、0.79mmol)のトルエン(10mL)中溶液に、環境温度で五硫化リン(530mg、2.38mmol)及びクロラニル(586mg、2.38mmol)をその順に加え、反応混合物を115に昇温し、2時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、水(5mL)、酢酸エチル(5mL)、炭酸ナトリウム(421mg、3.97mmol)、及びジ-tert-ブチルジカーボネート(1.84mL、7.94mmol)を加えた。反応混合物を環境温度で1時間攪拌した。水(15mL)を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した(10mLで3回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液(15mL)で洗浄し、脱水し(硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル:酢酸エチル-100:0から90:10の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS:m/z=493.1[M+H]。

20

【0355】

段階E: 1,1-ジフルオロ-2-{3-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イソチアゾール-5-イル}-6-アザスピロ[2.5]オクタントリフルオロアセテート

30

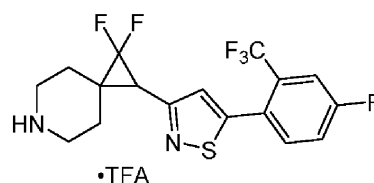
tert-ブチル1,1-ジフルオロ-2-{3-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イソチアゾール-5-イル}-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート(880mg、0.50mmol)のジクロロメタン(10mL)中溶液に、トリフルオロ酢酸(3mL)を加え、反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、標題化合物を、次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS:m/z=393.1[M+H]。

【0356】

中間体39

【化67】

40



【0357】

1,1-ジフルオロ-2-{5-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イソチアゾール-3-イル}-6-アザスピロ[2.5]オクタントリフルオロアセテ

50

ート

段階A：tert-ブチル1,1-ジフルオロ-2-{5-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イソキサゾール-3-イル}-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート

tert-ブチル1,1-ジフルオロ-2-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート(中間体37に記載)(772mg、2.66mmol)及び1-エチニル-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(中間体36)(500mg、1.33mmol)のメタノール(10mL)中溶液に、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン(1.71g、3.98mmol)を加え、混合物を50で7時間攪拌した。水(15mL)を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した(10mLで3回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液(15mL)で洗浄し、脱水し(硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル：酢酸エチル-100:0から92:8の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS:m/z=421.1[M-tBu+H]。

【0358】

段階B：tert-ブチル2-{1-アミノ-3-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル}-1,1-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート

tert-ブチル1,1-ジフルオロ-2-{5-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イソキサゾール-3-イル}-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート(100mg、0.21mmol)のエタノール(10mL)中溶液に、Ar下、ラネーニッケル(1.2mg、0.021mmol)を加えた。反応混合物を水素雰囲気下に置き(約40psi)、35に昇温し、3時間攪拌した。反応混合物を冷却し、不活性ガスでパージし、セライト(登録商標)層で濾過し、エタノール(100mL)で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS:m/z=479.3[M+H]。

【0359】

段階C：tert-ブチル1,1-ジフルオロ-2-{5-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イソチアゾール-3-イル}-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート

tert-ブチル2-{1-アミノ-3-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル}-1,1-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート(160mg、0.33mmol)のトルエン(8mL)中溶液に、環境温度で五硫化リン(223mg、1.00mmol)及びクロラニル(247mg、1.00mmol)をその順に加え、反応混合物を115に昇温し、1時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、水(5mL)、酢酸エチル(5mL)、炭酸ナトリウム(177mg、1.67mmol)、及びジ-tert-ブチルジカーボネート(0.39mL、1.67mmol)を加え、反応混合物を環境温度で1時間攪拌した。水(15mL)を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した(10mLで3回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液(15mL)で洗浄し、脱水し(硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル：酢酸エチル-100:0から92:8の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS:m/z=437.2[M-tBu+H]。

【0360】

段階D：1,1-ジフルオロ-2-{5-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イソチアゾール-3-イル}-6-アザスピロ[2.5]オクタントリフルオロアセテート

tert-ブチル1,1-ジフルオロ-2-{5-[4-フルオロ-2-(トリフルオロ

10

20

30

40

50

メチル)フェニル]イソチアゾール-3-イル}-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート(70 mg、0.11 mmol)のジクロロメタン(10 mL)中溶液に、環境温度でトリフルオロ酢酸(3 mL、38.9 mmol)を加え、反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、標題化合物を次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS: m/z = 393.1 [M+H]。

【0361】

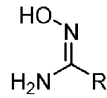
下記の表にある中間体を、当業者に公知の修正を加えての同様の変換の結果として記載若しくは製造されるように、上記の中間体と同様にして製造した。必要な原料は、本明細書に記載されていたか、市販されていたか、文献で公知であったか、当業者によって容易に合成された。一部の経路では、直接保護基戦略を用いた。

10

【0362】

表INT-A

【化68】



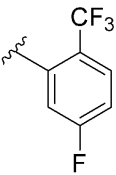
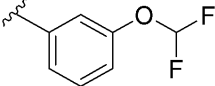
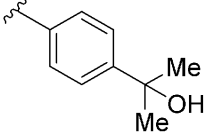
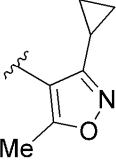
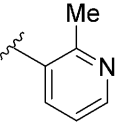
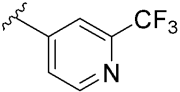
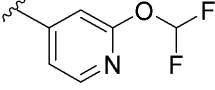
20

30

40

50

【表 2】

中間体	R	MS [M+H]
A1		223.0
A2		203.1
A3		195.1
A4		182.1
A5		386.2
A6		206.1
A7		204.1

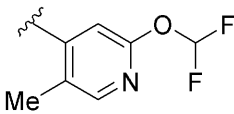
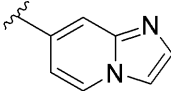
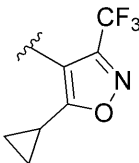
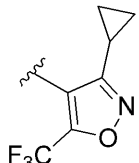
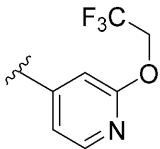
10

20

30

40

50

中間体	R	MS [M+H]
A8		218.1
A9		177.0
A10		236.1
A11		236.1
A12		236.3

10

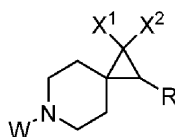
20

30

【 0 3 6 3 】

表 I N T - B

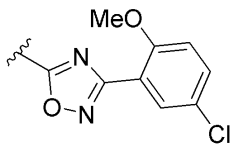
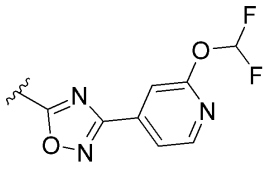
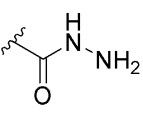
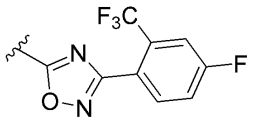
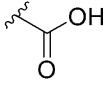
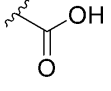
【 化 6 9 】



40

50

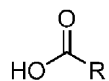
【表 3】

中間体	X ¹	X ²	R	W	MS [M+H]
B1	H	H		H	320.2
B2	F	F		H	359.2
B3	H	H		-SO ₂ NH ₂	249.1
B4	Cl	Cl		H	409.8
B5	Me	H		-SO ₂ NH ₂	249.0
B6	Me	Me		-SO ₂ NH ₂	263.1

【 0 3 6 4 】

表 I N T - C

【 化 7 0 】



10

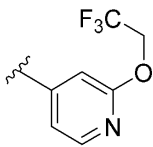
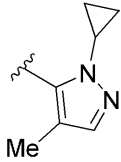
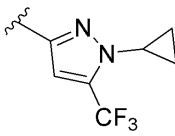
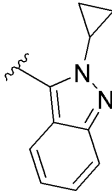
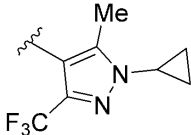
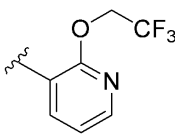
20

30

40

50

【表 4】

中間体	R	MS [M+H]
C1		222.1
C2		167.0
C3		221.1
C4		207.1
C5		235.1
C6		222.1

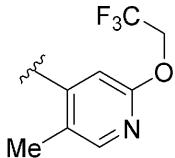
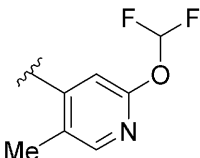
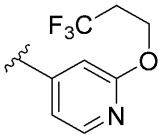
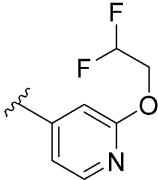
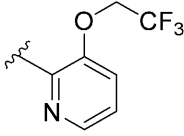
10

20

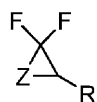
30

40

50

中間体	R	MS [M+H]
C7		236.1
C8		204.1
C9		236.1
C10		204.1
C11		222.1

【 0 3 6 5 】
 表 I N T - D
 【 化 7 1 】



10

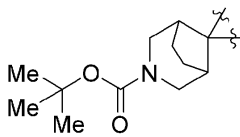
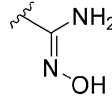
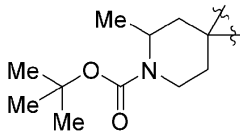
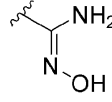
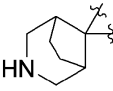
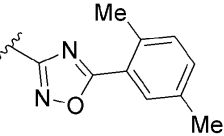
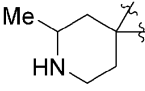
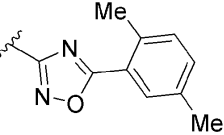
20

30

40

50

【表 5】

中間体	Z	R	MS [M+H]
D1			332.2
D2			264.1 [M-tBu+H]
D3			346.2
D4			334.2

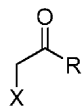
10

20

【 0 3 6 6 】

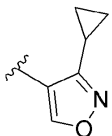
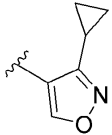
表 I N T - E

【化 7 2】



30

【表 6】

中間体	X	R	MS [M+H]
E1	Br		230.0, 232.0
E2	I		278.03

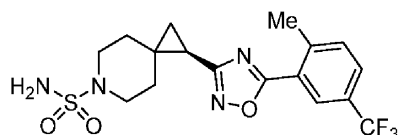
40

【 0 3 6 7 】

実施例 1

50

【化73】



【0368】

(1R)-1-((5-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド

2-メチル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(40.4mg、0.198mmol)の1,4-ジオキサン(1mL)中溶液に、1,1-カルボニルジイミダゾール(32.1mg、0.198mmol)を加え、反応混合物を50℃に昇温し、2時間攪拌した。(1R)-N-ヒドロキシ-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキシイミドアミド(中間体2)(44.7mg、0.18mmol)を加え、反応混合物を110℃に昇温し、16時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、ヘキサン：酢酸エチル：エタノール=96：3：1から24：57：19の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

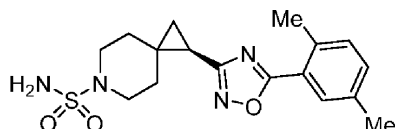
【0369】

MS: m/z = 417.1 [M+H]. ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.26 (s, 1 H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.71 (s, 2 H), 3.17 - 3.09 (m, 1 H), 3.08 - 2.95 (m, 2 H), 2.85 - 2.75 (m, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 2.28 - 2.17 (m, 1 H), 1.81 - 1.59 (m, 4 H), 1.28 - 1.17 (m, 2 H).

【0370】

実施例2

【化74】



(1R)-1-[[5-(2,5-ジメチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド

2,5-ジメチル安息香酸(30.0mg、0.200mmol)の1,4-ジオキサン(1mL)中溶液に、1,1-カルボニルジイミダゾール(32.4mg、0.200mmol)を加え、反応混合物を50℃に昇温し、2時間攪拌した。(1R)-N-ヒドロキシ-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキシイミドアミド(中間体2)(49.7mg、0.200mmol)を加え、反応混合物を100℃に昇温し、16時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、ヘキサン：酢酸エチル：エタノール=96：3：1から52：36：12の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

【0371】

MS: m/z = 363.2 [M+H]. ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.82 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.72 (s, 2 H), 3.12 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 3.02 (dt, J = 15.1, 7.5 Hz, 2 H), 2.78 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.18 (dd, J = 7.8, 6.2 Hz, 1 H), 1.83 - 1.56 (m, 4 H), 1.19 (dd, J = 7.5, 5.2 Hz, 2 H).

【0372】

実施例3

10

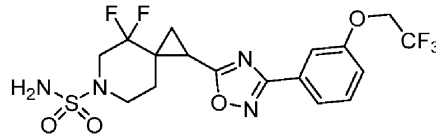
20

30

40

50

【化75】



4,4-ジフルオロ-1-〔3-〔3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル〕-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル〕-6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-6-スルホンアミド、ジアステレオマーC

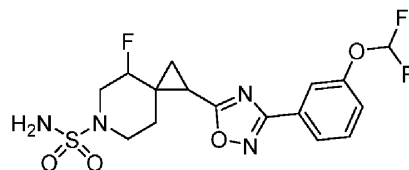
4,4-ジフルオロ-6-スルファモイル-6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-1-カルボン酸(中間体5)(93.0mg、0.344mmol)の1,4-ジオキサン(2mL)中溶液に、1,1-カルボニルジイミダゾール(61.4mg、0.379mmol)を加え、反応混合物を50℃に昇温し、2時間攪拌した。N-ヒドロキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイミドアミド(81.0mg、0.344mmol)を加え、反応混合物を90℃に昇温し、18時間攪拌した。スルファミド(50.0mg、0.52mmol)を加え、反応混合物を90℃で4時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン:酢酸エチル:エタノール-96:3:1から52:36:12の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、ジアステレオマーの混合物を得た。混合物を、Chiral Pak AD-Hカラムを用い、エタノール:二酸化炭素-20:80で溶離を行うSFCによって分割した。第1の主要溶出ピークは、4,4-ジフルオロ-1-〔3-〔3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル〕-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル〕-6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-6-スルホンアミド、ジアステレオマーAであり、第2の主要溶出ピークは、4,4-ジフルオロ-1-〔3-〔3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル〕-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル〕-6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-6-スルホンアミド、ジアステレオマーBであり、第3の主要溶出ピークは、4,4-ジフルオロ-1-〔3-〔3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル〕-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル〕-6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-6-スルホンアミド、ジアステレオマーC、標題化合物であり、そして、第4の主要溶出ピークは、4,4-ジフルオロ-1-〔3-〔3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル〕-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル〕-6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-6-スルホンアミド、ジアステレオマーDであった。ジアステレオマーC:

MS: m/z = 469.2 [M+H]. ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1 H), 7.08 (s, 2 H), 4.89 (q, J = 8.7 Hz, 2 H), 3.53 - 3.41 (m, 1 H), 3.38 - 3.23 (m, 1 H), 3.14 - 2.98 (m, 2 H), 2.92 (dd, J = 9.1, 6.2 Hz, 1 H), 1.99 - 1.83 (m, 2 H), 1.75 (dd, J = 8.9, 5.5 Hz, 1 H), 1.63 - 1.54 (m, 1 H).

【0373】

実施例4

【化76】



1-〔3-〔3-(ジフルオロメトキシ)フェニル〕-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル〕-4-フルオロ-6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-6-スルホンアミド、

ジアステレオマー E

段階 A : tert - ブチル 1 - { 3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート

密封可能容器中、6 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボン酸 (中間体 6) (955.6 mg、3.50 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (18 mL) 中溶液に、1 , 1 - カルボニルジイミダゾール (854 mg、5.27 mmol) を加え、容器を密閉した。反応混合物を 80 に昇温し、1 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、3 - (ジフルオロメトキシ) - N - ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドアミド (843 mg、4.17 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (6 mL) 中溶液を加えた。反応混合物を 120 に昇温し、1.5 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル - 100 : 0 から 70 : 30 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m / z = 384.2 [M - tBu + H]。【 0374 】

10

段階 B : 1 - { 3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン塩酸塩

tert - ブチル 1 - { 3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボキシレート (1.04 g、2.32 mmol) の入った容器に、HCl の 1 , 4 - ジオキサン中溶液 (4 M、12 mL、48.0 mmol) を加え、反応混合物を環境温度で 18 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、標題化合物を次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS : m / z = 340.2 [M + H]。【 0375 】

20

段階 C : 1 - { 3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド、ジアステレオマー E

1 - { 3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン塩酸塩 (913 mg、2.31 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (12 mL) 中溶液に、スルファミド (571 mg、5.94 mmol) 及びトリエチルアミン (0.644 mL、4.62 mmol) を加え、反応混合物を 100 に昇温し、2 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル - 75 : 25 から 0 : 100 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、ジアステレオマーの混合物を得た。その混合物を、Chiral Pak AD - H カラムを用い、エタノール : 二酸化炭素 : 水酸化アンモニウム - 30 : 70 : 0.2 で溶離を行う SFC によって分割した。第 1 の主要溶出ピークは、1 - { 3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド、ジアステレオマー A であり、第 2 の主要溶出ピークは、1 - { 3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド、ジアステレオマー B であり、第 3 の主要溶出ピークは、1 - { 3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド、ジアステレオマー C であり、第 4 の主要溶出ピークは、1 - { 3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド、ジアステレオマー D であり、第 5 の主要溶出ピークは、1 - { 3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 - フルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド、ジアステレオマー E、標題化合物であり、そして、第 6 の主要溶出ピークは、1 - { 3 - [3 - (ジ

30

40

50

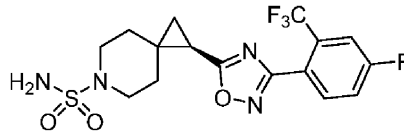
フルオロメトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-4-フルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド、ジアステレオマーFであった。ジアステレオマーE:

MS: $m/z = 419.2$ [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.55 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.91 (t, $J = 73.6$ Hz, 1 H), 4.39 (d, $J = 47.3$ Hz, 1 H), 3.64 - 3.55 (m, 1 H), 3.30 - 3.24 (m, 1 H), 2.75 - 2.66 (m, 1 H), 2.63 - 2.56 (m, 1 H), 2.32 - 2.24 (m, 1 H), 1.78 - 1.71 (m, 1 H), 1.71 - 1.65 (m, 1 H), 1.55 (t, $J = 5.5$ Hz, 1 H).

【0376】

実施例5

【化77】



(1R)-1-{3-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド

(1R)-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボン酸(中間体1)(5.00 g、21.3 mmol)の1,4-ジオキサン(80 mL)中溶液に、1,1-カルボニルジイミダゾール(5.19 g、32.0 mmol)を加え、反応混合物を50 に昇温し、3.5時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、4-フルオロ-N-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンカルボキシイミドアミド(中間体7)(4.98 g、22.4 mmol)を加えた。反応混合物を100 に昇温し、2日間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、スルファミド(1.03 g、10.7 mmol)を加えた。反応混合物を100 に昇温し、2時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(300 mL)を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した(700 mLで2回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液(300 mL)で洗浄し、脱水し(硫酸ナトリウム)、減圧下に濃縮した。残留物を、ジクロロメタン:メタノール-100:0から96:4の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。得られた固体を、ヘキサン:ジクロロメタンから結晶化させて、標題化合物を得た。

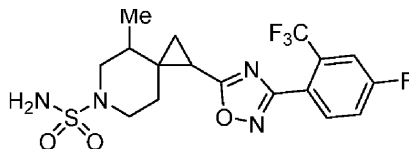
【0377】

MS: $m/z = 421.1$ [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) 7.97 - 7.86 (m, 2 H), 7.75 (t, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1 H), 6.77 (s, 2 H), 3.22 - 3.12 (m, 1 H), 3.10 - 3.01 (m, 1 H), 3.02 - 2.92 (m, 1 H), 2.69 - 2.58 (m, 1 H), 2.53 - 2.45 (m, 1 H), 1.84 - 1.78 (m, 1 H), 1.78 - 1.72 (m, 1 H), 1.72 - 1.66 (m, 1 H), 1.65 - 1.59 (m, 1 H), 1.43 (dd, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 1 H), 1.34 (t, $J = 5.0$ Hz, 1 H).

【0378】

実施例6

【化78】



【0379】

1-{3-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキ

サジアゾール - 5 - イル } - 4 - メチル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド、ジアステレオマー D

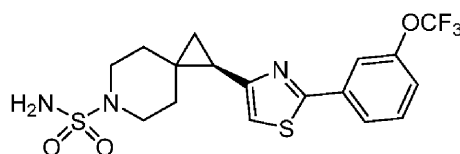
4 - メチル - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボン酸 (中間体 8) (3 0 0 m g , 1 . 2 1 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (5 . 0 m L) 中溶液に、1 , 1 - カルボニルジイミダゾール (2 0 6 m g , 1 . 2 7 m m o l) を加え、反応混合物を 5 0 に昇温し、0 . 5 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、4 - フルオロ - N - ヒドロキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼンカルボキシイミドアミド (中間体 7) (3 4 1 m g , 1 . 2 7 m m o l) を加えた。反応混合物を 1 0 0 に昇温し、2 日間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、スルファミド (1 1 6 m g , 1 . 2 1 m m o l) を加えた。反応混合物を 1 0 0 に昇温し、1 8 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル - 1 0 0 : 0 から 6 0 : 4 0 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、三つの主要溶出ピークを得て、それらはそれぞれ、標題化合物のジアステレオマーの混合物であった。第 1 の主要ピークは四つの異性体を含み、第 2 の主要ピークは二つの異性体を含み、第 3 の主要ピークは二つの異性体を含んでいた。シリカゲルクロマトグラフィーからの第 1 の主要溶出ピークを、Chiral Pak AD - H カラムを用い、メタノール : 二酸化炭素 - 1 2 : 8 8 で溶離を行う SFC によって分割した。第 1 の主要溶出ピークは、1 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 - メチル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド、ジアステレオマー A であり、第 2 の主要溶出ピークは、1 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 - メチル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド、ジアステレオマー B であり、第 3 の主要溶出ピークは、1 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 - メチル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド、ジアステレオマー C であり、そして、第 4 の主要溶出ピークは、1 - { 3 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 4 - メチル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド、ジアステレオマー D、標題化合物であった。ジアステレオマー D :

MS: m/z = 435.2 [M+H]. ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.96 - 7.87 (m, 2 H), 7.75 (d t, J = 8.4, 4.2 Hz, 1 H), 6.72 (s, 2 H), 3.21 - 3.13 (m, 1 H), 3.13 - 3.05 (m, 1 H), 2.92 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 2.55 (dd, J = 8.3, 5.7 Hz, 1 H), 2.35 (t, J = 10.6 Hz, 1 H), 1.97 (t, J = 10.7 Hz, 1 H), 1.64 - 1.58 (m, 1 H), 1.55 (d, J = 14.1 Hz, 1 H), 1.43 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 1 H), 1.26 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 3 H).

【 0 3 8 0 】

実施例 7

【 化 7 9 】



【 0 3 8 1 】

(1 R) - 1 - { 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

段階 A : (1 R) - N , N - ジメチル - N - { [1 - (2 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) チアゾール - 4 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - イル) スルホニル) ホルムイミドアミド

(1 R) - N - { [1 - (2 - クロロアセチル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン

- 6 - イル]スルホニル}-N,N-ジメチルホルムイミドアミド(中間体9)(100 mg、0.31 mmol)のエタノール(1 mL)中溶液に、3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾチオアミド(68.7 mg、0.31 mmol)を加えた。反応混合物を70 に昇温し、2時間攪拌した。反応混合物を冷却し、減圧下に濃縮して、標題化合物を次の段階で用いるのに十分な純度で得た。MS: m/z = 489.1 [M+H]。

【0382】

段階B: (1R)-1-{2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-4-イル}-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド(1R)-N,N-ジメチル-N-{[1-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル]スルホニル}ホルムイミドアミド(152 mg、0.31 mmol)のエタノール(2 mL)中溶液に、ヒドラジン(0.5 mL、0.31 mmol)を加え、反応混合物を10 に冷却して、2時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、アセトニトリル:水:水酸化アンモニウム-48:52:0.05から78:22:0.05の勾配で溶離を行う分取HPLCによって精製して、標題化合物を得た。

10

【0383】

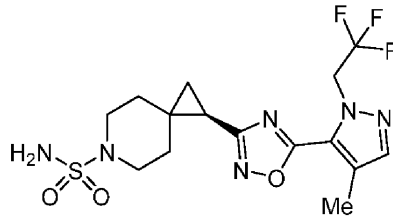
MS: m/z = 433.9 [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.57 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 3.25 - 3.27 (m, 1 H), 3.02 - 3.08 (m, 1 H), 2.95 (dd, J₁ = 7.9 Hz, J₂ = 3.5 Hz, 1 H), 2.17 (dd, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 5.7 Hz, 1 H), 1.66 - 1.75 (m, 2 H), 1.52 - 1.66 (m, 3 H), 1.21 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 1.03 (dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 5.0 Hz, 1 H).

20

【0384】

実施例8

【化80】



30

【0385】

(1R)-1-{5-[4-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド

4-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(30 mg、0.14 mmol)の1,4-ジオキササン(2.4 mL)中溶液に、1,1-カルボニルジイミダゾール(30.4 mg、0.19 mmol)を加えた。反応混合物を80 に昇温し、1時間攪拌した。反応混合物を10 に冷却し、(R)-N-ヒドロキシ-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキシイミドアミド(中間体2)(53.7 mg、0.22 mmol)を加えた。反応混合物を100 に昇温し、12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、アセトニトリル:水:水酸化アンモニウム-27:73:0.05から57:43:0.05の勾配で溶離を行う分取HPLCによって精製して、標題化合物を得た。

40

【0386】

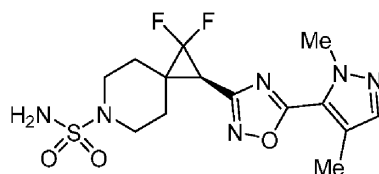
MS: m/z = 421.0 [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.62 (s, 1 H), 5.48 - 5.65 (m, 1 H), 5.29 - 5.44 (m, 1 H), 3.24 - 3.30 (m, 1 H), 3.08 - 3.23 (m, 2 H), 2.87 - 2.95 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.15 - 2.22 (m, 1 H), 1.62 - 1.89 (m, 4 H), 1.33 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 1.20 - 1.27 (m, 1 H).

50

【 0 3 8 7 】

実施例 9

【 化 8 1 】



【 0 3 8 8 】

(2R) - 2 - [5 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

1, 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (28 . 1 mg、0 . 201 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (1 mL) 中溶液に、1 , 1 - カルボニルジイミダゾール (35 . 8 mg、0 . 221 mmol) を加え、反応混合物を 50 に昇温し、2 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、(1 R) - 2 , 2 - ジフルオロ - N - ヒドロキシ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキシイミドアミド (中間体 11) (57 . 0 mg、0 . 201 mmol) を加え、反応混合物を 85 に昇温し、1 6 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル : エタノール - 96 : 3 : 1 から 24 : 57 : 19 の勾配

で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

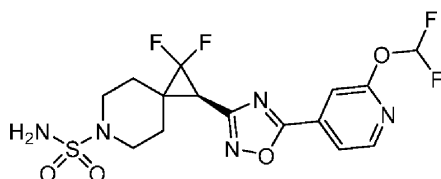
【 0 3 8 9 】

MS: m/z = 389.3 [M+H]. ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.54 (s, 1 H), 6.79 (s, 2 H), 4.15 (s, 3 H), 3.41 - 3.25 (m, 1 H), 3.24 - 3.13 (m, 1 H), 3.13 - 2.98 (m, 2 H), 2.94 - 2.81 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.02 - 1.83 (m, 4 H)

【 0 3 9 0 】

実施例 10

【 化 8 2 】



【 0 3 9 1 】

(2R) - 2 - { 5 - [2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

2 - ジフルオロメトキシイソニコチン酸 (37 . 9 mg、0 . 201 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (1 mL) 中溶液に、1 , 1 - カルボニルジイミダゾール (35 . 8 mg、0 . 221 mmol) を加え、反応混合物を 50 に昇温し、2 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、(1 R) - 2 , 2 - ジフルオロ - N - ヒドロキシ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキシイミドアミド (中間体 11) (57 . 0 mg、0 . 201 mmol) を加え、反応混合物を 85 に昇温し、1 6 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル : エタノール - 96 : 3 : 1 から 24 : 57 : 19 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

【 0 3 9 2 】

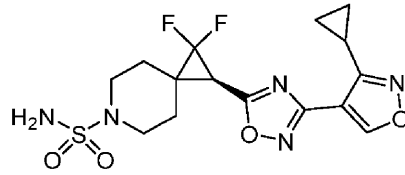
MS: m/z = 438.2 [M+H]. ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.91

(d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 7.80 (t, $J = 72$ Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 6.81 (s, 2 H), 3.39 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 3.22 - 3.12 (m, 1 H), 3.12 - 3.00 (m, 2 H), 2.98 - 2.88 (m, 1 H), 2.03 - 1.83 (m, 4 H).

【0393】

実施例 1.1

【化83】



10

【0394】

(2R) - 2 - [3 - (3 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

(2R) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボン酸 (中間体 10) (54 . 1 mg , 0 . 200 mmol) の 1 , 2 - ジクロロエタン (0 . 90 mL) 及びジメチルスルホキシド (0 . 10 mL) 中溶液に、環境温度で 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (13 . 6 mg , 0 . 100 mmol) 及び 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (57 . 5 mg , 0 . 300 mmol) をその順で加え、反応混合物を 15 分間攪拌した。3 - シクロプロピル - N - ヒドロキシイソキサゾール - 4 - カルボキシイミドアミド (中間体 12) (36 . 8 mg , 0 . 220 mmol) を加え、反応混合物を 2 時間攪拌した。反応混合物を 90 に昇温し、16 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、水で希釈し、層を分離し、有機層を、ヘキサン : 酢酸エチル : エタノール - 96 : 3 : 1 から 24 : 57 : 19 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

20

【0395】

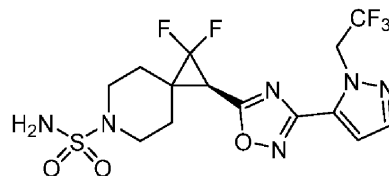
MS: $m/z = 402.2$ [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 9.59 (s, 1 H), 6.80 (s, 2 H), 3.72 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H), 3.22 - 2.95 (m, 3 H), 2.90 - 2.73 (m, 1 H), 2.37 (ddd, $J = 13.3, 8.4, 5.1$ Hz, 1 H), 2.09 - 1.85 (m, 4 H), 1.15 - 1.04 (m, 2 H), 1.01 - 0.89 (m, 2 H).

30

【0396】

実施例 1.2

【化84】



40

【0397】

(2R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - { 3 - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

(2R) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボン酸 (中間体 10) (54 . 1 mg , 0 . 200 mmol) の 1 , 2 - ジクロロエタン (0 . 90 mL) 及びジメチルスルホキシド (0 . 10 mL) 中溶液に、環

50

境温度で1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(13.6 mg、0.100 mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(57.5 mg、0.300 mmol)をその順に加え、反応混合物を15分間攪拌した。N-ヒドロキシ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシイミドアミド(中間体13)(45.8 mg、0.220 mmol)を加え、反応混合物を環境温度で1時間攪拌した。反応混合物を90 に昇温し、2時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、水で希釈し、層を分離し、有機層を、ヘキサン：酢酸エチル：エタノール-96：3：1から24：57：19の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

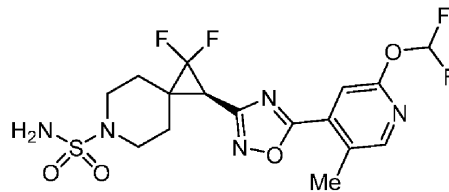
【0398】

MS: $m/z = 443.2 [M+H]$. 1H NMR (DMSO- d_6) 7.85 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 6.81 (s, 2 H), 5.57 - 5.39 (m, 2 H), 3.79 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 3.22 - 3.12 (m, 1 H), 3.12 - 2.99 (m, 2 H), 2.86 - 2.72 (m, 1 H), 2.12 - 1.88 (m, 4 H).

【0399】

実施例13

【化85】



【0400】

(2R)-2-{5-[2-(ジフルオロメトキシ)-5-メチルピリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1,1-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-スルホンアミド

2-(ジフルオロメトキシ)-5-メチルイソニコチン酸(中間体14)(50.0 mg、0.246 mmol)の1,2-ジクロロエタン(1.10 mL)及びジメチルスルホキシド(0.12 mL)中溶液に、環境温度で1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(33.5 mg、0.246 mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(70.8 mg、0.369 mmol)を加え、反応混合物を15分間攪拌した。(1R)-2,2-ジフルオロ-N-ヒドロキシ-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキシイミドアミド(中間体11)(98.0 mg、0.345 mmol)を加え、反応混合物を環境温度で1時間攪拌した。反応混合物を90 に昇温し、2時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、水で希釈し、層を分離し、有機層を、ヘキサン：酢酸エチル：エタノール-96：3：1から24：57：19の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

【0401】

MS: $m/z = 452.1 [M+H]$. 1H NMR (DMSO- d_6) 8.44 (s, 1 H), 7.81 (t, $J = 72.7$ Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 6.80 (s, 2 H), 3.40 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 3.22 - 3.13 (m, 1 H), 3.11 - 3.00 (m, 2 H), 2.96 - 2.85 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.04 - 1.84 (m, 4 H).

【0402】

実施例14

10

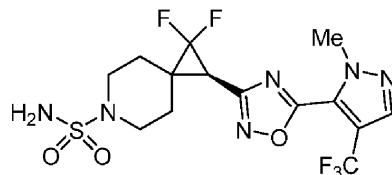
20

30

40

50

【化 8 6】



【0403】

(2R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 5 - [1 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

10

1 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (39 . 0 mg、0 . 201 mmol) の 1, 2 - ジクロロエタン (0 . 90 mL) 及びジメチルスルホキシド (0 . 10 mL) 中溶液に、環境温度で 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (27 . 3 mg、0 . 201 mmol) 及び 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (57 . 8 mg、0 . 301 mmol) を加え、反応混合物を 15 分間攪拌した。(1R) - 2, 2 - ジフルオロ - N - ヒドロキシ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキシイミドアミド (中間体 11) (80 . 0 mg、0 . 281 mmol) を加え、反応混合物を環境温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を 90 に昇温し、2 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、水で希釈し、層を分離し、有機層を、ヘキサン : 酢酸エチル - 95 : 5 から 25 : 75 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

20

【0404】

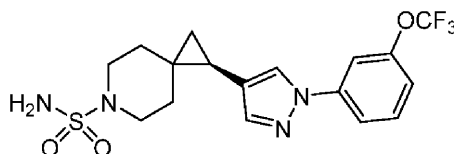
MS: m/z = 443.2 [M+H]. ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.21 (s, 1 H), 6.80 (s, 2 H), 4.24 (s, 3 H), 3.44 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 3.25 - 3.12 (m, 1 H), 3.12 - 2.99 (m, 2 H), 2.96 - 2.83 (m, 1 H), 2.04 - 1.86 (m, 4 H).

【0405】

実施例 15

【化 8 7】

30



【0406】

(1R) - 1 - { 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

40

(1R) - 1 - { 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン (中間体 15) (100 mg、0 . 30 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (3 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (0 . 062 mL、0 . 45 mmol) 及びスルファミド (85 mg、0 . 89 mmol) を加え、反応混合物を 90 に昇温し、10 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を、アセトニトリル : 水 : 水酸化アンモニウム - 43 : 57 : 0 . 05 から 73 : 27 : 0 . 05 の勾配で溶離を行う分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た。

【0407】

MS: m/z = 417.1 [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.67 (s, 1 H), 7.52 - 7.60 (m, 2 H), 7.44 - 7.47 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.15 - 7.18 (s, 1 H), 4.29 - 4.30 (m, 2 H), 3.34 - 3.26 (m, 2 H), 3.10 - 3.15 (m, 2 H), 1.79 - 1.81 (

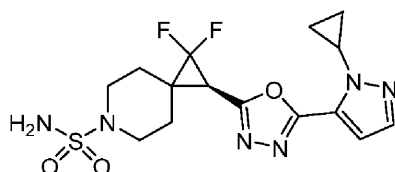
50

m, 1 H), 1.60 - 1.70 (m, 2 H), 1.40 - 1.52 (m, 2 H), 0.94 - 0.96 (m, 1 H), 0.72 - 0.75 (m, 1 H).

【0408】

実施例 16

【化88】



10

【0409】

(2R) - 2 - [5 - (1 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

段階A : (2R) - 2 - ({ 2 - [(1 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) カルボニル] ヒドラジニル } カルボニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

(1R) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボン酸 (中間体 10) (80 mg、0.30 mmol) のジクロロメタン (1.5 mL) 及びジメチルスルホキシド (0.20 mL) 中溶液に、環境温度で 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (24 mg、0.18 mmol) 及び 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (91 mg、0.48 mmol) を加え、反応混合物を 10 分間攪拌した。1 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボヒドラジド (中間体 16) (54 mg、0.325 mmol) を加え、反応混合物を環境温度で 18 時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) に投入し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (80 mL で 2 回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) で洗浄し、脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ジクロロメタン : メタノール - 100 : 0 から 95 : 5 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m / z = 419.2 [M + H]。

20

30

【0410】

段階B : (2R) - 2 - [5 - (1 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

(2R) - 2 - ({ 2 - [(1 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) カルボニル] ヒドラジニル } カルボニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド (50 mg、0.12 mmol) のアセトニトリル (1.5 mL) 中溶液に、オキシ塩化リン (0.022 mL、0.23 mmol) を加え、反応混合物を 85 ° に昇温し、10 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (30 mL) にゆっくり投入し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (70 mL で 2 回)。合わせた有機抽出液を脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル - 100 : 0 から 50 : 50 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

40

【0411】

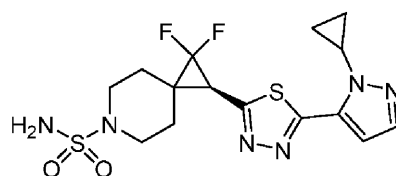
MS: m/z = 401.4 [M+H]. ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.82 (s, 2 H), 4.25 (tt, J = 7.4, 3.9 Hz, 1 H), 3.58 (d, J = 11.8 Hz, 1 H), 3.20 - 3.12 (m, 1 H), 3.12 - 3.03 (m, 2 H), 2.98 - 2.86 (m, 1 H), 2.03 - 1.87 (m, 4 H), 1.22 - 1.04 (m, 4 H).

【0412】

50

実施例 1 7

【化 8 9】



【0413】

(2S) - 2 - [5 - (1 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

10

(2R) - 2 - ({ 2 - [(1 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) カルボニル] ヒドラジニル } カルボニル) - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド (実施例 1 6 に記載) (50 mg、0 . 115 mmol) のテトラヒドロフラン (1 . 50 mL) 中溶液に、ローソン試薬 (97 mg、0 . 24 mmol) を加え、反応混合物を 65 に昇温し、3 . 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル - 100 : 0 から 50 : 50 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

【0414】

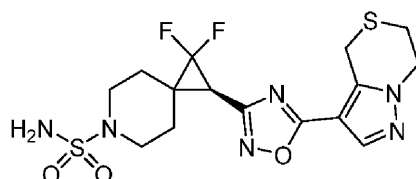
20

MS: m/z = 417.4 [M+H]. ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.57 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 6.81 (s, 2 H), 4.18 (tt, J = 7.4, 3.9 Hz, 1 H), 3.77 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 3.20 - 3.07 (m, 2 H), 3.07 - 2.96 (m, 1 H), 2.96 - 2.85 (m, 1 H), 2.03 - 1.80 (m, 4 H), 1.22 - 1.06 (m, 4 H).

【0415】

実施例 1 8

【化 9 0】



30

【0416】

(2R) - 2 - [5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] チアジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

6 , 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] チアジン - 3 - カルボン酸 (36 . 8 mg、0 . 200 mmol) の 1 , 2 - ジクロロエタン (0 . 90 mL) 及びジメチルスルホキシド (0 . 10 mL) 中溶液に、環境温度で 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (27 . 2 mg、0 . 200 mmol) 及び 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (57 . 5 mg、0 . 300 mmol) をその順で加え、反応混合物を 15 分間攪拌した。(1R) - 2 , 2 - ジフルオロ - N - ヒドロキシ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキシイミドアミド (中間体 1 1) (59 . 7 mg、0 . 210 mmol) を加え、反応混合物を 2 時間攪拌した。反応混合物を 90 に昇温し、4 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、水で希釈し、層を分離し、有機層を、ヘキサン : 酢酸エチル : エタノール - 96 : 3 : 1 から 24 : 57 : 19 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

40

【0417】

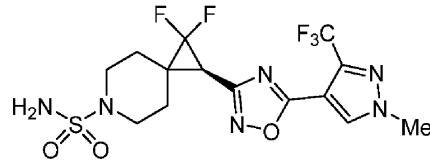
50

MS: $m/z = 433.2 [M+H]$. 1H NMR (DMSO- d_6) 8.17 (s, 1 H), 6.78 (s, 2 H), 4.43 - 4.32 (m, 2 H), 4.23 (s, 2 H), 3.28 - 3.10 (m, 4 H), 3.10 - 2.97 (m, 2 H), 2.93 - 2.82 (m, 1 H), 2.00 - 1.82 (m, 4 H).

【0418】

実施例 19

【化91】



10

【0419】

(2R)-1,1-ジフルオロ-2-〔5-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-6-スルホンアミド

1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (38.8 mg、0.200 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (0.90 mL) 及びジメチルスルホキシド (0.10 mL) 中溶液に、環境温度で 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (27.2 mg、0.200 mmol) 及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (57.5 mg、0.300 mmol) をその順で加え、反応混合物を 15 分間攪拌した。(1R)-2,2-ジフルオロ-N-ヒドロキシ-6-スルファモイル-6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-1-カルボキシイミドアミド (中間体 11) (59.7 mg、0.210 mmol) を加え、反応混合物を環境温度で 2 時間攪拌した。反応混合物を 90 に昇温し、4 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、水で希釈し、層を分離し、有機層を、ヘキサン：酢酸エチル - 95 : 5 から 25 : 75 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

20

【0420】

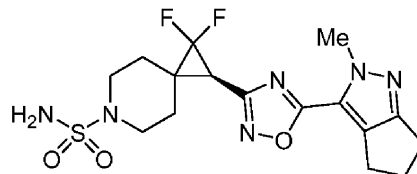
MS: $m/z = 443.2 [M+H]$. 1H NMR (DMSO- d_6) 8.91 (s, 1 H), 6.78 (s, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.37 - 3.24 (m, 1 H), 3.22 - 3.09 (m, 1 H), 3.10 - 2.97 (m, 2 H), 2.95 - 2.79 (m, 1 H), 2.04 - 1.83 (m, 4 H).

30

【0421】

実施例 20

【化92】



40

【0422】

(2R)-1,1-ジフルオロ-2-〔5-(2-メチル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ〔c〕ピラゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕-6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-6-スルホンアミド

2-メチル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ〔c〕ピラゾール-3-カルボン酸 (33.2 mg、0.200 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (0.90 mL) 及びジメチルスルホキシド (0.10 mL) 中溶液に、環境温度で 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (27.2 mg、0.200 mmol) 及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (57.5 mg、0.300 mmol)

50

1) をその順に加え、反応混合物を 15 分間攪拌した。(1R)-2,2-ジフルオロ-N-ヒドロキシ-6-スルファモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキシイミドアミド(中間体11)(68.2 mg、0.240 mmol)を加え、反応混合物を環境温度で1時間攪拌した。反応混合物を95 に昇温し、3時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、水で希釈し、層を分離し、有機層を、ヘキサン：酢酸エチル-90：10から0：100の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

【0423】

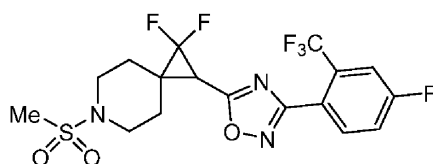
MS: $m/z = 415.2 [M+H]$. 1H NMR (DMSO- d_6) 6.79 (s, 2 H), 4.13 (s, 3 H), 3.39 - 3.26 (m, 1 H), 3.24 - 3.12 (m, 1 H), 3.11 - 2.97 (m, 2 H), 2.91 - 2.81 (m, 3 H), 2.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.43 (p, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.02 - 1.82 (m, 4 H).

10

【0424】

実施例 2.1

【化93】



20

【0425】

1,1-ジフルオロ-2-{3-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-6-(メチルスルホニル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン

2,2-ジフルオロ-6-(メチルスルホニル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボン酸(中間体28)(135 mg、0.501 mmol)の1,2-ジクロロエタン(2.25 mL)及びジメチルスルホキシド(0.25 mL)中溶液に、環境温度で、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(77 mg、0.50 mmol)を加え、次に1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(115 mg、0.600 mmol)を加え、反応混合物を20分間攪拌した。4-フルオロ-N-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイミドアミド(122 mg、0.550 mmol)を加え、反応混合物を環境温度で18時間攪拌した。反応混合物を95 に昇温し、6時間攪拌した。反応混合物を105 に昇温し、4時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、水で希釈した。層を分離し、有機層を、ヘキサン：酢酸エチル：エタノール-95：4：1から50：38：12の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物の分画を合わせ、減圧下に濃縮した。残留物を、アセトニトリル：水：トリフルオロ酢酸-10：90：0.1から95：5：0.1の勾配で溶離を行う分取HPLCによって精製して、標題化合物を得た。

30

【0426】

MS: $m/z = 456.2 [M+H]$. 1H NMR (DMSO- d_6) 8.00 - 7.91 (m, 2 H), 7.77 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 3.77 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 3.37 - 3.29 (m, 1 H), 3.28 - 3.18 (m, 2 H), 3.03 - 2.94 (m, 1 H), 2.90 (s, 3 H), 2.06 (s, 2 H), 2.02 - 1.90 (m, 2 H).

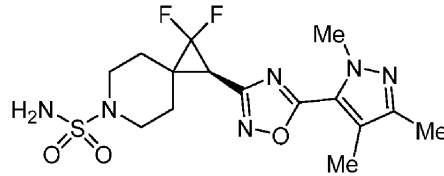
40

【0427】

実施例 2.2

50

【化 9 4】



【0 4 2 8】

(2R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - [5 - (1, 3, 4 - トリメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2, 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

10

1, 3, 4 - トリメチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (46.2 mg、0.300 mmol) の 1, 2 - ジクロロエタン (1.4 mL) 及びジメチルスルホキシド (0.15 mL) 中溶液に、環境温度で 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (40.8 mg、0.300 mmol) 及び 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (86.0 mg、0.450 mmol) を加え、反応混合物を 15 分間攪拌した。(1R) - 2, 2 - ジフルオロ - N - ヒドロキシ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2, 5] オクタン - 1 - カルボキシイミドアミド (中間体 11) (102 mg、0.360 mmol) を加え、反応混合物を環境温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を 90 に昇温し、2 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、水で希釈し、層を分離し、有機層を、ヘキサン : 酢酸エチル : エタノール - 96 : 3 : 1 から 52 : 36 : 12 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

20

【0 4 2 9】

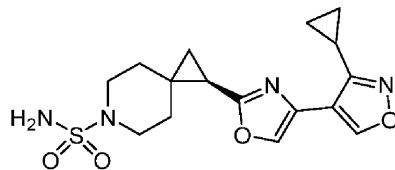
MS: m/z = 403.2 [M+H]. ¹H NMR (DMSO-d₆) 6.79 (s, 2 H), 4.07 (s, 3 H), 3.34 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 3.23 - 3.13 (m, 1 H), 3.12 - 2.98 (m, 2 H), 2.95 - 2.81 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.02 - 1.85 (m, 4 H).

【0 4 3 0】

実施例 23

【化 9 5】

30



【0 4 3 1】

(1R) - 1 - [4 - (3 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2, 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

40

(1R) - 1 - [4 - (3 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2, 5] オクタン (中間体 18) (13.7 mg、0.047 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (0.50 mL) 中溶液に、スルファミド (24 mg、0.25 mmol) を加え、反応混合物を 100 に昇温し、2 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル - 100 : 0 から 70 : 30 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

【0 4 3 2】

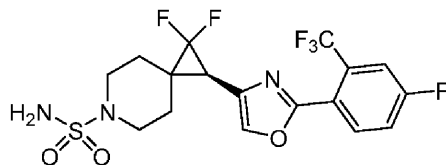
MS: m/z = 365.1 [M+H]. ¹H NMR (DMSO-d₆) 9.07 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 6.72 (s, 2 H), 3.16 - 3.06 (m, 1 H), 3.06 - 2.91 (m, 2 H), 2.80 - 2.67 (m, 1 H), 2.18 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1 H), 2.10 (ddd, J = 13.4, 8.3, 5.0 Hz, 1 H), 1.73

50

- 1.50 (m, 5 H), 1.21 - 1.13 (m, 2 H), 1.07 - 0.98 (m, 2 H), 0.90 - 0.81 (m, 2 H).
【0433】

実施例 2.4

【化96】



【0434】

(2R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 2 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル } - 6 - アザスピロ [2, 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

段階 A : (2R) - N - [(ジメチルアミノ)メチリデン] - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 2 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル } - 6 - アザスピロ [2, 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

(2R) - N - [(ジメチルアミノ)メチリデン] - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - (ヨードアセチル) - 6 - アザスピロ [2, 5] オクタン - 6 - スルホンアミド (中間体 2.4) (133 mg, 0.296 mmol) の酢酸エチル (1.48 mL) 中溶液に、4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド (77 mg, 0.37 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸銀 (95 mg, 0.37 mmol) を加え、反応混合物を 60 に昇温し、3 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 及び酢酸エチル (10 mL) で希釈し、得られた混合物を 3.5 時間攪拌した。混合物を Celite (登録商標) で濾過し、酢酸エチルで洗浄した。層を分離し、水溶液を酢酸エチルで抽出した (2 回)。合わせた有機抽出液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、HCl の水溶液 (1 M)、及び飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル : エタノール - 100 : 0 : 0 から 40 : 45 : 15 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m/z = 511.2 [M + H]。

【0435】

段階 B : (2R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 2 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル } - 6 - アザスピロ [2, 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

(2R) - N - [(ジメチルアミノ)メチリデン] - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 2 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル } - 6 - アザスピロ [2, 5] オクタン - 6 - スルホンアミド (72 mg, 0.14 mmol) のメタノール (1.41 mL) 中溶液に、ヒドラジン (0.0443 mL, 1.41 mmol) を加え、反応混合物を 60 に昇温し、4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル : エタノール - 100 : 0 : 0 から 40 : 45 : 15 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

【0436】

MS: m/z = 456.2 [M+H]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.95 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.53 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1 H), 7.46 - 7.32 (m, 1 H), 4.35 (s, 2 H), 3.49 - 3.28 (m, 2 H), 3.19 (m, 2 H), 2.49 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 2.03 (m, 1 H), 1.89 (m, 1 H), 1.78 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H).

【0437】

実施例 2.5

10

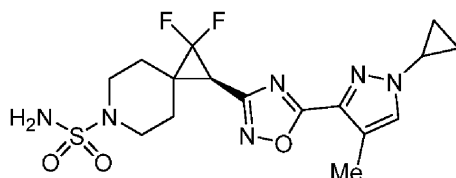
20

30

40

50

【化 9 7】



【0438】

(2R) - 2 - [5 - (1 - シクロプロピル - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

10

1 - シクロプロピル - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (中間体 20) (33 . 2 mg、0 . 200 mmol) の 1 , 2 - ジクロロエタン (0 . 90 mL) 及びジメチルスルホキシド (0 . 10 mL) 中溶液に、環境温度で 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (30 . 8 mg、0 . 200 mmol) 及び 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (49 . 8 mg、0 . 260 mmol) を加え、反応混合物を 15 分間攪拌した。(1R) - 2 , 2 - ジフルオロ - N - ヒドロキシ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキシイミドアミド (中間体 11) (62 . 5 mg、0 . 220 mmol) を加え、反応混合物を環境温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を 90 に昇温し、3 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、水で希釈し、層を分離し、有機層を、ヘキサン : 酢酸エチル : エタノール - 96 : 3 : 1 から 52 : 36 : 12 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

20

【0439】

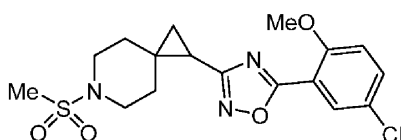
MS: m/z = 415.3 [M+H]. ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.91 (s, 1 H), 6.80 (s, 2 H), 3.91 - 3.81 (m, 1 H), 3.39 - 3.25 (m, 1 H), 3.21 - 3.10 (m, 1 H), 3.10 - 2.99 (m, 2 H), 2.91 - 2.80 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.02 - 1.84 (m, 4 H), 1.15 - 0.98 (m, 4 H).

【0440】

実施例 2.6

30

【化 9 8】



【0441】

1 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - (メチルスルホニル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン、エナンチオマー A

40

5 - クロロ - 5 - メトキシ安息香酸 (93 . 0 mg、0 . 501 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (2 mL) 中溶液に、1 , 1 - カルボニルジイミダゾール (89 . 0 mg、0 . 550 mmol) を加え、反応混合物を 50 に昇温し、2 時間攪拌した。N - ヒドロキシ - 6 - メチルスルホニル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキシイミドアミド (中間体 21) (124 mg、0 . 498 mmol) を加え、反応混合物を 120 に昇温し、16 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル : エタノール - 96 : 3 : 1 から 52 : 36 : 12 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、ラセミ体標題化合物を得た。混合物を、Chiral Pak AS - H カラムを用い、メタノール : 二酸化炭素 - 25 : 75 で溶離を行う SFC によって分割した。第 1 の主要溶出ピークは、1 - [

50

5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - (メチルスルホニル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン、エナンチオマー A、
 標題化合物であり、第 2 の主要溶出ピークは、1 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ
 フェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - (メチルスルホニル) -
 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン、エナンチオマー B であった。

【 0 4 4 2 】

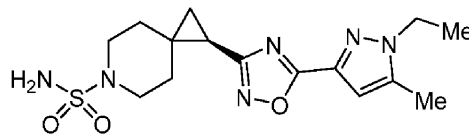
MS: m/z = 398.2 [M+H]. ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.71
 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.36 - 3.2
 7 (m, 1 H), 3.21 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 3.11 (ddd, J = 11.1, 7.3, 3.5 Hz, 1 H), 2.
 98 (ddd, J = 11.1, 7.0, 3.3 Hz, 1 H), 2.87 (s, 3 H), 2.19 (dd, J = 7.9, 6.2 Hz, 1
 H), 1.77 - 1.56 (m, 3 H), 1.26 - 1.13 (m, 2 H).

10

【 0 4 4 3 】

実施例 2 7

【 化 9 9 】



【 0 4 4 4 】

20

(1 R) - 1 - [5 - (1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 ,
 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スル
 ホンアミド

1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (3 1 . 0 m g 、 0 . 2 0
 1 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (1 m L) 中溶液に、1 , 1 - カルボニルジイミダ
 ゴール (3 2 . 7 m g 、 0 . 2 0 1 m m o l) を加え、反応混合物を 5 0 に昇温し、2
 時間攪拌した。(1 R) - N - ヒドロキシ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2
 . 5] オクタン - 1 - カルボキシイミドアミド (中間体 2) (5 0 . 0 m g 、 0 . 2 0 1
 m m o l) を加え、反応混合物を 9 0 に昇温し、1 6 時間攪拌した。反応混合物を環境
 温度に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を、アセトニトリル : 水 : トリフルオロ酢酸 -
 5 : 9 5 : 0 . 1 から 9 5 : 5 : 0 . 1 の勾配で溶離を行う H P L C によって精製して、
 標題化合物を得た。

30

【 0 4 4 5 】

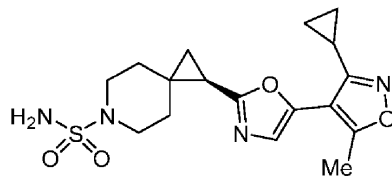
MS: m/z = 367.3 [M+H]. ¹H NMR (DMSO-d₆) 6.74 (s, 1 H), 6.72 (s, 2 H), 4
 .18 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 3.13 - 3.07 (m, 1 H), 3.06 - 2.93 (m, 2 H), 2.79 -
 2.72 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.17 - 2.10 (m, 1 H), 1.73 - 1.55 (m, 4 H), 1.3
 5 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.21 - 1.12 (m, 2 H).

【 0 4 4 6 】

実施例 2 8

【 化 1 0 0 】

40



【 0 4 4 7 】

(1 R) - 1 - [5 - (3 - シクロプロピル - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル)
 - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホ
 ンアミド

50

段階 A : (1 R) - N - [2 - (3 - シクロプロピル - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソエチル] - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキサミド

2 - アジド - 1 - (3 - シクロプロピル - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル) エタノン (中間体 2 2) (1 5 7 m g , 0 . 7 6 1 m m o l) のテトラヒドロフラン (3 . 0 m L) 中溶液に、トリフェニルホスフィン (2 0 0 m g , 0 . 7 6 1 m m o l) を加え、反応混合物を環境温度で 2 時間攪拌した。水 (0 . 0 5 m L) を加え、反応混合物を環境温度で 1 時間攪拌した。4 - モレキュラーシーブスを加え、反応混合物を環境温度で 1 5 分間攪拌した。(1 R) - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボン酸 (中間体 1) (0 . 1 9 6 g , 0 . 8 3 7 m m o l)、H A T U (0 . 3 4 7 m g , 0 . 9 1 3 m m o l)、及び 4 - メチルモルホリン (0 . 2 5 m L、2 . 2 7 4 m m o l) をその順で加え、反応混合物を環境温度で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を水 (5 0 m L) に投入し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (8 0 m L で 2 回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (5 0 m L) で洗浄し、脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ジクロロメタン : メタノール - 1 0 0 : 0 から 9 5 : 5 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m / z = 3 9 7 . 2 [M + H]。

10

【 0 4 4 8 】

段階 B : (1 R) - 1 - [5 - (3 - シクロプロピル - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

20

(1 R) - N - [2 - (3 - シクロプロピル - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソエチル] - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - カルボキサミド (4 5 m g , 0 . 1 1 m m o l) のアセトニトリル (1 m L) 中溶液に、オキシ塩化リン (0 . 0 1 3 m L、0 . 1 3 6 m m o l) を加え、反応混合物を 8 5 に昇温し、2 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 0 m L) に投入し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (4 0 m L で 2 回)。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 0 m L) で洗浄し、脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル - 1 0 0 : 0 から 5 0 : 5 0 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

30

【 0 4 4 9 】

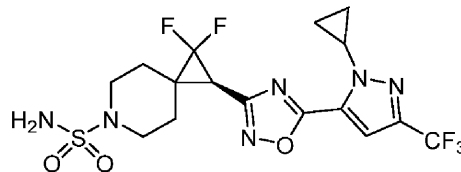
MS: m/z = 379.1 [M+H]. ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.33 (s, 1 H), 6.73 (s, 2 H), 3.19 - 3.08 (m, 1 H), 3.07 - 2.91 (m, 2 H), 2.76 - 2.67 (m, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.19 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1 H), 1.99 (ddd, J = 13.3, 8.2, 5.0 Hz, 1 H), 1.74 - 1.62 (m, 2 H), 1.61 - 1.47 (m, 2 H), 1.22 - 1.12 (m, 2 H), 1.01 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 2 H), 0.88 - 0.79 (m, 2 H).

【 0 4 5 0 】

実施例 2 9

【 化 1 0 1 】

40



【 0 4 5 1 】

(2 R) - 2 - { 5 - [1 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

50

1 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (中間体 23) (66.0 mg、0.300 mmol) の 1, 2 - ジクロロエタン (1.4 mL) 及びジメチルスルホキシド (0.15 mL) 中溶液に、環境温度で 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (40.8 mg、0.300 mmol) 及び 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (86.0 mg、0.450 mmol) を加え、反応混合物を 15 分間攪拌した。(1R) - 2, 2 - ジフルオロ - N - ヒドロキシ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 1 - カルボキシイミドアミド (中間体 11) (102 mg、0.360 mmol) を加え、反応混合物を環境温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を 95 に昇温し、2 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、水で希釈し、層を分離し、有機層を、ヘキサン : 酢酸エチル : エタノール - 96 : 3 : 1 から 52 : 36 : 12 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

10

【0452】

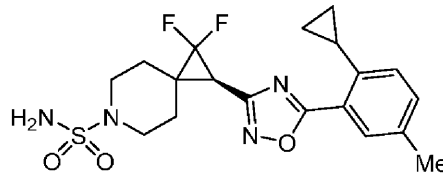
MS: $m/z = 469.2$ [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 7.74 (s, 1 H), 6.80 (s, 2 H), 4.31 (dt, $J = 7.1, 3.6$ Hz, 1 H), 3.39 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H), 3.23 - 3.13 (m, 1 H), 3.11 - 3.00 (m, 2 H), 2.95 - 2.85 (m, 1 H), 2.02 - 1.87 (m, 4 H), 1.30 - 1.22 (m, 2 H), 1.22 - 1.13 (m, 2 H).

【0453】

実施例 30

【化102】

20



【0454】

(2R) - 2 - [5 - (2 - シクロプロピル - 5 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - スルホンアミド

30

2 - シクロプロピル - 5 - メチル安息香酸 (37.2 mg、0.211 mmol) の 1, 2 - ジクロロエタン (1.6 mL) 及びジメチルスルホキシド (0.16 mL) 中溶液に、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (43.8 mg、0.229 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (19.2 mg、0.141 mmol)、及び (1R) - 2, 2 - ジフルオロ - N - ヒドロキシ - 6 - スルファモイル - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 1 - カルボキシイミドアミド (中間体 11) (50 mg、0.18 mmol) をその順で加え、反応混合物を環境温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を 110 に昇温し、2.5 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に放冷し、濾過し、濾液を窒素気流下で濃縮した。残留物を、アセトニトリル : 水 - 20 : 80 から 95 : 5 の勾配で溶離を行う HPLC によって精製して、標題化合物を得た。

40

【0455】

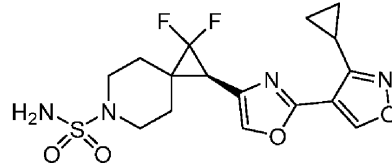
MS: $m/z = 425.2$ [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 7.76 (s, 1 H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.81 (s, 2 H), 3.33 (s, 1 H), 3.16 (s, 1 H), 3.11 - 3.01 (m, 2 H), 2.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 2.61 - 2.53 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 1.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.95 - 1.88 (m, 1 H), 0.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 0.70 (q, $J = 5.8$ Hz, 2 H).

【0456】

実施例 31

50

【化 1 0 3】



【 0 4 5 7】

(2R) - 2 - [2 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

10

段階 A : (2 R) - 2 - [2 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] - N - [(ジメチルアミノ) メチリデン] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

(2 R) - N - [(ジメチルアミノ) メチリデン] - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - (ヨードアセチル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド (中間体 2 4) (7 4 . 5 m g , 0 . 1 6 6 m m o l) の酢酸エチル (0 . 8 3 m L) 中溶液に、3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド (3 1 . 5 m g , 0 . 2 0 7 m m o l) 及びトリフルオロメタンスルホン酸銀 (5 3 . 3 m g , 0 . 2 0 7 m m o l) を加え、反応混合物を 6 0 に昇温し、2 時間攪拌した。混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (1 0 m L) 及び酢酸エチル (1 0 m L) で希釈し、混合物を 4 時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液の層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した (2 回) 。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 回) 、H C l の水溶液 (1 M) 、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (硫酸マグネシウム) 、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル : エタノール - 1 0 0 : 0 : 0 から 6 0 : 3 0 : 1 0 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS : m / z = 4 5 6 . 3 [M + H] 。

20

【 0 4 5 8】

段階 B : (2 R) - 2 - [2 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

30

(2 R) - 2 - [2 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] - N - [(ジメチルアミノ) メチリデン] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド (4 2 m g , 0 . 0 9 2 m m o l) のメタノール (0 . 9 2 m L) 中溶液に、ヒドラジン (0 . 0 2 8 9 m L , 0 . 9 2 2 m m o l) を加え、反応混合物を 5 0 に昇温し、2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を、ヘキサン : 酢酸エチル : エタノール - 1 0 0 : 0 : 0 から 7 0 : 2 3 : 7 の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

【 0 4 5 9】

40

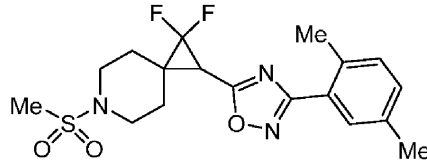
MS: m/z = 401.2 [M+H]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.82 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 3.45 (m, 1 H), 3.33 - 3.24 (m, 2 H), 3.11 (m, 1 H), 2.55 - 2.52 (m, 1 H), 2.49 (d, J = 13.8 Hz, 1 H), 1.97 (m, 2 H), 1.79 - 1.70 (m, 1 H), 1.71 - 1.63 (m, 1 H), 1.17 - 1.07 (m, 4 H).

【 0 4 6 0】

実施例 3 2

50

【化104】



【0461】

2 - [3 - (2 , 5 - ジメチルフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - (メチルスルホニル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン 4 - フルオロ - N - ヒドロキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイミドアミドに代えて N - ヒドロキシ - 2 , 5 - ジメチルベンゼンカルボキシイミドアミドを用いた以外は、実施例 2 1 に記載の手順に本質的に従って、標題化合物を得た。

10

【0462】

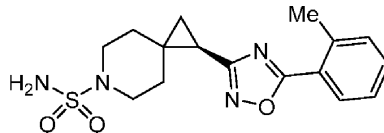
MS: $m/z = 398.3$ [M+H].

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 7.70 (s, 1 H), 7.29 (s, 2 H), 3.69 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H), 3.31 - 3.20 (m, 3 H), 3.10 - 3.03 (m, 1 H), 2.90 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.14 - 2.03 (m, 2 H), 2.02 - 1.91 (m, 2 H).

【0463】

実施例 3 3

【化105】



20

【0464】

(1 R) - 1 - [5 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸に代えて 2 - メチル安息香酸を用いた以外は、実施例 1 に記載の手順に本質的に従って、標題化合物を得た。

30

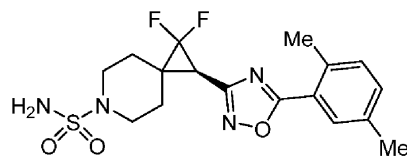
【0465】

MS: $m/z = 349.1$ [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 8.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.56 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 6.71 (s, 2 H), 3.17 - 3.10 (m, 1 H), 3.07 - 2.98 (m, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.19 (t, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 1.80 - 1.73 (m, 1 H), 1.72 - 1.59 (m, 3 H), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H).

【0466】

実施例 3 4

【化106】



40

【0467】

(2 R) - 2 - [5 - (2 , 5 - ジメチルフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

実施例 3 0 に記載の手順に本質的に従って、2 - シクロプロピル - 5 - メチル安息香酸に代えて 2 , 5 - ジメチル安息香酸を用いた以外は、標題化合物を得た。

50

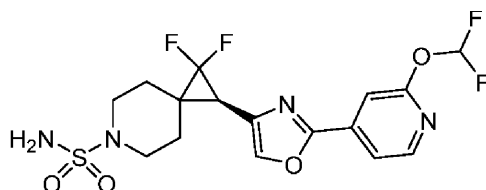
【0468】

MS: $m/z = 399.2$ [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 7.85 (s, 1 H), 7.42 - 7.35 (m, 2 H), 6.79 (s, 2 H), 3.32 (s, 1 H), 3.20 - 3.14 (m, 1 H), 3.10 - 3.01 (m, 2 H), 2.92 - 2.85 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.03 - 1.88 (m, 4 H).

【0469】

実施例 35

【化107】



10

【0470】

(2R) - 2 - { 2 - [2 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 4 - イル] - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル } - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドに代えて2 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 4 - カルボキサミド (中間体 29) を用いた以外は、実施例 24 に記載の手順に本質的に従って、標題化合物を得た。

20

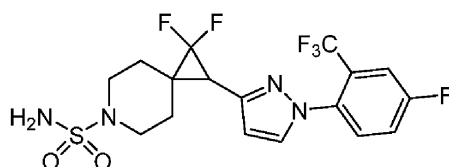
【0471】

MS: $m/z = 437.2$ [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 8.31 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.64 - 7.36 (t, $J = 74.5$ Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 3.48 - 3.44 (m, 1 H), 3.41 - 3.18 (m, 2 H), 3.14 - 3.09 (m, 1 H), 2.50 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 2.04 - 1.92 (m, 2 H), 1.78 - 1.73 (m, 1 H), 1.67 - 1.60 (m, 1 H).

【0472】

実施例 36

【化108】



30

【0473】

1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 1 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - スルホンアミド

1, 1 - ジフルオロ - 2 - { 1 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン塩酸塩 (中間体 31) (23.7 mg, 0.0576 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (2 mL) 中溶液に、スルファミド (24.3 mg, 0.253 mmol) 及びトリエチルアミン (0.04 mL, 0.25 mmol) を加え、反応混合物を 100 に昇温し、12 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、水 (5 mL) を加えた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し (5 mL で 2 回)、脱水し (硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、アセトニトリル : 水 : 水酸化アンモニウム - 36 : 64 : 0.1 から 66 : 34 : 0.1 の勾配で溶離を行う分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た。

40

【0474】

MS: $m/z = 454.9$ [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 7.80 (s, 1 H), 7.67 -

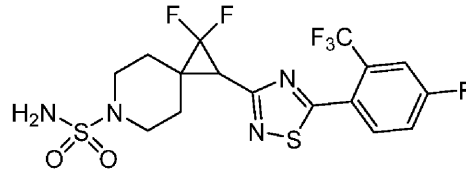
50

7.70 (m, 1 H), 7.59 - 7.60 (m, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 3.34 - 3.35 (m, 1 H), 3.00 - 3.31 (m, 3 H), 2.63 - 2.66 (m, 1 H), 1.93 - 1.96 (m, 2 H), 1.75 - 1.79 (m, 2 H).

【0475】

実施例37

【化109】



10

【0476】

1,1-ジフルオロ-2-〔5-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-チアジアゾール-3-イル〕-6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-6-スルホンアミド

1,1-ジフルオロ-2-〔5-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-チアジアゾール-3-イル〕-6-アザスピロ〔2.5〕オクタン塩酸塩(中間体35)(61mg、0.14mmol)の1,4-ジオキサン(2mL)中溶液に、トリエチルアミン(43.1mg、0.43mmol)及びスルファミド(68.2mg、0.71mmol)を加え、反応混合物を95に昇温し、12時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、水(5mL)で希釈した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した(5mLで3回)。合わせた有機抽出液を脱水し(硫酸ナトリウム)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、石油エーテル:酢酸エチル-50:50で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

20

【0477】

MS: m/z = 472.8 [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.71 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 5.6 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.0 Hz, 1 H), 7.40 - 7.57 (m, 1 H), 4.43 (br, 2 H), 3.39 - 3.42 (m, 1 H), 3.29 - 3.31 (m, 1 H), 3.15 - 3.18 (m, 2 H), 2.99 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 2.13 - 2.19 (m, 2 H), 1.99 - 2.01 (m, 2 H).

【0478】

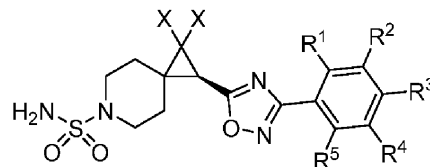
下記の表にある実施例を、当業者に公知の修正を加えての同様の変換の結果として記載若しくは製造されるように、上記の実施例と同様にして製造した。必要な原料は、本明細書に記載されていたか、市販されていたか、文献で公知であったか、当業者によって容易に合成された。一部の経路では、直接保護基戦略を用いた。

30

【0479】

表EX-A

【化110】



40

50

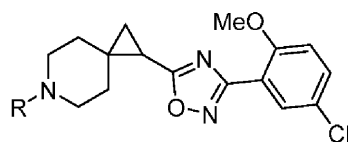
【表 7】

実施例	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M+H]
A1	H	OMe	H	H	Cl	H	399.1
A2	F	H	H	H	H	H	371.1
A3	F	CF ₃	H	F	H	H	457.1
A4	H	CF ₃	H	H	F	H	421.1
A5	H	H	OCHF ₂	H	H	H	401.2
A6	H	H	F	H	H	H	389.2
A7	H	F	H	F	H	H	407.2
A8	H	H	H	CMe ₂ OH	H	H	429.2

【 0 4 8 0 】

表 E X - B

【 化 1 1 1 】



10

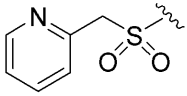
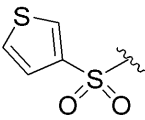
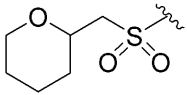
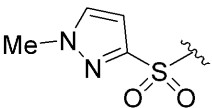
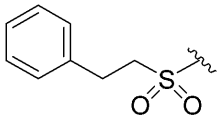
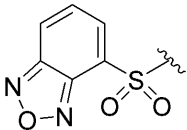
20

30

40

50

【表 8】

実施例	R	立体化学コメント	MS [M+H]
B1		ラセミ体	475.2
B2		ラセミ体	466.2
B3		異性体の混合物	482.3
B4		ラセミ体	464.2
B5		ラセミ体	488.3
B6		ラセミ体	502.2

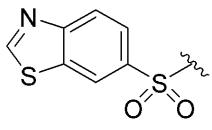
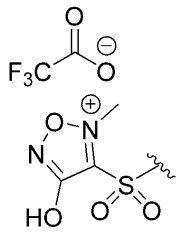
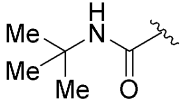
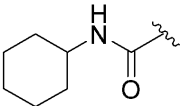
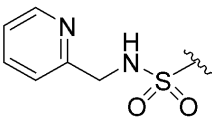
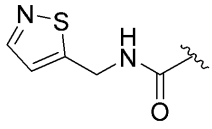
10

20

30

40

50

実施例	R	立体化学コメント	MS [M+H]
B7		ラセミ体	517.2
B8		ラセミ体	482.2 [M]
B9		ラセミ体	419.2
B10		ラセミ体	445.3
B11		ラセミ体	490.2
B12		ラセミ体	460.2

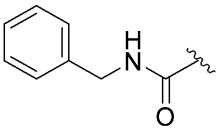
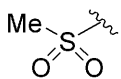
10

20

30

40

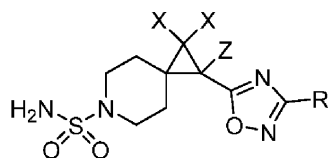
50

実施例	R	立体化学コメント	MS [M+H]
B13		ラセミ体	453.3
B14		ラセミ体	398.2

【 0 4 8 1 】

表 E X - C

【 化 1 1 2 】



10

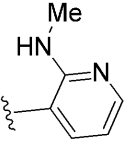
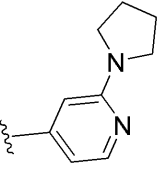
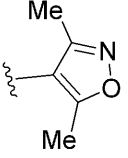
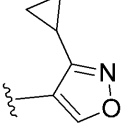
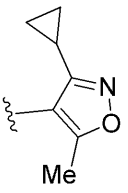
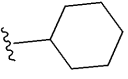
20

30

40

50

【表 9】

実施例	X	Z	R	立体化学コメント	MS [M+H]
C1	H	H		ラセミ体	365.2
C2	H	H		ラセミ体	405.3
C3	F	H		ラセミ体	390.2
C4	H	H		R	366.1
C5	F	H		R	416.2
C6	F	H		R	377.2

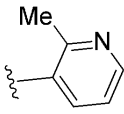
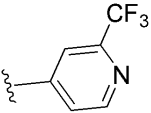
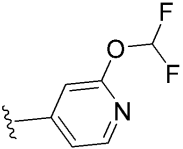
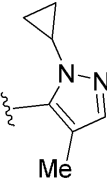
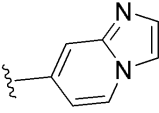
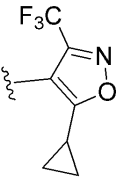
10

20

30

40

50

実施例	X	Z	R	立体化学コメント	MS [M+H]
C7	F	H		R	386.2
C8	F	H		R	440.2
C9	F	H		R	438.1
C10	F	H		R	415.2
C11	F	H		R	411.2
C12	H	H		R	434.19

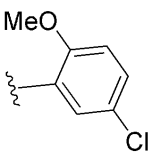
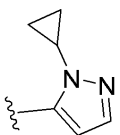
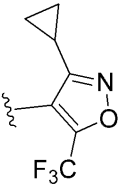
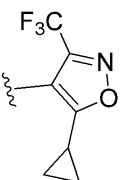
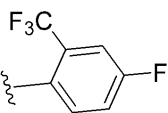
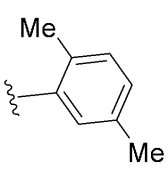
10

20

30

40

50

実施例	X	Z	R	立体化学コメント	MS [M+H]
C13	H	H		ラセミ体	399.1
C14	F	H		R	401.3
C15	F	H		R	470.2
C16	F	H		R	470.2
C17	Cl	H		ラセミ体	488.8
C18	F	Me		ラセミ体	413.0

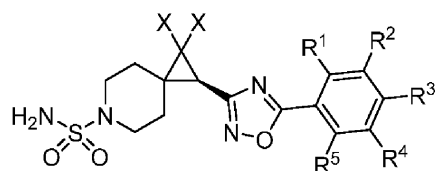
10

20

30

40

【 0 4 8 2 】
 表 E X - D
 【 化 1 1 3 】



50

【表 10】

実施例	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M+H]
D1	H	H	CF ₃	H	H	H	403.1
D2	H	OMe	H	H	Cl	H	399.1
D3	H	CN	H	H	H	H	360.1
D4	H	OCHF ₂	H	H	H	H	401.1
D5	H	H	H	CF ₃	H	H	403.1
D6	H	CF ₃	H	H	Br	H	483.0
D7	H	CF ₃	H	Cl		H	437.1
D8	H	H	H	H	H	H	335.2
D9	H	OCHF ₂	H	CF ₃	H	H	469.1
D10	H	OCHF ₂	H	Cl	H	H	435.1

10

20

30

40

50

実施例	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M+H]
D11	H	H	OCHF ₂	H	H	H	401.1
D12	H	F	H	H	H	CF ₃	421.1
D13	H	H	H	OMe	H	H	365.2
D14	H	H	H	OCHF ₂	H	H	401.2
D15	H	F	H	F	H	H	371.3
D16	H	CF ₃	H	F	H	H	421.2
D17	H	CF ₃	H	H	H	H	403.1
D18	H	OCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	433.1
D19	H	Me	H	Me	H	H	363.2
D20	H	OCF ₃	H	H	H	H	419.1
D21	H	OCF ₃	H	H	F	H	437.1

10

20

30

40

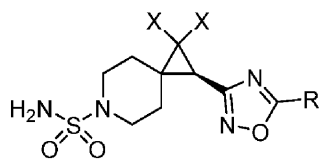
50

実施例	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M+H]
D22	H	OCF ₃	H	H	Cl	H	453.1
D23	H	H	H	CMe ₂ OH	H	H	393.3
D24	H	OCHF ₂	H	F	H	H	419.1
D25	H	Me	H	Me	Me	H	377.2
D26	F	cPr	H	H	H	H	411.3
D27	H	OMe	H	Cl	H	H	383.2

【 0 4 8 3 】

表 E X - E

【 化 1 1 4 】



10

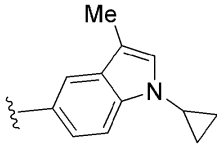
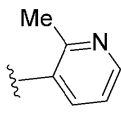
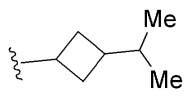
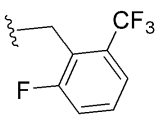
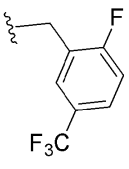
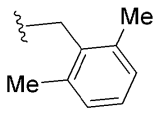
20

30

40

50

【表 1 1】

実施例	X	R	立体化学コメント	MS [M+H]
E1	H		R	428.2
E2	H		R	350.2
E3	H		異性体の混合物	355.2
E4	H		R	435.1
E5	H		R	435.2
E6	H		R	377.2

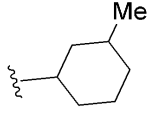
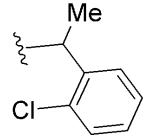
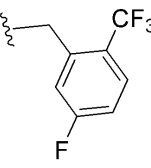
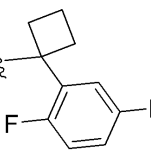
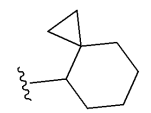
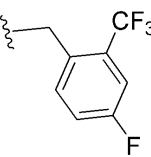
10

20

30

40

50

実施例	X	R	立体化学コメント	MS [M+H]
E7	H		異性体の混合物	355.2
E8	H		異性体の混合物	397.1
E9	H		R	435.2
E10	H		R	425.2
E11	H		異性体の混合物	367.2
E12	H		R	435.1

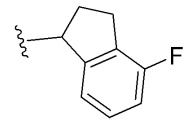
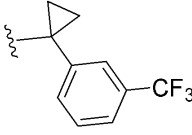
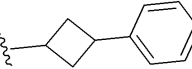
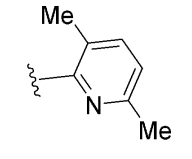
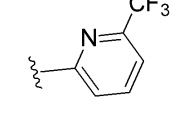
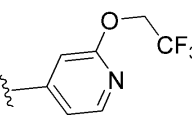
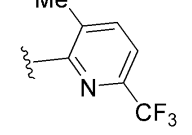
10

20

30

40

50

実施例	X	R	立体化学コメント	MS [M+H]
E13	H		異性体の混合物	393.1
E14	H		R	443.2
E15	H		異性体の混合物	389.2
E16	H		R	364.2
E17	H		R	404.1
E18	H		R	434.2
E19	H		R	418.2

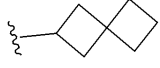
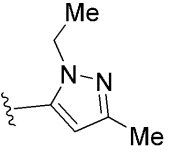
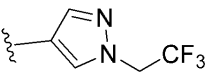

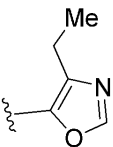
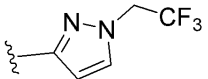
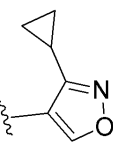
10

20

30

40

50

実施例	X	R	立体化学コメント	MS [M+H]
E20	H		R	353.2
E21	H		R	367.3
E22	H		R	407.2
E23	H		R	394.1
E24	H		R	354.2
E25	H		R	407.2
E26	H		R	366.2

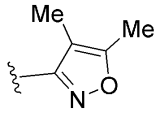
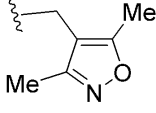
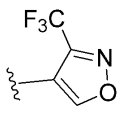
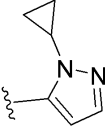
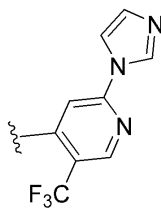
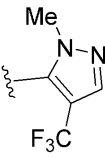
10

20

30

40

50

実施例	X	R	立体化学コメント	MS [M+H]
E27	H		R	354.2
E28	H		R	368.2
E29	H		R	394.1
E30	H		R	365.2
E31	H		R	470.2
E32	H		R	407.2

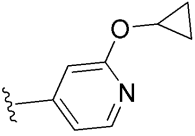
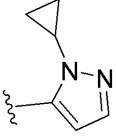
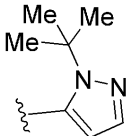
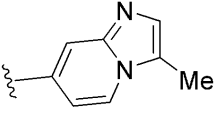
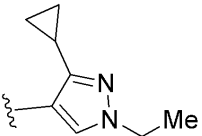
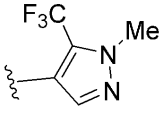
10

20

30

40

50

実施例	X	R	立体化学コメント	MS [M+H]
E33	F		R	428.3
E34	F		R	401.3
E35	F		R	417.2
E36	F		R	425.2
E37	F		R	429.2
E38	F		R	443.2

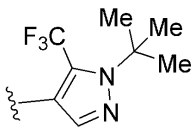
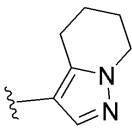
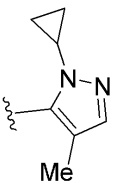
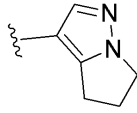
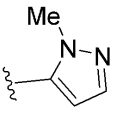
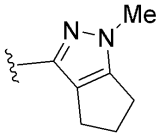
10

20

30

40

50

実施例	X	R	立体化学コメント	MS [M+H]
E39	F		R	485.2
E40	F		R	415.2
E41	F		R	415.2
E42	F		R	401.3
E43	F		R	375.2
E44	F		R	415.3

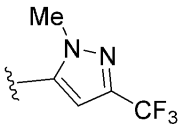
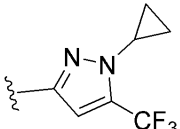
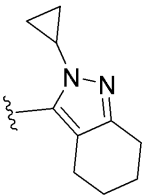
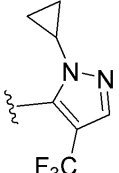
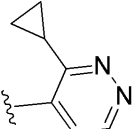
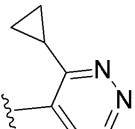
10

20

30

40

50

実施例	X	R	立体化学コメント	MS [M+H]
E45	F		R	443.2
E46	F		R	469.2
E47	F		R	455.2
E48	F		R	469.2
E49	F		R	413.2
E50	H		R	377.2

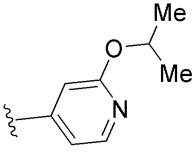
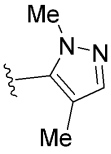
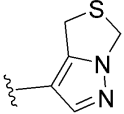
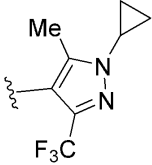
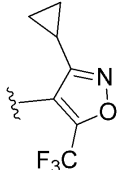
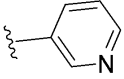
10

20

30

40

50

実施例	X	R	立体化学コメント	MS [M+H]
E51	F		R	430.2
E52	H		R	353.0
E53	F		R	419.1
E54	F		R	483.2
E55	F		R	470.2
E56	F		R	372.2


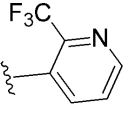
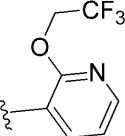
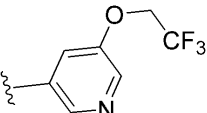
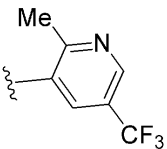
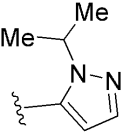
10

20

30

40

50

実施例	X	R	立体化学コメント	MS [M+H]
E57	H		R	404.1
E58	H		R	404.1
E59	H		R	434.2
E60	H		R	434.2
E61	H		R	418.2
E62	H		R	367.3

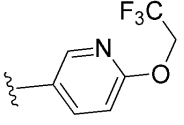
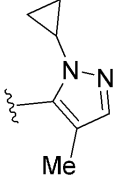
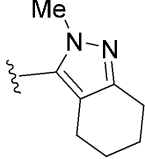
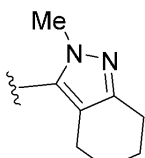
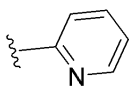
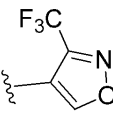
10

20

30

40

50

実施例	X	R	立体化学コメント	MS [M+H]
E63	H		R	434.2
E64	H		R	379.0
E65	H		R	393.3
E66	F		R	429.2
E67	F		R	372.3
E68	F		R	430.2

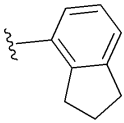
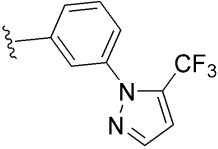
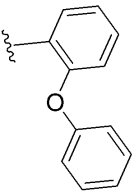
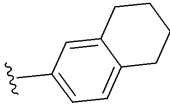
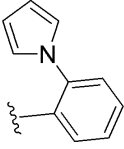
10

20

30

40

50

実施例	X	R	立体化学コメント	MS [M+H]
E69	H		R	375.2
E70	H		R	469.1
E71	H		R	427.1
E72	H		R	389.2
E73	H		R	400.1

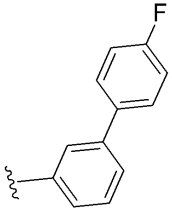
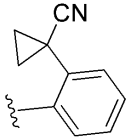
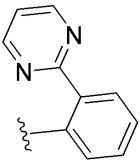
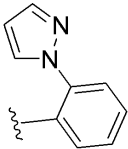
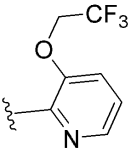
10

20

30

40

50

実施例	X	R	立体化学コメント	MS [M+H]
E74	H		R	429.2
E75	H		R	400.1
E76	H		R	413.1
E77	H		R	401.2
E78	H		R	434.2

10

20

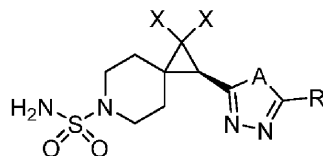
30

【 0 4 8 4 】

表 E X - F

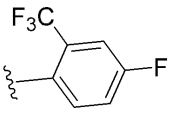
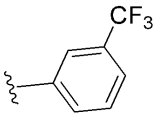
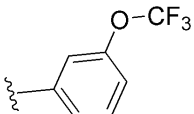
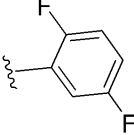
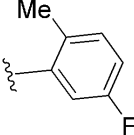
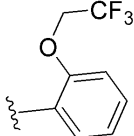
【 化 1 1 5 】

40



50

【表 1 2】

実施例	X	A	R	MS [M+H]
F1	H	O		421.1
F2	H	O		403.1
F3	H	O		419.1
F4	H	S		387.1
F5	H	O		367.1
F6	H	O		433.2

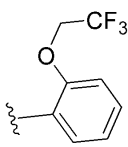
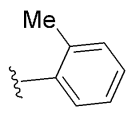
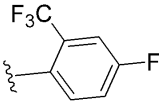
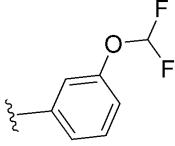
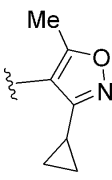
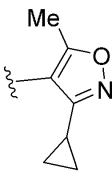
10

20

30

40

50

実施例	X	A	R	MS [M+H]
F7	H	S		449.1
F8	H	S		365.2
F9	H	S		437.2
F10	H	S		417.2
F11	H	O		380.2
F12	H	S		396.2

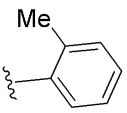
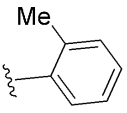
10

20

30

40

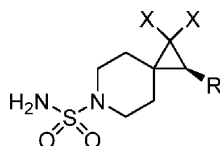
50

実施例	X	A	R	MS [M+H]
F13	F	O		385.1
F14	F	S		401.1

【 0 4 8 5 】

表 E X - G

【 化 1 1 6 】



10

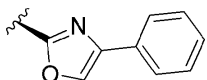
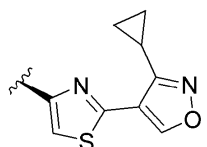
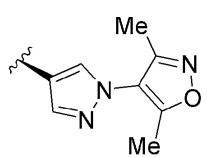
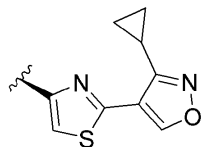
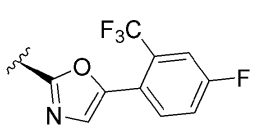
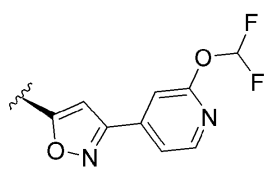
20

30

40

50

【表 1 3】

実施例	X	R	MS [M+H]
G1	H		334.2
G2	H		381.0
G3	H		352
G4	F		417.2
G5	F		456.1
G6	F		436.9

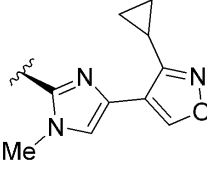
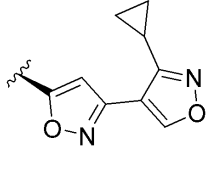
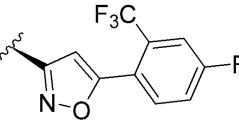
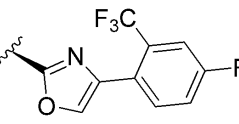
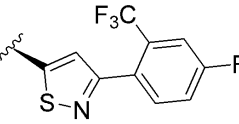
10

20

30

40

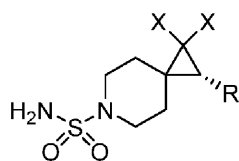
50

実施例	X	R	MS [M+H]
G7	F		414.0
G8	F		401.0
G9	F		456.0
G10	F		456.1
G11	F		472.0

【 0 4 8 6 】

表 E X - H

【 化 1 1 7 】



10

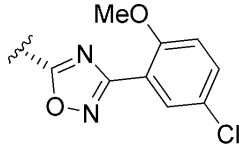
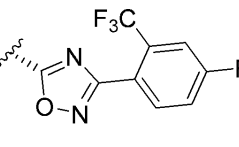
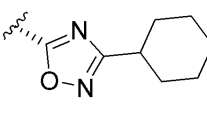
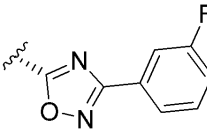
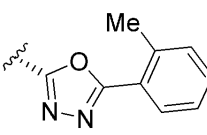
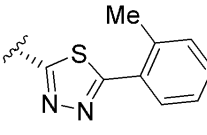
20

30

40

50

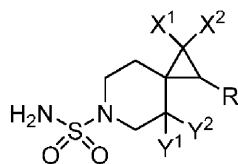
【表 1 4】

実施例	X	R	MS [M+H]
H1	H		399.1
H2	F		457.1
H3	F		377.2
H4	F		389.2
H5	F		385.1
H6	F		401.1

【 0 4 8 7 】

表 EX - I

【化 1 1 8】



10

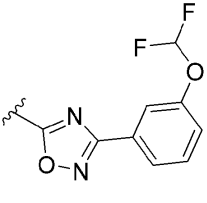
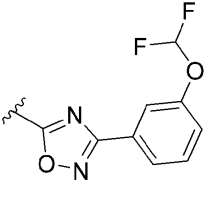
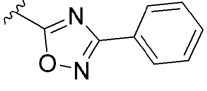
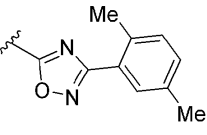
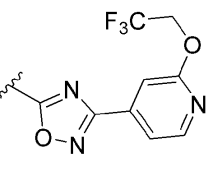
20

30

40

50

【表 15】

実施例	X ¹	X ²	Y ¹	Y ²	R	立体化学コメント	MS [M+H]
I1	H	H	F	H		単一異性体	419.2
I2	H	H	F	H		単一異性体	419.2
I3	H	H	F	F		単一異性体	371.2
I4	H	H	F	F		単一異性体	399.3
I5	H	H	Me	H		単一異性体	448.3

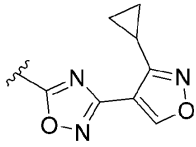
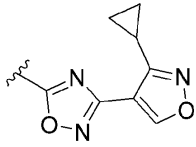
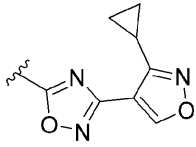
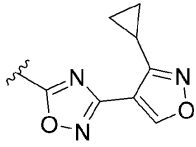
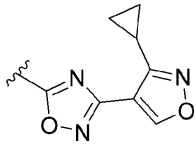
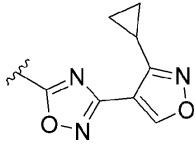
10

20

30

40

50

実施例	X ¹	X ²	Y ¹	Y ²	R	立体化学コメント	MS [M+H]
I6	H	H	F	H		単一異性体	384.2
I7	H	H	F	H		単一異性体	384.1
I8	H	H	F	H		単一異性体	384.1
I9	H	H	F	H		単一異性体	384.2
I10	H	H	F	H		単一異性体	384.2
I11	F	F	F	H		異性体の混合物	420.2

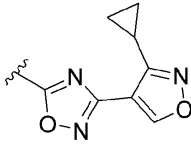
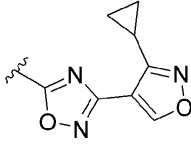
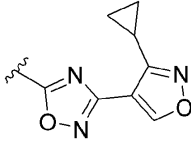
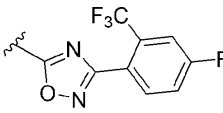
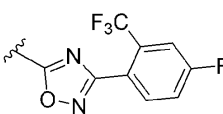
10

20

30

40

50

実施例	X ¹	X ²	Y ¹	Y ²	R	立体化学コメント	MS [M+H]
I12	F	F	F	H		異性体の混合物	420.2
I13	F	F	F	H		単一異性体	420.2
I14	F	F	F	H		単一異性体	420.1
I15	F	F	F	H		異性体の混合物	475.3
I16	F	F	F	H		異性体の混合物	475.2

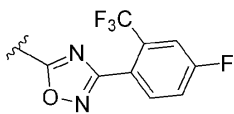
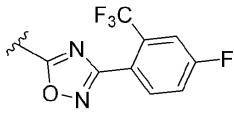
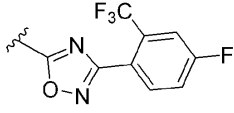
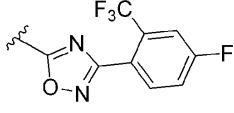
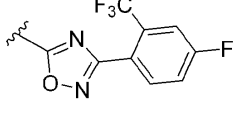
10

20

30

40

50

実施例	X ¹	X ²	Y ¹	Y ²	R	立体化学コメント	MS [M+H]
I17	F	F	F	H		異性体の混合物	475.2
I18	F	F	F	H		異性体の混合物	475.2
I19	F	H	H	H		ラセミ体	473.0
I20	Me	H	H	H		異性体の混合物	439.0
I21	Me	Me	H	H		単一異性体	435.0

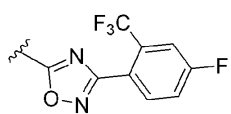
10

20

30

40

50

実施例	X ¹	X ²	Y ¹	Y ²	R	立体化学コメント	MS [M+H]
I22	F	F	H	H		ラセミ体	449.2

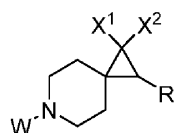
10

【 0 4 8 8 】

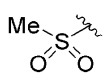
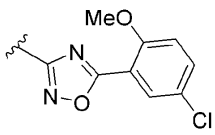
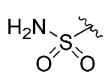
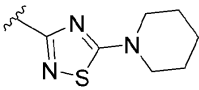
表 E X - J

【 化 1 1 9 】

20



【 表 1 6 】

実施例	X ¹	X ²	W	R	立体化学コメント	MS [M+H]
J1	H	H			ラセミ体	398.1
J2	F	F			ラセミ体	394.0

30

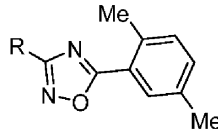
40

【 0 4 8 9 】

表 E X - K

50

【化 1 2 0】



【表 1 7】

実施例	R	立体化学コメント	MS [M+H]
K1		単一異性体	425.2
K2		異性体の混合物	413.0

【0 4 9 0】

7ニコチン性アセチルコリン受容体活性のポジティブアロステリック調節剤としての本発明による化合物の有用性を、当業界で公知の方法によって示すことができる。7の直接活性化（作動作用）、及びアセチルコリン誘発7電流の増強を、次のようにして求めた。

【0 4 9 1】

自動パッチクランプ電気生理学機能アッセイ（アッセイA）

自動パッチクランプ電気生理学試験を、全細胞、群パッチ形態でIonFlux HT（Fluxion Biosciences Inc., San Francisco, CA）を用いて行った。試験化合物について、天然7作動薬アセチルコリン存在下及び非存在下の両方での7ニコチン性アセチルコリン受容体の機能を調節する能力を評価した。ヒトRIC-3及びヒト7の両方を安定に発現するHEK細胞系（Precision hNAChR 7/RIC-3, Eurofins Pharma, St. Charles, MO）を、175 cm² 三層組織培養フラスコで、10%加熱失活ウシ胎仔血清、1%非必須アミノ酸、0.625 µg/mLピューロマイシン、及び400 µg/mLジェネテシンを補充したDMEM/F-12増殖培地中で90%以下の密集度まで培養した。アッセイ直前に、最初に増殖培地を吸引し、ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水で洗い、次にフラスコにAccutase（Innovative Cell Technologies, San Diego, CA）10 mLを加え、そして37 °Cで5分間インキュベートすることで、細胞を分離した。分離した細胞を、25 mM HEPESを補充したCHO血清非含有培地40 mLを加えることで回収し、50 mL円錐管中で優しく揺らしてから、20分間後にパッチクランプアッセイを行った。回収後、小型卓上

型遠心機で1000rpmで1分間遠心することで細胞をペレット化し；回収培地を吸引し、細胞を、外部記録溶液（150mM NaCl、5mM KCl、2mM CaCl₂、1mM MgCl₂、10mM HEPES、12mMブドウ糖）に密度5.0×10⁶細胞/mLまで再懸濁した。予め洗浄し、脱イオンH₂OでプライミングしておいたIonFlux HT群パッチプレート上の細胞導入ウェルに細胞懸濁液を加えた。試験化合物をDMSOで連続希釈し、外部記録溶液に40μMアセチルコリンを加えて又は加えずに、外部記録溶液に最終試験濃度まで再懸濁させ；次に、試験化合物をIonFlux HT群パッチプレートに移した。内部記録溶液（110mM TrisPO₄、28mM TrisBase、0.1mM CaCl₂、2mM MgCl₂、11mM EGTA、4mM MgATP）を、細胞及び試験化合物を負荷しておいたIonFlux HTパッチプレート上の内部記録溶液導入ウェルに加え、プレートをIonFlux HT装置に負荷した。プロトコールをIonFlux HTで行って、細胞を捕捉し、細胞に分け（break into）、全細胞記録形態を確立し；実験期間にわたり、細胞を、保持電位-60mVで電圧固定し、全ての実験を室温で実施し、IonFlux HT注入圧は溶液付与で約55hPa（8psi）であった。全細胞形態の確立時に、外部記録溶液を120秒間にわたり記録チャンバに灌流させ、次に40μMアセチルコリンを1秒間付与し、直ちに外部記録溶液で60秒間洗い落とした。40μMアセチルコリン誘発7電流を、40μMアセチルコリンの存在下若しくは非存在下での引き続いての試験化合物効果を定量する基準となる電流応答とした。次に、試験化合物について、複数濃度で、7電流応答を誘発又は調節する能力を評価し；試験化合物の3種類の濃度を、記録当たりの用量を上昇させる手法で評価した。試験化合物作動薬活性を評価するため、外部記録溶液で希釈した試験化合物を、調べる試験化合物の最低濃度から出発して一連の濃度で58秒間付与し；58秒のうちの最初の20秒間、化合物付与期間はデータ収集掃引（期間20秒間）と同時とし、5,000サンプル/秒の速度で収集した。試験化合物ポジティブアロステリック調節剤活性を評価するため、58秒間の試験化合物のみ付与期間の直後に、40μMアセチルコリンを含む外部記録溶液で希釈した同じ濃度の試験化合物を1秒間付与し；そのようにして、試験化合物及び天然受容体作動薬アセチルコリンを同時付与し、試験化合物の増強効果を観察した。40μMアセチルコリンを含む外部溶液で希釈した試験化合物の前記1秒間の付与はデータ収集掃引（期間20秒間）と同時に行い、5,000サンプル/秒の速度で収集し、その後、外部記録溶液のみを42秒間付与した。この42秒間の外部記録溶液のみによる洗浄の後、一連の濃度での試験化合物の次の最大濃度を、前述のようにアセチルコリンの非存在下、次に存在下に付与し、前述のようにデータを収集した。試験化合物作動薬及びポジティブアロステリック調節剤活性を、濃度を3段階で上昇させながら評価した後、実験を終了し、IonFlux HTデータ解析ソフトウェアを用いてリーク減算を行った。ピーク電流振幅及び曲線下面積（AUC）の両方を自社ソフトウェアを用いて各電流掃引について定量し、試験化合物効果を下記のように定量した。

【0492】

試験化合物作動薬活性を、次のように計算した。

【0493】

$$\% \text{作動作用} = (Y / X) \times 100$$

試験化合物増強物質活性を、次のように計算した。

【0494】

$$\% \text{強化} = [(Z / X) \times 100] - 100$$

X = 40μMアセチルコリンによって誘発されるピーク電流振幅（又はAUC）

Y = 外部記録溶液で希釈された試験化合物によって誘発されるピーク電流振幅（又はAUC）

Z = 40μMアセチルコリンを含む外部記録溶液で希釈された試験化合物によって誘発されるピーク電流振幅（又はAUC）

【0495】

従って、40μMアセチルコリン単独の場合と同じ電流振幅を誘発した試験化合物は、1

10

20

30

40

50

00%の計算%作動作用を示すと考えられる。40 μMアセチルコリン単独から誘発される電流の2倍の電流振幅を誘発した40 μMアセチルコリンと同時付与した試験化合物は、計算%増強100%を示すと考えられ、それに対して40 μMアセチルコリン単独と同じ電流振幅を誘発した40 μMアセチルコリンと同時付与の試験化合物は全く増強を示さないと特徴付けられると考えられる。

【0496】

ピーク電流振幅又は曲線下面積(AUC)によって誘導される作動薬及び増強データをグラフ化し、レーベンバーグ-マーカートアルゴリズムに基づく4パラメータロジスティック適合を用いて適合させた。その場合に、 $y = A + ((B - A) / (1 + ((C / x)^D)))$ である。

10

【0497】

A = 最小値

B = 最大値

C = EC₅₀

D = 傾き

x = 試験化合物濃度

y = %作動作用又は%増強

【0498】

自動パッチクランプ電気生理学機能アッセイ(アッセイA)での本発明の特定化合物の効力データを、下記の表に示している。

20

30

40

50

【表 1 8】

実施例	$\alpha 7$ nAChR 効力
1	A
2	A
3	C
4	B
5	C
6	B
7	C
8	B
9	A
10	B
11	A
12	B
13	A
14	A
15	B
16	B
17	C
18	C
19	B
20	A
21	C
22	A
23	C
24	A
25	B
26	B
27	C
28	B
29	B
30	A
31	B

実施例	$\alpha 7$ nAChR 効力
32	C
33	B
34	A
35	B
36	C
37	C
A1	B
A2	B
A3	B
A4	C
A5	C
A6	B
A7	B
A8	C
B1	C
B2	C
B3	C
B4	C
B5	C
B6	C
B7	C
B8	C
B9	D
B10	C
B11	C
B12	C
B13	D
B14	C
C1	C
C2	C
C3	B

10

20

30

40

【 0 4 9 9 】

50

実施例	$\alpha 7$ nAChR 効力
C4	C
C5	A
C6	B
C7	C
C8	C
C9	B
C10	A
C11	C
C12	B
C13	C
C14	B
C15	A
C16	A
C17	C
C18	C
D1	C
D2	A
D3	D
D4	B
D5	C
D6	B
D7	C
D8	C
D9	C
D10	A
D11	C
D12	C
D13	C
D14	C
D15	C
D16	B

実施例	$\alpha 7$ nAChR 効力
D17	C
D18	B
D19	B
D20	B
D21	B
D22	B
D23	C
D24	B
D25	B
D26	A
D27	C
E1	B
E2	C
E3	C
E4	D
E5	C
E6	C
E7	C
E8	C
E9	C
E10	C
E11	C
E12	C
E13	C
E14	C
E15	C
E16	C
E17	C
E18	C
E19	B
E20	C

10

20

30

40

【 0 5 0 0 】

50

実施例	$\alpha 7$ nAChR 効力
E21	B
E22	C
E23	C
E24	C
E25	C
E26	C
E27	C
E28	C
E29	C
E30	C
E31	C
E32	B
E33	B
E34	B
E35	B
E36	C
E37	A
E38	B
E39	B
E40	C
E41	A
E42	C
E43	B
E44	B
E45	C
E46	C
E47	B
E48	A
E49	B
E50	C
E51	C

実施例	$\alpha 7$ nAChR 効力
E52	C
E53	C
E54	B
E55	A
E56	C
E57	C
E58	C
E59	B
E60	C
E61	C
E62	C
E63	C
E64	C
E65	B
E66	B
E67	C
E68	C
E69	A
E70	C
E71	B
E72	B
E73	C
E74	B
E75	D
E76	C
E77	C
E78	C
F1	C
F2	C
F3	C
F4	C

10

20

30

40

【 0 5 0 1 】

50

実施例	$\alpha 7$ nAChR 効力
F5	B
F6	C
F7	B
F8	C
F9	C
F10	B
F11	B
F12	C
F13	B
F14	B
G1	C
G2	C
G3	C
G4	B
G5	A
G6	A
G7	C
G8	A
G9	A
G10	A
G11	B
H1	D
H2	C
H3	C
H4	C
H5	C
H6	C

実施例	$\alpha 7$ nAChR 効力
I1	C
I2	C
I3	C
I4	C
I5	C
I6	C
I7	C
I8	D
I9	C
I10	C
I11	C
I12	B
I13	C
I14	B
I15	C
I16	C
I17	C
I18	B
I19	C
I20	C
I21	C
I22	C
J1	C
J2	C
K1	A
K2	B

10

20

30

40

【0502】

* A ($EC_{50} < 0.1 \mu M$) ; B ($0.1 \mu M < EC_{50} < 0.5 \mu M$) ; C ($0.5 \mu M < EC_{50} < 5 \mu M$) ; D ($5 \mu M < EC_{50} < 50 \mu M$) と定義される効力
自動パッチクランプ電気生理学機能アッセイ (アッセイ A) での本発明の特定化合物の電気生理学 EC_{50} 値を、下記の表に示している。

【0503】

50

【表 1 9】

実施例	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (nM)
1	98
2	82
3	1300
4	350
5	1200
6	280
7	1100
8	230
9	75
10	220
11	58
12	220
13	73
14	49
15	330
16	450
17	550
18	800
19	240
20	98
21	670
22	99
23	1400
24	90
25	210
26	480
27	4000
28	120

実施例	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (nM)
29	170
30	2.4
31	130
32	910
33	390
34	4.5
35	150
36	890
37	1200
A1	490
A2	320
A3	190
A4	850
A5	760
A6	140
A7	170
A8	1200
B1	2300
B3	1300
B4	3200
B5	3000
B7	3300
B9	5400
B11	3500
B12	3400
B13	5100
B14	1100
C1	3600

10

20

30

40

【 0 5 0 4 】

50

実施例	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (nM)
C3	400
C4	1100
C5	11
C6	420
C7	1100
C8	1300
C9	310
C10	82
C11	2500
C12	170
C14	150
C16	37
C17	2700
C18	1600
D1	520
D2	59
D3	5300
D4	190
D5	960
D7	590
D8	1300
D9	820
D10	88
D11	510
D12	1200
D13	700
D15	1200
D16	160
D17	630
D18	160
D20	200

実施例	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (nM)
D21	240
D22	410
D23	1400
D24	240
D25	130
D26	13
E1	310
E2	1100
E3	1900
E4	7200
E6	930
E7	3400
E8	3900
E10	3400
E11	4300
E12	3700
E13	1300
E14	2000
E15	1500
E16	1300
E17	1400
E18	1100
E19	290
E20	2700
E21	400
E22	3000
E23	4500
E24	3600
E25	2200
E26	570
E27	1300

10

20

30

40

【 0 5 0 5 】

50

実施例	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (nM)
E29	1600
E30	780
E31	4300
E32	330
E33	470
E34	130
E35	250
E36	1100
E37	78
E38	270
E39	150
E40	840
E41	15
E42	1100
E43	500
E45	550
E46	510
E48	60
E49	270
E50	1400
E51	530
E52	1700
E53	1200
E54	500
E55	30
E56	2600
E58	3400
E59	220
E60	2300
E61	1500
E62	1500

実施例	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (nM)
E64	520
E65	420
E66	120
E67	2100
E68	680
E70	2300
E71	360
E72	110
E73	640
E75	6300
E76	3200
E77	850
E78	1200
F1	1500
F3	700
F4	1100
F5	420
F6	590
F7	480
F8	750
F9	750
F10	450
F11	410
F12	850
F13	400
F14	290
G1	4000
G2	910
G4	110
G5	91
G6	86

10

20

30

40

【 0 5 0 6 】

50

G7	1600
G8	16
G9	78
G10	28
G11	120
H2	2900
H3	4500
H4	1200
H6	3400
I1	750
I2	1000
I3	2300
I4	1500
I5	1200
I6	840
I7	1500
I9	3300

I10	3400
I11	820
I12	160
I13	600
I14	330
I15	1400
I16	2100
I18	320
I19	1100
I20	720
I21	1600
I22	860
J1	760
J2	1000
K1	87
K2	430

10

20

【 0 5 0 7 】

各種の上記及び他の特徴及び機能、又はそれらの代替形態を、望ましくは組み合わせて、多くの他の異なるシステム又は使用とすることが可能であることは明らかである。さらに、各種の現在予想も予期もされていない代替形態、修正形態、変形形態又は改善形態を、後に、当業者が作ることが可能であり、それも、添付の特許請求の範囲に包含される。

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/18 (2006.01)
 C 0 7 D 417/04 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)
 C 0 7 D 513/04 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/438(2006.01)
 A 6 1 K 31/444(2006.01)
 A 6 1 K 31/501(2006.01)
 A 6 1 K 31/506(2006.01)
 A 6 1 K 31/542(2006.01)
 A 6 1 K 31/439(2006.01)

F I

A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/18
 C 0 7 D 417/04
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 417/14
 C 0 7 D 513/04 3 7 5
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 A
 C 0 7 D 487/04 1 3 8
 C 0 7 D 513/04 3 2 5
 A 6 1 K 31/438
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/501
 A 6 1 K 31/506
 C 0 7 D 471/04 1 0 8 Q
 A 6 1 K 31/542
 A 6 1 K 31/439

- (74)代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
- (74)代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明
- (74)代理人 100129713
 弁理士 重森 一輝
- (74)代理人 100137213
 弁理士 安藤 健司
- (74)代理人 100143823
 弁理士 市川 英彦
- (74)代理人 100183519
 弁理士 櫻田 芳恵
- (74)代理人 100196483
 弁理士 川崎 洋祐
- (74)代理人 100203035
 弁理士 五味淵 琢也
- (74)代理人 100160749
 弁理士 飯野 陽一
- (74)代理人 100160255
 弁理士 市川 祐輔
- (74)代理人 100202267
 弁理士 森山 正浩
- (74)代理人 100182132
 弁理士 河野 隆
- (74)代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和
- (74)代理人 100127812
 弁理士 城山 康文
- (72)発明者 クラウリー，ブレンダン・エム
 アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・
 770
- (72)発明者 キャンベル，ブライアン・ティー
 アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・

- 770
- (72)発明者 チョバニアン, ハリー・アール
アメリカ合衆国、07033・ニュー・ジャージー、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロード・2000
- (72)発明者 フェルズ, ジェイムズ・アイ
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・770
- (72)発明者 ガイアディーン, デオディアル・ジー
アメリカ合衆国、07033・ニュー・ジャージー、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロード・2000
- (72)発明者 グレショック, トーマス・ジェー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94080、サウス・サン・フランシスコ、ゲートウェイ・ブールバード・650
- (72)発明者 リービット, ケネス・ジェー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・08054、マウント・ローレル、ユニオン・ミル・テラス・127
- (72)発明者 ラダ, バネッサ・エル
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・770
- (72)発明者 ベル, イアン・エム
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・770
- 審査官 三木 寛
- (56)参考文献 国際公開第2017/165256 (WO, A1)
特表2006-522775 (JP, A)
特表2015-529651 (JP, A)
国際公開第2017/107979 (WO, A1)
特表2017-536379 (JP, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D 401/04
C07D 413/04
A61K 45/00
A61P 43/00
A61K 31/198
A61P 25/28
A61P 25/16
A61P 25/18
C07D 417/04
C07D 413/14
C07D 417/14
C07D 513/04
C07D 471/04
C07D 487/04
A61K 31/438
A61K 31/444
A61K 31/501
A61K 31/506
A61K 31/542
A61K 31/439
CAplus/REGISTRY (STN)