

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2009年4月2日 (02.04.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/041567 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 211/26 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
 A61K 31/451 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
 A61K 31/4545 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
 A61K 31/497 (2006.01) C07D 211/52 (2006.01)
 A61K 31/501 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
 A61K 31/5025 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)
 A61K 31/506 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
 A61K 31/519 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
 A61P 1/16 (2006.01) C07D 451/04 (2006.01)
 A61P 3/04 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
 A61P 3/10 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2008/067406

(22) 国際出願日:

2008年9月26日 (26.09.2008)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2007-251356 2007年9月27日 (27.09.2007) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1028667 東京都千代田区九段北一丁目13番12号 北の丸スクエア Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 安東 誠 (ANDO, Makoto) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 亀田 稔 (KAMEDA, Minoru) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 宮副 博 (MIYAZOE, Hiroshi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 守谷 実 (MORIYA, Minoru) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 廣瀬 江都子 (HIROSE, Etsuko) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 鈴木 隆雄 (SUZUKI, Takao) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP).

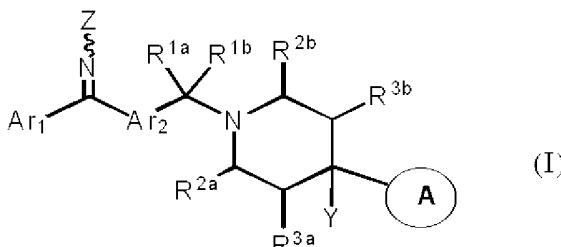
(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.); 〒1028667 東京都千代田区九段北一丁目13番12号 北の丸スクエア Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,

/ 続葉有 /

(54) Title: DIARYL KETIMINE DERIVATIVE HAVING ANTAGONISTIC ACTIVITY ON MELANIN-CONCENTRATING HORMONE RECEPTOR

(54) 発明の名称: メラニン凝集ホルモン受容体拮抗作用を有するジアリールケチミン誘導体



or -OH; Z represents -OR⁸, or the like; R⁸ represents a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl group which may have a substituent, or the like; R^{9a} and R^{9b} independently represent a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl group, or the like; Ar₁ represents an aromatic carbon ring group, or an aromatic heteroring group; Ar₂ represents a group produced by removing two hydrogen atoms from an aromatic carbon ring, or the like; and the ring group A represents an unsaturated heteroring group.

(57) 要約: 【課題】 中枢性疾患、循環器系疾患、代謝性疾患用の医薬品として有用な、メラニン凝集ホルモン受容体の拮抗剤を提供することを目的とする。【解決手段】 式(I) [式中、R^{1a}及びR^{1b}は、独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキル基を表し、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}及びR^{3b}は、独立して、水素原子、C₁₋₆アルキル基等を表し、Yは、H又は-OHを表し、Zは、-OR⁸等を表し、R⁸は、水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基等を表し、R^{9a}、R^{9b}は、水素原子、C₁₋₆アルキル基等を表し、Ar₁は、芳香族炭素環基又は芳香族複素環基を表し、Ar₂は、芳香族炭素環から2個の水素原子を除いて形成される基等を表し、A環基は、不飽和複素環基を表す] で表される化合物を有効成分とする。

WO 2009/041567 A1



GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,

添付公開書類:
— 国際調査報告書

明細書

メラニン凝集ホルモン受容体拮抗作用を有するジアリールケチミン誘導体 技術分野

[0001] 本発明は、新規なジアリールケチミン誘導体に関する。該化合物はメラニン凝集ホルモン受容体拮抗物質として作用し、各種の循環器系疾患、神経系疾患、代謝系疾患、生殖系疾患、呼吸器疾患、消化管疾患等の予防、処置又は治療剤として有用である。

背景技術

[0002] メラニン凝集ホルモン(Melanin Concentrating Hormone;以下「MCH」と称する)は、1983年、川内らにより鮭の下垂体より初めて単離された環状のペプチドホルモン／神経ペプチドである。[Nature, Vol. 305, 321(1983)参照]。魚類では、メラニン細胞刺激ホルモンと機能的に拮抗して、黑色素胞内のメラニン顆粒の凝集を引き起こし、体色の変化に関与することが知られている[International Review of Cytology, Vol. 126, 1(1991);Trends in Endocrinology and Metabolism, Vol. 5, 120(1994)参照]。また、哺乳動物においては、MCHを含有するニューロンの細胞体は視床下部外側野および不確帯に局在するが、その神経線維は脳内の非常に広い範囲に投射しており[The Journal of Comparative Neurology, Vol. 319, 218(1992)参照]、MCHは生体において種々の中権機能を司っているものと考えられる。

[0003] 視床下部外側野は、古くより摂食中枢として知られており、さらに近年、MCHのエネルギー恒常性制御への関与を示唆する分子生物学的・薬理学的知見が多く蓄積されてきている。すなわち、遺伝的肥満モデル動物であるob／obマウス、db／dbマウス、KKAYマウス、Zucker fattyラットや絶食したマウスの脳内において、MCH前駆体のmRNAの発現が亢進することが報告されている[Nature, Vol. 380, 243(1996);Diabetes, Vol. 47, 294(1998);Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 268, 88(2000);Molecular Brain Research, Vol. 92, 43(2001)参照]。

- [0004] MCHをラットの脳室内に急性投与すると、摂食の亢進が観察され[Nature, Vol. 380, 243(1996)]、慢性投与すると、過食を伴って肥満を呈する[Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 99, 3240(2002)参照]。さらに、MCH前駆体遺伝子を欠失したマウスでは、野生型マウスに比べて摂食量の低下や体重当たりの酸素消費量の上昇が見られ、体脂肪の減少による低体重が観察されている[Nature, Vol. 396, 670(1998)参照]。
- [0005] 一方、MCH前駆体を過剰に発現するトランスジェニックマウスは、過食を伴う肥満とインスリン抵抗性を呈する[The Journal of Clinical Investigation, Vol. 107, 379(2001)参照]。その結果、MCHは、肥満形成における重要な因子であると共に、肥満をリスク・ファクターとする代謝異常疾患や呼吸器疾患への関与が示唆される。その他、MCHには、不安惹起作用、癲癇、記憶・学習、利尿作用、ナトリウム・カリウムの排泄作用、オキシトシン分泌作用や、生殖・性機能への関与等が知られている[Peptides, Vol. 17, 171(1996); Peptides, Vol. 18, 1095(1997); Peptides, Vol. 15, 757(1994); Journal of Neuroendocrinology, Vol. 8, 57(1996); Critical Reviews in Neurobiology, Vol. 8, 221(1994)参照]。
- [0006] MCHは、主として中枢神経系に存在するMCH受容体を介して多様な薬理作用を惹起する。MCHの受容体としては、1型受容体(MCH-1R又はSLC-1)及び2型受容体(MCH-2R又はSLT)の少なくとも2種類の受容体が知られている[Nature, Vol. 400, 261(1999); Nature, Vol. 400, 265(1999); Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 261, 622(1999); Nature Cell Biology, Vol. 1, 267(1999); FEBS Letters, Vol. 457, 522(1999); Biochemical and Biophysical Research Communications, vol. 283, 1013(2001); The Journal of Biological Chemistry, Vol. 276, 20125(2001); Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 98, 7564(2001); Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 98, 7576(2001); The Journal of Biological Chemistry, Vol. 276, 34664

(2001); Molecular Pharmacology, Vol. 60, 632(2001)参照]。

- [0007] なかでも齶歯類に観察される薬理作用は、主としてMCH-1Rを介して惹起される[Genomics, Vol, 79, 785(2002)参照]。MCH-1Rの遺伝子欠損マウスにMCHを慢性投与しても過食及び肥満が観察されないことから、MCHによるエネルギー代謝制御はMCH-1Rを介して惹起されることが知られている。さらに、MCH-1Rの欠損は、マウスの活動量を亢進することが知られており[Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 99, 3240(2002)参照]、行動異常を伴う中枢性疾患、例えば、注意欠陥・多動性障害、統合失調症うつ病等への関与も強く示唆される[Molecular Medicine Today, Vol. 6, 43(2000); Trends in Neuroscience, Vol, 24, 527(2001)参照]。
- [0008] また、尋常性白斑患者の血清中にMCH-1Rに対する自己抗体が存在することが報告されている[The Journal of Clinical Investigation, Vol, 109, 923(2002)参照]。更に、ある種の癌細胞におけるMCH-1Rの発現が報告されており、MCH及びMCH-1Rの生体内の発現部位からして、MCHの癌、睡眠・覚醒、薬物依存症、消化管疾患への関与も示唆されている[Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 289, 44(2001); Neuroendocrinology, Vol. 61, 348(1995); Endocrinology, Vol. 137, 561(1996); The Journal of Comparative Neurology, Vol. 435, 26(2001)参照]。
- [0009] MCHの機能は、MCHがMCH受容体に結合することにより発現される。従って、MCHの受容体結合を阻害すれば、MCHの作用発現を阻止することができる。従って、MCHの受容体結合に拮抗する物質は、MCHが関与する各種疾患、例えば、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患; 例えば、狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患; 例えば、過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中核及び末梢神経系疾患; 例えば、不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾

患;その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤として有用であると期待される。

[0010] MCH受容体拮抗作用をもつ化合物として、例えばWO03/004027号(特許文献1)には数多くの4-フェニルピペリジン誘導体が開示されている。しかしながらこの明細書ではイミン骨格を有する化合物は全く開示されていない。

[0011] またWO96/26196号(特許文献2)には、ムスカリンアンタゴニストとしてベンジルピペリジン誘導体が開示されている。この明細書中でもイミン骨格を有する化合物の開示がある。しかしながらこの明細書には、本発明の特徴となるピペリジン骨格を有し且つイミン骨格を有する化合物の開示はない。更にこの明細書にはMCH受容体拮抗作用については記載されていない。

特許文献1:WO03/004027号パンフレット

特許文献2:WO96/26196号パンフレット

発明の開示

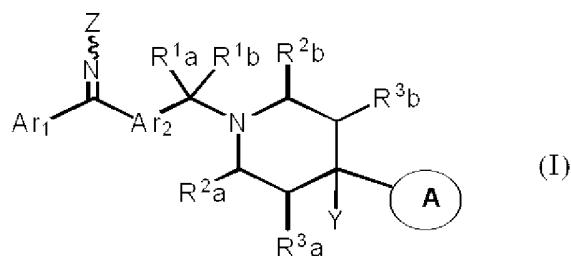
発明が解決しようとする課題

[0012] 本発明者らは、MCH受容体拮抗作用をもつ化合物につき銳意検討を行った結果、イミンの炭素原子にアリール基が2つ結合し、一方のアリール基にさらにメチレンを介してピペリジンが結合している化合物が、文献未知の新規化合物であり、且つ、MCH受容体拮抗作用を有しており、MCH受容体に関連する各種疾患の予防、処置、治療のために有効であることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0013] 即ち、本発明は、

(1) 式(I)

[0014] [化1]



[式中、

R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、水素原子又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、

R^{2a} 及び R^{2b} は、独立して、水素原子若しくは置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表すか、又は、 R^{2a} 及び R^{2b} が一緒になって、 $-C(R^4)_2-C(R^5)_2-$ を形成し、

R^{3a} 及び R^{3b} は、独立して、水素原子若しくは置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表すか、又は、 R^{3a} 及び R^{3b} が一緒になって、 $-C(R^6)_2-C(R^7)_2-$ を形成し、

R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 は、各々独立して、水素原子又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、

Yは、水素原子又はヒドロキシ基を表し、

Zは、 $-OR^8$ 、 $-N(R^{9a})(R^{9b})$ 、 $-N(R^{10})-COO(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})-CO(R^{13})$ 、 $-C(R^{14a})(R^{14b})(R^{14c})$ 、 $-O-SO_2R^{15}$ 又は $-SO_2R^{16}$ を表し、

R^8 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基又は置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を表し、該 C_{1-6} アルキル基又は C_{3-8} シクロアルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 $(C_{1-6} \text{アルキル})\text{アミノ}$ 、ジ($C_{1-6} \text{アルキル})\text{アミノ}$ 、カルバモイル、 $(C_{1-6} \text{アルキル})\text{カルバモイル}$ 、ジ($C_{1-6} \text{アルキル})\text{カルバモイル}$ 及びシアノ基よりなる群から選択される置換基で置換されていてもよく、

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 及び R^{14c} は、各々独立して、水素原子又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、

R^{15} 及び R^{16} は、各々 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいフェニル基を表し、

Ar_1 は、グループ α よりなる群から選択される置換基で置換されていてもよい芳香族炭素環基又はグループ α よりなる群から選択される置換基で置換されていてもよい芳香族含窒素複素環基を表し、

Ar_2 は、芳香族炭素環又は芳香族複素環から2個の水素原子を除いて形成される基を表し、ここで芳香族炭素環又は芳香族複素環は、グループ α よりなる群から選

択される置換基で置換されていてもよく、

式

[0015] [化2]

A

(以下、A環基という)は、

- 1) 芳香族炭素環基若しくは部分不飽和炭素環基、又は
- 2) 芳香族複素環基若しくは部分不飽和複素環基、を表し、そして該基は、ハロゲン、
 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキルアミノ、シアノ及びオキソ基からなる群から選択される置換基で置換されていてもよい]で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩、を提供する。

[0016] グループ α よりなる置換基群

ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ハロ C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル(カルバモイルアミノ)アミノ、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル(カルバモイルアミノ)アミノ、カルバモイルオキシ、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(アルキル)アミノ、スルファモイル、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル、スルファモイルアミノ、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイルアミノ、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイ

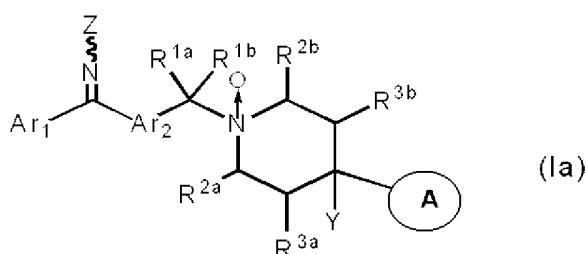
ル(C_{1-6} アルキル)アミノ及びジ C_{1-6} アルキルスルファモイル(C_{1-6} アルキル)アミノ基
。

[0017] 更に本発明は、

- (2) (1)に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を有効成分とするメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤、
- (3) 医学的に許容される添加剤および(1)に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を包含する医薬組成物、
- (4) (1)に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有する、肥満症、糖尿病、脂肪肝、過食症、うつ病又は不安の予防剤又は治療剤、を提供する。

[0018] 更に、本発明は、式(Ia)で表される化合物を提供する。

[0019] [化3]



[式中、各記号は、前記に同じである]

[0020] 式(Ia)で表される化合物は、式(I)で表される化合物を酸化することにより、容易に調製することができる。

[0021] 以下、本発明についてさらに詳細に説明する。

[0022] 本明細書において、「低級」なる語は、この語が付された基又は化合物の炭素数が6以下、好ましくは4以下であることを意味する。

[0023] R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 における「置換基を有していてよい C_{1-6} アルキル基」における置換基としては、グループ α よりなる群から選択される置換基が例示され、これらの置換基の1個若しくは複数個により置換されていてよい。

[0024] グループ α よりなる置換基群

ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ハロ C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル(C₁₋₆アルキル)アミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイルオキシ、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ、スルファモイル、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル、スルファモイルアミノ、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイルアミノ、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル(C₁₋₆アルキル)アミノ及びジ C_{1-6} アルキルスルファモイル(C₁₋₆アルキル)アミノ基。

◦

[0025] 上記の置換基の定義において、「ハロゲン」としてはフルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードが挙げられる。

[0026] 「 C_{1-6} アルキル基」には、炭素数1～6の直鎖状又は炭素数3～6の分岐状のアルキル基が包含され、具体的には、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-アミル、2-プロピル、2-メチルブチル、1, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1-エチルブチル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

[0027] 「 C_{3-8} シクロアルキル基」は、炭素数3～8のシクロアルキル基を意味し、シクロプロ

ロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基が挙げられる。

- [0028] 「ハロC₁₋₆アルキル基」には、C₁₋₆アルキル基の水素原子の一部若しくは全部がハロゲンで置換されているC₁₋₆アルキル基が含まれ、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル基等が挙げられる。
- [0029] 「C₁₋₆アルキルオキシ基」には、酸素原子にC₁₋₆アルキル基が結合した基が含まれ、具体的には、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ基等が挙げられる。
- [0030] 「ハロC₁₋₆アルキルオキシ基」には、酸素原子にハロC₁₋₆アルキル基が結合した基が含まれ、具体的には、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、2-フルオロエトキシ、1, 2-ジフルオロエトキシ基等が挙げられる。
- [0031] 「モノヒドロキシC₁₋₆アルキルオキシ基」は、C₁₋₆アルキルオキシ基の1つの水素原子がヒドロキシに置換した基であり、具体的には、2-ヒドロキシエトキシ基等が挙げられる。
- [0032] 「ジヒドロキシC₁₋₆アルキルオキシ基」は、C₁₋₆アルキルオキシ基の2つの水素原子がヒドロキシに置換した基であり、具体的には、1, 2-ジヒドロキシエトキシ基等が挙げられる。
- [0033] 「モノC₁₋₆アルキルアミノ基」は、アミノ基(-NH₂)の水素原子の1つがC₁₋₆アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ基等が挙げられる。
- [0034] 「ジC₁₋₆アルキルアミノ基」は、アミノ基の2つの水素原子がC₁₋₆アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジ(n-プロピル)アミノ、メチル(n-プロピル)アミノ、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。
- [0035] 「C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル基」は、C₁₋₆アルキルオキシ基で置換されたC₁

C_{1-6} アルキル基であり、具体的には、例えば、メキシメチル、エトキシメチル、n-プロピルオキシメチル、イソプロピルオキシメチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル基等が挙げられる。

- [0036] 「 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基」は、カルボニル基(=CO-)に C_{1-6} アルキルオキシ基が結合した基であり、炭素数1~6のアルキルオキシカルボニル基を包含し、具体的には、例えば、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。
- [0037] 「 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つが C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基と置換した基であり、炭素数1~6のアルキルオキシカルボニルアミノ基を包含し、具体的には、例えば、メキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、n-プロピルオキシカルボニルアミノ、イソプロピルオキシカルボニルアミノ、n-ブトキシカルボニルアミノ、イソブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、n-ペンチルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。
- [0038] 「 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ基」は、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子の代わりに C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基が結合した基であり、具体的には、例えば、メキシカルボニル(メチル)アミノ、エトキシカルボニル(メチル)アミノ、n-プロピルオキシカルボニル(メチル)アミノ基等が挙げられる。
- [0039] 「 C_{1-6} アルキルカルボニル基」は、カルボニル基に C_{1-6} アルキル基が結合した基であり、炭素数1~6のアルキルカルボニル基を包含し、具体的には、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル基等が挙げられる。
- [0040] 「 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基」は、酸素原子に C_{1-6} アルキルカルボニル基が結合した基であり、具体的には、例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ピバロイルオキシ基等が挙げられる。
- [0041] 「 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つが C_{1-6} アルキル

カルボニル基と置換した基であり、具体的には、例えば、アセチルアミノ、プロピオニアミノ、イソブチリルアミノ、バレリルアミノ、イソバレリルアミノ、ピバロイルアミノ基等が挙げられる。

- [0042] 「 C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ基」は、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子が C_{1-6} アルキルカルボニル基と置換した基であり、例えば、メチルカルボニル(メチル)アミノ、エチルカルボニル(メチル)アミノ、n-プロピルカルボニル(メチル)アミノ基等が挙げられる。
- [0043] 「モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル基」は、カルバモイル基($-CONH_2$)の水素原子の1つが C_{1-6} アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、n-プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、n-ブチルカルバモイル、sec-ブチルカルバモイル、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。
- [0044] 「ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基」は、カルバモイル基の2つの水素原子が C_{1-6} アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、ジ(n-プロピル)カルバモイル、メチル(n-プロピル)カルバモイル、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。
- [0045] 「モノ C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つがモノ C_{1-6} アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、メチルカルバモイルアミノ、エチルカルバモイルアミノ、n-プロピルカルバモイルアミノ、イソプロピルカルバモイルアミノ、n-ブチルカルバモイルアミノ、sec-ブチルカルバモイルアミノ、tert-ブチルカルバモイルアミノ基等が挙げられる。
- [0046] 「ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つがジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイルアミノ、ジエチルカルバモイルアミノ、ジ(n-プロピル)カルバモイルアミノ、ジイソプロピルカルバモイルアミノ、ジ(n-ブチル)カルバモイルアミノ、ジ(sec-ブチル)カルバモイルアミノ、ジ(tert-ブチル)カルバモイルアミノ基等が挙げられる。
- [0047] 「モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル(C_{1-6} アルキル)アミノ基」は、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がモノ C_{1-6} アルキルカルバモイル基と置換した基で

あり、具体的には、例えば、モノメチルカルバモイル(メチル)アミノ、モノエチルカルバモイル(メチル)アミノ、[モノ(n-プロピル)カルバモイル](メチル)アミノ基等が挙げられる。

- [0048] 「ジC₁₋₆アルキルカルバモイル(C₁₋₆アルキル)アミノ基」は、モノC₁₋₆アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がジC₁₋₆アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイル(メチル)アミノ、ジエチルカルバモイル(メチル)アミノ、[ジ(n-プロピル)カルバモイル](メチル)アミノ基等が挙げられる。
- [0049] 「モノC₁₋₆アルキルカルバモイルオキシ基」は、酸素原子にモノC₁₋₆アルキルカルバモイル基が結合した基であり、具体的には、例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、n-プロピルカルバモイルオキシ、イソプロピルカルバモイルオキシ、n-ブチルカルバモイルオキシ、sec-ブチルカルバモイルオキシ、tert-ブチルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。
- [0050] 「ジC₁₋₆アルキルカルバモイルオキシ基」は、酸素原子にジC₁₋₆アルキルカルバモイル基が結合した基であり、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ、エチルメチルカルバモイルオキシ、ジ(n-プロピル)カルバモイルオキシ、メチル(n-プロピル)カルバモイルオキシ、ジイソプロピルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。
- [0051] 「C₁₋₆アルキルスルホニル基」は、スルホニル基(-SO₂-)にC₁₋₆アルキル基が結合した基であり、具体的には、例えば、メタノスルホニル、エタノスルホニル、n-プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニル、n-ブタンスルホニル、sec-ブタンスルホニル、tert-ブタンスルホニル基等が挙げられる。
- [0052] 「C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つがC₁₋₆アルキルスルホニル基と置換した基であり、具体的には、例えば、メタノスルホニルアミノ、エタノスルホニルアミノ、n-プロパンスルホニルアミノ、イソプロパンスルホニルアミノ、n-ブタンスルホニルアミノ、sec-ブタンスルホニルアミノ、tert-ブタンスルホニルアミノ基等が挙げられる。
- [0053] 「C₁₋₆アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ基」は、モノC₁₋₆アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がC₁₋₆アルキルスルホニル基と置換した基であり、具体的

には、例えば、メタンスルホニル(メチル)アミノ、エタンスルホニル(メチル)アミノ、n-プロパンスルホニル(メチル)アミノ、イソプロパンスルホニル(メチル)アミノ基等が挙げられる。

- [0054] 「モノC₁₋₆ アルキルスルファモイル基」は、スルファモイル基(=SO₂NH₂)の水素原子の1つがC₁₋₆ アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、モノメチルスルファモイル、モノエチルスルファモイル、モノ(n-プロピル)スルファモイル、モノイソプロピルスルファモイル、モノ(n-ブチル)スルファモイル、モノ(sec-ブチル)スルファモイル、モノ(tert-ブチル)スルファモイル基等が挙げられる。
- [0055] 「ジC₁₋₆ アルキルスルファモイル基」は、スルファモイル基の2つの水素原子がC₁₋₆ アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、ジ(n-プロピル)スルファモイル、ジイソプロピルスルファモイル、ジ(n-ブチル)スルファモイル、ジ(sec-ブチル)スルファモイル、ジ(tert-ブチル)スルファモイル基等が挙げられる。
- [0056] 「モノC₁₋₆ アルキルスルファモイルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つがモノC₁₋₆ アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、(モノメチルスルファモイル)アミノ、(モノエチルスルファモイル)アミノ、[モノ(n-プロピル)スルファモイル]アミノ、(モノイソプロピルスルファモイル)アミノ、[モノ(n-ブチル)スルファモイル]アミノ、[モノ(sec-ブチル)スルファモイル]アミノ、[モノ(tert-ブチル)スルファモイル]アミノ基等が挙げられる。
- [0057] 「(ジC₁₋₆ アルキルスルファモイル)アミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つがジC₁₋₆ アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、(ジメチルスルファモイル)アミノ、(ジエチルスルファモイル)アミノ、(エチルメチルスルファモイル)アミノ、[ジ(n-プロピル)スルファモイル]アミノ、[メチル(n-プロピル)スルファモイル]アミノ、(ジイソプロピルスルファモイル)アミノ基等が挙げられる。
- [0058] 「モノC₁₋₆ アルキルスルファモイル(C₁₋₆ アルキル)アミノ基」は、モノC₁₋₆ アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がモノC₁₋₆ アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、モノメチルスルファモイル(メチル)アミノ、モノエチルスルファモイル(メチル)アミノ、[モノ(n-プロピル)スルファモイル](メチル)アミノ基

等が挙げられる。

- [0059] 「ジC₁₋₆アルキルスルファモイル(C₁₋₆アルキル)アミノ基」は、モノC₁₋₆アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がジC₁₋₆アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルスルファモイル(メチル)アミノ、ジエチルスルファモイル(メチル)アミノ、[ジ(n-プロピル)スルファモイル](メチル)アミノ基等が挙げられる。
- [0060] 「芳香族炭素環」としては、フェニル、ナフチル等が挙げられる。
- [0061] 「部分不飽和炭素環」としては、1以上の二重結合を有する、「部分不飽和」または「不飽和」の環または環系を意味し、単環式又は二環式の環であつてよく、例えば、イソダン、インデン、デヒドロナフタレン等が例示される。
- [0062] 「芳香族複素環」としては、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より同一若しくは異なって選ばれる1若しくは2以上、好ましくは1ないし3の複素原子を含有する5員若しくは6員の单環式ヘテロアリール又は該单環式ヘテロアリールと前記アリールが縮合した、若しくは同一若しくは異なる該单環式ヘテロアリールが互いに縮合した縮合環式ヘテロアリールを意味し、例えばピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、インダゾリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ブテリジニル、ピリド[3, 2-b]ピリジル等が挙げられる。
- [0063] 「部分不飽和複素環」としては、部分不飽和の複素環を意味し、例えば2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン、1, 2-ジヒドロ-2H-ピリジン、3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン、1, 2-ジヒドロピリミジン、1, 2-ジヒドロピラジン、インドリンが挙げられる。
- [0064] 式(I)で示される誘導体の「薬学上許容される塩」としては、医薬として許容される通

常の塩が包含され、式(I)の化合物のアミン部位における酸付加塩若しくは含窒素複素環における酸付加塩、又は式(I)の化合物が酸性置換基を有する場合の当該基における塩基付加塩等が例示される。

- [0065] 該酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イソチオシアノ酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等が挙げられる。
- [0066] また、該塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシリルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N, N’-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。
- [0067] 以下、本発明の誘導体を更に具体的に開示するため、式(I)において用いられる各種記号につき、具体例を挙げて詳細に説明する。
- [0068] R^{1a}及びR^{1b}としては、独立して、水素原子若しくは置換基を有していてよいC₁₋₆アルキル基を表す。
- [0069] 置換基を有していてよいC₁₋₆アルキル基における置換基として好ましくは、例えば、フルオロ、クロロ等のハロゲンが例示される。
- [0070] R^{1a}及びR^{1b}として具体的には、水素原子、メチル、エチル、n-プロピル等が挙げられ、好ましくは、水素原子が推奨される。
- [0071] R^{2a}及びR^{2b}としては、独立して、水素原子若しくは置換基を有していてよいC₁₋₆アルキル基を表すか、R^{2a}及びR^{2b}が一緒になって、-C(R⁴)₂-C(R⁵)₂-を形成する。
- [0072] R⁴及びR⁵は、独立して、水素原子若しくは置換基を有していてよいC₁₋₆アルキル基を表す。
- [0073] 置換基を有していてよいC₁₋₆アルキル基における置換基として好ましくは、例えば、フルオロ、クロロ等のハロゲンが例示される。
- [0074] R^{2a}及びR^{2b}として具体的には、水素原子、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピ

ル、n-ブチル、tert-ブチル等;R^{2a}とR^{2b}とが一緒になって、-CH₂CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)₂-CH₂-等が例示され、好ましくは、水素原子若しくはメチルであるか、又はR^{2a}及びR^{2b}が一緒になって、-CH₂-CH₂-が推奨される。

[0075] R^{3a}及びR^{3b}としては、独立して、水素原子若しくは場合により置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を表すか、R^{3a}及びR^{3b}が一緒になって、-C(R⁶)₂-C(R⁷)₂-を形成する。

[0076] R⁶及びR⁷は、独立して、水素原子又は場合により置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を表す。

[0077] 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基における置換基として好ましくは、例えば、フルオロ、クロロ等のハロゲンが例示される。

[0078] R^{3a}又はR^{3b}として具体的には、水素原子、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル等;R^{3a}とR^{3b}とが一緒になって、-CH₂CH₂-、-CH₂-C(CH₃)₂、-CH(CH₃)₂-CH₂-等が例示され、好ましくはR^{3a}及びR^{3b}のいずれも水素原子が推奨される。

[0079] Yは、水素原子又はヒドロキシ基を表し、好ましくは水素原子が挙げられる。

[0080] Zは、-OR⁸、-N(R^{9a})(R^{9b})₂、-N(R¹⁰)-COO(R¹¹)、-N(R¹²)-CO(R¹³)、-C(R^{14a})(R^{14b})(R^{14c})、-O-SO₂R¹⁵又は-SO₂R¹⁶を表す。

[0081] R⁸は、水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基又は置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基を表し、該C₁₋₆アルキル基又はC₃₋₈シクロアルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、(C₁₋₆アルキル)アミノ、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、(C₁₋₆アルキル)カルバモイル、ジ(C₁₋₆アルキル)カルバモイル及びシアノ基よりなる群から選択される置換基で置換されていてもよい。

[0082] R^{9a}、R^{9b}、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R^{14a}、R^{14b}及びR^{14c}は、各々水素原子又は置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を表す。

[0083] R^{9a}、R^{9b}、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R^{14a}、R^{14b}又はR^{14c}が、"置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基"である場合の置換基として好ましくは、例えば、フルオロ、クロロ等のハロゲンが例示される。

[0084] R^{15} 及び R^{16} は、各々 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいフェニル基を表す。

[0085] Zにおいて、

- 1) $-OR^8$ として具体的には、ヒドロキシ、メキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2-クロロエトキシ、2、2-ジフルオロエトキシ、2-メキシエトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルオキシ、メキシカルボニルメキシ、カルバモイルメキシ、メチルカルバモイルメキシ、ジメチルカルバモイルメトキシ、2-ジメチルアミノエトキシ、シアノメチルオキシ、シアノエチルオキシ、シクロプロピルオキシが例示され、
- 2) $-N(R^{9a})(R^{9b})$ として具体的には、アミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノが例示され、
- 3) $-N(R^{10})-COO(R^{11})$ として具体的には、メキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノが例示され、
- 4) $-N(R^{12})-CO(R^{13})$ として具体的には、メチルカルボキサミノ、エチルカルボキサミノが例示され、
- 5) $-C(R^{14a})(R^{14b})(R^{14c})$ として具体的には、メチル、エチル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、ジフルオロメチルが例示され、
- 6) $-O-SO_2 R^{15}$ として具体的には、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、ベンセンスルホニルオキシが例示され、
- 7) $-SO_2 R^{16}$ として具体的にはメチルスルホニル、エチルスルホニルが例示される。

[0086] なかでもZとして好ましくは、 $-OR^8$ 又は $-O-SO_2 R^{15}$ (特に、 $-OR^8$)が例示され、例えば、ヒドロキシ、メキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、シクロプロピルオキシ、2-フルオロエトキシ、2、2-ジフルオロエトキシ、2、2、2-トリフルオロエトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-ヒドロキシプロピルオキシ、ジメチルアミノエトキシ、ジメチルカルバモイルメキシ、ジフルオロメトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルオキシ、シアノメチルオキシ、メチルスルホニルオキシ等が推奨され、特にエトキシ、シクロプロピルオキシ、2、2-ジフルオロエトキシ、2-ヒドロキシ-2-メ

チルプロピルオキシ、シアノメチルオキシ、メチルスルホニルオキシが推奨される。

- [0087] Ar_1 は、グループ α よりなる群から選択される置換基で置換されていてよい芳香族炭素環基又はグループ α よりなる群から選択される置換基で置換されていてよい芳香族含窒素複素環基を表す。
- [0088] Ar_1 における芳香族炭素環基又は芳香族含窒素複素環基として好ましくは、6員環芳香族炭素環基又は6員環芳香族含窒素複素環基が挙げられ、例えば、6員環芳香族炭素環基における芳香族炭素環としてベンゼン環が例示され、6員環芳香族含窒素複素環基における芳香族含窒素複素環としてピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環が例示される。
- [0089] Ar_1 におけるグループ α よりなる群から選択される置換基として好ましくは、フルオロ、クロロ、ブロモ等のハロゲン; メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル基等の C_{1-6} アルキル基等が例示され、1乃至4個、好ましくは1乃至2の置換基を有していてよい。
- [0090] 具体的な Ar_1 としては、6員環の芳香族炭素環基としてフェニル、4-フルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル基等が挙げられ、6員環の芳香族含窒素複素環基として、ピリジル、5-フルオロピリジン-2-イル、5-クロロピリジン-2-イル、6-クロロピリジン-3-イル基等が挙げられ、好ましくは、フッ素原子若しくは塩素原子で置換されている、6員環の芳香族炭素環基又は6員環の芳香族含窒素複素環基が挙げられ、特に3, 4-ジフルオロフェニル又は5-クロロピリジン-2-イル基が推奨される。
- [0091] Ar_2 は、芳香族炭素環又は芳香族複素環から2個の水素原子を除いて形成される基を表し、ここで芳香族炭素環又は芳香族複素環は、グループ α よりなる群から選択される置換基で置換されていてよい。
- [0092] Ar_2 における芳香族炭素環としては、6員環の芳香族炭素環が例示され、例えばベンゼン環が挙げられ、芳香族複素環としては、芳香族含窒素複素環、特に6員環の含窒素芳香族複素環が例示され、例えばピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環が例示される。
- [0093] Ar_2 におけるグループ α よりなる群から選択される置換基として好ましくは、フルオロ

、クロロ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、クロロメチル、フルオロメチル、メトキシ、エトキシ、メチルカルボニル、メタンスルホニル基等が例示される。

- [0094] 尚、 Ar_1 におけるグループ α よりなる群から選択される置換基と、 Ar_2 におけるグループ α よりなる群から選択される置換基とは、同一であっても、異なっていててもよい。
- [0095] 6員環の芳香族炭素環基として好ましくは1, 4-フェニレンジイル基等が例示され；6員環の芳香族含窒素複素環基として好ましくはピリジン-2, 5-ジイル、ピリミジン-2, 5-ジイル基等が例示される。
- [0096] Ar_2 として好ましくは、1, 4-フェニレンジイル、3-メタンスルホニルフェニレン-1, 4-ジイル、ピリジン-2, 5-ジイル、ピリミジン-2, 5-ジイル等が推奨される。
- [0097] A環基としては、
 - 1)芳香族炭素環基若しくは部分不飽和炭素環基、又は
 - 2)芳香族複素環基若しくは部分不飽和複素環基、を表し、そして該基は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキルアミノ、シアノ及びオキソ基からなる群から選択される置換基で置換されていてもよい。
- [0098] A環基における芳香族炭素環若しくは部分不飽和炭素環としては、单環式又は二環式のものが例示され、具体的にはベンゼン環、ナフタレン、インダン、デヒドロナフタレン等が例示される。
- [0099] A環基における芳香族複素環若しくは部分不飽和複素環としては、单環式又は二環式のものが例示され、例えばピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン、イミダゾ[1, 2-a]ピラジン、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン、1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン、2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール、[1, 2, 4]トリアゾロー[4, 3-a]ピリジン、[1, 2, 4]トリアゾロー[1, 5-a]ピリジン、ピラゾロ[1, 5-b]ピリダジン、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン、1, 2-ジヒドロピリジン、1, 2-ジヒドロピリミジン、1, 2-ジヒドロピラジン、インドール、インドリン、1H-ピラゾール、イソチアゾール等が例示される。
- [0100] A環が置換してもよい置換基として好ましくは、無置換であるか、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキル又はオキソ基等が例示され、具体的には、フ

ルオロ、クロロ等のハロゲン;メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ等のC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基;オキソ基;メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル等のC₁₋₆アルキル基が例示され、より好ましくは無置換であるか、又はフルオロ、メチルカルボニルアミノ、メチル基等が推奨される。

- [0101] A環基として具体的には、フェニル、3-メチルカルボキサミノフェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-フルオロピリジン-5-イル、2-フルオロピリジン-6-イル、3-フルオロピリジン-5-イル、3-フルオロピリジン-6-イル、6-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-5-イル、2-エトキシピリジン-5-イル、2-メチルカルボキサミノピリジン-4-イル、2-メチルカルボキサミノピリジン-6-イル、3-メチルカルボキサミノピリジン-5-イル、5-メチルカルボキサミノピリジン-3-イル、3-イソプロピルカルボキサミノピリジン-5-イル、3-シアノピリジン-5-イル、1-オキシドピリジン-3-イル、1-オキシドピリジン-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-メチル-1, 2-デヒドロピリジン-2-オン-4-イル、1-メチル-1, 6-デヒドロピリジン-6-オン-4-イル、1-ジフルオロメチル-1, 2-デヒドロピリジン-2-オン-4-イル、N-メトキシ-1, 2-デヒドロピリジン-2-オン-4-イル、1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン-6-イル、1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン-7-イル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル、2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル、2, 3-ジメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-3-イル、1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-3-イル、1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-3-イル、[1, 2, 4]トリアゾロー[4, 3-a]ピリジン-7-イル、[1, 2, 4]トリアゾロー[4, 3-a]ピリジン-6-イル、[1, 2, 4]トリアゾロー[1, 5-a]ピリジン-7-イル、ピラゾロ[1, 5-b]ピリダジン-3-イル基等が例示され、好ましくは、6-フルオロピリジン-3-イル、5-メチルカルボキサミノピリジン-3-イル、1-オキシドピリジン-3-イル、1-オキシドピリジン-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-メチル-1, 2-デヒドロピリジン-2-オン-4-イル、1-メ

チル-1, 6-デヒドロピリジン-6-オン-4-イル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-3-イル、1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-3-イル、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イル、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イル、ピラゾロ[1, 5-b]ピリダジン-3-イル基等が推奨される。

[0102] 本発明の好ましい化合物としては、

N-{5-[1-({6-[(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(メキシミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-3-イル}アセトアミド、
 N-{5-[1-({6-[(E)-[(2, 2-ジフルオロエトキシ)イミノ](3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-3-イル}アセトアミド、
 (E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(5-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル)メタノン O-エチルオキシム、
 (E)-(3, 4-ジフルオロフェニル){5-[(4-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イルピペリジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}メタノン O-エチルオキシム、
 5-[1-({6-[(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(エトキシミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]-1, 3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン、
 (E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(5-{[4-(1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル)メタノン O-エチルオキシム、
 (E)-(3, 4-ジフルオロフェニル){5-[(4-イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イルピペリジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}メタノン O-エチルオキシム、
 (E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(5-{[4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル)メタノン O-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシム、

(E) – (3, 4–ジフルオロフェニル){5–[(4–ピラゾロ[1, 5–b]ピリダジン–3–イルピペリジン–1–イル)メチル]ピリジン–2–イル}メタノン O–(2–ヒドロキシ–2–メチルプロピル)オキシム、

(E) – (3, 4–ジフルオロフェニル)(5–{[4–(6–フルオロピリジン–3–イル)ピペリジン–1–イル]メチル}ピリジン–2–イル)メタノン O–[(メチルスルホニル)メチル]オキシム、

(E) – (3, 4–ジフルオロフェニル){5–[(4–[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3–a]ピリジン–7–イルピペリジン–1–イル)メチル]ピリジン–2–イル}メタノン O–シクロプロピルオキシム、

{[(1E) – (3, 4–ジフルオロフェニル){5–[(4–[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5–a]ピリジン–7–イルピペリジン–1–イル)メチル]ピリジン–2–イル}メチレン]アミノ]オキシ}アセトニトリル、

5–[1–(1–{6–[(E) – (3, 4–ジフルオロフェニル)(エトキシイミノ)メチル]ピリジン–3–イル}エチル)ピペリジン–4–イル]–1–メチルピリジン–2(1H)–オン、

4–[1–({5–[(E) – (3, 4–ジフルオロフェニル)(エトキシイミノ)メチル]ピリジン–2–イル}メチル)ピペリジン–4–イル]–1–メチルピリジン–2(1H)–オン、

(E) – (3, 4–ジフルオロフェニル)(6–{[4–(1–オキシドピリジン–3–イル)ピペリジン–1–イル]メチル}ピリジン–3–イル)メタノン O–エチルオキシム、

(Z) – (3, 4–ジフルオロフェニル){4–[(4–イミダゾ[1, 2–a]ピリミジン–3–イルピペリジン–1–イル)メチル]フェニル}メタノン O–(2–ヒドロキシ–2–メチルプロピル)オキシム、

{[(1Z) – (3, 4–ジフルオロフェニル)(4–{[4–(1–オキシドピリジン–4–イル)ピペリジン–1–イル]メチル}フェニル)メチレン]アミノ}オキシ)アセトニトリル、

5–(1–{4–[(Z) – (5–クロロピリジン–2–イル)(エトキシイミノ)メチル]ベンジル}ピペリジン–4–イル]–1–メチルピリジン–2(1H)–オン、

(Z) – (5–クロロピリジン–2–イル){4–[(4–[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3–a]ピリジン–7–イルピペリジン–1–イル)メチル]フェニル}メタノン O–エチルオキシム、

(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(5-{[4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)メタノン-O-シクロプロピルオキシム、

({[(1E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(5-{[4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル)メチレン]アミノ}オキシ)アセトニトリル等が例示される。

[0103] 式(I)で表される化合物の製造方法

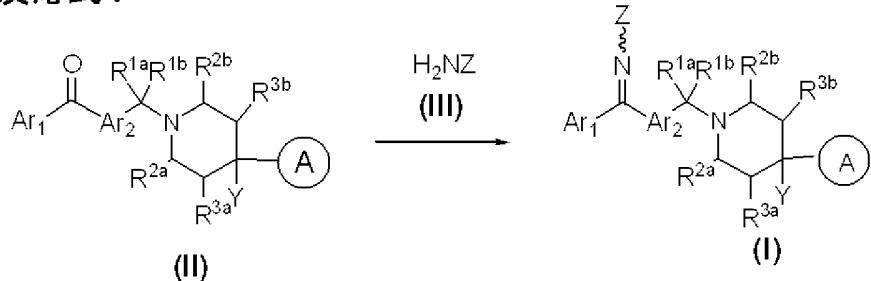
式(I)で表される化合物は、例えば以下の製造方法により調製可能であるが、これらに限定されるものではない。

[0104] 製造方法1-1

製造方法1-1は、式(II)で表される化合物と式(III)で表される化合物を反応させ、式(I)で表される化合物を得るものである。

[0105] [化4]

反應式 1



[各記号は、前記に同じである]

[0106] 即ち、式(II)で表される化合物を式(III)で表される化合物を用いて公知の方法によりオキシム化又はヒドラゾン化することにより、式(I)で表される化合物を得ることができる。

[0107] 式(III)で表される化合物の使用量としては、式(II)で表される化合物1モルにつき
1.0~5.0モルが例示され、好ましくは1.0~1.5モルが推奨される。

[0108] 1) オキシム化の反応条件

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、n-ブタノール、イソプロピルアルコール等の低級アルコール又はピリジン等が例示される。

[0109] 反応温度としては、0～100°Cが例示され、好ましくは10～30°Cが推奨され、通常、0.5～24時間で反応が完結する。

[0110] 式(III)で表される化合物としては、ヒドロキシルアミン塩酸塩、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩、O-エチルヒドロキシルアミン塩酸塩、O-シクロプロピルヒドロキシルアミン塩酸塩、O-メチルスルホニルヒドロキシルアミン塩酸塩等が例示される。

[0111] 2)ヒドラジン化の反応条件

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、n-ブタノール、イソプロピルアルコール等の低級アルコールと酢酸との混合溶媒が例示される。その際の混合比としては、アルコール10容量部に対して酢酸を0.1～2.0容量部程度が推奨される。

[0112] 反応温度としては、0～150°Cが例示され、好ましくは60～120°Cが推奨され、通常、0.5～24時間で反応が完結する。

[0113] 式(III)で表される化合物としては、アセトヒドラジド、メキシカルボニルヒドラジン、メタンスルホンアミド、N-メチルアセチルヒドラジド等が例示される。

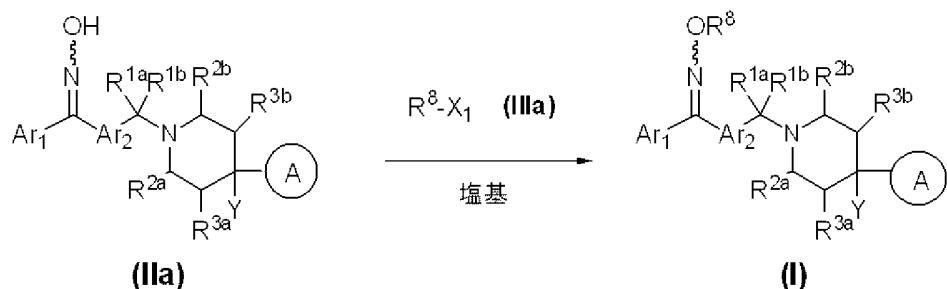
[0114] 上記方法で得られた式(I)で表される化合物を含む反応液には残存する試薬、副生成物等を含むため、従来公知の方法により抽出、精製することにより式(I)で表される化合物を単離することができる。(以下の製造方法において同様である)

[0115] 製造方法1-2

製造方法1-2は、式(I)で表される化合物において、Zが水酸基である場合の化合物、即ち式(IIa)で表される化合物と式(IIIa)で表される化合物を縮合させ、式(I)で表される化合物を得るものである。

[0116] [化5]

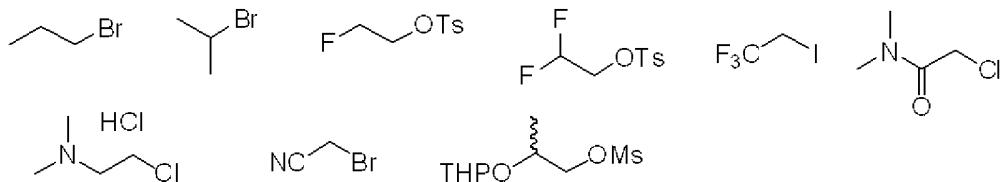
反応式2



[式中、X₁は、ハロゲン、p-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ等の

脱離基を表し、他の記号は、前記に同じである】

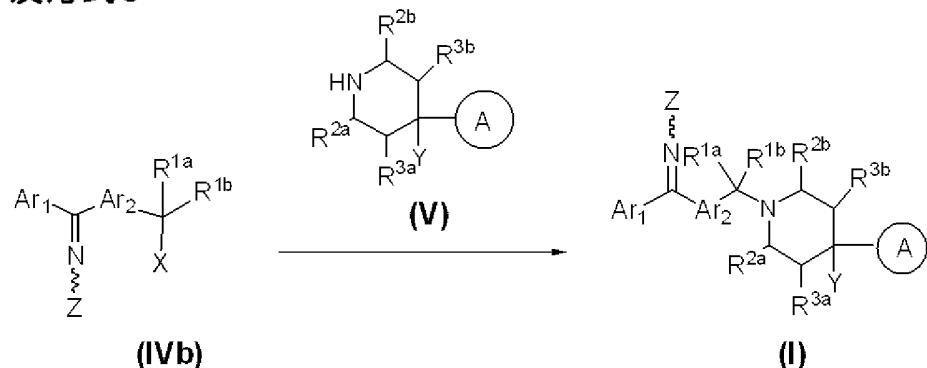
- [0117] 即ち、式(IIa)で表される化合物と式(IIIa)で表される化合物を、反応溶媒中、塩基の存在下で縮合させ、式(I)で表される化合物を得る。
- [0118] 式(IIIa)で表される化合物の使用量としては、式(IIa)で表される化合物1モルにつき1.0～2.0モルが例示され、好ましくは1.0～1.5モルが推奨される。
- [0119] 反応溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(以下、「THF」という)、1,4-ジオキサン(以下、「ジオキサン」という)、ジメチルホルムアミド(以下、「DMF」という)、ジメチルスルホキシド(以下、「DMSO」という)等が例示される。
- [0120] 塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸リチウム等の無機塩基が例示される。
- [0121] 反応温度としては、0～100°Cが例示され、好ましくは0～65°Cが推奨され、通常、0.5～24時間で反応が完結する。
- [0122] 式(IIIa)で表される化合物としては、
- [0123] [化6]



〔式中、Tsは、p-トルエンスルホニルを表し、Msは、メタノスルホニルを表す〕
等が例示される。

- [0124] 製造方法1～3
製造方法1～3は、式(IVb)で表される化合物を原料とした、式(I)で表される化合物の製造方法である。
- [0125] [化7]

反應式3



[式中、Xは、ハロゲン原子、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基等の脱離基を表し、他の記号は、前記に同じである]

- [0126] 式(IVb)で表される化合物と式(V)で表される化合物を、反応溶媒中、好ましくは塩基の存在下で反応させ、式(I)で表される化合物を得る。

[0127] 式(V)で表される化合物の使用量としては、式(IVb)で表される化合物1モルに対して1.0～1.5モルが例示され、好ましくは1.0～1.3モルが推奨される。

[0128] 塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸リチウム等の無機塩基;トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機アミン類等が例示され、塩基の使用量としては、式(IVb)で表される化合物1モルに対して1.0～5.0モルが例示され、好ましくは1.1～1.5モルが推奨される。

[0129] 反応溶媒としては塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素;ジエチルエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル類;DMF、DMSO等が例示される。

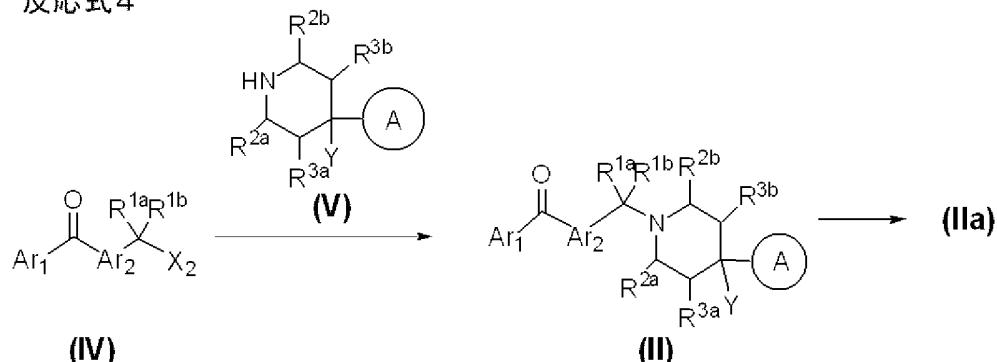
[0130] 反応温度としては0～100°Cが例示され、好ましくは10～40°Cが推奨され、通常、1～24時間で反応が完結する。

[0131] 式(V)で表される化合物は、WO2004/069798号、WO2004/064762号に記載の方法で調製可能であるほか、実施例に記載の方法で調製可能である。

[0132] 製造方法2-1
製造方法2-1は、式(II)又は式(IIa)で表される化合物の製造方法である。

[0133] [化8]

反応式4

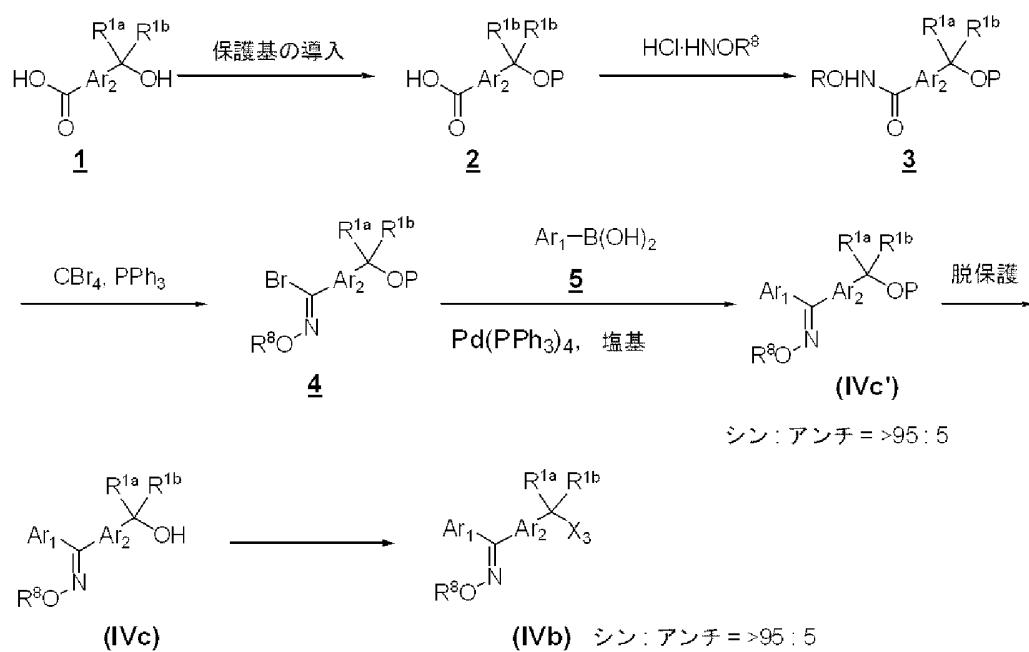


[式中、 X_2 は、 X_1 と同義であり、他の記号は、前記に同じである]

- [0134] 式(IV)で表される化合物と式(V)で表される化合物を反応溶媒中で縮合させ、式(II)で表される化合物を得る。
- [0135] 式(V)で表される化合物の使用量としては、式(IV)で表される化合物1モルにつき1. 0～2. 0モルが例示され、好ましくは1. 0～1. 5モルが推奨される。
- [0136] 反応溶媒としてはクロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類; THF、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類; DMF、DMSO等が例示される。
- [0137] 反応は塩基の存在下で行なうことが好ましく、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸リチウム等の無機塩基; トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機アミン類等が例示される。
- [0138] 塩基を使用する場合の使用量としては、式(V)で表される化合物1モルに対して1. 0～5. 0モルが例示され、好ましくは1. 1～2. 0モルが推奨される。
- [0139] 反応温度としては0～100°Cが例示され、好ましくは10～30°Cが推奨され、通常0. 5～24時間で反応が完結する。
- [0140] 尚、式(IIa)で表される化合物は、式(II)で表される化合物を原料として製造方法1～1に準じてヒドロキシルアミンと反応を行なうことにより調製可能である。
- [0141] 製造方法3-1
製造方法3-1は、式(IVb)で表される化合物の製造方法である。

[0142] [化9]

反応式5

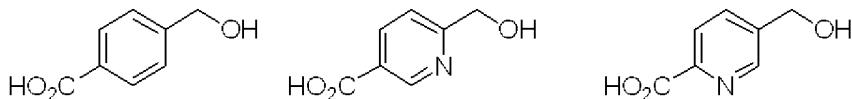


[式中、Pは、水酸基の保護基を表し、 X_3 は、 X_1 と同義であり、他の記号は、前記に同じである]

- [0143] 化合物1の水酸基を公知の方法により保護して化合物2を得る。保護基としては、アセチル基、t-ブチルジメチルシリル基等が例示される。
- [0144] 続いて化合物2とO-アルキルヒドロキシルアミン(例えばメチルヒドロキシルアミン塩酸塩、エチルヒドロキシルアミン塩酸塩、2-フルオロエチルヒドロキシルアミン塩酸塩、2-トリメチルシリルエチルヒドロキシルアミン塩酸塩等)を室温で縮合させ、化合物3を得る。
- [0145] 続いて化合物3をアセトニトリル等の溶媒中、テトラブロモメタン及びトリフェニルホスフィンの存在下で還流下反応を行い、化合物4を得る。
- [0146] ここで、テトラブロモメタンの使用量としては、1モルの化合物3につき1.5~3.0モルが例示され、好ましくは1.5モルが推奨され、一方、トリフェニルホスフィンの使用量としては、1モルの化合物3につき1.5~2.0モルが例示され、好ましくは2.0モルが推奨される。
- [0147] 得られた化合物4と化合物5をトルエン等の溶媒中、テトラキス(トリフェニルホスフィ

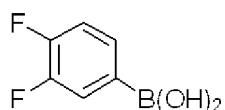
ン)パラジウム及び塩基の存在下で反応させ、式(IVc')で表される化合物を得る。ここで、式(IVc')で表される化合物は、化合物4の立体化学を保持して得られるが、Ar₁及びAr₂の種類により(E)及び(Z)の表記が一様ではない。従って、ここでは便宜上Ar₁とオキシム置換基が二重結合の同じ側にある場合をシン、反対側にある場合をアンチと定義する。

- [0148] 塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が例示される。
- [0149] 化合物5の使用量としては、1モルの化合物4につき、1.5～2.0モルが例示され、好ましくは2.0モルが推奨される。
- [0150] テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム及び塩基の使用量としては、1モルの化合物4に対してテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム0.05～0.10モルが例示され、好ましくは0.05モルが推奨され、又、1モルの化合物4に対して塩基1.5～2.0モルが例示され、好ましくは2.0モルが推奨される。
- [0151] 反応温度としては、45～100°Cが例示され、好ましくは80°Cが推奨され、通常8～24時間で反応が完結する。
- [0152] 続いて、式(IVc')で表される化合物の水酸基の保護基Pを公知方法で除去し、式(IVc)で表される化合物としたのち、式(IVc)で表される化合物の水酸基に脱離基(例えば、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等)を導入して、式(IVb)で表される化合物を得る。
- [0153] 保護基の導入／除去の方法は、後述する「プロテクティブ グループ イン オルガニック シンセシス」を参照することができる。
- [0154] ここで、化合物1としては、
- [0155] [化10]



等が例示され、又、化合物5としては

- [0156] [化11]



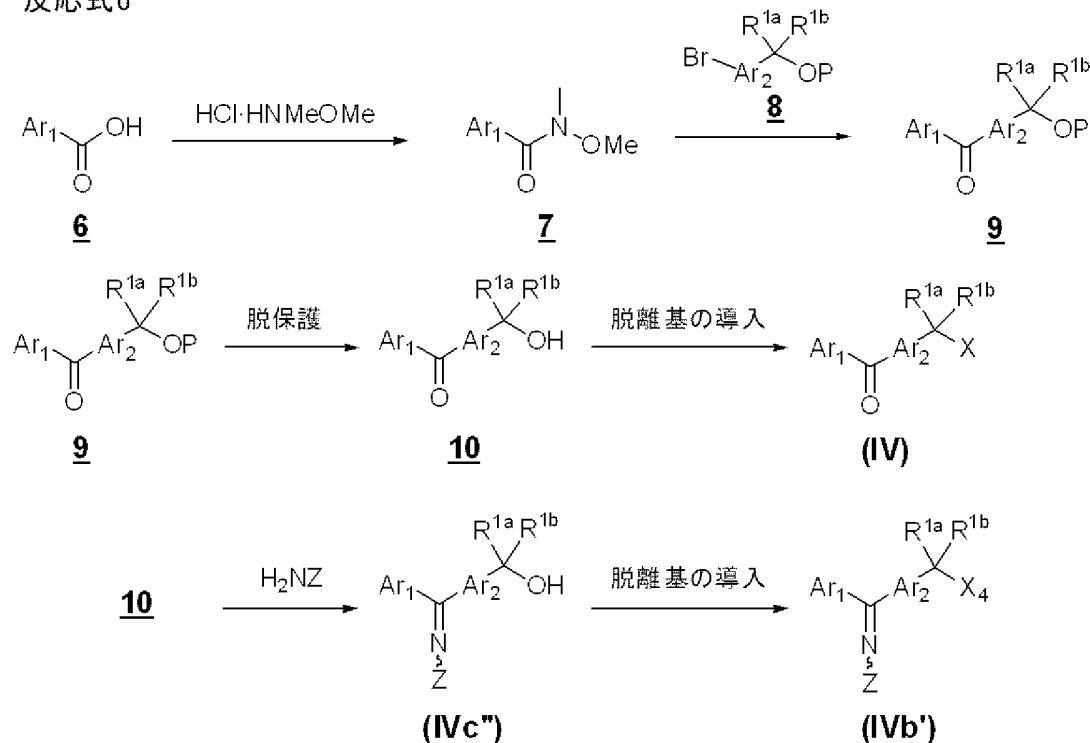
等が例示される。

[0157] 製造方法3-2

製造方法3-2は、式(IV)で表される化合物又は式(IVb')で表される化合物の製造方法である。

[0158] [化12]

反応式6



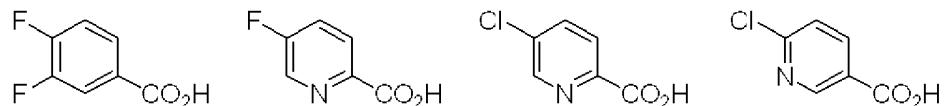
[式中、 X_4 は、 X と同義であり、他の記号は、前記に同じである]

[0159] 即ち、化合物6とN-メキシ-N-メチルアミン塩酸塩を室温で縮合し、化合物7を得る。続いて化合物7と化合物8をn-ブチルリチウム、イソプロピルマグネシウムクロリド等の塩基の存在下、-78~0°Cで反応させ、化合物9を得る。化合物9の保護基をテトラブチルアンモニウムフルオリド又は酸(例えばp-トルエンスルホン酸)を用いて除去して化合物10とした後、化合物10の水酸基を脱離基に変換し(例えばメシルクロリド/トリエチルアミン)、式(IV)で表される化合物を得る。又、化合物10を製造方法1-1に準じて反応させ、式(IVc'')で表される化合物としたのち、水酸基を

脱離基に変換し(例えばメシルクロリド／トリエチルアミン)、式(IVb')で表される化合物を得ることができる。

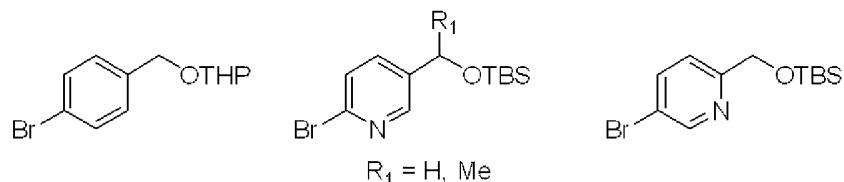
[0160] 尚、化合物6としては、

[0161] [化13]



等が例示され、化合物8としては、

[0162] [化14]



[式中、THPはテトラヒドロピラニルを表し、TBSは、t-ブチルジメチルシリルを表す]

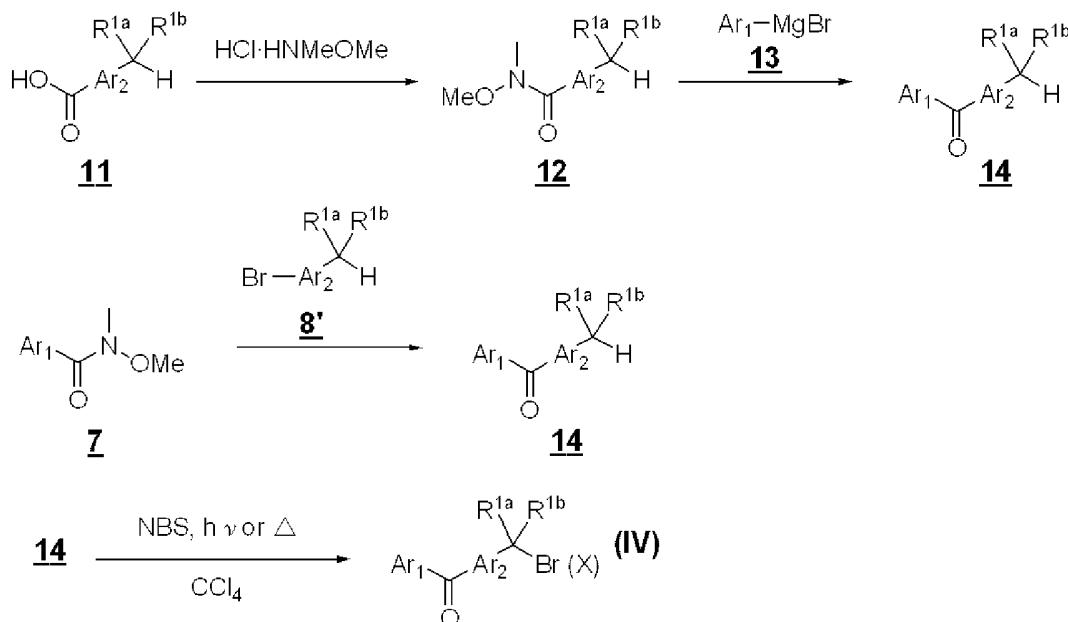
等が例示される。

[0163] 製造方法3-3

製造方法3-3は、式(IV)で表される化合物の別途製造方法である。

[0164] [化15]

反応式7



[式中、各記号は、前記に同じである]

- [0165] 化合物11とN-メトキシ-N-メチルアミン塩酸塩を室温で縮合し、化合物12を得た後、化合物12に対してグリニヤール試薬13を0～25°Cにて反応させ、化合物14を得る。

[0166] 化合物12と化合物13との反応において、化合物13の使用量としては、1モルの化合物12につき1.0～1.5モルが例示される。

[0167] 反応は、THF、ジエチルエーテル等の有機溶媒中で行われ、反応温度としては、-78～0°Cが例示され、通常、2～12時間で反応が完結する。

[0168] 一方、化合物14は、化合物7と化合物8'を縮合することによっても得ることができる。
。

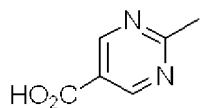
[0169] すなわち、化合物7と化合物8'を、THF、ジエチルエーテル等の溶媒中、n-ブチルリチウム、イソプロピルマグネシウムクロリド等の塩基の存在下、-78～0°Cで反応させ、化合物14を得る。

[0170] 続いて、得られた化合物14を、四塩化炭素中、光照射下、N-ブロモコハク酸イード(NBS)と反応させ、式(IV)で表される化合物を得る。

[0171] 反応温度としては、60～80°Cが例示され、通常、4～24時間で反応が完結する。

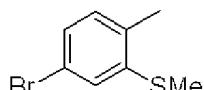
[0172] 化合物11としては、

[0173] [化16]



等が例示され、又、化合物8'としては、

[0174] [化17]



等が例示される。

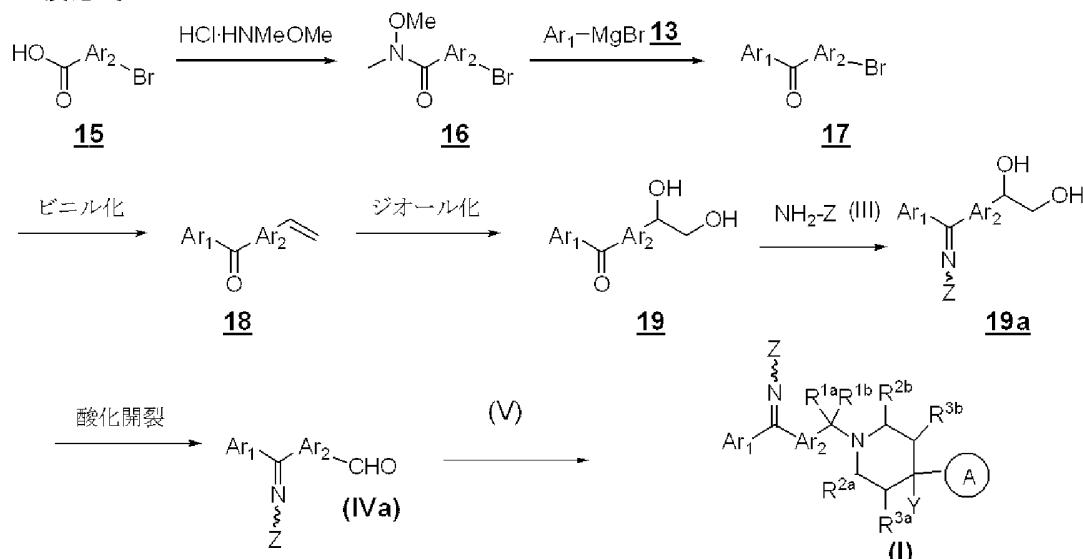
[0175] 又、化合物13としては、フェニルマグネシウムブロミド、4-フルオロフェニルマグネシウムブロミド、3, 4-ジフルオロフェニルマグネシウムブロミド等が例示される。

[0176] 製造方法4

製造方法4は、式(IVa)で表される化合物を経由した式(I)で表される化合物の製造方法である。

[0177] [化18]

反応式8



[式中、各記号は、前記に同じである]

[0178] 化合物15とN-メトキシ-N-メチルアミン塩酸塩を室温で縮合させ、化合物16とした後、化合物16に対してグリニヤール試薬13を反応させ、化合物17を得る。続い

て化合物17とカリウム ビニルトリフルオロボレートをPdCl₂dppf([1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド)を用いたクロスカップリング反応に付すことによりビニル化を行い、化合物18を得る。

- [0179] 前記ビニル化において、カリウム ビニルトリフルオロボレートの使用量としては、1モルの化合物17に対して、1.0～2.0モルが例示され、又、PdCl₂dppfの使用量としては、1モルの化合物17に対して0.01～0.10モルが例示される。
- [0180] ビニル化反応は、通常、n-ブチルアルコール、イソプロピルアルコール等の有機溶媒中で行われ、反応温度としては、80～120°Cが例示され、通常、1～4時間で反応が完結する。
- [0181] 続いて、化合物18を四酸化オスミウム、N-メチルモルホリン-N-オキシドを用いてジオール化し、化合物19とする。
- [0182] 四酸化オスミウムの使用量としては、1モルの化合物18に対して0.01～0.05モルが例示され、又、N-メチルモルホリン-N-オキシドの使用量としては、1モルの化合物18に対して1.0～1.5モルが例示される。
- [0183] ジオール化反応は、通常、アセトニ水、アセトニトリル水等の混合溶媒中で行われ、反応温度としては、20～30°Cが例示され、通常、1～24時間で反応が完結する。
- [0184] そして化合物19を製造方法1-1に準じて反応を行い、化合物19aを得て、続いて化合物19aのジオール部分を過ヨウ素酸ナトリウムを用いて公知の方法により酸化開裂を行い、式(IVa)で表される化合物を得る。
- [0185] 続いて、式(IVa)で表される化合物と式(V)で表される化合物の反応は、有機溶媒中、還元剤の存在下で行われる。
- [0186] この反応においては、通常、式(IVa)で表される化合物と式(V)で表される化合物を等モル又はいずれか一方を少過剰モル用いて行われる。
- [0187] 還元剤としては、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、ビスシアノ水素化ホウ素亜鉛、ビスシアノ水素化ホウ素ニッケル等が例示される。
- [0188] 還元剤の使用量としては、式(IVa)で表される化合物1モルに対して1.0モル～過剰モルが例示され、好ましくは1.0～5.0モルが推奨される。

[0189] 反応溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類;ジエチルエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル類;塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類;アセトニトリル等の溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。

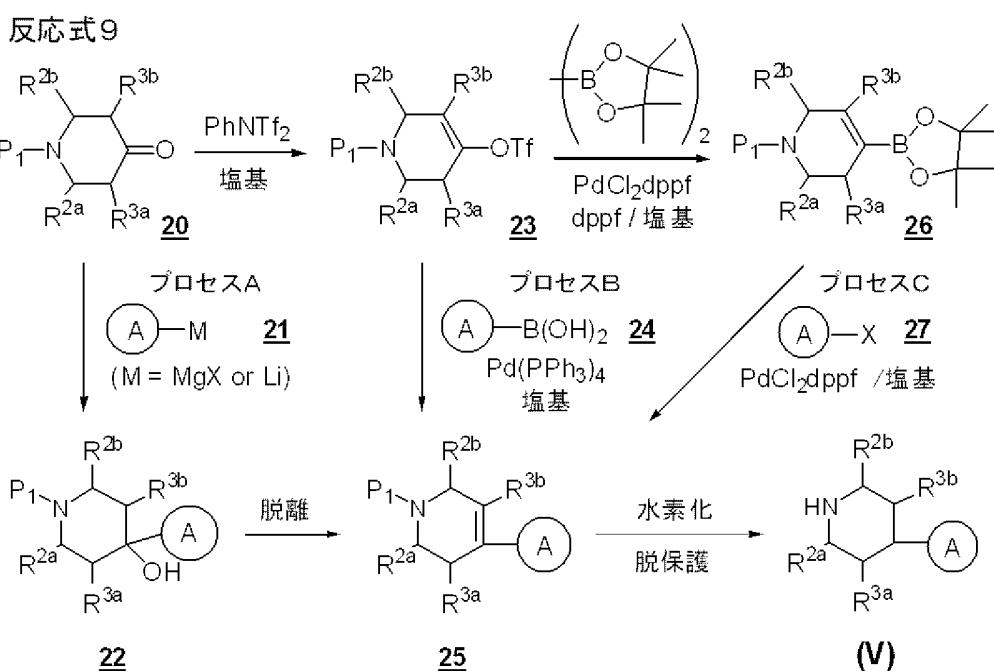
[0190] 反応温度としては、通常、−20～100°Cが例示され、好ましくは0°C～室温が推奨され、通常、5分間～24時間、好ましくは1～6時間で反応が完結する。

[0191] 尚、化合物15は、市販の試薬を使用することが可能であり、又、実施例の方法により調製可能である。

[0192] 製造方法5

製造方法5は、式(V)で表される化合物の製造方法である。

[0193] [化19]



[式中、P¹は、アミノ保護基を表し、他の記号は、前記に同じである]

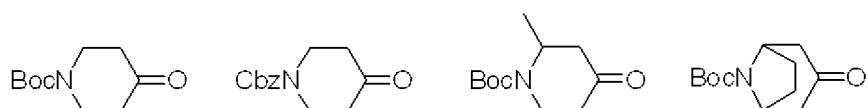
[0194] プロセスA

化合物20を、有機溶媒中、化合物21と反応を行い、化合物22を得る。化合物21の使用量としては、1モルの化合物20に対して1.0～2.0モルが例示され、好ましくは1.0～1.2モルが推奨される。

[0195] 有機溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類等が例

示される。

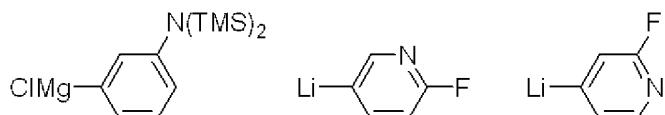
- [0196] 反応温度としては−78～20°Cが例示され、好ましくは−78°Cが推奨され、通常1～12時間で反応が完結する。
- [0197] 続いて化合物22を、有機溶媒中、ジメチルアミノピリジンの存在下、メタンスルホニルクロリドと反応を行い、化合物25を得る。
- [0198] 続いて化合物25を従来公知の方法に従って水素添加した後、必要に応じて後述する方法により脱保護を行い、式(V)で表される化合物を得る。
- [0199] 化合物20としては、
- [0200] [化20]



[式中、Bocは、t-ブチルオキシカルボニルを表し、Cbzは、ベンジルオキシカルボニルを表す]

等が例示され、又、化合物21としては、

- [0201] [化21]



[式中、TMSは、トリメチルシリルを表す]

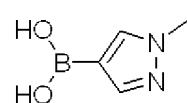
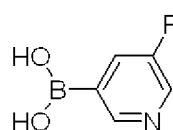
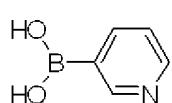
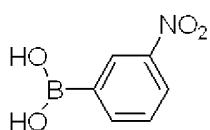
等が例示される。

- [0202] プロセスB

化合物20を有機溶媒中、塩基の存在下、N, N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(以下、「PhNTf₂」と略すことがある)と反応を行い、化合物23を得る。

- [0203] N, N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)の使用量としては、1モルの化合物20に対して1.0～2.0モルが例示され、好ましくは1.0モルが推奨される。
- [0204] 塩基としては、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビスヘキサメチルジシラジド等が例示され、そして塩基の使用量としては、1モルの化合物20に対して1.0～2.0モルが例示され、好ましくは1.2モルが推奨される。

- [0205] 有機溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類等が例示される。
- [0206] 反応温度としては−78～20°Cが例示され、好ましくは−78～0°Cが推奨され、通常1～4時間で反応が完結する。
- [0207] 続いて、化合物23と化合物24とを有機溶媒中、塩基存在下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムとともに縮合を行い、化合物25を得る。
- [0208] 化合物24の使用量としては、1モルの化合物23に対して1.0～2.0モルが例示され、好ましくは1.1モルが推奨される。
- [0209] 又、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムの使用量としては、1モルの化合物23に対して0.05～0.20モルが例示され、好ましくは0.05モルが推奨される。
- [0210] 塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸リチウム等の無機塩基類等が例示され、そして塩基の使用量としては、1モルの化合物23に対して1.0～2.0モルが例示され、好ましくは1.2モルが推奨される。
- [0211] 有機溶媒としては、ジメトキシエタン、THF、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類; DMF、DMSO等が例示される。
- [0212] 反応温度としては50～120°Cが例示され、好ましくは80°Cが推奨され、通常12～24時間で反応が完結する。
- [0213] 得られた化合物25は、プロセスAの方法に準じて式(V)で表される化合物に変換可能である。
- [0214] 化合物24としては、
- [0215] [化22]



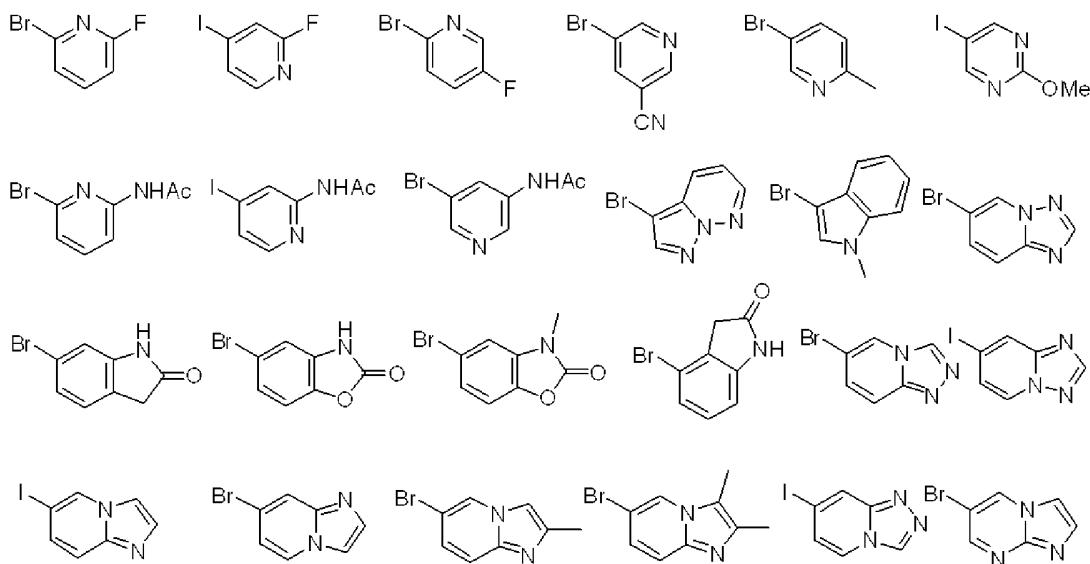
等が例示される。

- [0216] プロセスC

化合物23を、有機溶媒中、塩基及びPdCl₂dppfとdppf(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)の存在下、ビス(ピナコラート)ジボロンと反応を行い、化合物2

6を得る。

- [0217] 上記反応は、*Tetrahedron Letters*, Vol. 41, 3705(2000)に記載の方法で行うことが可能であるほか、実施例に記載の方法で反応可能である。
- [0218] 続いて化合物26と化合物27とを有機溶媒中、 $PdCl_2$ dppfの存在下で反応を行い、化合物25を得る。
- [0219] 化合物26の使用量としては、1モルの化合物27に対して1.0~2.0モルが例示され、好ましくは1.1モルが推奨される。
- [0220] また、 $PdCl_2$ dppfの使用量としては、1モルの化合物27に対して0.05~0.20モルが例示され、好ましくは0.05モルが推奨される。
- [0221] 有機溶媒としては、DMF、DMSO等が例示される。
- [0222] 反応温度としては50~120°Cが例示され、好ましくは80°Cが推奨され、通常12~24時間で反応が完結する。
- [0223] 化合物27としては、
- [0224] [化23]



等が例示される。

- [0225] 得られた化合物25は、プロセスAの方法に準じて反応を行い、式(V)で表される化合物に変換することができる。
- [0226] 上記製造方法において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基、イミノ基、水酸基、カルボキシル基、オキソ基、カルボニル基等が存在する場合、当該アミノ基、水

酸基、カルボキシル基、オキソ基、カルボニル基は、適宜、アミノ基の保護基、水酸基の保護基、カルボキシル基の保護基又はオキソ基若しくはカルボニル基の保護基で保護した後に上記製造方法の各反応を行い、反応後に当該保護基を除去することができる。

- [0227] 保護基の導入及び除去は、保護基の種類や目的化合物の安定性等により異なるが、例えば、文献記載の方法[プロテクティブ グループス イン オルガニック シンセシス、T. W. Greene, John Wiley & Sons(1981年)参照]又はそれに準じる方法に従って、例えば、酸又は塩基を用いる加溶媒分解、すなわち、例えば0.01モルないし大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モルないし大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元；パラジウム－炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行うことができる。
- [0228] アミノ基及びイミノ基の保護基としては、その機能を有するものであれば特に限定されるものではなく、例えば、ベンジル基、p-メキシベンジル基、3, 4-ジメキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等のC₁₋₆アルカノイル基；ベンゾイル基；フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；メキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tert-ブロキシカルボニル基(Boc)等のC₁₋₆アルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基(Cbz)、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアルキルオキシカルボニル基；トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等のC₁₋₆アルキルシリル基；テトラヒドロピラニル基；トリメチルシリルエトキシメチル基；メチルスルホニル基、エチルスルホニル基等のC₁₋₆アルキルスルホニル基；ベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基等のアリールスルホニル基等が挙げられ、特に、アセチル基、ベンゾイル基、tert-ブロキシカルボニル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、メチルスルホニル基等が好ましい。
- [0229] 水酸基の保護基としては、その機能を有するものであれば特に限定されるものではなく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の

C_{1-6} アルキル基;トリメチルシリル基(TMS)、tert-ブチルジメチルシリル基(TBS)等の C_{1-6} アルキルシリル基;メキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の C_{1-6} アルコキシメチル基;テトラヒドロピラニル基(THP);トリメチルシリルエトキシメチル基;ベンジル基、p-メトキシベンジル基、2, 3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基;ホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特に、メチル基、メキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

- [0230] カルボキシル基の保護基としては、その機能を有するものであれば特に限定されるものではなく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の C_{1-6} アルキル基;2, 2, 2-トリクロロエチル基等のハロ C_{1-6} アルキル基;2-プロペニル基等の C_{2-6} アルケニル基;ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特に、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、p-メトキシンジル基、ベンズヒドリル基等が好ましい。
- [0231] オキソ基及びカルボニル基の保護基としては、その機能を有するものであれば特に限定されるものではなく、例えば、エチレンケタール、ジメチルケタール、S, S'-ジメチルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられる。
- [0232] かくして得られる式(I)で表される化合物は、通常の分離手段、例えば、溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等により容易に単離精製することができる。
- [0233] 本発明化合物のMCH受容体拮抗物質としての作用は、例えば以下に述べる薬理試験例により証明される。
- [0234] 薬理試験例:MCH結合阻害試験

ヒトMCH-1RをコードするcDNA配列[FEBS Letters, Vol. 398, 253(1996); Biochimica et Biophysica Acta, Vol. 1401, 216(1998)]を、プラスミドベクターpEF/myc/cyto(インビトロジェン社製)にクローニングした。得られた発現ベクターをリポフェクトアミン・プラス試薬(ライフ・テクノロジー社製)を用いて宿主細胞

CHO-K1(アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション)にトランスフェクトし、MCH-1R発現細胞を得た。

[0235] このMCH-1Rを発現させた細胞から調製した膜標品を被験化合物及び50pMの[¹²⁵I]MCH(NEN社製)とともに、アッセイ緩衝液(10mM 塩化マグネシウム、2mM エチレンジアミン四酢酸、0.01%バシトラシン及び0.2% ウシ血清アルブミンを含む50mM Tris緩衝液、pH7.4)中で25°C、1時間インキュベーションした後、グラスフィルターGF/C(ワットマン社製)にて濾過した。グラスフィルターを10mM 塩化マグネシウム、2mM エチレンジアミン四酢酸及び0.04% Tween-20を含む50mM Tris緩衝液、pH7.4にて洗浄後、グラスフィルター上の放射活性を求めた。非特異的結合は1μM ヒトMCH存在下で測定し、特異的[¹²⁵I]MCH結合に対する被験化合物の50%阻害濃度(IC₅₀値)を求めた。その結果を表1に示す。

[0236] [表1]

実施例	構造	IC ₅₀ (nM)
3-26		0.27
3-33		0.11
3-51		11.20
3-53		6.70
3-68		6.70
4-1		9.70

[0237] 上記のとおり、本発明の化合物は、MCH-1Rに対するMCHの結合を強力に阻害し、MCH-1R拮抗剤としての優れた作用を示した。

[0238] 従つて、本発明の化合物は、MCHが関与する各種疾患、例えば、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患；例えば、狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患；例えば、過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び

末梢神経系疾患;例えば、不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患;その他、消化管疾患;呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着の予防剤又は治療剤として、特に、肥満症、糖尿病、脂肪肝、過食症、うつ病、不安の予防剤又は治療剤として有用である。

[0239] 式(I)で表される化合物を含んで成る医薬組成物

本発明の化合物は、経口又は非経口投与することができ、その投与に適する形態に製剤化することにより、上記の如き疾患の予防、処置又は治療のための医薬組成物として使用することができる。

[0240] 本発明の化合物は、実際に臨床的に使用する場合、通常、その投与形態に合わせて薬学的に許容されうる添加剤と共に各種剤形に製剤化した後投与することができる。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤を使用することができ、具体的には例えば、ゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

[0241] これらの添加剤を用いて製剤化される剤形としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、坐剤等の固形製剤;例えばシロップ剤、エリキシル剤、注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤としては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

[0242] これらの製剤は、本発明の化合物を医薬組成物を基準にして1~99.9重量%、好ましくは1~60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、さらに、治療

上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

- [0243] 本発明の化合物を上記の如き疾患の予防、処置又は治療のために使用する場合の投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類や範囲等により変えることができるが、一般には、経口投与の場合、投与量は、通常、1日あたり体重1kgにつき0.001から50mgであり、単回または複数回で投与することができる。投与量は、1日あたり約0.01から約25mg/kgであるのが好ましく、1日あたり約0.05から約10mg/kgであるのがより好ましい。
- [0244] 本発明の化合物は、コンビネーション療法として、高血圧、肥満に関連する高血圧、高血圧関連疾病、心臓肥大、左心室肥大、代謝性疾患、肥満、肥満関連疾病等に有効な薬剤(以下、「併用薬剤」という)と組み合わせて使用することができる。かかる薬剤は、上記疾病的予防、処置又は治療において、同時に、別々に、又は順次に投与することが可能である。本発明の化合物を1又は2以上の併用薬剤と同時に使用する場合、単一の投与形態である医薬組成物とすることができます。しかしながら、コンビネーション療法においては、本発明の化合物を含む組成物と併用薬剤とを、投与対象に対し、異なった包装として、同時に、別々に、または順次に投与してもよい。それらは、時間差をおいて投与してもよい。
- [0245] 併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準すればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬剤とが組み合わされていればよい。
- [0246] その投与形態としては、例えば、1)本発明の化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる单一の製剤の投与、2)本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3)本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4)本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5)本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、本発明の化合物→併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)等が挙げられる

。本発明の化合物と併用薬剤との使用割合は、投与対象、投与ルート、疾患等に応じて適宜選択することができる。

- [0247] 本発明で用いられる併用薬剤としては、例えば、糖尿病治療薬、高脂血症治療薬、高血圧治療薬、抗肥満薬等が挙げられる。これらの併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。
- [0248] 上記糖尿病治療薬としては、例えば、1)グリタゾン類(glitazones)[例えシグリタゾン(ciglitazone)、ダルグリタゾン(darglitazone)、エングリタゾン(englitazone)、イサグリタゾン(isaglitazone)(MCC-555)等]、ピオグリタゾン(pioglitazone)、ロシグリタゾン(rosiglitazone)、トログリタゾン(troglitazone)、BRL49653、CLX-0921、5-BTZD、GW-0207、LG-100641、LY-300512等のPPAR γ アゴニスト;2)メトホルミン(metformin)、ブホルミン(buformin)、フェンホルミン(phenformin)等のビグアナイド剤;3)プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害剤;4)アセトヘキサミド、クロルプロパミド、ジアビネス(diabinese)、グリベンクラミド(glibenclamide)、グリピジド(glipizide)、グリブリド(glyburide)、グリメピリド(glimepiride)、グリクラジド(gliclazide)、グリペンジド(glipentide)、グリキドン(gliquidone)、グリソラミド(glisolamide)、トラザミド、トルブタミド等のスルホニルウレア;5)レパグリニド(repaglinide)、ナテグリニド(nateglinide)等のメグリチニド(meglitinides)類;6)アカルボース(acarbose)、アジポシン(adiposine)、カミグリボース(camiglibose)、エミグリテート(emiglitate)、ミグリトール(miglitol)、ボグリボース(voglibose)、プラジミシン-Q(pradimicin-Q)、サルボスタチン(salbostatin)、CKD-711、MDL-25,673、MDL-73,945、MOR14等の α -グルコシンドヒドロキシラーゼ阻害薬;7)テンダミstattat(tendamistat)、トレスタチン(trestatin)、Al3688等の α -アミラーゼ阻害剤;8)リノグリリド(linogliride)、A-4166等のインスリン分泌促進剤;9)クロモキシル(clomoxir)、エトモキシル(etomoxir)等の脂肪酸酸化抑制剤;10)ミダグリゾール(midagliptone)、イサグリドール(isaglidole)、デリグリドール(deriglidole)、イダゾキサン(idazoxan)、エラロキサン(earoxan)、フルパロキサン(fluparoxan)等のA2アントゴニスト;11)ビオタ(beta)、LP-100、ノバラピド、insulindetemir、insulin lispro、insulin glargine、インスリン亜鉛、Lys-Pro-インスリン、GLP-1(73-7)、GLP1アミド(7-36)等のインスリンまたはインスリンミメティックス;12)JT-501、ファルグリタゾール(farglitazar)等の非チアゾ

リジンジオン;13)MK-0767、CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90及びSB219994等のPPAR α/γ 双アゴニスト等が挙げられる。

- [0249] 上記高脂血症治療薬としては、例えば、1)コレステリルアミン、コレセヴェレム(coles evelem)、コレステチポール(colestipol)、交差デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体、Colestid登録商標、LoCholest登録商標、Questran登録商標等の胆汁酸吸収促進剤;2)アトルバスタチン(atorvastatin)、イタバスタチン(itavastatin)、フルバスタチン(fluvastatin)、ロバスタチン(lovastatin)、プラバスタチン(pravastatin)、リバスタチン(rivastatin)、ロスバスタチン(rosuvastatin)、シンバスタチン(simvastatin)、ZD-4522等のHMG-CoA還元酵素阻害薬;3)HMG-CoA合成阻害剤;4)スナトルエステル、 β -シトステロール、ステロールグルコシド、エゼチミベ(ezetimibe)等のコレステロール吸収阻害剤;5)アバシミベ(avasimibe)、エフルシミベ(eflucimibe)、KY-505、SMP-709等のアシルコエンザイムAコレステロールアシル転移酵素阻害剤;6)JTT705、トルセトラピブ(torcetrapib)、CP532632、BAY-63-2149、SC-591、SC-795等のCETP阻害剤;7)スクワレン合成阻害剤、8)プロブコール等の抗酸化剤、9)ベクロフィブラーート、ベンザフィブラーート、シプロフィブラーート、クロフィブラーート、エトフィブラーート、フェノフィブラーート、ジェンカベン(gemcabene)、ジェンフィブロジル(gemfibrozil)、GW-7647、BM-170744、LY-518674、フィブリック酸誘導体(例えばAtromid登録商標、Lopid登録商標、Tricor登録商標等)等のPPAR α アゴニスト;10)GW-4064、SR-103912等のFXRレセプターアンタゴニスト;11)GW3965、T9013137、XTCO-179628等のLXRレセプターアゴニスト;12)ナイアシン等のリポプロテイン合成阻害剤;13)レニン-アンジオテンシン系阻害剤;14)ミクロゾーム性トリグリセリド輸送阻害剤;15)BARA1453、SC435、PHA384640、S-435、AZD7706等の胆汁酸再吸収阻害剤;16)GW501516、GW590735等のPPAR δ アゴニスト;17)トリグリセリド合成阻害剤;18)LAB687、CP346086等のMTTP阻害剤;19)低密度リポプロテイン受容体インデューサー;20)スクワレンエポキシダーゼ阻害剤;21)血小板凝集阻害剤;22)MK-591等の5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク阻害剤等が挙げられる。

- [0250] 上記高血圧治療薬としては、例えば、1)クロロチアリドン、クロロチアジド、ジクロロフェナミド、ヒドロフルオロチアジド、インダパミド(indapamide)、ヒドロクロロチアジド等の

チアジド系;ブメタニド(bumetanide)、エサクリニック酸(ethacrynic acid)、フロセミド、トルセミド等のループ系、アミロリド、トリアムテレン等のナトリウム系、スピロノラクトン、エピレノン等のアルドステロンアンタゴニスト系等の利尿剤;2)アセブトロール(acebutolol)、アテノロール、ベタゾロール(betaxolol)、ベバントロール(bevantolol)、ビソプロロール(bisoprolol)、ボピンドロール(bopindolol)、カルテオロール(carteolol)、カルベジロール(carvedilol)、セリプロロール(celiprolol)、エスマロール(esmolol)、インデノロール(indenolol)、メタプロロール(metaprolol)、ナドロール(nadolol)、ネビボロール(nebivolol)、ペンブトロール(penbutolol)、ピンドロール、プロパノロール、ソタロール、タータトロール(tertatolol)、チリソロール(tilisolol)、チモロール等のβ-アドレナリシブロッカー;3)アムロジピン(amlodipine)、アラニジピン(aranidipine)、アゼルニジピン(azelnidipine)、バルニジピン(barnidipine)、ベニジピン(benidipine)、ベプリジル(epridil)、シナルジピン(cinaldipine)、クレビジピン(clevidipine)、ジルチアゼム(diltiazem)、エホニジピン(efonidipine)、フェロジピン(felodipine)、ガロパミル(gallopamil)、イスラジピン(isradipine)、ラシジピン(lacidipine)、レミルジピン(lemildipine)、レルカニジピン(lercanidipine)、ニカルジピン(nicardipine)、ニフェジピン(nifedipine)、ニルヴァジピン(nilvadipine)、ニモデピン(nimodepine)、ニソルジピン(nisoldipine)、ニトレジピン(nitrendipine)、マニジピン(manidipine)、プラニジピン(pranidipine)、バラパミル(verapamil)等のカルシウムチャンネルブロッカー;4)ベナゼプリル、カプトプリル、シラザプリル(cilazapril)、デラプリル(delapril)、エナラプリル、fosinopril)、イミダプリル、ロシノプリル、モエキシプリル(moexipril)、キナプリル(quinapril)、キナプリラット(quinapril)、ラミプリル(ramipril)、ペリンドプリル(perindopril)、ペリンドロプリル(perindropri)、カニプリル(quanipril)、スピラプリル(spirapril)、テノカプリル(tencapril)、トランドラプリル(trandolapril)、ゾフェノプリル(zofenopril)等のアンジオテンシン変換酵素阻害薬;5)オマバトリラット(omapatrilat)、カドキサトリル(cadoxatril)、エカドトリル、フォシドトリル(fosidotril)、サンバトリラット(sampatrilat)、AVE7688、ER4030等の中性エンドペプチダーゼ阻害剤;6)テゾセンタン(tezosentan)、A308165、YM62899等のエンドセリンアンタゴニスト;7)ヒドララジン、クロニジン、ミノキシジル、ニコチニルアルコール等の血管拡張剤;8)カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサル

タン、ロサルタン、プラトサルタン(pratosartan)、タソサルタン(tasosartan)、テルミサルタン(telmisartan)、バルサルタン、EXP-3137、FI6828K、RNH6270等のアンジオテンシンII拮抗薬;9)ニプラジロール、アロチノロール、アモスラロール等の α/β アドレナリンブロッカー;10)テラゾシン、ウラビジル(urapidil)、プラゾシン、ブナゾシン、トリマゾシン、ドキサゾシン、ナフトビジル、インドラミン、WHIP164、XEN010等の α 1ブロッカー;11)ロフェキシジン(lofexidine)、チアメニジン(tiamenidine)、モキソニジン(moxonidine)、リレメンニジン(rilmenidine)、グアノベン(guanobenz)等の α 2アゴニスト;12)アルドステロン阻害剤等が挙げられる。

- [0251] 上記抗肥満薬としては、例えば、1)パロセチン(paroxetine)、フルオキセチン(fluoxetine)、フェンフルラミン(fenfluramine)、フルボキサミン(fluvoxamine)、セルトラリン(sertraline)、イミプラミン等の5HT(セロトニン)トランスポーター阻害剤;2)GW320659、デシプラミン、タルスプラム(talsupram)、ノミフェンシン等のノルエピネフリントランスポーター阻害剤;3)リモナバント(Sanofi Synthelabo)、SR-147778(Sanofi Synthelabo)、BAY-65-2520(バイエル)、SLV-319(ソルベイ)、その他USP5,532,237、USP4,973,587、USP5,013,837、USP5,081,122、USP5,112,820、USP5,292,736、USP5,624,941、USP6,028,084、WO96/33159、WO98/33765、WO98/43636、WO98/43635、WO01/09120、WO01/96330、WO98/31227、WO98/41519、WO98/37061、WO00/10967、WO00/10968、WO97/29079、WO99/02499、WO01/58869、WO02/076949、WO01/64632、WO01/64633、WO01/64634、WO03/006007、WO03/007887及びEP-658546に開示化合物等のカンナビノイド1受容体1(CB-1)アンタゴニスト／インバースアゴニスト;4)WO01/87355、WO02/08250等に開示化合物等のグレリンアンタゴニスト;5)チオペラミド、3-(1Hイミダゾール-4-イル)プロピル N-(ペンテニル)カーボネート、クロベンプロピット(clobenpropit)、ヨードフェンプロピット、イモプロキシフェン、GT2395、A331440、WO02/15905に開示化合物、O-[3-(1H-イミダゾ-4-イル)プロパノール]カーバメート、ピペラジン含有H3受容体アンタゴニスト(Lazewska,D. et al., Pharmazie, 56:927-32 (2001)、ベンゾフェノン誘導体(Sasse, A. et al., Arch.Pharm.(Weinheim) 334:45-52 (2001))、置換N-フェニルカーバメート(Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55:83-6(2000))、プロキシフェン誘導体(Sasse, A. et al., J. Med. Chem. 43:3335-43(

2000))等のヒスタミン(H3)アンタゴニスト／インバースアゴニスト;6)T-226296(Takeda)、SNP-7941(Synaptic)、その他WO01/82925、WO01/87834、WO02/051809、WO02/06245、WO02/076929、WO02/076947、WO02/04433、WO02/51809、WO02/083134、WO02/094799、WO03/004027及び特開2001-226269号に開示の化合物等のMCH-1Rアンタゴニスト;7)MCH-2Rアゴニスト／アンタゴニスト;8)3-クロロ-5-(1-(6-[2-(5-エチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-エチル]-4-モルホリニル-4-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-エチル)フェニル]カルバミン酸イソプロピルエステル、BIBP3226、BIBO3304、LY-357897、CP-671906、GI-264879、その他USP6001836、WO96/14307、WO01/23387、WO99/51600、WO01/85690、WO01/85098、WO01/85173及びWO01/89528に開示化合物等のNPY1アンタゴニスト;9)152804、GW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、GW-548118X、FR235,208、FR226928、FR240662、FR252384、1229U91、GI-264879A、CGP71683A、LY-377897、LY366377、PD-160170、SR-120562A、SR-120819A、JCF-104、H409/22、その他USP6,140,354、USP6,191,160、USP6,258,837、USP6,313,298、USP6,337,332、USP6,329,395、USP340,683、USP6,326,375、USP6,329,395、USP6,337,332、USP6,335,345、EP-01010691、EP-01044970、WO97/19682、WO97/20820、WO97/20821、WO97/20822、WO97/20823、WO98/27063、WO00/107409、WO00/185714、WO00/185730、WO00/64880、WO00/68197、WO00/69849、WO01/09120、WO01/14376、WO01/85714、WO1/85730、WO01/07409、WO01/02379、WO01/02379、WO01/23388、WO01/23389、WO01/44201、WO01/62737、WO01/62738、WO01/09120、WO02/20488、WO02/22592、WO02/48152、WO02/49648、WO02/094789及びNormanet al., J. Med. Chem. 43:4288-4312 (2000)に開示の化合物等のNPY5アンタゴニスト;10)ヒト組換えレプチン(PEG-OB,HoffmanLa Roche)、組換えメチオニルレプチン(アムゲン)等のレプチン;11)USP5,552,524、USP5,552,523、USP5,552,522、USP5,521,283、WO96/23513、WO96/23514、WO96/23515、WO96/23516、WO96/23517、WO96/23518、WO96/23519及びWO96/23520に開示化合物等のレプチン誘導体;12)ナルメフェン(Reverx登録商標)、3-メトキシナルトレキソン、ナロキソン、ナルトレキソン、WO00/21509の開示化合物等のオピオイドアンタゴニスト;13)SB-334867A、その他WO01/96302、W

O01/68609、WO02/51232、WO02/51838及びWO03/023561に開示化合物等のオーレキシンタゴニスト;14)ポンベシン受容体サブタイプ3アゴニスト;15)AR-R15849、GI-181771、JMV-180、A-71378、A-71623、SR-146131、その他USP-5739106に開示化合物等のコレシストキニンA(CCK-A)アゴニスト;16)GI-181771(Glaxo-Smith Kline)、SR146131(Sanofi Synthelabo)、ブタビンダイド(butabindide)、PD170,292、PD149 164(ファイザー)等のCNTF(ciliary neurotrophic factors);17)axokine(Regeneron)、その他WO94/09134、WO98/22128、WO99/43813に開示の化合物等のCNTF誘導体;18)NN703、ヘキサレリン(hexarelin)、MK-0677、SM-130686、CP-424,391、L-692,4 29、L-163,255、USP6358951、米国特許出願第2002/049196号、同第2002/022637号、WO01/56592、WO02/32888に開示の化合物等の成長ホルモン分泌受容体アゴニスト;19)BVT933、DPCA37215、IK264、PNU22394、WAY161503、R-1065、YM348、その他USP3,914,250、WO02/36596、WO02/48124、WO02/10169、WO01/66548、WO02/44152、WO02/51844、WO02/40456及びWO02/40457に開示の化合物等のセロトニンレセプター2Cアゴニスト;20)メラノコルチン3受容体アゴニスト;21)CHIR86 036(Chiron)、ME-10142、ME-10145(Melacure)、その他WO99/64002、WO00/74679、WO01/991752、WO01/74844、WO01/70708、WO01/70337、WO01/91752、WO0 2/059095、WO02/059107、WO02/059108、WO02/059117、WO02/12166、WO02/ 11715、WO02/12178、WO02/15909、WO02/068387、WO02/068388、WO02/0678 69、WO03/007949及びWO03/009847に開示の化合物等のメラノコルチン4受容体アゴニスト;22)シブトラミン(Meridia登録商標/Reductil登録商標)及びその塩、その他USP4,746,680、USP4,806,570、USP5,436,272、米国特許出願第2002/0006964号、WO01/27068及びWO01/62341に開示の誘導体等のモノアミン再吸収阻害剤;23)デキシフェンフルラミン(dexfenfluramine)、フルオレチン(fluoxetine)、その他USP6,365,633、WO01/27060及びWO01/162341に開示のセロトニン再取り込み阻害剤;24)グルカゴン様ペプチド1(glucagon-likepeptide1)アゴニスト;25)トピラメート(Topiramate)(Topimax登録商標);26)フィトファーム化合物57(phytopharm)(例えば、CP644,673);27)アセチルCoAカルボキシラーゼ2(ACC2)阻害剤;28)AD9677/TAK677(大日本製薬／武田薬品)、CL-316,243、SB418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL

-35135A、CGP12177A、BTA-243、W427353、トレカドリン(Trecadrine)、ZenecaD7114、SR59119A、その他USP5705515、USP5451677、WO01/74782及びWO02/32897、に開示化合物等のβアドレナリンレセプター3アゴニスト;29)ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1阻害剤;30)ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2阻害剤;31)カルレン(Cerulenin)、C75等の脂肪酸合成阻害剤;32)テオフィリン、ペントキシフィレン(pentoxifylline)、ザプリナスト(zaprinast)、シルデナフィル(sildenafil)、アミリノン(amrinone)、ミルリノン(milrinone)、シルスタミド(cilostamide)、ロビプラム(rolipram)、及びシロミラスト(cilomilast)等のホスホジエステラーゼ阻害剤;33)KB-2611(KaroBioBMS)、その他WO02/15845、特開2000-256190に開示の化合物等のサイロイドホルモンβアゴニスト;34)フィタニン酸、4-[(E)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-プロペニル]安息香酸(TTNPB)、レチノイック酸(retinoic acid)、その他WO99/00123に開示の化合物等のUCP(uncoupling protein)-1,2又は3活性化物質;35)オレオイルエストロン、その他delMar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001)に開示の化合物等のアシルエストロゲン;36)グルココルチコイドアンタゴニスト;37)BVT3498、BVT2733、その他WO01/90091、WO01/90090、WO01/90092に開示化合物等の11-βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型阻害剤;38)ステアリルCoA脱飽和剤1阻害剤(stearoyl-CoA desaturase-1);39)イソロイシンチアゾリジド(isoleucine thiazolidide)、バリンピロリジド(valinepyrrolidide)、NVP-DPP728、AF237、P93/01、TSL225、TMC-2A/2B/2C、FE999011、P9310/K364、VIP0177、SDZ274-444、その他WO03/004498、WO03/004496、EP1258476、WO02/083128、WO02/062764、WO03/000250、WO03/002530、WO03/002531、WO03/002553、WO03/002593、WO03/000180及びWO03/000181に開示の化合物等のジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤;40)テトラヒドロリピタチン(orlistat/Xenical登録商標)、TritonWR1339、RHC80267、リピスタチン、テアサポニン(teasaponin)、ジエチルウンベリフェリルホスフェート(diethylumbelliferyl phosphate)、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、バリラクトン(valilactone)、エステラシン(esteracin)、エベラクトンA(ebelactone A)、エベラクトンB(ebelactone B)、RHC80267、その他WO01/77094、USP4,598,089、USP4,452,813、USP5,512,565、USP5,391,571、USP5,602,151、USP4,405,644、USP4,189,

438及びUSP4,242,453に開示の化合物等のリバーゼ阻害剤;41)脂肪酸トランスポーター阻害剤;42)ジカルボキシレートトランスポータ阻害剤;43)グルコーストランスポータ阻害剤;44)ホスフェートトランスポーター阻害剤等が挙げられる。

- [0252] 上記組み合わせ薬剤は、本発明の化合物と上記併用薬剤との1種又は2種以上を組み合わせることにより得られる。また、上記組み合わせ薬剤は、糖尿病治療薬及び高脂血症治療薬よりなる群から選択される1種又は2種以上の薬剤と組み合わせることにより、代謝性疾患の予防、処置又は治療に有用である。そして特に高血圧治療薬及び抗肥満薬を含有する組み合わせは、糖尿病治療薬及び／又は高脂血症治療薬を加えることにより、相乗的効果をもって代謝性疾患の予防剤又は治療に有用である。
- [0253] 一方、本発明化合物は、抗精神病薬と組み合わせて使用することもできる。抗精神病薬、特に非定型抗精神病薬は、体重の増加という副作用が知られており、本発明化合物と抗精神病薬の併用は、当該副作用の抑制に有用である。かかる抗精神病薬としては、例えば、オランザピン(olanzapine)、リスペリドン(Risperidone)、クエチアピン(quetiapine)、ジプラシドン(Ziprasidone)、アリピプラゾール(aripiprazole)、パリペリドン(Paliperidone)、クロザピン(Clozapine)等が挙げられる。そして、本発明化合物と抗精神病薬と組み合わせて使用することにより、抗精神病薬により誘発される血圧、グルコース及び脂質の上昇等の代謝パラメーターが改善される。尚、投与量、投与対象、投与ルート、投与形態等の条件は前記記載の方法が適用可能である。

発明を実施するための最良の形態

- [0254] 以下に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例のみに限定されるものではない。なお、カラム用シリカゲルとしては、WakogelTM C-200(和光純薬工業株式会社)を用い、充填済シリカゲルカラムとしては、FLASH+^T ^M用カートリッジ、KP-Sil又はFPNH、FLASH12+M、FLASH25+S、FLASH25+M又はFLASH40+M等(バイオタージ・ジャパン株式会社)を用い、分取用薄層クラマトグラフィーとしてはKieselgel60F254(メルク社)を用いた。¹HNMRはJNM-AL400(JEOL社製)またはMERCURYvx400(VARIAN社製)を、マスス

ペクトルはQuattroII(マイクロマス社製)をそれぞれ用いて測定した。

実施例

[0255] 参考例1 化合物10(ケトアルコール10)の合成

参考例1-1

3, 4-ジフルオロ-N-メキシ-N-メチルベンズアミドの合成

3, 4-ジフルオロ安息香酸(10. 0g)のクロロホルム溶液(115mL)にN, O-ジメチルヒドロキシルアミン・塩酸塩(12. 3g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(14. 5g)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N' -エチルカルボキシimid塩酸塩(18. 2g)及びトリエチルアミン(44. 5mL)を0°Cで加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:2~7:3)で精製し、表題化合物(12. 8g)を無色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 202[M+H]⁺

[0256] 参考例1-2

5-フルオロ-N-メキシ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドの合成

5-フルオロピリジン-2-カルボン酸(4. 50g)を用いて参考例1-1と同様な操作を行うことにより、表題化合物(5. 88g)を無色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 185[M+H]⁺

[0257] 参考例1-3

5-クロロ-N-メキシ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドの合成

5-クロロピリジン-2-カルボン酸(1. 00g)を用いて参考例1-1と同様な操作を行うことにより、表題化合物(1. 03g)を無色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 201[M+H]⁺

[0258] 参考例1-4

6-クロロ-N-メチル-N-(メチルオキシ)-3-ピリジンカルボキサミドの合成

6-クロロピリジン-3-カルボン酸(5.00g)を用いて参考例1-1と同様な操作を行うことにより、表題化合物(4.96g)を無色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 201[M+H]⁺

[0259] 参考例1-5

1-(6-ブロモピリジン-3-イル)エタノールの合成

2, 5-ジブロモピリジン(15.0g)のジエチルエーテル溶液(225mL)に2.59M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(29.3mL)を-78°Cで加え、1時間攪拌した。これにジメチルアセトアミド(7.30mL)を加えた後、0°Cで1時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム(4.79g)及びメタノール(50.0mL)を0°Cで加え、1時間攪拌した。反応液に酢酸水溶液及び2N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3~5:5)で精製し、表題化合物(7.62g)を褐色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 202[M+H]⁺

[0260] 参考例1-6

2-ブロモ-5-(1-{[tert-ブチル(ジメチルシリル)オキシ]エチル}ピリジンの合成

参考例1-5で得た化合物(6.00g)及びイミダゾール(4.05g)のDMF溶液(20.0mL)にt-ブチルジメチルシリルクロリド(4.93g)を0°Cで加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=98:2~95:5)で精製し、表題化合物(7.91g)を無色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 316[M+H]⁺

[0261] 参考例1-7

(3, 4-ジフルオロフェニル){4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]フェニル}メタノンの合成

2-[(4-ブロモベンジル)オキシ]テトラヒドロ-2H-ピラン(6.04g)のTHF溶液(50.0mL)に1.6M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(19.0mL)を-78°Cで加え、1時間攪拌した。これに参考例1-1で得たアミド(5.00g)のTHF溶液(12.0

mL)を−78°Cで加えて1時間攪拌した後、0°Cで1時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5~8:2)で精製し、表題化合物(4.06g)を黄色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 333[M+H]⁺

[0262] 参考例1-8

(3, 4-ジフルオロフェニル)[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]メタノンの合成

参考例1-7で得た化合物(4.00g)のメタノール溶液(60.0mL)にp-トルエンスルホン酸・水和物(22.9mg)を室温で加え、5.5時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1~6:4)で精製し、表題化合物(2.75g)を白色固体として得た。

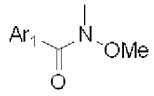
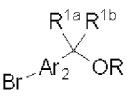
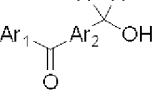
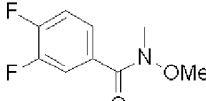
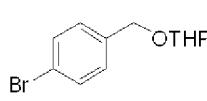
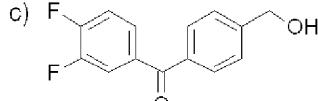
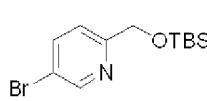
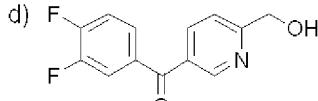
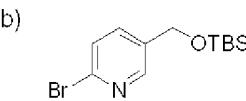
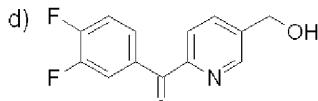
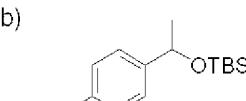
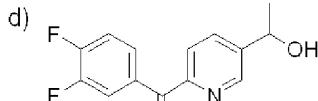
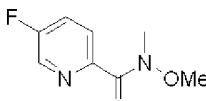
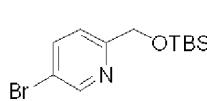
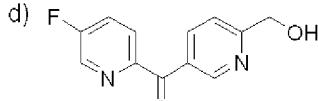
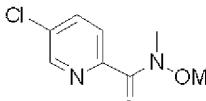
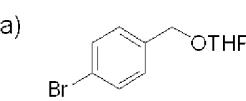
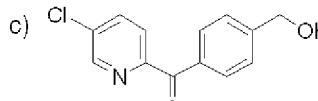
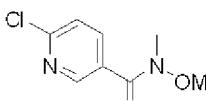
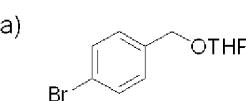
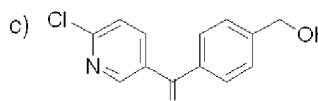
ESI-MS Found: m/z 249[M+H]⁺

[0263] 参考例1-9

上記参考例1で得た化合物7及び化合物8(文献既知化合物を含む)を用いて参考例1-7、1-8及び表2で示した条件で反応を行うことにより、下記のケトアルコール10を得た。

[0264] [表2]

表2. ケトアルコール10の合成

			ESI-MS
	a) 	c) 	249 [M+H] ⁺
	a) 	d) 	250 [M+H] ⁺
	b) 	d) 	250 [M+H] ⁺
	b) 	d) 	264 [M+H] ⁺
	a) 	d) 	233 [M+H] ⁺
	a) 	c) 	248 [M+H] ⁺
	a) 	c) 	248 [M+H] ⁺

conditions: a) *n*-BuLi, THF, -78 °C, 1-2 h b) *n*-BuLi, toluene - hexane, -78 °C, 1 h, 0 °C, 18 h
c) *p*-TsOH, MeOH, r.t., 1 h d) TBAF, THF, 0 °C, 1-2 h

[0265] 参考例2 式(IV)で表される化合物(ブロミド(IV))の合成

参考例2-1

N-メトキシ-N, 5-ジメチルピラジン-2-カルボキサミドの合成

5-メチルピラジン-2-カルボン酸(10. 0g)を用いて参考例1-1と同様な操作を行うことにより、表題化合物(13. 2g)を黄色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 182[M+H]⁺

[0266] 参考例2-2

(3, 4-ジフルオロフェニル) (5-メチルピラジン-2-イル) メタノンの合成

参考例2-1で得た化合物(3. 00g)のTHF溶液(50. 0mL)に0. 5M 3, 4-ジフルオロフェニルマグネシウムブロミドのTHF溶液(33. 2mL)を-78°Cで加え、2時間攪拌した。0°Cまで昇温した後、塩化アンモニウム水溶液及び炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:2)で精製し、表題化合物(1. 85g)を淡黄色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 235[M+H]⁺

[0267] 参考例2-3

[5-(プロモメチル)ピラジン-2-イル] (3, 4-ジフルオロフェニル) メタノンの合成

参考例2-2で得た化合物(500mg)の四塩化炭素溶液(29. 0mL)にN-プロモこはく酸イミド(495mg)を室温で加え、光照射下3. 5時間加熱還流した。桐山ロートを用いて濾過した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣を分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)で精製し、表題化合物(291mg)を黄色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 313[M+H]⁺

[0268] 参考例2-4

N-メキシ-N, 2-ジメチルピリミジン-5-カルボキサミドの合成

2-メチルピリミジン-5-カルボン酸(3. 00g)を用いて参考例1-1と同様な操作を行うことにより、表題化合物(3. 12g)を黄色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 182[M+H]⁺

[0269] 参考例2-5

4-ブロモ-1-メチル-2-(メチルチオ)ベンゼンの合成

4-ブロモ-2-フルオロトルエン(3. 00mL)のDMF溶液(15. 0mL)にナトリウムメチルスルファイト(1. 84g)を室温で加えた後、50°Cで18時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:ジエチルエーテル=200:1~50:1)で精製し、表題化合物(2.51g)を淡黄色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 218[M+H]⁺

[0270] 参考例2-6

上記参考例2で得た化合物12または化合物7(文献既知化合物を含む)を用いて参考例1-7、2-2、2-3及び表3で示した条件で反応を行うことにより、下記のプロミド(IV)を得た。

[0271] [表3]

表3. プロミド(IV)の合成

<u>12</u>	<u>8'</u>	<u>(IV)</u>	ESI-MS
	a)	c)	313 [M+H] ⁺
	a)	c)	313 [M+H] ⁺
	b)	c)	389 [M+H] ⁺

conditions: a) 3,4-Difluorophenyl magnesium bromide, THF, 0 °C, 1-3 h
 b) (1) *n*-BuLi, THF, -78 °C, 1 h, then 3,4-Difluoro-*N*-methoxy-*N*-methylbenzamide
 (2) mCPBA, CHCl₃, 0 °C, 4 h
 c) NBS, $h\nu$, CHCl₃, reflux, 2-5 h or NBS, AIBN, CHCl₃, reflux, 2-5 h

[0272] 参考例3 式(V)で表される化合物(アミン(V))の合成

参考例3-1

4-トリフルオロメタンスルホニロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

4-オキシ-2-ヒドロ-5-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(39.9g)のテトラヒドロフラン溶液(400mL)に1.0M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溶液(220mL)を-78°Cで加え、30分攪拌した。これにN-フェニルビス(トリフルオロメチル)アミド(39.9g)を加え、30分攪拌した。これに水(100mL)を加え、30分攪拌した。これを減圧濃縮して粗製品を得た。

メタンスルホンイミド)(71. 5g)のテトラヒドロフラン溶液(200mL)を−78°Cで加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回及び飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、表題化合物(65. 1g)を黄色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 354[M+Na]⁺

[0273] 参考例3-2

4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸ベンジルの合成

4-オキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(46. 7g)を用いて参考例3-1と同様な操作を行うことにより、表題化合物(78. 3g)を淡褐色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 388[M+Na]⁺

[0274] 参考例3-3

2-メチル-4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチルの合成

2-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1. 0g)を用いて参考例3-1と同様な操作を行うことにより、表題化合物(1. 56g)を淡褐色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 368[M+Na]⁺

[0275] 参考例3-4

3-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-2-エン-8-カルボン酸tert-ブチルの合成

3-オキソ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチル(90. 0mg)を用いて参考例3-1と同様な操作を行うことにより、表題化合物(1. 35g)を淡褐色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 358[M+H]⁺

[0276] 参考例3-5

4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

参考例3-1で得た化合物(65. 1g)のジメチルスルホキシド溶液(830mL)にビス(ピナコラート)ジボロン(42. 1g)、酢酸カリウム(48. 9g)、1, 1' -ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(4. 60g)及び塩化[1, 1' -ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(6. 78g)を加え、80°Cで3時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラファー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10)で精製した。得られた固体をヘキサンから結晶化し、表題化合物(16. 9g)を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 332[M+Na]⁺

[0277] 参考例3-6

4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸ベンジルの合成

参考例3-2で得た化合物(40. 2g)を用いて参考例3-5と同様な操作を行うことにより、表題化合物(24. 7g)を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 366[M+Na]⁺

[0278] 参考例3-7

2-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチルの合成

参考例3-3で得た化合物(1. 56g)を用いて参考例3-5と同様な操作を行うことにより、表題化合物(791mg)を無色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 346[M+Na]⁺

[0279] 参考例3-8

3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクター-2-エン-8-カルボン酸tert-ブチルの合成

参考例3-4で得た化合物(1. 35g)を用いて参考例3-5と同様な操作を行うことにより、表題化合物(1. 21g)を淡黄色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 336[M+H]⁺

[0280] 参考例3-9

6-フルオロ-3', 6'-ジヒドロ-2, 4'-ビペリジン-1' (2'H)-カルボン酸tert-ブチルの合成

参考例3-5で得た化合物(3. 46g)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(65mL)に2-ブロモ-6-フルオロピリジン(1. 82g)、炭酸カリウム(4. 15g)及び塩化[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(0. 73g)を加え、80°Cで18時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0~50:50)で精製し、表題化合物(0. 79g)を緑色油状物質として得た。

ESI-MS Found:m/z 301[M+Na]⁺

[0281] 参考例3-10

4-(6-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

参考例3-9で得た化合物(789mg)のメタノール溶液(10. 0mL)に20%水酸化パラジウム-炭素(400mg)を加えた。水素雰囲気下(1気圧)室温で5時間攪拌した後、反応系を窒素で置換した。セライト濾過をした後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0~50:50)で精製し、表題化合物(363mg)を無色油状物質として得た。

ESI-MS Found:m/z 181[M-Boc+H]⁺

[0282] 参考例3-11

2-フルオロ-6-ピペリジン-4-イルピリジン塩酸塩の合成

参考例3-10で得た化合物(105mg)に4N塩酸-酢酸エチル溶液(2. 0mL)を加え、室温で30分攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found:m/z 181[M+H]⁺

[0283] 参考例3-12

3-ブロモ-1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジンの合成

3-ブロモ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン(345mg)のN, N-ジメチルホルムアミド

溶液(8. 8mL)に硫酸ジメチル(201 μ L)及び水素化ナトリウム(84mg)を0°Cで加え、1. 5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=95:5)で精製し、表題化合物(73. 8mg)を得た。

ESI-MS Found:m/z 211[M]⁺

[0284] 参考例3-13

3-ブロモピラゾロ[1, 5-b]ピリダジンの合成

ピラゾロ[1, 5-b]ピリダジン-3-カルボン酸(40. 0g)のDMF溶液(1100mL)に炭酸水素ナトリウム(24. 7g)及びN-ブロモコハク酸イミド(52. 4g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:ヘキサン=5:5)で精製し、表題化合物(38. 0g)を白色固体として得た。

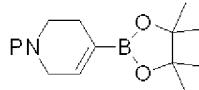
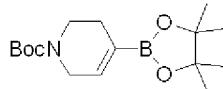
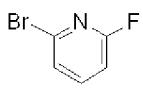
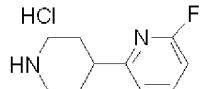
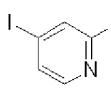
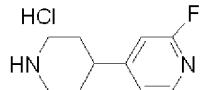
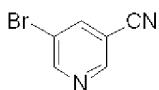
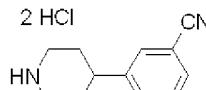
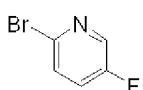
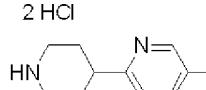
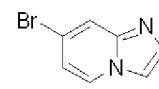
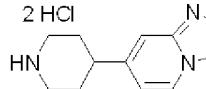
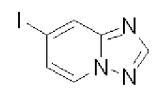
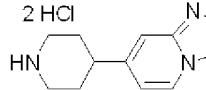
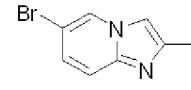
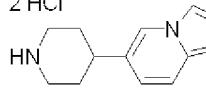
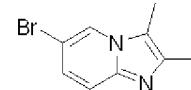
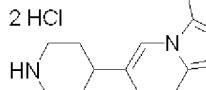
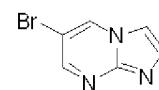
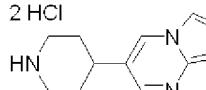
ESI-MS Found:m/z 198[M]⁺

[0285] 参考例3-14

上記参考例3で得た化合物26及び化合物27(文献既知化合物を含む)を用いて参考例3-9、3-10及びアミン保護基がt-ブロキシカルボニル基の場合は3-11で示した条件で反応を行うことにより、下記のアミン(V)を得た。

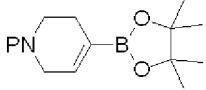
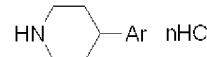
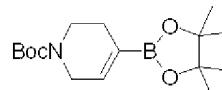
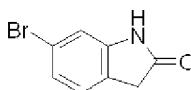
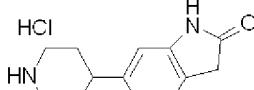
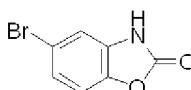
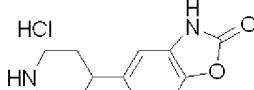
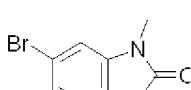
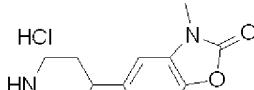
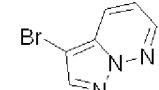
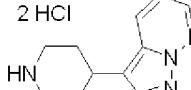
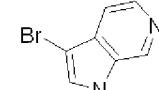
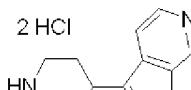
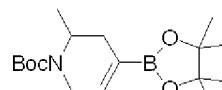
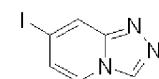
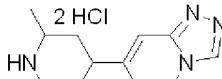
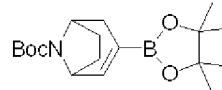
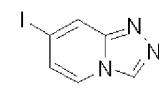
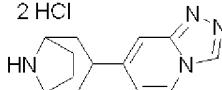
[0286] [表4]

表4-1. アミン(V)の合成

	Ar-X	HN-Cyclohexyl-Ar-nHCl	ESI-MS
26	27	(V)	
			181 [M+H] ⁺
			181 [M+H] ⁺
			—
			—
			202 [M+H] ⁺
			203 [M+H] ⁺
			216 [M+H] ⁺
			230 [M+H] ⁺
			203 [M+H] ⁺

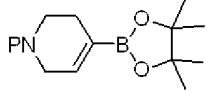
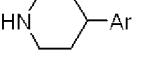
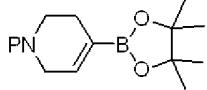
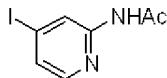
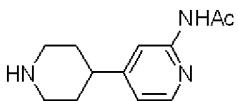
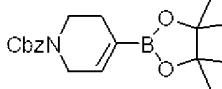
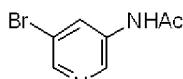
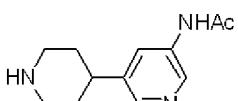
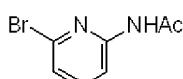
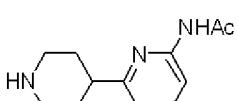
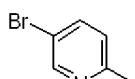
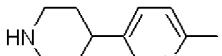
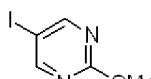
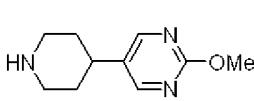
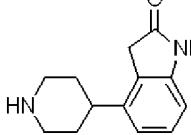
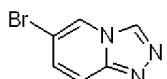
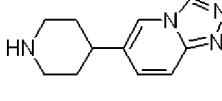
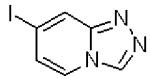
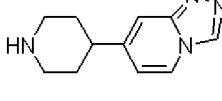
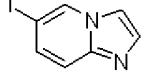
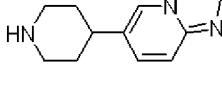
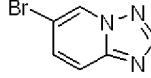
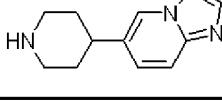
[0287] [表5]

表4-2. アミン(V)の合成

			ESI-MS
			217 [M+H] ⁺
			219 [M+H] ⁺
			233 [M+H] ⁺
			203 [M+H] ⁺
			—
			217 [M+H] ⁺
			229 [M+H] ⁺

[0288] [表6]

表4-3. アミン(V)の合成

			ESI-MS
			220 [M+H] ⁺
			220 [M+H] ⁺
			220 [M+H] ⁺
			177 [M+H] ⁺
			194 [M+H] ⁺
			217 [M+H] ⁺
			203 [M+H] ⁺
			203 [M+H] ⁺
			202 [M+H] ⁺
			203 [M+H] ⁺

[0289] 参考例3-15

4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

6-ブロモ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(1.0g)を用いて参考例3-9及び3-10と同様な操作を行うことにより、表題化合物(61.7mg)を黄色アモルファスとして得た。

ESI-MS Found:m/z 339[M+Na]⁺

[0290] 参考例3-16

1-メチル-6-ピペリジン-4-イル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン塩酸塩の合成

参考例3-15で得た化合物(61.7mg)を用いて参考例3-12及び3-11と同様な操作を行うことにより、表題化合物を茶色固体として得た。

ESI-MS Found:m/z 231[M+H]⁺

[0291] 参考例3-17

N-メチル-N-(3-ピペリジン-4-イルフェニル)アセトアミド塩酸塩の合成

4-[3-(アセチルアミノ)フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(955mg)を用いて参考例3-12及び3-11と同様な操作を行うことにより、表題化合物(572mg)を白色アモルファスとして得た。

ESI-MS Found:m/z 233[M+H]⁺

[0292] 参考例3-18

5-フルオロ-3',6'-ジヒドロ-3,4'-ビピペリジン-1'(2'H)-カルボン酸tert-ブチルの合成

参考例3-1で得た化合物(1.23g)のアセトニトリル溶液(10mL)に(5-フルオロピペリジン-3-イル)ボロン酸(262mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(10.7mg)及び0.4M炭酸ナトリウム水溶液(10mL)を加え、80°Cで12時間攪拌した。

反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0~75:25)で精製し、表題化合物をピペリドンとの混合物(445mg)として得た。

ESI-MS Found: m/z 279[M+Na]⁺

[0293] 参考例3-19

3-フルオロ-5-ビペリジン-4-イルピリジン塩酸塩の合成

参考例3-18で得た化合物を用いて参考例3-10及び3-11と同様な操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 181[M+H]⁺

[0294] 参考例3-20

4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン2塩酸塩の合成

1-メチル-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)-1H-ピラゾールを用いて参考例3-18、3-10及び3-11と同様な操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 166[M+H]⁺

[0295] 参考例3-21

4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

5-ブロモ-2-フルオロピリジン(5. 27g)のジエチルエーテル溶液(100mL)に1. 6Mn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(19. 0mL)を-78°Cで加え、10分攪拌した。これに4-オキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(5. 98g)のテトラヒドロフラン溶液(50mL)を-78°Cで加え、40分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0~0:100)で精製し、表題化合物(7. 05g)を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 319[M+Na]⁺

[0296] 参考例3-22

6-フルオロ-3', 6'-ジヒドロ-3, 4'-ビピリジン-1' (2'H)-カルボン酸tert-ブチルの合成

参考例3-21で得た化合物(7. 05g)のクロロホルム溶液(180mL)に4-ジメチル

アミノピリジン(18. 2g)及び塩化メタンスルホン酸(4. 61mL)を0°Cで加え、室温にて2日間攪拌した。反応液にクエン酸水溶液(32g／250mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0～50:50)で精製し、表題化合物(6. 18g)を黄色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 301[M+Na]⁺

[0297] 参考例3-23

2-フルオロ-5-ピペリジン-4-イルピリジン塩酸塩の合成

参考例3-22で得た化合物を用いて参考例3-10及び3-11と同様な操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 181[M+H]⁺

[0298] 参考例3-24

4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-4-オール塩酸塩の合成

参考例3-21で得た化合物を用いて参考例3-11と同様な操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 197[M+H]⁺

[0299] 参考例3-25

4-(3-アミノフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの合成

4-オキシ-2-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(1. 17g)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に1M{3-[ビス(トリメチルシリル)アミノ]フェニル}マグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液(19. 0mL)を室温で加え、1. 5時間攪拌した。反応液に2N塩酸水溶液を加えた後15%水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0～0:100)で精製し、表題化合物(0. 82g)を橙色アモルファスとして得た。

ESI-MS Found: m/z 309[M-H₂O+H]⁺

[0300] 参考例3-26

4-[3-(アセチルアミノ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの合成

参考例3-25で得た化合物(821mg)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(10mL)に酢酸(159 μ L)、2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(1.05g)及びジイソプロピルエチルアミン(878 μ L)を0°Cで加え、室温で17時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:0~90:10)で精製し、表題化合物(1.07g)を橙色油状物質として得た。

ESI-MS Found:m/z 369[M+H]⁺

[0301] 参考例3-27

N-[3-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)フェニル]アセトアミドの合成

参考例3-26で得た化合物(1.07g)を用いて参考例3-10と同様な操作を行うことにより、表題化合物(657mg)を白色アモルファスとして得た。

ESI-MS Found:m/z 235[M+H]⁺

[0302] 参考例3-28

4-(2-フルオロピペリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

2-フルオロ-4-ヨードピペリジン(44.6g)を用いて参考例3-21、3-22及び3-10と同様な操作を行うことにより、表題化合物(15.2g)を淡黄色油状物質として得た。

ESI-MS Found:m/z 281[M+H]⁺

[0303] 参考例3-29

4-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピペリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

参考例3-28で得た化合物(12.0g)に3N塩酸水溶液(143mL)を加え、100°Cにて7時間攪拌した。反応液を0°Cに冷却し、水酸化ナトリウム(19.8g)、1, 4-ジオキ

サン(143mL)及び二炭酸ジー-tert-ブチル(10.3g)を加え、室温にて15時間攪拌した。1,4-ジオキサンを減圧下留去し、生じた白色固体を濾取した。得られた固体を水で洗浄し、表題化合物(12.9g)を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 301[M+Na]⁺

[0304] 参考例3-30

4-ビペリジン-4-イルビペリジン-2(1H)-オノン 塩酸塩の合成

参考例3-28で得た化合物に3N塩酸水溶液を加え、100°Cにて7時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 179[M+H]⁺

[0305] 参考例3-31

4-(1-メチル-2-オキソ-4-ジヒドロビペリジン-4-イル)ビペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル及び4-(2-メトキシビペリジン-4-イル)ビペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

参考例3-29で得た化合物(1.39g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(50mL)にヨウ化メチル(374 μL)及びフッ化セシウム(1.52g)を0°Cで加え、室温で22時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5~0:100の後クロロホルム:メタノール=95:5)で精製し、4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロビペリジン-4-イル)ビペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.65g)を黄色アモルファス、4-(2-メトキシビペリジン-4-イル)ビペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.12g)を黄色油状物質として得た。

4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロビペリジン-4-イル)ビペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

ESI-MS Found: m/z 293[M+H]⁺

4-(2-メトキシビペリジン-4-イル)ビペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

ESI-MS Found: m/z 293[M+H]⁺

[0306] 参考例3-32

4-[1-(ジフルオロメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

参考例3-28で得た化合物(0.50g)のアセトニトリル溶液(12.5mL)に炭酸水素ナトリウム(749mg)及び2-(フルオロスルホニル)ジフルオロ酢酸(736 μ L)を室温で加え、45°Cで4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をえた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0~70:30)で精製し表題化合物(443mg)を黄色油状物質として得た。

ESI-MS Found:m/z 329[M+H]⁺

[0307] 参考例3-33

1-メチル-4-ピペリジン-4-イルピリジン-2(1H)-オン塩酸塩の合成

参考例3-31で得た4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.65g)を用いて参考例3-11と同様な操作を行うことにより、表題化合物(930mg)を白色固体として得た。

ESI-MS Found:m/z 193[M+H]⁺

[0308] 参考例3-34

2-メキシ-4-ピペリジン-4-イルピリジン-2塩酸塩の合成

参考例3-31で得た4-(2-メキシピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(120mg)を用いて参考例3-11と同様な操作を行うことにより、表題化合物(111mg)を白色固体として得た。

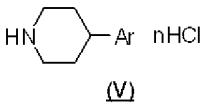
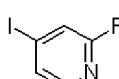
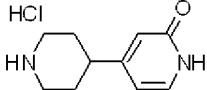
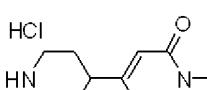
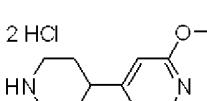
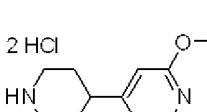
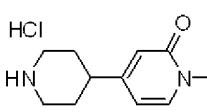
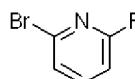
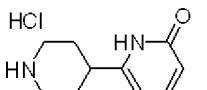
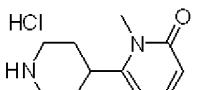
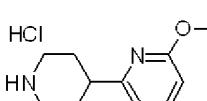
ESI-MS Found:m/z 193[M+H]⁺

[0309] 参考例3-35

化合物27及びアルキル化剤(文献既知化合物を含む)を用いて参考例3-28~3-33で示した条件で反応を行うことにより、下記のアミン(V)を得た。

[0310] [表7]

表5-1. アミン(V)の合成

Ar-X 27	R-X		nHCl (V)	ESI-MS
	none			179 [M+H] ⁺
	CH ₃ -I			193 [M+H] ⁺
				193 [M+H] ⁺
	CH ₃ -Br			207 [M+H] ⁺
	FSO ₂ CF ₂ CO ₂ H			229 [M+H] ⁺
	none			179 [M+H] ⁺
	CH ₃ -I			193 [M+H] ⁺
				193 [M+H] ⁺

[0311] [表8]

表5-2. アミン(V)の合成

Ar-X 27	R-X	HN Cyclohexyl-Ar (V)	nHCl	ESI-MS
	none			179 [M+H] ⁺
	CH ₃ -I		HCl	193 [M+H] ⁺
	CH ₂ Br		HCl	207 [M+H] ⁺
			2 HCl	207 [M+H] ⁺
	FSO ₂ CF ₂ CO ₂ H		HCl	229 [M+H] ⁺
	none		HCl	—
	CH ₃ -I		HCl	—

[0312] 参考例3-36

4-ピリジン-4-イルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

4-ブロモピリジン塩酸塩(925.4mg)を用いて参考例3-9及び3-10と同様な操作を行うことにより、表題化合物(1.77g)を黄色油状物質として得た。

ESI-MS Found:m/z 263[M+H]⁺

[0313] 参考例3-37

4-(1-オキシドピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合

成

参考例3-36で得た化合物(1. 01g)のクロロホルム溶液(10mL)にm-クロロ過安息香酸(1. 38g)を室温にて加え、5時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:0~90:10)で精製し表題化合物(889. 8mg)を黄色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 279[M+H]⁺

[0314] 参考例3-38

4-ピペリジン-4-イルピペリジン-1-オキシド塩酸塩の合成

参考例3-37で得た化合物(890mg)を用いて参考例3-11と同様な操作を行うことにより、表題化合物(806mg)を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 179[M+H]⁺

[0315] 参考例3-39

3-ピペリジン-4-イルピペリジン-1-オキシド塩酸塩の合成

3-ブロモピペリジンを用いて参考例3-36~3-38と同様な操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 179[M+H]⁺

[0316] 参考例4 式(II)で表される化合物(ケトン(II))の合成

参考例4-1

(3, 4-ジフルオロフェニル){4-[(6-フルオロ-1H, 1'H-スピロ[フロ[3, 4-c]ピペリジン-3, 4'-ピペリジン]-1'-イル)メチル]フェニル}メタノンの合成

参考例1-8で得た化合物(1. 00g)及びトリエチルアミン(1. 98mL)の酢酸エチル溶液(13. 0mL)に塩化メタンスルホン酸(780 μ L)を0°Cで加え、20分間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、4-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)ベンジルメタンスルフォナートの粗生成物(1. 33g)を白色固体として得た。

参考例3-14で得た2-フルオロー-6-ビペリジン-4-イルピリジン塩酸塩(81.2mg)のクロロホルム溶液(1.20mL)にトリエチルアミン(126 μL)を0°Cで加えた。これに上記で得たメシラート(100mg)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=95:5)で精製し、表題化合物(103mg)を橙色油状物質として得た。

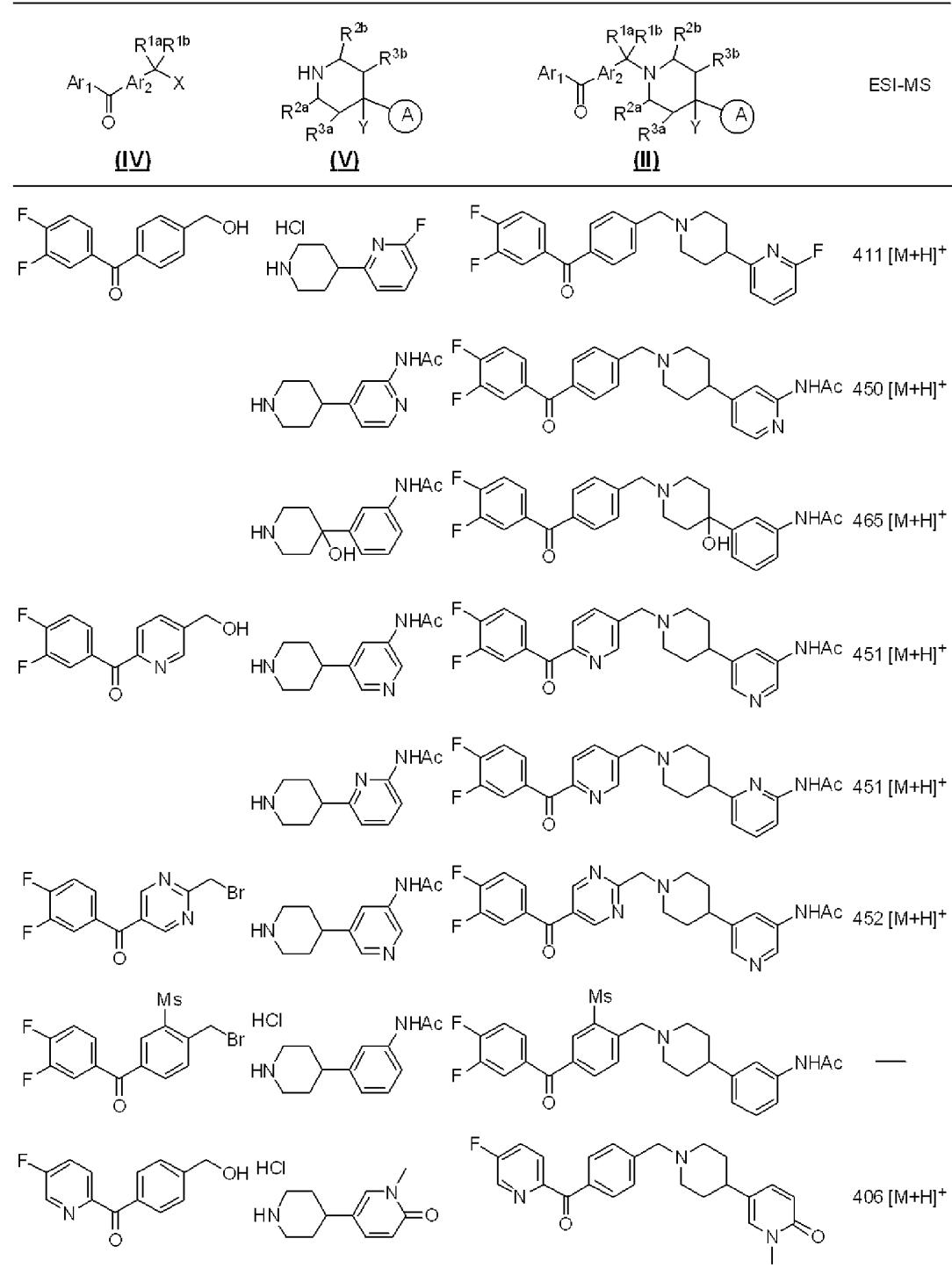
ESI-MS Found:m/z 411[M+H]⁺

[0317] 参考例4-2

参考例1及び2で得た化合物10またはブロミド(IV)と参考例3で得た各種アミン(V)を用いて参考例4-1と同様な操作を行うことにより、下記ケトン(II)を得た。

[0318] [表9]

表6. ケトン(III)の合成



[0319] 参考例5 式(IVc'')で表される化合物(オキシム(IVc''))の合成

参考例5-1

(Z)-(3,4-ジフルオロフェニル)[5-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジニル]メタノン

O-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシム及び(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)[5-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジニル]メタノンO-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシムの合成

参考例1-9で得た(3,4-ジフルオロフェニル)[5-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジニル]メタノン(1.36g)のピリジン溶液(25.0mL)にO-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ヒドロキシルアミン・塩酸塩(2.41g)を加え、室温で終夜攪拌した。ピリジンを減圧留去した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0~0:100)で精製した。高速液体クロマトグラフィー(YMC-CombiPrepTM pro C-18、H₂O(0.1%TFA):CH₃CN(0.1%TFA)=90:10~50:50)で幾何異性体の分離を行い、表題化合物(Z)一体(435mg)を白色アモルファス、表題化合物(E)一体(1.17g)を淡黄色アモルファスとして得た。

表題化合物(Z)一体

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.21(6H, s), 4.10(2H, s), 4.83(2H, s), 7.08-7.17(2H, m), 7.31-7.37(1H, m), 7.50(1H, d, J=8.3Hz), 7.88(1H, dd, J=8.3, 2.2Hz), 8.72(1H, d, J=1.5Hz).

ESI-MS Found:m/z 337[M+H]⁺

表題化合物(E)一体

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.25(6H, s), 4.15(2H, s), 4.77(2H, s), 7.15-7.33(3H, m), 7.78-7.79(2H, m), 8.56(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 337[M+H]⁺

[0320] 参考例5-2

参考例1及び2で得た化合物10またはブロミド(IV)と各種ヒドロキシルアミン・塩酸塩(III)(文献既知化合物を含む)を用いて参考例5-1と同様な操作を行うことにより、下記オキシム(IVc')を得た。

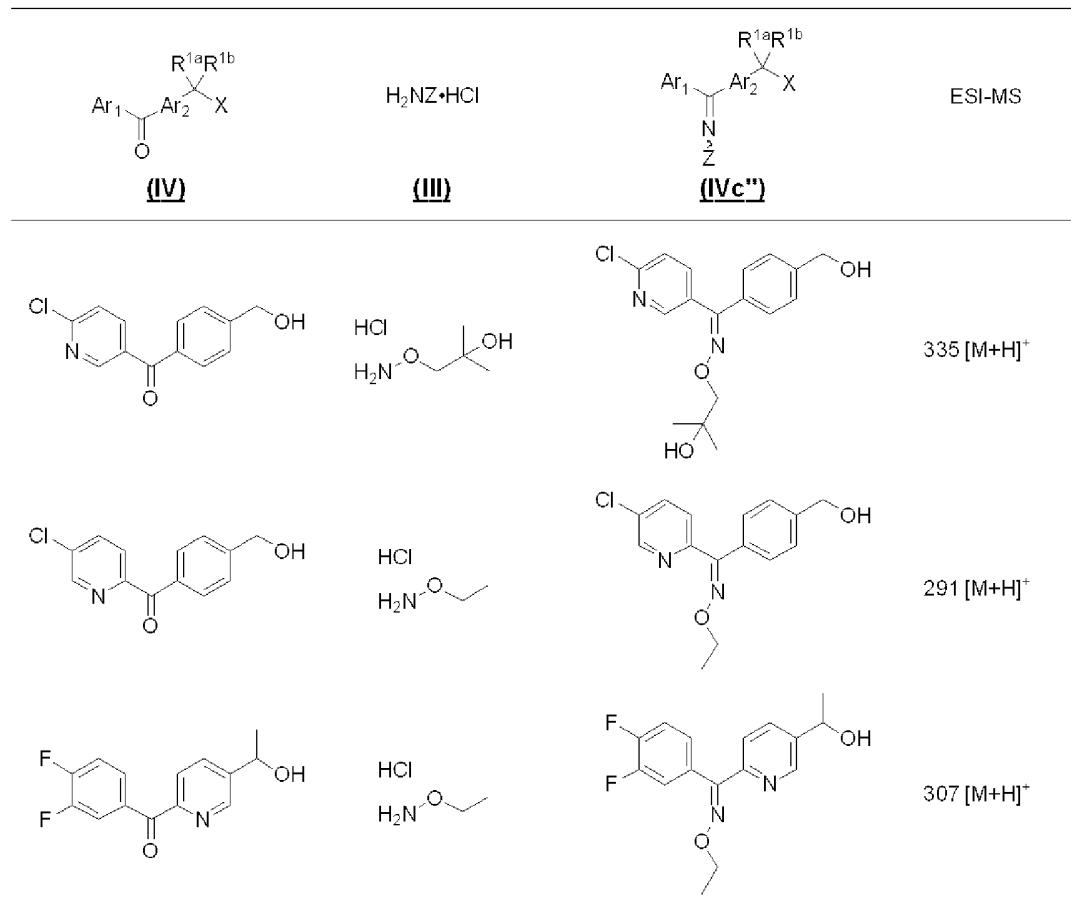
[0321] [表10]

表7-1. オキシム(**IVc''**)の合成

(IV)	(III)	(IVc'')	
			ESI-MS
			(Z) 337 [M+H] ⁺
			(E) 337 [M+H] ⁺
			(Z) 357 [M+H] ⁺
			(E) 357 [M+H] ⁺
			265 [M+H] ⁺
			(Z) 336 [M+H] ⁺
			(E) 336 [M+H] ⁺
			264 [M+H] ⁺
			(Z) 265 [M+H] ⁺
			(E) 265 [M+H] ⁺

[0322] [表11]

表7-2. オキシム(IVc'')の合成



[0323] 参考例5-3

[(({(1Z)-(3, 4-ジフルオロフェニル)[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]メチレン}アミノ)オキシ]アセトニトリル及び
[(({(1E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]メチレン}アミノ)オキシ]アセトニトリルの合成

参考例5-2で得た(3, 4-ジフルオロフェニル)[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]メタノン オキシム(2. 15g)のDMF溶液(20. 0mL)に炭酸カリウム(2. 25g)及びブロモアセトニトリル(0. 68mL)を室温で加え、終夜攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣を分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:0~19:1)で精製した。高速液体クロマトグラフィー(YMC-CombiPrepTM pro C-18, H₂O(0

. 1%TFA) : CH₃CN (0. 1%TFA) = 90:10~50:50) で幾何異性体の分離を行
い、表題化合物(Z)－体(523mg)を淡黄色固体、表題化合物(E)－体(1. 20g)を
無色固体として得た。

表題化合物(Z)－体

ESI-MS Found:m/z 304[M+H]⁺

表題化合物(E)－体

ESI-MS Found:m/z 304[M+H]⁺

[0324] 参考例5-4

参考例5-2で得た各種オキシム(Z=N-OH:式(IVc'))と式(IIIa)で表される
化合物(文献既知化合物を含む)を用いて参考例5-3と同様な操作を行うことにより
、下記オキシム(IVc')を得た。

[0325] [表12]

表8. オキシム(IVc")の合成

	H ₂ NZ-HCl		ESI-MS
			(Z) 304 [M+H] ⁺ (E) 304 [M+H] ⁺
			407 [M+H] ⁺
			407 [M+H] ⁺
			303 [M+H] ⁺
			—

[0326] 参考例6 式(IVc')で表される化合物(オキシム(IVc'))の合成

参考例6-1

4-[(アセチルオキシ)メチル]安息香酸の合成

4-(ヒドロキシメチル)安息香酸(18.3g)のクロロホルム溶液(300mL)に無水酢

酸(60. 0mL)及びピリジン(2. 00mL)を加え、80°Cで3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に水(600mL)を加え、90°Cで5時間攪拌した。反応液を0°Cに冷却し、生じた白色固体を濾取した。得られた固体を水で洗浄し、酢酸エチルに溶解した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、表題化合物(21. 0g)を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 217[M+Na]⁺

[0327] 参考例6-2

4-{[(2-フルオロエトキシ)アミノ]カルボニル}ベンジル アセタートの合成

参考例6-1で得た化合物(7. 77g)のDMF溶液(160mL)にO-(2-フルオロエチル)ヒドロキシルアミン・塩酸塩(2. 41g)、N-エチルジイソプロピルアミン(35. 0mL)及びO-(7-アザベンゾトリアゾ-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リン酸(16. 7g)を0°Cで加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50~0:100)で精製し、表題化合物(7. 39g)を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 256[M+H]⁺

[0328] 参考例6-3

4-{(Z)-ブロモ[(2-フルオロエトキシ)イミノ]メチル}ベンジル アセタートの合成

参考例6-2で得た化合物(8. 41g)のアセトニトリル溶液(150mL)に四臭化炭素(14. 9g)及びトリフェニルホスфин(11. 8g)を加え、80°Cで4時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、生じた白色固体を濾過した。濾液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0~50:50)で精製し、表題化合物(8. 76g)を黄色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 318[M+H]⁺

[0329] 参考例6-4

4-{(Z)-(3, 4-ジフルオロフェニル)[(2-フルオロエトキシ)イミノ]メチル}ベンジル アセタートの合成

参考例6-3で得た化合物(9.26g)のトルエン溶液(116mL)に3,4-ジフルオロフェニルボロン酸(5.51g)、酢酸パラジウム(653mg)、トリフェニルホスフィン(1.53g)及び2M 炭酸ナトリウム水溶液(29.0mL)を加え、80°Cで終夜攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0~0:100)で精製し、表題化合物(8.97g)を黄色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 352[M+H]⁺

[0330] 参考例6-5

(Z)-(3,4-ジフルオロフェニル)[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]メタノン O-(2-フルオロエチル)オキシムの合成

参考例6-4で得た化合物(8.97g)のメタノール(200mL)及び水(50.0mL)混合溶液に炭酸カリウム(6.91g)を加え、室温で1時間攪拌した。メタノールを減圧留去した後、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=100:0~70:30)で精製し、表題化合物(7.71g)を黄色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 310[M+H]⁺

[0331] 参考例6-6

(Z)-[3,4-ビス(メチルオキシ)フェニル][4-(ヒドロキシメチル)フェニル]メタノン O-(2-フルオロエチル)オキシムの合成

参考例6-3で得た化合物及び3,4-ジメトキシボロン酸を用いて参考例6-4及び6-5と同様な操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 334[M+H]⁺

[0332] 参考例6-7

{5-[(Z)-ブロモ(エトキシイミノ)メチル]ピリジン-2-イル}メチル アセタートの合成

6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-カルボン酸を用いて参考例6-1~6-3と同

様な操作を行うことにより、表題化合物を淡黄白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 301[M+H]⁺

[0333] 参考例6-8

(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)[6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]メタノン O-エチルオキシムの合成

参考例6-7で得た化合物を用いて参考例6-4及び6-5と同様な操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 293[M+H]⁺

[0334] 参考例6-9

{6-[*Z*-ブロモ(エトキシイミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル アセタートの合成

5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-カルボン酸を用いて参考例6-1~6-3と同様な操作を行うことにより、表題化合物を黄色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 301[M+H]⁺

[0335] 参考例6-10

(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]メタノン O-エチルオキシムの合成

参考例6-9で得た化合物を用いて参考例6-4及び6-5と同様な操作を行うことにより、表題化合物を黄色油状物質として得た。

ESI-MS Found: m/z 293[M+H]⁺

[0336] 参考例7 式(IVa)で表される化合物の合成

参考例7-1

5-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルピリミジン-2-カルボキサミドの合成

5-ブロモピリミジン-2-カルボン酸(21.6g)を用いて参考例1-1と同様な操作を行うことにより、表題化合物(19.3g)を淡黄色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 246[M+H]⁺

[0337] 参考例7-2

(5-ブロモピリミジン-2-イル)(3,4-ジフルオロフェニル)メタノンの合成

参考例7-1で得た化合物(10.0g)を用いて参考例2-2と同様な操作を行うことにより、表題化合物(11.7g)を淡黄色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 299[M+H]⁺

[0338] 参考例7-3

(3, 4-ジフルオロフェニル)(5-ビニルピリミジン-2-イル)メタノンの合成

カリウムビニルトリフルオロボレート(7.19g)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(654mg)及び参考例7-2で得た化合物(11.0g)のイソプロピルアルコール溶液(223mL)にトリエチルアミン(6.28mL)を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=85:15~5:5)で精製した。生じた固体をジイソプロピルエーテル/ヘキサン(5:5)混合溶媒で洗浄し、表題化合物(7.80g)を淡茶色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 247[M+H]⁺

[0339] 参考例7-4

(3, 4-ジフルオロフェニル)[5-(1, 2-ジヒドロキシエチル)ピリミジン-2-イル]メタノンの合成

参考例7-3で得た化合物(7.51g)及び4-メチルモルホリン-N-オキシド(7.37g)のアセトニトリル(90.0mL)-水(30.0mL)混合溶液に0.1M 四酸化オスミウム水溶液(3.05mL)を室温で加え、終夜攪拌した。0°Cに冷却した後、反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=95:5~9:1)で精製し、表題化合物(6.62g)を茶色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 281[M+H]⁺

[0340] 参考例7-5

(Z)-(3, 4-ジフルオロフェニル)[5-(1, 2-ジヒドロキシエチル)ピリミジン-2-イル]メタノン O-シクロプロピルオキシム及び(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)[

5-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピリミジン-2-イル]メタノン O-シクロプロピルオキシムの合成

参考例7-4で得た化合物(199mg)とO-シクロプロピルヒドロキシルアミン・塩酸塩を用いて参考例5-1と同様な操作を行うことにより、表題化合物(Z)-体(63.9mg)を淡褐色油状物質、表題化合物(E)-体(118mg)を淡褐色油状物質として得た。

表題化合物(Z)-体

ESI-MS Found:m/z 336[M+H]⁺

表題化合物(E)-体

ESI-MS Found:m/z 336[M+H]⁺

[0341] 参考例7-6

2-[E)-[(シクロプロピルオキシ)イミノ](3,4-ジフルオロフェニル)メチル]ピリミジン-5-カルボアルデヒドの合成

参考例7-5で得た(E)-体の化合物(118mg)のTHF溶液(3.00mL)に過ヨウ素酸ナトリウム(113mg)の水溶液(3.00mL)を0°Cで加え、室温で終夜攪拌した。0°Cに冷却した後、反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、表題化合物(106mg)を白色アモルファスとして得た。

ESI-MS Found:m/z 304[M+H]⁺

[0342] 実施例1-1

N-{5-[1-({6-[(Z)-(3,4-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシイミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-3-イル}アセトアミド及びN-{5-[1-({6-[(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシイミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-3-イル}アセトアミドの合成

参考例4-2で得たN-[5-(1-{[6-(3,4-ジフルオロベンゾイル)ピリジン-3-イル]メチル}ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル]アセトアミド(500mg)のピリジン溶液(11.0mL)にヒドロキシルアミン・塩酸塩(385mg)を0°Cで加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで

抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣を分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:0~80:20)で精製した。CHIRALPAK AD-H(ヘキサン:イソプロパノール:ジエチルアミン=75:25:0.025)で幾何異性体の分離を行い、表題化合物(Z)－体(100mg, 早く溶出)を白色固体、表題化合物(E)－体(331mg, 遅く溶出)を白色固体として得た。

表題化合物(Z)－体

¹HNMR(400MHz, CD₃OD, δ ppm): 1.80–1.93(4H, m), 2.18(3H, s), 2.25–2.33(2H, m), 2.65–2.74(1H, m), 3.08–3.14(2H, m), 3.72(2H, s), 7.14–7.18(1H, m), 7.22–7.29(1H, m), 7.43(1H, ddd, J=11.9, 7.5, 2.1Hz), 7.63(1H, d, J=8.0Hz), 8.01–8.03(2H, m), 8.20(1H, d, J=1.8Hz), 8.60(1H, d, J=2.3Hz), 8.66(1H, d, J=1.8Hz).

ESI-MS Found:m/z 466[M+H]⁺

表題化合物(E)－体

¹HNMR(400MHz, CD₃OD, δ ppm): 1.75–1.89(4H, m), 2.15(3H, s), 2.18–2.26(2H, m), 2.59–2.68(1H, m), 3.00–3.06(2H, m), 3.63(2H, s), 7.13–7.18(1H, m), 7.28–7.40(2H, m), 7.81–7.88(2H, m), 7.98–8.00(1H, m), 8.15(1H, d, J=1.8Hz), 8.44–8.46(1H, m), 8.56(1H, d, J=2.3Hz).

ESI-MS Found:m/z 466[M+H]⁺

[0343] 参考例4で得た各種ケトンとヒドロキシルアミン・塩酸塩(文献既知化合物を含む)を用いて実施例1-1と同様な操作を行うことにより、実施例1-2～1-8の化合物を得た。

[0344] 実施例1-2

N-{5-[1-[{6-[((Z)-(3,4-ジフルオロフェニル)(メキシミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル]ピペリジン-4-イル]ピリジン-3-イル}アセトアミド

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.80–1.85(4H, m), 2.14–2.20(5

H, m), 2. 55–2. 61(1H, m), 3. 01–3. 04(2H, m), 3. 60(2H, s), 3. 98(3H, s), 7. 07–7. 18(2H, m), 7. 36–7. 41(1H, m), 7. 52(1H, d, J=8. 0 Hz), 7. 75(1H, s), 7. 84–7. 86(1H, m), 8. 09(1H, s), 8. 23(1H, s), 8. 36(1H, d, J=2. 0Hz), 8. 65(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 480[M+H]⁺

N-{5-[1-({6-[{(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(エトキシイミノ)メチル]ピリ
ジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-3-イル}アセトアミド

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 74–1. 82(4H, m), 2. 09–2. 18(5 H, m), 2. 51–2. 57(1H, m), 2. 95–2. 98(2H, m), 3. 56(2H, s), 4. 04(3H, s), 7. 11–7. 32(3H, m), 7. 76(2H, s), 8. 06(1H, s), 8. 19(1H, s), 8. 39(1H, s), 8. 45(1H, s), 8. 51(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 480[M+H]⁺

[0345] 実施例1–3

N-{5-[1-({5-[{(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(エトキシイミノ)メチル]ピリ
ジン-2-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-3-イル}アセトアミド

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 0Hz), 1. 81–1. 99(4H, m), 2. 20(3H, s), 2. 28(2H, td, J=11. 7, 2. 3Hz), 2. 54–2. 62(1 H, m), 3. 11–3. 14(2H, m), 3. 89(2H, s), 4. 30(2H, q, J=7. 0Hz), 7. 08–7. 12(1H, m), 7. 23–7. 36(2H, m), 7. 67(1H, s), 8. 02–8. 04(1 H, m), 8. 23(1H, s), 8. 41(1H, d, J=2. 2Hz), 8. 80(2H, s).

ESI-MS Found:m/z 495[M+H]⁺

N-{5-[1-({5-[{(Z)-(3,4-ジフルオロフェニル)(エトキシイミノ)メチル]ピリ
ジン-2-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-3-イル}アセトアミド

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 31(3H, t, J=7. 0Hz), 1. 84–1. 87(2H, m), 1. 93–2. 03(2H, m), 2. 20(3H, s), 2. 29–2. 35(2H, m), 2. 57–2. 65(1H, m), 3. 18–3. 20(2H, m), 3. 92(2H, s), 4. 28(2H, q, J=7. 1Hz), 7. 10–7. 20(2H, m), 7. 44(1H, ddd, J=11. 3, 7. 6, 2. 0Hz), 7. 96(1H, s), 8. 08(1H, s), 8. 23(1H, s), 8. 41(1H, d, J=2. 0Hz), 8. 77(

2H, s).

ESI-MS Found:m/z 495[M+H]⁺

[0346] 実施例1-4

N-{6-[1-(6-[E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(エトキシミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 0Hz), 1. 78-1. 89(4H, m), 2. 08-2. 16(2H, m), 2. 19(3H, s), 2. 51-2. 60(1H, m), 2. 94-3. 00(2H, m), 3. 56(2H, s), 4. 30(2H, q, J=7. 0Hz), 6. 90(1H, d, J=7. 6Hz), 7. 13-7. 24(2H, m), 7. 29-7. 34(1H, m), 7. 62(1H, t, J=7. 9Hz), 7. 74-7. 80(2H, m), 7. 88(1H, s), 7. 99(1H, d, J=8. 0Hz), 8. 51(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 494[M+H]⁺

N-{6-[1-(6-[Z)-(3,4-ジフルオロフェニル)(エトキシミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 31(3H, t, J=7. 0Hz), 1. 81-1. 94(4H, m), 2. 16-2. 21(5H, m), 2. 56-2. 65(1H, m), 3. 02-3. 08(2H, m), 3. 62(2H, s), 4. 26(2H, q, J=7. 0Hz), 6. 93(1H, d, J=7. 6Hz), 7. 07-7. 21(2H, m), 7. 35-7. 41(1H, m), 7. 57(1H, d, J=8. 0Hz), 7. 64(1H, t, J=7. 9Hz), 7. 83-7. 87(2H, m), 8. 01(1H, d, J=8. 4Hz), 8. 67(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 494[M+H]⁺

[0347] 実施例1-5

N-{4-[1-(4-{(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)[(2-フルオロエトキシ)イミノ]メチル}ベンジル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 81-1. 86(4H, m), 2. 10-2. 16(2H, m), 2. 19(3H, s), 2. 55-2. 57(1H, m), 3. 04-3. 07(2H, m), 3. 58(2H, s), 4. 36-4. 45(2H, m), 4. 62-4. 76(2H, m), 6. 93-6. 94(1H, m), 7. 10-7. 18(2H, m), 7. 32-7. 44(5H, m), 8. 14-8. 17(2H, m), 9.

01(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 511[M+H]⁺

N-{4-[1-(4-{(Z)-(3,4-ジフルオロフェニル)[(2-フルオロエトキシ)イミノ]メチル}ベンジル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 77–1. 83(4H, m), 2. 05–2. 12(2H, m), 2. 19(3H, s), 2. 50–2. 58(1H, m), 2. 98–3. 01(2H, m), 3. 55(2H, s), 4. 37–4. 46(2H, m), 4. 62–4. 76(2H, m), 6. 91–6. 92(1H, m), 7. 11–7. 15(1H, m), 7. 19–7. 35(4H, m), 7. 40–7. 42(2H, m), 8. 13–8. 16(2H, m), 8. 93(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 511[M+H]⁺

[0348] 実施例1-6

N-{3-[1-(4-{(Z)-(3,4-ジフルオロフェニル)[(2-フルオロエトキシ)イミノ]メチル}ベンジル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]フェニル}アセトアミド

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 68–1. 71(2H, m), 2. 03–2. 14(5H, m), 2. 44–2. 49(2H, m), 2. 73–2. 76(2H, m), 3. 57(2H, s), 4. 37–4. 46(2H, m), 4. 62–4. 76(2H, m), 7. 11–7. 14(1H, m), 7. 18–7. 47(10H, m), 7. 60(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 526[M+H]⁺

[0349] 実施例1-7

N-(3-{1-[4-{(Z)-(3,4-ジフルオロフェニル)[(2-フルオロエトキシ)イミノ]メチル}-2-(メチルスルホニル)ベンジル]ピペリジン-4-イル}フェニル)アセトアミド

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 59–1. 66(4H, m), 1. 82–1. 85(2H, m), 2. 13(3H, s), 2. 17–2. 22(2H, m), 2. 50–2. 53(1H, m), 3. 04–3. 07(2H, m), 3. 45(3H, s), 3. 96(2H, s), 4. 36–4. 43(2H, m), 4. 59–4. 71(2H, m), 6. 92–6. 94(1H, m), 7. 07–7. 46(6H, m), 7. 55(1H, s), 8. 06(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 588[M+H]⁺

N-(3-{1-[4-{(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)[(2-フルオロエトキシ)イミノ]メチル}-2-(メチルスルホニル)ベンジル]ビペリジン-4-イル}フェニル)アセトアミド

¹HNMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 58–1. 62(4H, m), 1. 79–1. 82(2H, m), 2. 12(3H, s), 2. 12–2. 18(2H, m), 2. 47–2. 53(1H, m), 2. 99–3. 01(2H, m), 3. 45(3H, s), 3. 92(2H, s), 4. 37–4. 46(2H, m), 4. 59–4. 72(2H, m), 6. 88–6. 90(1H, m), 7. 06–7. 07(1H, m), 7. 20–7. 27(3H, m), 7. 39–7. 42(2H, m), 7. 53(1H, d, J=7. 8Hz), 8. 25(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 588[M+H]⁺

[0350] 実施例1-8

5-(1-{4-[Z-(エトキシイミノ)(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル]ベンジル}ビペリジン-4-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

¹HNMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 29(3H, t, J=7. 0Hz), 1. 50–1. 75(4H, m), 1. 95–2. 10(2H, m), 2. 20–2. 30(1H, m), 2. 93–3. 02(2H, m), 3. 52(3H, s), 3. 53(2H, s), 4. 24(2H, q, J=7. 0Hz), 6. 54(1H, d, J=9. 2Hz), 7. 05(1H, d, J=2. 4Hz), 7. 24–7. 32(3H, m), 7. 38–7. 42(2H, m), 7. 51(1H, dt, J=8. 4, 3. 0Hz) 7. 62(1H, dd, J=8. 4, 4. 0Hz), 8. 57(1H, d, J=3. 0Hz).

ESI-MS Found:m/z 449. 3 [M+H]⁺

5-(1-{4-[E-(エトキシイミノ)(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル]ベンジル}ビペリジン-4-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

¹HNMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 34(3H, t, J=7. 0Hz), 1. 60–1. 80(4H, m), 2. 00–2. 13(2H, m), 2. 20–2. 35(1H, m), 3. 00–3. 08(2H, m), 3. 52(3H, s), 3. 56(2H, s), 4. 29(2H, q, J=7. 0Hz), 6. 55(1H, d, J=9. 2Hz), 7. 07(1H, d, J=2. 8Hz), 7. 26–7. 32(2H, m), 7. 35–7. 45(4H, m), 7. 81(1H, dd, J=8. 8, 4. 4Hz), 8. 43(1H, d, J=2. 8Hz).

ESI-MS Found:m/z 449. 3[M+H]⁺

[0351] 実施例2-1

N-{5-[1-({6-[{(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(プロポキシミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-3-イル}アセトアミドの合成

実施例1-1で得たN-{5-[1-({6-[{(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-3-イル}アセトアミド(23mg)のDMF溶液(500 μL)に炭酸カリウム(21mg)及び1-ブロモプロパン(9.1 μL)を0°Cで加え、室温で終夜攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:0~90:10)で精製し、表題化合物(24.4mg)を白色固体として得た。

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.95(3H, t, J=7.4Hz), 1.70–1.83(6H, m), 2.11–2.16(5H, m), 2.51–2.59(1H, m), 2.96–2.99(2H, m), 3.57(2H, s), 4.21(2H, t, J=6.7Hz), 7.13–7.24(2H, m), 7.28–7.34(1H, m), 7.75–7.81(2H, m), 8.05–8.07(1H, m), 8.21(1H, s), 8.25(1H, s), 8.39(1H, d, J=2.2Hz), 8.51(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 508[M+H]⁺

[0352] 参考例4で得た各種ケトンとアルキル化剤を用いて実施例1-1及び2-1と同様な操作を行うことにより、実施例2-2~2-5の化合物を得た。

[0353] 実施例2-2

N-{5-[1-({6-[{(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(イソプロポキシミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-3-イル}アセトアミド

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.31(6H, d, J=6.3Hz), 1.72–1.84(4H, m), 2.09–2.18(5H, m), 2.51–2.59(1H, m), 2.97–3.00(2H, m), 3.57(2H, s), 4.50–4.59(1H, m), 7.13–7.22(2H, m), 7.30–7.35(1H, m), 7.76(1H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 7.82–7.84(1H, m), 8.05–8.06(1H, m), 8.21(1H, d, J=1.6Hz), 8.26(1H, s), 8.39(1H, d,

$J=2.2\text{Hz}$), 8.50(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$).

ESI-MS Found: m/z 508[M+H]⁺

[0354] 実施例2-3

N-{5-[1-({6-[E)-[2,2-ジフルオロエトキシ)イミノ](3,4-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル}メチル]ピペリジン-4-イル]ピリジン-3-イル}アセトアミド

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.72-1.85(4H, m), 2.10-2.19(5H, m), 2.51-2.59(1H, m), 2.96-2.99(2H, m), 3.57(2H, s), 4.39(2H, td, $J=13.3, 4.1\text{Hz}$), 6.07(1H, tt, $J=55.4, 4.2\text{Hz}$), 7.13-7.31(3H, m), 7.76-7.79(2H, m), 8.08-8.10(2H, m), 8.21(1H, s), 8.36(1H, s), 8.53(1H, s).

ESI-MS Found: m/z 530[M+H]⁺

[0355] 実施例2-4

2-[{[(1E)-[5-({4-[5-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピリジン-2-イル](3,4-ジフルオロフェニル)メチレン]アミノ}オキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.71-1.84(4H, m), 2.06-2.21(5H, m), 2.49-2.58(1H, m), 2.93-3.01(8H, m), 3.56(2H, s), 4.92(2H, s), 7.16-7.24(1H, m), 7.28-7.33(1H, m), 7.45-7.51(1H, m), 7.69-7.74(2H, m), 8.04-8.06(1H, m), 8.19(1H, s), 8.42(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.51(2H, s).

ESI-MS Found: m/z 551[M+H]⁺

[0356] 実施例2-5

N-[5-(1-{[6-((Z)-(3,4-ジフルオロフェニル){[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]イミノ}メチル)ピリジン-3-イル]メチル]ピペリジン-4-イル]ピリジン-3-イル]アセトアミド

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.78-1.84(4H, m), 2.10-2.19(5H, m), 2.25(6H, s), 2.53-2.61(1H, m), 2.66(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.

00–3. 03(2H, m), 3. 60(2H, s), 4. 31(2H, t, J=5. 9Hz), 7. 07–7. 19(2H, m), 7. 36–7. 41(1H, m), 7. 55(1H, d, J=8. 0Hz), 7. 83–7. 85(1H, m), 8. 08(1H, s), 8. 22(1H, s), 8. 30(1H, s), 8. 40(1H, d, J=2. 2Hz), 8. 65(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 537[M+H]⁺

[0357] 実施例3-1

4-[1-[(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(エトキシイミノ)メチル]ピリジン-3-イル]メチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オンの合成

参考例6-10で得た(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]メタノン O-エチルオキシム(470mg)を用いて参考例4-1と同様な操作を行うことにより、対応するメシラートの粗生成物(596mg)を黄色油状物質として得た。参考例3-33で得た1-メチル-4-ピペリジン-4-イルピリジン-2(1H)-オン塩酸塩(411mg)のDMF溶液(6. 0mL)に炭酸カリウム(620mg)を0°Cで加えた。これに上記で得たメシラート(596mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:0~95:5)で精製し、表題化合物(903mg)を黄色油状物質として得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 0Hz), 1. 61–1. 82(4H, m), 2. 05–2. 14(2H, m), 2. 27–2. 37(1H, m), 2. 93–3. 00(2H, m), 3. 51(3H, s), 3. 56(2H, s), 4. 30(2H, q, J=7. 0Hz), 6. 06(1H, dd, J=6. 8, 2. 0Hz), 6. 41(1H, d, J=2. 0Hz), 7. 12–7. 34(4H, m), 7. 72–7. 81(2H, m), 8. 49(1H, d, J=1. 5Hz).

ESI-MS Found:m/z 467[M+H]⁺

[0358] 参考例5及び6で得た各種オキシムアルコール(IVc")及び参考例3で得た各種アミン前駆体またはアミン(V)(文献既知化合物を含む)を用いて、実施例3-1と同様な操作を行うことにより(アミン前駆体の場合は参考例3-11の操作も含む)、実施例

3-2～3-80の化合物を得た。

[0359] 実施例3-2

(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(5-[4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル)メタノン O-エチルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 0Hz), 1. 70-1. 80(2H, m), 2. 05-2. 15(2H, m), 2. 45-2. 55(2H, m), 2. 75-2. 80(2H, m), 3. 60(2H, s), 4. 30(2H, q, J=7. 0Hz), 6. 91(1H, dd, J=8. 3, 2. 9Hz), 7. 13-7. 24(2H, m), 7. 31(1H, ddd, J=10. 4, 7. 6, 4. 2Hz), 7. 74(1H, dd, J=8. 3, 2. 0Hz), 7. 80(1H, d, J=8. 3Hz), 7. 90-7. 95(1H, m), 8. 33(1H, d, J=2. 4Hz), 8. 52(1H, d, J=1. 5Hz).

ESI-MS Found:m/z 471[M+H]⁺

[0360] 実施例3-3

(E)-(3,4-ジフルオロフェニル){5-[4-(フェニルピペリジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}メタノン O-エチルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=6. 8Hz), 1. 70-1. 90(4H, m), 2. 08-2. 18(2H, m), 2. 45-2. 55(1H, m), 2. 95(2H, m), 3. 57(2H, s), 4. 30(2H, q, J=6. 8Hz), 7. 12-7. 25(5H, m), 7. 28-7. 35(3H, m), 7. 73-7. 80(1H, m), 7. 79(1H, d, J=8. 4Hz), 8. 50-8. 57(1H, m).

ESI-MS Found:m/z 436[M+H]⁺

[0361] 実施例3-4

(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(5-[4-(2-メトキシピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル)メタノン O-エチルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 68-1. 85(4H, m), 2. 07-2. 16(2H, m), 2. 41-2. 51(1H, m), 2. 95-3. 01(2H, m), 3. 57(2H, s), 3. 92(3H, s), 4. 30(2H, q, J=7. 0Hz), 6. 59(1H, s), 6. 74(1H, dd, J=5. 4, 1. 5Hz), 7. 13-7. 35(3H, m), 7. 74-7. 82(2H,

m), 8. 06(1H, d, J=5. 4Hz), 8. 51(1H, d, J=1. 5Hz).

ESI-MS Found:m/z 467[M+H]⁺

[0362] 実施例3-5

(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(5-[4-(2-エトキシピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メチル)ピリジン-2-イルメタノン O-エチルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 38(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 69-1. 85(4H, m), 2. 08-2. 16(2H, m), 2. 40-2. 50(1H, m), 2. 95-3. 01(2H, m), 3. 57(2H, s), 4. 27-4. 36(4H, m), 6. 57(1H, s), 6. 72(1H, dd, J=5. 4, 1. 5Hz), 7. 12-7. 35(3H, m), 7. 74-7. 82(2H, m), 8. 04(1H, d, J=5. 4Hz), 8. 51(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 481[M+H]⁺

[0363] 実施例3-6

1-(ジフルオロメチル)-4-[1-({6-[(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(エトキシミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-2(1H)-オン

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 60-1. 85(4H, m), 2. 05-2. 14(2H, m), 2. 29-2. 39(1H, m), 2. 95-3. 01(2H, m), 3. 56(2H, s), 4. 30(2H, q, J=7. 0Hz), 6. 20(1H, dd, J=7. 3, 2. 0Hz), 6. 36(1H, s), 7. 13-7. 81(7H, m), 8. 49(1H, d, J=2. 0Hz).

ESI-MS Found:m/z 503[M+H]⁺

[0364] 実施例3-7

5-[1-({6-[(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(エトキシミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-2(1H)-オン

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 0Hz), 1. 55-1. 69(2H, m), 1. 72-1. 80(2H, m), 2. 05-2. 15(2H, m), 2. 24-2. 34(1H, m), 2. 92-3. 01(2H, m), 3. 56(2H, s), 4. 30(2H, q, J=7. 0Hz), 6. 56(1H, d, J=9. 3Hz), 7. 15-7. 42(5H, m), 7. 71-7. 82(2H, m), 8. 49(1H, s).

ESI-MS Found: m/z 453[M+H]⁺

[0365] 実施例3-8

5-[1-({6-[{(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(エトキシイミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルピリミジン-2(1H)-オン2塩酸塩

¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1. 36(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 97–1. 99(2H, m), 2. 12–2. 23(4H, m), 2. 96–3. 12(1H, m), 3. 63–3. 72(2H, m), 3. 77(3H, s), 4. 37–4. 46(2H, m), 4. 51–4. 69(2H, m), 7. 25–7. 33(1H, m), 7. 38–7. 51(2H, m), 7. 95–8. 03(1H, m), 8. 53–8. 66(1H, m), 8. 80(1H, s), 8. 98–9. 12(2H, m).

ESI-MS Found: m/z 468[M+H]⁺

[0366] 実施例3-9

5-[1-({6-[{(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(エトキシイミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン2塩酸塩

¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1. 35(3H, t, J=7. 3Hz), 1. 91–2. 18(8H, m), 2. 79–2. 94(1H, m), 3. 69(3H, s), 4. 41(2H, q, J=7. 3Hz), 4. 58(2H, s), 6. 77(1H, d, J=9. 3Hz), 7. 22–7. 30(1H, m), 7. 36–7. 49(2H, m), 7. 60–7. 89(2H, m), 7. 97–8. 07(1H, m), 8. 47–8. 52(1H, m), 8. 97(1H, s).

ESI-MS Found: m/z 467[M+H]⁺

[0367] 実施例3-10

(E)-(3,4-ジフルオロフェニル){5-[{(4-ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル}メチル]ピリジン-2-イル}メタノン O-エチルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 0Hz), 1. 76–1. 89(4H, m), 2. 08–2. 25(2H, m), 2. 46–2. 57(1H, m), 2. 97–3. 07(2H, m), 3. 60(2H, brs), 4. 31(2H, q, J=7. 0Hz), 7. 13–7. 33(5H, m), 7. 80(2H, s), 8. 51(3H, d, J=4. 9Hz).

ESI-MS Found: m/z 437[M+H]⁺

[0368] 実施例3-11

5-[1-({6-[{(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(エトキシイミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]-1-エチルピリジン-2(1H)-オン2塩酸塩

¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1. 17(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 25(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 86-1. 88(4H, m), 2. 52-2. 62(1H, m), 2. 93-3. 03(2H, m), 3. 37-3. 42(2H, m), 3. 86(2H, q, J=7. 1Hz), 4. 24(2H, q, J=7. 1Hz), 4. 35-4. 39(2H, m), 6. 38(1H, d, J=9. 4Hz), 7. 17-7. 20(1H, m), 7. 32(1H, dd, J=9. 4, 2. 5Hz), 7. 41-7. 55(3H, m), 7. 99(1H, d, J=8. 4Hz), 8. 19(1H, dd, J=8. 4, 2. 2Hz), 8. 69(1H, d, J=2. 2Hz).

ESI-MS Found: m/z 481[M+H]⁺

[0369] 実施例3-12

(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(5-[{4-(6-エトキシピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル}メチル]ピリジン-2-イル)メタノン O-エチルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 0Hz), 1. 38(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 66-1. 85(4H, m), 2. 06-2. 19(2H, m), 2. 41-2. 52(1H, m), 2. 93-3. 03(2H, m), 3. 57(2H, s), 4. 28-4. 34(4H, m), 6. 67(1H, d, J=8. 6Hz), 7. 13-7. 34(3H, m), 7. 44(1H, dd, J=8. 6, 2. 4Hz), 7. 71-7. 83(2H, m), 7. 98(1H, d, J=2. 4Hz), 8. 51(1H, s).

ESI-MS Found: m/z 481[M+H]⁺

[0370] 実施例3-13

1-(ジフルオロメチル)-5-[1-({6-[{(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(エトキシイミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-2(1H)-オン2塩酸塩

¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1. 25(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 90-1. 99(4H, m), 2. 64-2. 74(1H, m), 2. 92-3. 04(2H, m), 3. 34-3. 42

(2H, m), 4. 24(3H, q, J=7. 1Hz), 4. 38(2H, d, J=4. 4Hz), 6. 55(1H, d, J=10. 2Hz), 7. 16–7. 21(1H, m), 7. 42–7. 55(4H, m), 7. 83(1H, t, J=60. 0Hz), 8. 00(1H, d, J=8. 3Hz), 8. 17(1H, dd, J=8. 3, 2. 4Hz), 8. 68(1H, d, J=2. 4Hz).

ESI-MS Found:m/z 503[M+H]⁺

[0371] 実施例3-14

(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル){5-[4-ピリジン-3-イルピペリジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}メタノン O-エチルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 80–1. 88(4H, m), 2. 10–2. 23(2H, m), 2. 50–2. 61(1H, m), 2. 97–3. 07(2H, m), 3. 60(2H, brs), 4. 31(2H, q, J=7. 1Hz), 7. 12–7. 35(4H, m), 7. 52–7. 55(1H, m), 7. 77–7. 83(2H, m), 8. 45–8. 52(3H, m).

ESI-MS Found:m/z 437[M+H]⁺

[0372] 実施例3-15

(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル){5-[4-ピリミジン-5-イルピペリジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}メタノン O-エチルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 74–1. 92(4H, m), 2. 09–2. 22(2H, m), 2. 50–2. 62(1H, m), 2. 96–3. 08(2H, m), 3. 59(2H, s), 4. 31(2H, q, J=7. 1Hz), 7. 13–7. 33(4H, m), 7. 70–7. 84(2H, m), 8. 51(1H, s), 8. 62(2H, s).

ESI-MS Found:m/z 438[M+H]⁺

[0373] 実施例3-16

5-[1-({6-[{E}-(3, 4-ジフルオロフェニル)(エトキシイミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]ニコチノニトリル

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 70–1. 92(4H, m), 2. 07–2. 24(2H, m), 2. 63(1H, s), 3. 01(2H, s), 3. 58(2H, s), 4. 31(2H, q, J=7. 1Hz), 7. 12–7. 34(3H, m), 7. 69–7. 85(3H, m), 8. 51(1H, s), 8. 69(1H, d, J=2. 4Hz), 8. 74(1H, d, J=2. 0Hz).

ESI-MS Found:m/z 462[M+H]⁺

[0374] 実施例3-17

(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(5-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル)メタノン O-エチルオキシム
¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 1.56-1.70
(2H, m), 1.82-1.90(2H, m), 2.05-2.15(2H, m), 2.42-2.53(1H,
m), 2.87-2.94(2H, m), 3.55(2H, s), 3.85(3H, s), 4.30(2H, q, J=7
.1Hz), 7.11-7.24(3H, m), 7.28-7.35(2H, m), 7.72-7.80(2H, m
), 8.50(1H, d, J=1.5Hz).

ESI-MS Found:m/z 440[M+H]⁺

[0375] 実施例3-18

(E)-(3,4-ジフルオロフェニル){5-[4-ピリダジン-4-イルピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル)メタノン O-エチルオキシム
¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 1.70-1.93
(4H, m), 2.09-2.24(2H, m), 2.50-2.64(1H, m), 2.95-3.09(2H,
m), 3.53-3.63(2H, m), 4.31(2H, q, J=7.1Hz), 7.11-7.34(4H, m), 7
.65-7.87(2H, m), 8.51(1H, s), 9.07-9.12(2H, m).

ESI-MS Found:m/z 438[M+H]⁺

[0376] 実施例3-19

(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(5-{[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル)メタノン O-エチルオキシム
¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 1.75-1.94
(4H, m), 2.10-2.19(2H, m), 2.66-2.76(1H, m), 2.95-3.02(2H, m
), 3.56(2H, s), 4.30(2H, q, J=7.1Hz), 7.11-7.39(5H, m), 7.73-7.8
0(2H, m), 8.38(1H, d, J=2.9Hz), 8.51(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 455[M+H]⁺

[0377] 実施例3-20

(E)-(3,4-ジフルオロフェニル){5-[4-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン

-6-イルピペリジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}メタノン O-エチルオキシム

¹HNMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 70–1. 92 (4H, m), 2. 11–2. 20(2H, m), 2. 49–2. 59(1H, m), 2. 99–3. 05(2H, m), 3. 59(2H, s), 4. 31(2H, q, J=7. 0Hz), 7. 13–7. 35(4H, m), 7. 70 –7. 82(3H, m), 7. 93(1H, s), 8. 52(1H, d, J=1. 5Hz), 8. 77(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 477[M+H]⁺

[0378] 実施例3-21

(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル){5-[4-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イルピペリジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}メタノン O-エチルオキシム

¹HNMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 71–1. 93 (4H, m), 2. 12–2. 20(2H, m), 2. 53–2. 63(1H, m), 2. 99–3. 05(2H, m), 3. 59(2H, s), 4. 31(2H, q, J=7. 2Hz), 6. 78(1H, dd, J=7. 1, 1. 7Hz), 7. 13–7. 34(3H, m), 7. 56(1H, s), 7. 74–7. 82(2H, m), 8. 06–8. 08(1H, m), 8. 52(1H, d, J=1. 5Hz), 8. 76(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 477[M+H]⁺

[0379] 実施例3-22

4-[1-({6-[(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(エトキシイミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

¹HNMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 68–1. 83 (4H, m), 2. 07–2. 16(2H, m), 2. 41–2. 50(1H, m), 2. 95–3. 01(2H, m), 3. 51(2H, s), 3. 57(2H, s), 4. 30(2H, q, J=7. 2Hz), 6. 79(1H, d, J =8. 3Hz), 7. 03–7. 24(4H, m), 7. 31(1H, ddd, J=11. 2, 7. 8, 2. 0Hz), 7. 73–7. 81(2H, m), 8. 51(1H, d, J=1. 5Hz), 8. 86(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 491[M+H]⁺

[0380] 実施例3-23

6-[1-({6-[(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(エトキシイミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ビペリジン-4-イル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 69–1. 84(4H, m), 2. 07–2. 16(2H, m), 2. 43–2. 53(1H, m), 2. 95–3. 01(2H, m), 3. 50(2H, s), 3. 58(2H, s), 4. 30(2H, q, J=7. 2Hz), 6. 76(1H, s), 6. 87(1H, dd, J=7. 8, 1. 5Hz), 7. 12–7. 24(3H, m), 7. 31(1H, ddd, J=10. 9, 7. 9, 1. 8Hz), 7. 74–7. 81(2H, m), 8. 51(1H, s), 8. 85(1H, s)

ESI-MS Found:m/z 491[M+H]⁺

[0381] 実施例3-24

(E)-(3,4-ジフルオロフェニル){5-[(4-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルビペリジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}メタノン O-エチルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 70–1. 90(4H, m), 2. 10–2. 18(2H, m), 2. 46–2. 55(1H, m), 2. 97–3. 03(2H, m), 3. 58(2H, s), 4. 31(2H, q, J=7. 0Hz), 7. 07–7. 34(4H, m), 7. 52–7. 59(3H, m), 7. 73–7. 82(2H, m), 7. 93(1H, s), 8. 52(1H, d, J=1. 5Hz).

ESI-MS Found:m/z 476[M+H]⁺

[0382] 実施例3-25

(E)-(3,4-ジフルオロフェニル){5-[(4-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルビペリジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}メタノン O-エチルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 73–1. 95(4H, m), 2. 13–2. 20(2H, m), 2. 57–2. 67(1H, m), 2. 99–3. 05(2H, m), 3. 59(2H, s), 4. 31(2H, q, J=7. 0Hz), 7. 14–7. 34(3H, m), 7. 45(1H, dd, J=9. 0, 1. 7Hz), 7. 69–7. 83(3H, m), 8. 31(1H, s), 8. 43(1H, s), 8. 52(1H, d, J=1. 5Hz).

ESI-MS Found: m/z 477[M+H]⁺

[0383] 実施例3-26

(E)-(3,4-ジフルオロフェニル){5-[4-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル
ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル}メタノン O-エチルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 1.72-1.91
 (4H, m), 2.10-2.18(2H, m), 2.50-2.59(1H, m), 2.97-3.03(2H,
 m), 3.58(2H, s), 4.31(2H, q, J=7.0Hz), 6.69(1H, dd, J=7.1, 1.7H
 z), 7.13-7.35(3H, m), 7.42(1H, s), 7.51(1H, s), 7.58(1H, d, J=1
 .0Hz), 7.74-7.82(2H, m), 8.05(1H, d, J=6.3Hz), 8.52(1H, d, J=
 1.5Hz).

ESI-MS Found: m/z 476[M+H]⁺

[0384] 実施例3-27

(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(5-[4-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン
-6-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル}メタノン O-エチルオ
キシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 1.68-1.88
 (4H, m), 2.08-2.17(2H, m), 2.41-2.52(4H, m), 2.96-3.02(2H,
 m), 3.57(2H, s), 4.31(2H, q, J=7.2Hz), 7.02(1H, dd, J=9.3, 1.5H
 z), 7.13-7.35(4H, m), 7.43(1H, d, J=9.3Hz), 7.73-7.83(3H, m)
 , 8.51(1H, d, J=1.5Hz).

ESI-MS Found: m/z 490[M+H]⁺

[0385] 実施例3-28

(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(5-[4-(2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピ
リジン-6-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル}メタノン O-エ
チルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 1.73-1.90
 (4H, m), 2.10-2.18(2H, m), 2.37(3H, s), 2.40(3H, s), 2.48-2.5
 8(1H, m), 2.97-3.03(2H, m), 3.58(2H, s), 4.31(2H, q, J=7.2Hz)

, 7. 02(1H, dd, J=9. 3, 2. 0Hz), 7. 13–7. 35(3H, m), 7. 44(1H, d, J=9. 3Hz), 7. 58(1H, s), 7. 82–7. 74(2H, m), 8. 52(1H, d, J=1. 5Hz).
ESI-MS Found:m/z 504[M+H]⁺

[0386] 実施例3-29

(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル){5-[4-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イレピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル}メタノン O-エチルオキシム
¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 34(3H, t, J=6. 9Hz), 1. 73–1. 97(4H, m), 2. 13–2. 23(2H, m), 2. 57–2. 68(1H, m), 2. 98–3. 07(2H, m), 3. 60(2H, s), 4. 31(2H, q, J=7. 0Hz), 7. 13–7. 35(3H, m), 7. 50(1H, s), 7. 73–7. 83(3H, m), 8. 24(1H, s), 8. 54–8. 46(2H, m).
ESI-MS Found:m/z 477[M+H]⁺

[0387] 実施例3-30

6-[1-({6-[{(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(エトキシイミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン
¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 0Hz), 1. 74–1. 87(4H, m), 2. 09–2. 18(2H, m), 2. 49–2. 58(1H, m), 2. 97–3. 03(2H, m), 3. 20(3H, s), 3. 48(2H, s), 3. 58(2H, s), 4. 31(2H, q, J=7. 0Hz), 6. 70(1H, s), 6. 90(1H, d, J=7. 6Hz), 7. 13–7. 35(4H, m), 7. 82–7. 74(2H, m), 8. 53(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 505[M+H]⁺

[0388] 実施例3-31

5-[1-({6-[{(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(エトキシイミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]-1, 3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 32(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 67–1. 86(4H, m), 2. 11–2. 20(2H, m), 2. 48–2. 58(1H, m), 2. 99–3. 06(2H, m), 3. 64(2H, s), 4. 29(2H, q, J=7. 2Hz), 6. 95–6. 90(2H, m), 7. 08

–7. 23(3H, m), 7. 31(1H, ddd, J=11. 2, 7. 8, 2. 0Hz), 7. 75–7. 80(2 H, m), 8. 53(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 493[M+H]⁺

[0389] 実施例3-32

5-[1-({6-[{(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(エトキシミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]-3-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 72–1. 87 (4H, m), 2. 09–2. 18(2H, m), 2. 51–2. 60(1H, m), 2. 96–3. 03(2H, m), 3. 39(3H, s), 3. 58(2H, s), 4. 31(2H, q, J=7. 2Hz), 6. 83(1H, d, J =1. 5Hz), 6. 96(1H, dd, J=8. 3, 2. 0Hz), 7. 09–7. 25(3H, m), 7. 31(1H, ddd, J=11. 1, 7. 7, 1. 8Hz), 7. 82–7. 74(2H, m), 8. 53(1H, d, J=1. 0Hz).

ESI-MS Found:m/z 507[M+H]⁺

[0390] 実施例3-33

(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(5-[{4-(1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル}メチル]ピリジン-2-イル)メタノン O-エチルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 0Hz), 1. 74–2. 03 (4H, m), 2. 15–2. 23(2H, m), 2. 76–2. 85(1H, m), 2. 95–3. 02(2H, m), 3. 59(2H, s), 3. 85(3H, s), 4. 31(2H, q, J=7. 0Hz), 6. 96(1H, s), 7. 34–7. 13(3H, m), 7. 51(1H, d, J=5. 5Hz), 7. 74–7. 81(2H, m), 8. 22(1H, d, J=5. 5Hz), 8. 54(1H, s), 8. 72(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 490[M+H]⁺

[0391] 実施例3-34

(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル){5-[{(4-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル}メチル]ピリジン-2-イル}メタノン O-エチルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 0Hz), 1. 79–2. 28

(6H, m), 2. 80–2. 90(1H, m), 2. 97–3. 05(2H, m), 3. 58–3. 61(2H, m), 4. 30(2H, q, J=7. 0Hz), 6. 81(1H, t, J=6. 8Hz), 7. 10–7. 42(5H, m), 7. 61(1H, d, J=9. 2Hz), 7. 74–7. 83(2H, m), 7. 94(1H, d, J=7. 0Hz), 8. 52(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 476[M+H]⁺

[0392] 実施例3-35

(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル){5-[4-イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イルペペリジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}メタノン O-エチルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 82–2. 28(6H, m), 2. 85–3. 06(3H, m), 3. 60(2H, s), 4. 31(2H, q, J=7. 2Hz), 7. 13–7. 35(3H, m), 7. 93–7. 56(5H, m), 8. 52(1H, d, J=2. 0Hz), 9. 07(1H, d, J=1. 5Hz).

ESI-MS Found:m/z 477[M+H]⁺

[0393] 実施例3-36

(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル){5-[4-イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イルペペリジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}メタノン O-エチルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 79–1. 93(2H, m), 2. 11–2. 29(4H, m), 2. 96–3. 03(2H, m), 3. 14–3. 24(1H, m), 3. 59(2H, s), 4. 30(2H, q, J=7. 2Hz), 6. 99(1H, dd, J=8. 8, 4. 4Hz), 7. 13–7. 35(3H, m), 7. 57(1H, s), 7. 75–7. 82(2H, m), 7. 93(1H, dd, J=9. 0, 1. 7Hz), 8. 31(1H, dd, J=4. 4, 2. 0Hz), 8. 53(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 477[M+H]⁺

[0394] 実施例3-37

(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(5-[(3-エンド)-3-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクター-8-イル]メチル]ピリジン-2-イル)メタノン O-エチルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 34(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 50–1. 59(4H, m), 2. 06–2. 12(2H, m), 2. 41–2. 50(2H, m), 3. 12–3. 22(1H,

m), 3. 26–3. 32(2H, m), 3. 52(2H, s), 4. 31(2H, q, J=7. 1Hz), 6. 80–6. 76(1H, m), 7. 14–7. 35(3H, m), 7. 62(1H, s), 7. 80–7. 81(2H, m), 8. 03(1H, d, J=7. 2Hz), 8. 61(1H, s), 8. 74(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 503[M+H]⁺

[0395] 実施例3-38

(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル){5-[[(3-エキソ)-3-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-8-イル]メチル}ピリジン-2-イル}メタノン O-エチルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 0Hz), 1. 68–1. 80(4H, m), 1. 85–1. 94(2H, m), 2. 07–2. 32(4H, m), 2. 90–3. 00(1H, m), 3. 29–3. 33(2H, m), 3. 61(2H, s), 4. 30(2H, q, J=7. 0Hz), 6. 80(1H, d, J=7. 0Hz), 7. 13–7. 35(3H, m), 7. 56(1H, s), 7. 86–7. 79(2H, m), 8. 07(1H, d, J=7. 2Hz), 8. 57(1H, s), 8. 76(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 503[M+H]⁺

[0396] 実施例3-39

(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル){5-[(2-メチル-4-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イルピペリジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}メタノン O-エチルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 13–1. 29(3H, m), 1. 31–1. 36(3H, m), 1. 47–4. 20(10H, m), 4. 27–4. 34(2H, m), 6. 75–6. 80(1H, m), 7. 13–7. 25(2H, m), 7. 28–7. 35(1H, m), 7. 52–7. 59(1H, m), 7. 73–7. 83(2H, m), 8. 05–8. 10(1H, m), 8. 52–8. 56(1H, m), 8. 75–8. 78(1H, m).

ESI-MS Found:m/z 491[M+H]⁺

[0397] 実施例3-40

(Z)-(3, 4-ジフルオロフェニル){4-[(4-ピラジン-2-イルピペリジン-1-イル)メチル]フェニル}メタノン O-(2-フルオロエチル)オキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 89–1. 96(4H, m), 2. 10–2. 20(2

H, m), 2. 72–2. 80(1H, m), 3. 00–3. 06(2H, m), 3. 57(2H, s), 4. 41(2H, dt, J=28. 5, 4. 3Hz), 4. 69(2H, dt, J=47. 5, 4. 3Hz), 7. 10–7. 15(1H, m), 7. 18–7. 31(2H, m), 7. 33–7. 42(4H, m), 8. 41(1H, s), 8. 50(2H, s).

ESI-MS Found: m/z 455[M+H]⁺

[0398] 実施例3-41

(Z)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(4-{[4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ビペリジン-1-イル]メチル}フェニル)メタノン O-(2-フルオロエチル)オキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 67–1. 85(4H, m), 2. 06–2. 17(2H, m), 2. 45–2. 53(1H, m), 2. 98–3. 07(2H, m), 3. 57(2H, s), 3. 99(3H, s), 4. 42(2H, dt, J=28. 5, 4. 1Hz), 4. 69(2H, dt, J=47. 5, 4. 1Hz), 7. 10–7. 15(1H, m), 7. 18–7. 30(2H, m), 7. 31–7. 43(4H, m), 8. 38(2H, s).

APCI-MS Found: m/z 485[M+H]⁺

[0399] 実施例3-42

(Z)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(4-{[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)ビペリジン-1-イル]メチル}フェニル)メタノン O-(2-フルオロエチル)オキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 74–1. 89(4H, m), 2. 11–2. 22(2H, m), 2. 76–2. 86(1H, m), 3. 00–3. 09(2H, m), 3. 60(2H, s), 4. 42(2H, dt, J=28. 5, 4. 1Hz), 4. 69(2H, dt, J=47. 8, 4. 1Hz), 7. 10–7. 17(2H, m), 7. 18–7. 31(2H, m), 7. 32–7. 44(4H, m), 7. 62–7. 69(1H, m), 8. 04–8. 07(1H, m).

ESI-MS Found: m/z 472[M+H]⁺

[0400] 実施例3-43

(Z)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(4-{[4-(6-フルオロピリジン-2-イル)ビペリジン-1-イル]メチル}フェニル)メタノン O-(2-フルオロエチル)オキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 79–1. 97(4H, m), 2. 07–2. 19(2H, m), 2. 61–2. 71(1H, m), 2. 98–3. 06(2H, m), 3. 57(2H, s), 4. 41(

2H, dt, J=28. 6, 4. 3Hz), 4. 69(2H, dt, J=47. 8, 4. 3Hz), 6. 75(1H, dd, J=8. 0, 2. 9Hz), 7. 05(1H, dd, J=7. 3, 2. 4Hz), 7. 10–7. 15(1H, m), 7. 17–7. 45(6H, m), 7. 70(1H, q, J=8. 0Hz).

ESI-MS Found:m/z 472[M+H]⁺

[0401] 実施例3-44

6-[1-(4-{(Z)-(3,4-ジフルオロフェニル)[(2-フルオロエトキシ)イミノ]メチル}ベンジル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-2(1H)-オン

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 71–1. 84(2H, m), 1. 87–1. 95(2H, m), 2. 10–2. 21(2H, m), 2. 46–2. 57(1H, m), 2. 97–3. 04(2H, m), 3. 49(1H, s), 3. 57(2H, s), 4. 41(2H, dt, J=28. 5, 4. 3Hz), 4. 69(2H, dt, J=47. 8, 4. 3Hz), 6. 08(1H, d, J=6. 8Hz), 6. 42(1H, d, J=9. 3Hz), 7. 10–7. 15(1H, m), 7. 19–7. 42(7H, m).

ESI-MS Found:m/z 470[M+H]⁺

[0402] 実施例3-45

5-[1-(4-{(Z)-(3,4-ジフルオロフェニル)[(2-フルオロエトキシ)イミノ]メチル}ベンジル)ピペリジン-4-イル]ピリミジン-2(1H)-オン

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 65–1. 86(4H, m), 2. 08–2. 18(2H, m), 2. 36–2. 46(1H, m), 3. 00–3. 08(2H, m), 3. 59(2H, s), 4. 42(2H, dt, J=28. 5, 4. 1Hz), 4. 69(2H, dt, J=47. 8, 4. 1Hz), 7. 10–7. 15(1H, m), 7. 18–7. 45(7H, m), 8. 14(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 471[M+H]⁺

[0403] 実施例3-46

4-[1-(4-{(Z)-(3,4-ジフルオロフェニル)[(2-フルオロエトキシ)イミノ]メチル}ベンジル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-2(1H)-オン

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 60–2. 13(4H, m), 2. 30–2. 41(1H, m), 2. 94–3. 07(2H, m), 3. 57(2H, s), 4. 42(2H, dt, J=28. 3, 4. 1Hz), 4. 69(2H, dt, J=47. 3, 4. 1Hz), 6. 18(1H, dd, J=6. 8, 1. 5Hz), 6. 40(1H, s), 7. 10–7. 15(1H, m), 7. 18–7. 44(9H, m).

ESI-MS Found: m/z 470[M+H]⁺

[0404] 実施例3-47

6-[1-(4-{(Z)-(3,4-ジフルオロフェニル)[(2-フルオロエトキシ)イミノ]メチル}ベンジル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルピペリジン-2(1H)-オン塩酸塩
¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1. 31-1. 37(2H, m), 1. 54-1. 65(2H, m), 1. 87-2. 06(4H, m), 2. 15-2. 27(3H, m), 3. 65(3H, s), 4. 41(3H, dt, J=28. 8, 4. 1Hz), 4. 65(2H, dt, J=47. 8, 4. 1Hz), 5. 31-5. 36(1H, m), 6. 29-6. 56(2H, m), 7. 11-7. 17(1H, m), 7. 27-7. 43(2H, m), 7. 47-7. 63(4H, m).

ESI-MS Found: m/z 484[M+H]⁺

[0405] 実施例3-48

(Z)-(3,4-ジフルオロフェニル)(4-{[4-(6-メトキシピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)メタノン O-(2-フルオロエチル)オキシム
¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 25-1. 37(2H, m), 1. 85-2. 23(4H, m), 2. 52-2. 66(1H, m), 2. 97-3. 09(2H, m), 3. 60(2H, s), 3. 91(3H, s), 4. 41(2H, dt, J=28. 6, 4. 1Hz), 4. 69(2H, dt, J=47. 6, 4. 1Hz), 6. 54(1H, d, J=8. 3Hz), 6. 71(1H, d, J=7. 3Hz), 7. 10-7. 15(1H, m), 7. 18-7. 31(2H, m), 7. 33-7. 52(5H, m).

APCI-MS Found: m/z 484[M+H]⁺

[0406] 実施例3-49

(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(5-{[4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル)メタノン O-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 24(6H, s), 1. 71-1. 87(4H, m), 2. 08-2. 21(2H, m), 2. 50-2. 61(2H, m), 2. 94-3. 05(2H, m), 3. 58(2H, s), 4. 14(2H, s), 6. 87(1H, dd, J=8. 2, 3. 2Hz), 7. 14-7. 34(3H, m), 7. 64(1H, td, J=8. 2, 2. 6Hz), 7. 74-7. 80(2H, m), 8. 06(1H, d, J=2. 6Hz), 8. 52(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 499[M+H]⁺

[0407] 実施例3-50

N-(3-{1-[6-{(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)【(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)イミノ]メチル}ピリジン-3-イル)メチル】ピペリジン-4-イル}フェニル)-N-メチルアセトアミド

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 25(6H, s), 1. 70-1. 90(7H, m), 2. 09-2. 18(2H, m), 2. 48-2. 58(1H, m), 2. 95-3. 02(2H, m), 3. 25(3H, s), 3. 58(2H, s), 4. 15(2H, s), 7. 00-7. 05(2H, m), 7. 15-7. 36(5H, m), 7. 76-7. 78(2H, m), 8. 53(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 551[M+H]⁺

[0408] 実施例3-51

(E)-(3,4-ジフルオロフェニル){5-[(4-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン-3-イルピペリジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}メタノン O-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 25(6H, s), 1. 81-1. 97(4H, m), 2. 13-2. 21(2H, m), 2. 58(1H, s), 2. 75-2. 84(1H, m), 2. 95-3. 01(2H, m), 3. 59(2H, s), 4. 15(2H, s), 6. 90(1H, dd, J=8. 8, 4. 4Hz), 7. 15-7. 35(3H, m), 7. 78-7. 77(2H, m), 7. 89-7. 94(2H, m), 8. 22(1H, dd, J=4. 4, 1. 5Hz), 8. 53(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 521[M+H]⁺

[0409] 実施例3-52

(Z)-(3,4-ジフルオロフェニル)(5-【4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル】メチル)ピリジン-2-イル)メタノン O-【(メチルスルホニル)メチル】オキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 72-1. 85(4H, m), 2. 13-2. 19(2H, m), 2. 55-2. 61(1H, m), 2. 95(3H, s), 2. 98-3. 01(2H, m), 3. 60(2H, s), 5. 15(2H, s), 6. 89(1H, dd, J=8. 5, 2. 8Hz), 7. 23-7. 36(3H, m), 7. 64(1H, td, J=8. 1, 2. 3Hz), 7. 80-7. 80(2H, m), 8. 07-8. 0

9(1H, m), 8. 57(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 519[M+H]⁺

[0410] 実施例3-53

(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(5-{[4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ビペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル)メタノン O-[(メチルスルホニル)メチル]オキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 69-1. 81(4H, m), 2. 08-2. 14(2H, m), 2. 50-2. 56(1H, m), 2. 90(3H, s), 2. 93-2. 96(2H, m), 3. 55(2H, s), 5. 10(2H, s), 6. 84(1H, dd, J=8. 4, 2. 9Hz), 7. 18-7. 31(3H, m), 7. 60(1H, td, J=8. 1, 2. 5Hz), 7. 74-7. 76(2H, m), 8. 02-8. 04(1H, m), 8. 52(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 519[M+H]⁺

[0411] 実施例3-54

(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(5-{[4-(6-メチルピリジン-3-イル)ビペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル)メタノン O-[(メチルスルホニル)メチル]オキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 59-1. 85(4H, m), 2. 10-2. 19(2H, m), 2. 47-2. 56(4H, m), 2. 93-3. 01(5H, m), 3. 59(2H, s), 5. 14(2H, s), 7. 09(1H, d, J=7. 8Hz), 7. 20-7. 35(3H, m), 7. 42(1H, dd, J=7. 8, 2. 0Hz), 7. 75-7. 82(2H, m), 8. 36(1H, d, J=2. 0Hz), 8. 56(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 515[M+H]⁺

[0412] 実施例3-55

(Z)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(5-{[4-(6-メチルピリジン-3-イル)ビペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル)メタノン O-[(メチルスルホニル)メチル]オキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 74-1. 89(4H, m), 2. 15-2. 24(2H, m), 2. 49-2. 59(4H, m), 2. 98(3H, s), 3. 00-3. 06(2H, m), 3. 63(2H, s), 5. 08(2H, s), 7. 08-7. 22(3H, m), 7. 33-7. 40(1H, m), 7. 44(1H, d

d, J=7. 8, 2. 4Hz), 7. 64(1H, d, J=7. 3Hz), 7. 89(1H, dd, J=8. 3, 2. 0Hz), 8. 38(1H, d, J=2. 0Hz), 8. 68(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 515[M+H]⁺

[0413] 実施例3-56

(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル){5-[4-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イルピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル}メタノン O-シクロプロピルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 0. 68-0. 83(4H, m), 1. 71-1. 93(4H, m), 2. 11-2. 20(2H, m), 2. 53-2. 63(1H, m), 2. 98-3. 04(2H, m), 3. 59(2H, s), 4. 15-4. 20(1H, m), 6. 78(1H, dd, J=7. 1, 1. 7Hz), 7. 07-7. 27(3H, m), 7. 56(1H, s), 7. 74-7. 84(2H, m), 8. 06-8. 09(1H, m), 8. 53(1H, d, J=1. 5Hz), 8. 77(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 489[M+H]⁺

[0414] 実施例3-57

([(1E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(5-{[4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル)メチレン]アミノ)オキシ)アセトニトリル

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 67-1. 83(4H, m), 2. 06-2. 18(2H, m), 2. 28-2. 38(1H, m), 2. 91-3. 01(2H, m), 3. 51(3H, s), 3. 58(2H, s), 4. 86(2H, s), 6. 07(1H, d, J=5. 7Hz), 6. 41(1H, s), 7. 10-7. 16(1H, m), 7. 19-7. 28(3H, m), 7. 84(2H, t, J=18. 0Hz), 8. 53(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 478[M+H]⁺

[0415] 実施例3-58

([(1E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(5-{[4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル)メチレン]アミノ)オキシ)アセトニトリル

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 69-1. 87(4H, m), 2. 09-2. 21(2

H, m), 2. 51–2. 61(1H, m), 2. 95–3. 04(2H, m), 3. 60(2H, s), 4. 86(2H, s), 6. 88(1H, dd, J=8. 4, 2. 9Hz), 7. 11–7. 16(1H, m), 7. 21–7. 30(2H, m), 7. 61–7. 67(1H, m), 7. 76–7. 83(1H, m), 7. 86–7. 91(1H, m), 8. 07(1H, s), 8. 54(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 466[M+H]⁺

[0416] 実施例3-59

([(1E)–(3, 4–ジフルオロフェニル)(5–{[4–(2–フルオロピリジン–4–イル)ピペリジン–1–イル]メチル}ピリジン–2–イル)メチレン]アミノ}オキシ)アセトニトリル

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 67–1. 93(4H, m), 2. 08–2. 21(2H, m), 2. 50–2. 66(1H, m), 2. 93–3. 06(2H, m), 3. 59(2H, brs), 4. 86(2H, s), 6. 78(1H, s), 7. 02–7. 06(1H, m), 7. 10–7. 16(1H, m), 7. 21–7. 30(2H, m), 7. 72–7. 95(2H, m), 8. 13(1H, d, J=4. 9Hz), 8. 54(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 466[M+H]⁺

[0417] 実施例3-60

([(1Z)–(3, 4–ジフルオロフェニル)(5–{[4–(6–フルオロピリジン–3–イル)ピペリジン–1–イル]メチル}ピリジン–2–イル)メチレン]アミノ}オキシ)アセトニトリル

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 74–1. 91(4H, m), 2. 14–2. 25(2H, m), 2. 55–2. 66(1H, m), 3. 00–3. 09(2H, m), 3. 63(2H, s), 4. 81(2H, s), 6. 89(1H, dd, J=8. 0, 2. 9Hz), 7. 11–7. 18(1H, m), 7. 21–7. 25(1H, m), 7. 36–7. 42(1H, m), 7. 49(1H, d, J=7. 8Hz), 7. 66(1H, t d, J=8. 0, 2. 4Hz), 7. 83–7. 90(1H, m), 8. 09(1H, d, J=2. 4Hz), 8. 68(1H, d, J=1. 5Hz).

ESI-MS Found:m/z 466[M+H]⁺

[0418] 実施例3-61

([(1E)–(3, 4–ジフルオロフェニル)(5–{[4–(5–フルオロピリジン–3–イル)

)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル)メチレン]アミノ}オキシ)アセトニトリル

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 71–1. 90 (4H, m), 2. 10–2. 24 (2 H, m), 2. 54–2. 67 (1H, m), 2. 96–3. 07 (2H, m), 3. 60 (2H, s), 4. 86 (2H, s), 7. 10–7. 17 (1H, m), 7. 20–7. 31 (3H, m), 7. 76–7. 93 (2H, m), 8. 32 (2H, s), 8. 54 (1H, s).

ESI-MS Found: m/z 466 [M+H]⁺

[0419] 実施例3-62

{[[(1E)-(3,4-ジフルオロフェニル){5-[4-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルビペリジン-1-イル)メチル]ビリジン-2-イル}メレン)アミノ]オキシ}アセトニトリル

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 66–1. 95 (4H, m), 2. 14–2. 23 (2 H, m), 2. 61–2. 70 (1H, m), 2. 99–3. 05 (2H, m), 3. 61 (2H, s), 4. 86 (2H, s), 6. 93 (1H, dd, J=7. 1, 1. 7 Hz), 7. 11–7. 16 (1H, m), 7. 20–7. 30 (2H, m), 7. 57 (1H, s), 7. 78–7. 91 (2H, m), 8. 30 (1H, s), 8. 56–8. 50 (2H, m).

ESI-MS Found: m/z 488 [M+H]⁺

[0420] 実施例3-63

(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(5-{[4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル)メタノン O-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]オキシム

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 21 (3H, d, J = 6. 3 Hz), 1. 68 – 1. 86 (4H, m), 2. 08 – 2. 18 (2H, m), 2. 45 (1H, brs), 2. 50 – 2. 61 (1H, m), 2. 94 – 3. 03 (2H, m), 3. 57 (2H, s), 4. 06 – 4. 26 (3H, m), 6. 87 (1H, dd, J = 8. 8, 2. 9 Hz), 7. 12 – 7. 34 (3H, m), 7. 63 (1H, td, J = 8. 0, 2. 4 Hz), 7. 75 (2H, s), 8. 06 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 8. 52 (1H, s).

ESI-MS Found: m/z 485 [M+H]⁺

[0421] 実施例3-64

(Z)–(3, 4–ジフルオロフェニル)(5–{[4–(6–フルオロピリジン–3–イル)ピペ
リジン–1–イル]メチル}ピリジン–2–イル)メタノン O–[(2S)–2–ヒドロキシブ
ロピル]オキシム

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1. 17(3H, d, $J=6. 3\text{Hz}$), 1. 72–1. 89 (4H, m), 2. 13–2. 25(2H, m), 2. 54–2. 65(1H, m), 2. 98–3. 08(2H, m), 3. 62(2H, s), 3. 91(1H, dd, $J=11. 7, 8. 8\text{Hz}$), 4. 08–4. 20(1H, m), 4. 25(1H, dd, $J=11. 7, 2. 9\text{Hz}$), 6. 88(1H, dd, $J=8. 2, 2. 9\text{Hz}$), 7. 09–7. 20(2H, m), 7. 32–7. 40(2H, m), 7. 65(1H, td, $J=8. 2, 2. 4\text{Hz}$), 7. 85(1H, d, $J=6. 8\text{Hz}$), 8. 08(1H, d, $J=2. 4\text{Hz}$), 8. 67(1H, d, $J=1. 5\text{Hz}$).

ESI–MS Found: m/z 485[M+H]⁺

[0422] 実施例3–65

(E)–(3, 4–ジフルオロフェニル)(5–{[4–(6–フルオロピリジン–3–イル)ピ
ペリジン–1–イル]メチル}ピリジン–2–イル)メタノン O–[(2R)–2–ヒドロキシ
プロピル]オキシム

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1. 21(3H, d, $J=6. 3\text{Hz}$), 1. 68–1. 86 (4H, m), 2. 07–2. 18(2H, m), 2. 46(1H, brs), 2. 50–2. 61(1H, m), 2. 94–3. 03(2H, m), 3. 57(2H, s), 4. 06–4. 26(3H, m), 6. 87(1H, dd, $J=8. 0, 2. 9\text{Hz}$), 7. 12–7. 34(3H, m), 7. 63(1H, td, $J=8. 0, 2. 4\text{Hz}$), 7. 75(2H, s), 8. 06(1H, d, $J=2. 4\text{Hz}$), 8. 52(1H, s).

ESI–MS Found: m/z 485[M+H]⁺

[0423] 実施例3–66

(Z)–(3, 4–ジフルオロフェニル)(5–{[4–(6–フルオロピリジン–3–イル)ピペ
リジン–1–イル]メチル}ピリジン–2–イル)メタノン O–[(2R)–2–ヒドロキシブ
ロピル]オキシム

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1. 17(3H, d, $J=6. 3\text{Hz}$), 1. 72–1. 90 (4H, m), 2. 13–2. 24(2H, m), 2. 53–2. 65(1H, m), 2. 99–3. 07(2H, m), 3. 62(2H, s), 3. 91(1H, dd, $J=11. 5, 8. 8\text{Hz}$), 4. 11–4. 20(1H, m), 4. 25(1H, dd, $J=11. 5, 2. 7\text{Hz}$), 6. 88(1H, dd, $J=8. 0, 2. 9\text{Hz}$), 7. 08–7. 2

0(2H, m), 7. 32—7. 40(2H, m), 7. 65(1H, td, J=8. 0, 2. 4Hz), 7. 82—7. 87(1H, m), 8. 08(1H, d, J=2. 4Hz), 8. 67(1H, d, J=1. 5Hz).

ESI-MS Found:m/z 485[M+H]⁺

[0424] 実施例3-67

5-[1-(1-{6-[E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(エトキシイミノ)メチル]ピリジン-3-イル}エチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

表題化合物 AD 早く溶出

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 40(3H, d, J=6. 8Hz), 1. 48—1. 82(4H, m), 1. 94—2. 12(2H, m), 2. 15—2. 25(1H, m), 2. 84—2. 92(1H, m), 3. 07—3. 15(1H, m), 3. 51—3. 59(4H, m), 4. 30(2H, q, J=7. 2Hz), 6. 54(1H, d, J=9. 3Hz), 7. 05(1H, d, J=2. 4Hz), 7. 14—7. 35(4H, m), 7. 82—7. 70(2H, m), 8. 52(1H, d, J=2. 0Hz).

ESI-MS Found:m/z 481[M+H]⁺

表題化合物 AD 遅く溶出

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 33(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 40(3H, d, J=6. 8Hz), 1. 48—1. 82(4H, m), 1. 94—2. 11(2H, m), 2. 15—2. 25(1H, m), 2. 84—2. 91(1H, m), 3. 07—3. 15(1H, m), 3. 52—3. 59(4H, m), 4. 31(2H, q, J=7. 0Hz), 6. 54(1H, d, J=9. 3Hz), 7. 05(1H, d, J=2. 4Hz), 7. 14—7. 34(4H, m), 7. 82—7. 70(2H, m), 8. 52(1H, d, J=2. 0Hz).

ESI-MS Found:m/z 481[M+H]⁺

[0425] 実施例3-68

4-[1-(5-[E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(エトキシイミノ)メチル]ピリジン-2-イル]メチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 32(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 67—1. 82(4H, m), 2. 13—2. 21(2H, m), 2. 30—2. 40(1H, m), 2. 98—3. 04(2H, m), 3. 51(3H, s), 3. 70(2H, s), 4. 27(2H, q, J=7. 2Hz), 6. 08(1H, dd,

$J=7.3, 2.0\text{Hz}$, 6.42(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.08–7.13(1H, m), 7.20–7.33(3H, m), 7.43(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.76(1H, dd, $J=8.0, 2.2\text{Hz}$), 8.60(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

ESI-MS Found: m/z 467[M+H]⁺

[0426] 実施例3-69

(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(6-{[4-(1-オキシドピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-3-イル)メタノン O-エチルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.32(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.80–1.88(4H, m), 2.16–2.28(2H, m), 2.47–2.57(1H, m), 3.00–3.10(2H, m), 3.73(2H, s), 4.27(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.08–7.12(1H, m), 7.16–7.32(4H, m), 7.40–7.47(1H, m), 7.77(1H, dd, $J=8.0, 2.2\text{Hz}$), 8.07–8.10(1H, m), 8.13(1H, s), 8.61(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

ESI-MS Found: m/z 453[M+H]⁺

[0427] 実施例3-70

(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)(6-{[4-(1-オキシドピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-3-イル)メタノン O-エチルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.32(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.73–1.91(4H, m), 2.15–2.28(2H, m), 2.49–2.62(1H, m), 2.98–3.10(2H, m), 3.72(2H, brs), 4.28(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.07–7.17(3H, m), 7.20–7.32(2H, m), 7.37–7.47(1H, m), 7.73–7.81(1H, m), 8.12–8.16(2H, m), 8.62(1H, s).

ESI-MS Found: m/z 453[M+H]⁺

[0428] 実施例3-71

5-{1-[5-{(E)-(3,4-ジフルオロフェニル)[(2,2,2-トリフルオロエトキシ)イミノ]メチル}ピリジン-2-イル]メチル}ピペリジン-4-イル}-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.72–1.79(4H, m), 2.12–2.35(3H, m), 2.95–3.06(2H, m), 3.52(3H, s), 3.69–3.76(2H, m), 4.56(

2H, q, J=8. 5Hz), 6. 56(1H, d, J=9. 3Hz), 7. 04–7. 11(2H, m), 7. 20–7. 31(3H, m), 7. 43–7. 50(1H, m), 7. 76(1H, dd, J=7. 8, 2. 0Hz), 8. 60(1H, d, J=2. 0Hz).

ESI-MS Found:m/z 521[M+H]⁺

[0429] 実施例3-72

(Z)-(3, 4-ジフルオロフェニル){4-[4-(4-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-3-イルペリジン-1-イル)メチル]フェニル}メタノン O-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 23(6H, s), 1. 82–2. 23(6H, m), 2. 79–3. 06(4H, m), 3. 58(2H, s), 4. 08(2H, s), 6. 88(1H, dd, J=6. 8, 3. 9Hz), 7. 10–7. 15(1H, m), 7. 21–7. 41(6H, m), 7. 60(1H, s), 8. 29(1H, dd, J=7. 1, 2. 2Hz), 8. 52(1H, dd, J=4. 1, 2. 2Hz).

ESI-MS Found:m/z 520[M+H]⁺

[0430] 実施例3-73

([(1E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(4-{[4-(1-オキシドピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)メチレン]アミノ)オキシ)アセトニトリル

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 71–1. 91(4H, m), 2. 09–2. 20(2H, m), 2. 50–2. 63(1H, m), 3. 01–3. 13(2H, m), 3. 55–3. 65(2H, m), 4. 80(2H, s), 7. 13–7. 18(3H, m), 7. 21–7. 31(3H, m), 7. 35–7. 51(3H, m), 8. 15(2H, d, J=7. 3Hz).

ESI-MS Found:m/z 463[M+H]⁺

[0431] 実施例3-74

([(1Z)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(4-{[4-(1-オキシドピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)メチレン]アミノ)オキシ)アセトニトリル

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 68–1. 89(2H, m), 2. 04–2. 19(2H, m), 2. 47–2. 60(1H, m), 2. 95–3. 10(2H, m), 3. 53–3. 65(2H, m), 4. 81(2H, s), 7. 07–7. 10(1H, m), 7. 14(2H, d, J=6. 8Hz), 7. 18–7. 29(5H, m), 7. 32–7. 49(3H, m), 8. 14(2H, d, J=7. 3Hz).

ESI-MS Found:m/z 463[M+H]⁺

[0432] 実施例3-75

5-(1-{4-[*E*]-[5-クロロピリジン-2-イル](エトキシイミノ)メチル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 34(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 61-1. 81(4H, m), 2. 03-2. 15(2H, m), 2. 23-2. 33(1H, m), 3. 04-3. 11(2H, m), 3. 53(3H, s), 3. 59(2H, s), 4. 30(2H, q, J=7. 1Hz), 6. 56(1H, d, J=9. 3Hz), 7. 07(1H, d, J=2. 4Hz), 7. 29(1H, dd, J=9. 3, 2. 4Hz), 7. 35-7. 42(4H, m), 7. 66-7. 77(2H, m), 8. 53(1H, dd, J=2. 4, 1. 0Hz).

ESI-MS Found:m/z 465[M+H]⁺

[0433] 実施例3-76

5-(1-{4-[*Z*]-[5-クロロピリジン-2-イル](エトキシイミノ)メチル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 29(3H, t, J=7. 0Hz), 1. 57-1. 77(4H, m), 2. 00-2. 09(2H, m), 2. 19-2. 30(1H, m), 2. 96-3. 03(2H, m), 3. 52(3H, s), 3. 55(2H, s), 4. 25(2H, q, J=7. 0Hz), 6. 56(1H, d, J=9. 3Hz), 7. 05(1H, d, J=2. 4Hz), 7. 25-7. 32(3H, m), 7. 41(2H, d, J=7. 8Hz), 7. 55(1H, d, J=8. 3Hz), 7. 78(1H, dd, J=8. 3, 2. 4Hz), 8. 67(1H, d, J=2. 4Hz).

ESI-MS Found:m/z 465[M+H]⁺

[0434] 実施例3-77

(*E*)-(5-クロロピリジン-2-イル){4-[4-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イルピペリジン-1-イル)メチル]フェニル}メタノン O-エチルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 34(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 75-1. 93(4H, m), 2. 11-2. 19(2H, m), 2. 54-2. 64(1H, m), 3. 06-3. 13(2H, m), 3. 59(2H, s), 4. 31(2H, q, J=7. 0Hz), 6. 79(1H, dd, J=7. 3, 1. 5H), 7. 44-7. 37(4H, m), 7. 57(1H, s), 7. 68(1H, dd, J=8. 8, 2. 4Hz), 7. 75(1H, d, J=7. 8Hz), 8. 06(1H, d, J=7. 8Hz), 8. 53(1H, d, J=2. 0H

z), 8. 75(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 475[M+H]⁺

[0435] 実施例3-78

(Z)-(5-クロロピリジン-2-イル){4-[4-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イルピペリジン-1-イル]メチル}フェニルメタノン O-エチルオキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 29(3H, t, J=6. 8Hz), 1. 71-1. 90(4H, m), 2. 06-2. 15(2H, m), 2. 51-2. 60(1H, m), 2. 99-3. 06(2H, m), 3. 56(2H, s), 4. 25(2H, q, J=7. 2Hz), 6. 78(1H, dd, J=7. 3, 1. 5Hz), 7. 31-7. 33(2H, m), 7. 41-7. 43(2H, m), 7. 54-7. 55(2H, m), 7. 78(1H, dd, J=8. 3, 2. 4Hz), 8. 07-8. 04(1H, m), 8. 67(1H, d, J=2. 4Hz), 8. 75(1H, s).

ESI-MS Found:m/z 475[M+H]⁺

[0436] 実施例3-79

(E)-(6-クロロピリジン-3-イル)(4-{[4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)メタノン O-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 23(6H, s), 1. 71-1. 87(4H, m), 2. 09-2. 18(2H, m), 2. 52-2. 62(1H, m), 3. 01-3. 07(2H, m), 3. 60(2H, s), 4. 10(2H, s), 6. 87(1H, dd, J=8. 8, 2. 9Hz), 7. 30-7. 35(4H, m), 7. 43-7. 47(2H, m), 7. 62-7. 68(1H, m), 7. 81(1H, dd, J=8. 3, 2. 4Hz), 8. 08(1H, d, J=2. 4Hz), 8. 39(1H, d, J=2. 4Hz).

ESI-MS Found:m/z 497[M+H]⁺

[0437] 実施例3-80

(Z)-(6-クロロピリジン-3-イル)(4-{[4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)メタノン O-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシム

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm): 1. 23(6H, s), 1. 69-1. 85(4H, m), 2. 06-2. 14(2H, m), 2. 50-2. 60(1H, m), 2. 96-3. 03(2H, m), 3. 56(2H,

s), 4. 10(2H, s), 6. 87(1H, dd, J=8. 8, 2. 9Hz), 7. 32–7. 45(6H, m), 7. 64(1H, td, J=8. 3, 2. 9Hz), 7. 71(1H, dd, J=8. 3, 2. 4Hz), 8. 06(1H, d, J=2. 4Hz), 8. 44(1H, d, J=2. 4Hz).

ESI-MS Found:m/z 497[M+H]⁺

[0438] 実施例4-1

(E)–(3, 4–ジフルオロフェニル)(5–{[4–(6–フルオロピリジン–3–イル)ピペリジン–1–イル]メチル}ピリミジン–2–イル)メタノン–O–シクロプロピルオキシムの合成

参考例3で得た2–フルオロー–5–ピペリジン–4–イルピリジン(126mg)の酢酸エチル溶液(2. 00ml)に炭酸カリウム(100mg)を加え室温で攪拌後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣と参考例7–6で得た化合物(106mg)のメタノール溶液(2. 00mL)にシアノトリヒドロホウ酸、塩化亜鉛(II)を0°Cで加えた後、室温で終夜時間攪拌した。0°Cに冷却した後、反応液に2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、n–ヘキサン:酢酸エチル=100:0~50:50)で精製し、表題化合物(62. 6mg)を白色アモルファスとして得た。

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm):0. 70–0. 84(4H, m), 1. 67–1. 89(4H, m), 2. 12–2. 21(2H, m), 2. 49–2. 62(1H, m), 2. 93–3. 00(2H, m), 3. 58(2H, s), 4. 27–4. 33(1H, m), 6. 88(1H, dd, J=8. 3, 2. 9Hz), 7. 08–7. 13(1H, m), 7. 17–7. 28(2H, m), 7. 63(1H, td, J=8. 3, 2. 6Hz), 8. 07(1H, s), 8. 77(2H, s).

ESI-MS Found:m/z 468[M+H]⁺

産業上の利用可能性

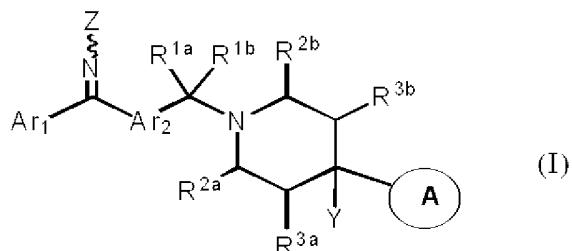
[0439] 本発明の化合物は、MCH–1R拮抗作用を有し、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、肝炎、肝硬変等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、

統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覺異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤として、特に肥満症、糖尿病、脂肪肝、過食症、うつ病又は不安の予防剤又は治療剤として有用である。

請求の範囲

[1] 式(I)

[化1]



[式中、

R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、水素原子又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、

R^{2a} 及び R^{2b} は、独立して、水素原子若しくは置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表すか、又は、 R^{2a} 及び R^{2b} が一緒になって、 $-C(R^4)_2-C(R^5)_2$ を形成し、

R^{3a} 及び R^{3b} は、独立して、水素原子若しくは置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表すか、又は、 R^{3a} 及び R^{3b} が一緒になって、 $-C(R^6)_2-C(R^7)_2$ を形成し、

R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 は、各々独立して、水素原子又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、

Yは、水素原子又はヒドロキシ基を表し、

Zは、 $-OR^8$ 、 $-N(R^{9a})(R^{9b})$ 、 $-N(R^{10})-COO(R^{11})$ 、 $-N(R^{12})-CO(R^{13})$ 、 $-C(R^{14a})(R^{14b})(R^{14c})$ 、 $-O-SO_2R^{15}$ 又は $-SO_2R^{16}$ を表し、

R^8 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基又は置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を表し、該 C_{1-6} アルキル基又は C_{3-8} シクロアルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 $(C_{1-6}\text{アルキル})\text{アミノ}$ 、ジ($C_{1-6}\text{アルキル})\text{アミノ}$ 、カルバモイル、 $(C_{1-6}\text{アルキル})\text{カルバモイル}$ 、ジ($C_{1-6}\text{アルキル})\text{カルバモイル}$ 及びシアノ基よりなる群から選択される置換基で置換されていてもよく、

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 及び R^{14c} は、各々独立して、水素原子又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、

R^{15} 及び R^{16} は、各々 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいフェニル基を表し、

Ar_1 は、グループ α よりなる群から選択される置換基で置換されていてもよい芳香族炭素環基又はグループ α よりなる群から選択される置換基で置換されていてもよい芳香族含窒素複素環基を表し、

Ar_2 は、芳香族炭素環又は芳香族複素環から2個の水素原子を除いて形成される基を表し、ここで芳香族炭素環又は芳香族複素環は、グループ α よりなる群から選択される置換基で置換されていてもよく、式(I)中の、

式

[化2]

(A)

(以下、A環基という)は、

- 1) 芳香族炭素環基若しくは部分不飽和炭素環基、又は
- 2) 芳香族複素環基若しくは部分不飽和複素環基、を表し、そして該基は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキルアミノ、シアノ及びオキソ基からなる群から選択される置換基で置換されていてもよい]で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩。

グループ α よりなる置換基群

ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ハロ C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニルア

ミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイルオキシ、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル、スルファモイルアミノ、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイルアミノ、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル(C_{1-6} アルキル)アミノ及びジ C_{1-6} アルキルスルファモイル(C_{1-6} アルキル)アミノ基

[2] R^{1a} 及び R^{1b} が、いずれも水素原子である、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。

[3] R^{2a} 及び R^{2b} が、いずれも水素原子である、請求項1又は請求項2に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[4] R^{2a} 及び R^{2b} が一緒になって、 $-CH_2-CH_2-$ を形成する、請求項1又は請求項2に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[5] R^{3a} 及び R^{3b} が、いずれも水素原子である、請求項1～4のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[6] Y が、水素原子である、請求項1～5のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[7] Ar_2 が、ベンゼン又はピリジンから2個の水素原子を除いて形成される基である、請求項1～6のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[8] Ar_2 が、1,4-フェニレンジイル、3-メタンスルホニルフェニレン-1,4-ジイル、ピリジン-2,5-ジイル又はピリミジン-2,5-ジイルである請求項1～6のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[9] Ar_1 が、1乃至2個のフッ素原子若しくは塩素原子で置換されている6員環芳香族炭素環基又は1乃至2個のフッ素原子若しくは塩素原子で置換されている6員環芳香族含窒素複素環基である、請求項1～8のいずれかの請求項に記載の化合物又は

薬学的に許容されるその塩。

- [10] Ar_1 が、1乃至2個のフッ素原子若しくは塩素原子で置換されているフェニル基又は1乃至2個のフッ素原子若しくは塩素原子で置換されているピリジル基である、請求項1～9のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。
- [11] Zが、 $-\text{OR}^8$ である、請求項1～10のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。
- [12] Zが、ヒドロキシ、メキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、シクロプロピルオキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-ヒドロキシプロピルオキシ、ジメチルアミノエトキシ、ジメチルカルバモイルメトキシ、ジフルオロメトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルオキシ、シアノメチルオキシ又はメチルスルホニルオキシ基である、請求項1～10のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。
- [13] A環基における環が、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン、イミダゾ[1, 2-a]ピラジン、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン、1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン、2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール、[1, 2, 4]トリアゾロー[4, 3-a]ピリジン、[1, 2, 4]トリアゾロー[1, 5-a]ピリジン、ピラゾロ[1, 5-b]ピリダジン、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン、1, 2-デヒドロピリジン、1, 2-デヒドロピリミジン、1, 2-ジヒドロピラジン、インドール、インドリン、1H-ピラゾール又はイソチアゾール環である、請求項1～12のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。
- [14] A環に置換してもよい置換基が、無置換であるか、又はハロゲン、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、オキソ若しくは C_{1-6} アルキル基である、請求項13に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。
- [15] A環基が、6-フルオロピリジン-3-イル、5-メチルカルボキサミノピリジン-3-イル、1-オキシドピリジン-3-イル、1-オキシドピリジン-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-メチル-1, 2-デヒドロピリジン-2-オン-4-イル、1-メチル-1, 6-デヒドロピリジン-6-オン-4-イル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル、

イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-3-イル、1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-3-イル、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イル、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イル又はピラゾロ[1, 5-b]ピリダジン-3-イル基である、請求項1～12のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[16] 式(I)で表される化合物が、

N-{5-[1-({6-[(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(メキシミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-3-イル}アセトアミド
 N-{5-[1-({6-[(E)-[(2, 2-ジフルオロエトキシ)イミノ](3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-3-イル}アセトアミド
 (E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(5-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル)メタノン O-エチルオキシム
 (E)-(3, 4-ジフルオロフェニル){5-[(4-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イルピペリジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}メタノン O-エチルオキシム
 5-[1-({6-[(E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(エキシミノ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]-1, 3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン
 (E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(5-{[4-(1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル)メタノン O-エチルオキシム
 (E)-(3, 4-ジフルオロフェニル){5-[(4-イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イルピペリジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}メタノン O-エチルオキシム
 (E)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(5-{[4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル)メタノン O-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシム
 (E)-(3, 4-ジフルオロフェニル){5-[(4-ピラゾロ[1, 5-b]ピリダジン-3-イルピペリジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}メタノン O-(2-ヒドロキシ-2

—メチルプロピル)オキシム

(E) —(3, 4-ジフルオロフェニル)(5-[4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル)ピリジン-2-イル)メタノン O-[(メチルスルホニル)メチル]オキシム

(E) —(3, 4-ジフルオロフェニル){5-[(4-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イルピペリジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}メタノン O-シクロプロピルオキシム

{[(1E) —(3, 4-ジフルオロフェニル){5-[(4-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルピペリジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}メチレン)アミノ]オキシ}アセトニトリル

5-[1-(1-{6-[(E) —(3, 4-ジフルオロフェニル)(エトキシイミノ)メチル]ピリジン-3-イル}エチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
4-[1-({5-[(E) —(3, 4-ジフルオロフェニル)(エトキシイミノ)メチル]ピリジン-2-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

(E) —(3, 4-ジフルオロフェニル)(6-{[4-(1-オキシドピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-3-イル)メタノン O-エチルオキシム

(Z) —(3, 4-ジフルオロフェニル){4-[(4-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-3-イルピペリジン-1-イル)メチル]フェニル}メタノン O-(2-ヒドロキシー-2-メチルプロピル)オキシム

{[(1Z) —(3, 4-ジフルオロフェニル)(4-{[4-(1-オキシドピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)メチレン]アミノ}オキシ)アセトニトリル

5-(1-{4-[(Z) —(5-クロロピリジン-2-イル)(エトキシイミノ)メチル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

(Z) —(5-クロロピリジン-2-イル){4-[(4-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イルピペリジン-1-イル)メチル]フェニル}メタノン O-エチルオキシム

(E) —(3, 4-ジフルオロフェニル)(5-{[4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)メタノン-O-シクロプロピルオキシム、又は

({(1E)－(3,4-ジフルオロフェニル)(5-{[4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-イル)メチレン]アミノ}オキシ)アセトニトリルである、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。

[17] 請求項1～16のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を有効成分とするメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

[18] 医学的に許容される添加剤および請求項1～16のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を包含する医薬組成物。

[19] 請求項1～16のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有する、肥満症、糖尿病、脂肪肝、過食症、うつ病又は不安の予防剤又は治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/067406

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D211/26, A61K31/451, A61K31/4545, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/5025,
A61K31/506, A61K31/519, A61P1/16, A61P3/04, A61P3/10, A61P25/18,
A61P25/24, A61P43/00, C07D211/52, C07D401/04, C07D401/06, C07D401/14,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2007/075629 A2 (SCHERING CORP.), 05 July, 2007 (05.07.07), Particularly, Claims 1, 17 to 18, 20 & US 2007/0167435 A1	1-15, 17-19 16
A	JP 2006-515618 A (H. Lundbeck A/S), 01 June, 2006 (01.06.06), Full text & US 2004/0186103 A1 & US 2007/0043080 A1 & EP 1590326 A2 & WO 2004/064764 A2	1-19
A	JP 2004-536104 A (Synaptic Pharmaceutical Corp.), 02 December, 2004 (02.12.04), Full text & US 2004/0186103 A1 & EP 1411942 A1 & WO 2003/004027 A1	1-19

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 05 December, 2008 (05.12.08)	Date of mailing of the international search report 16 December, 2008 (16.12.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP2008/067406

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/69798 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 August, 2004 (19.08.04), Full text & US 2006/0106046 A1 & EP 1595867 A1	1-19
A	WO 2006/041636 A2 (H. LUNDBECK A/S), 20 April, 2006 (20.04.06), Full text & US 2006/0079522 A1 & EP 1804796 A2 & JP 2008-515888 A	1-19
A	WO 2006/041635 A2 (H. LUNDBECK A/S), 20 April, 2006 (20.04.06), Full text & US 2006/0079683 A1 & EP 1799223 A2 & JP 2008-515887 A	1-19
P, A	WO 2008/047544 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 April, 2008 (24.04.08), Full text (Family: none)	1-19
P, A	WO 2008/038692 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 April, 2008 (03.04.08), Full text (Family: none)	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/067406

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

C07D211/26(2006.01)i, A61K31/451(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i,
A61K31/497(2006.01)i, A61K31/501(2006.01)i, A61K31/5025(2006.01)i,
A61K31/506(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i,
A61P25/24(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D211/52(2006.01)i,
C07D401/04(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i,
C07D413/14(2006.01)i, C07D451/04(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i,
C07D487/04(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D413/14, C07D451/04, C07D471/04, C07D487/04

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07D211/26, A61K31/451, A61K31/4545, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/5025, A61K31/506, A61K31/519, A61P1/16, A61P3/04, A61P3/10, A61P25/18, A61P25/24, A61P43/00, C07D211/52, C07D401/04, C07D401/06, C07D401/14, C07D413/14, C07D451/04, C07D471/04, C07D487/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2008年
日本国実用新案登録公報	1996-2008年
日本国登録実用新案公報	1994-2008年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

Cplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2007/075629 A2 (SCHERING CORPORATION) 2007.07.05, 特に Claim1, 17-18, 20 & US 2007/0167435 A1	1-15, 1 7-19 16
A	JP 2006-515618 A (ハー・ルンドベック・アクティーゼルスカブ) 2006.06.01, 全文 & US 2004/0186103 A1 & US 2007/0043080 A1 & EP 1590326 A2 & WO 2004/064764 A2	1-19

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 05.12.2008	国際調査報告の発送日 16.12.2008
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/JP） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 井上 明子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492 4P 3230

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2004-536104 A (シナプティック・ファーマスティカル・コードレイション) 2004.12.02, 全文 & US 2004/0186103 A1 & EP 1411942 A1 & WO 2003/004027 A1	1-19
A	WO 2004/69798 A1 (萬有製薬株式会社) 2004.08.19, 全文 & US 2006/0106046 A1 & EP 1595867 A1	1-19
A	WO 2006/041636 A2 (H. LUNDBECK A/S) 2006.04.20, 全文 & US 2006/0079522 A1 & EP 1804796 A2 & JP 2008-515888 A	1-19
A	WO 2006/041635 A2 (H. LUNDBECK A/S) 2006.04.20, 全文 & US 2006/0079683 A1 & EP 1799223 A2 & JP 2008-515887 A	1-19
P A	WO 2008/047544 A1 (萬有製薬株式会社) 2008.04.24, 全文 (ファミリーなし)	1-19
P A	WO 2008/038692 A1 (萬有製薬株式会社) 2008.04.03, 全文 (ファミリーなし)	1-19

発明の属する分野の分類

C07D211/26(2006.01)i, A61K31/451(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i,
A61K31/497(2006.01)i, A61K31/501(2006.01)i, A61K31/5025(2006.01)i,
A61K31/506(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,
A61P3/10(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D211/52(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i,
C07D401/14(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, C07D451/04(2006.01)i,
C07D471/04(2006.01)i, C07D487/04(2006.01)i