

(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
2007年12月27日 (27.12.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/148711 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 235/64 (2006.01) A61K 31/551 (2006.01)
 A61K 31/167 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
 A61K 31/40 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)
 A61K 31/402 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
 A61K 31/445 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
 A61K 31/451 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
 A61K 31/454 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
 A61K 31/495 (2006.01) A61P 13/00 (2006.01)
 A61K 31/4965 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
 A61K 31/5375 (2006.01) A61P 17/04 (2006.01)

[続葉有]

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2007/062377

(22) 国際出願日:

2007年6月20日 (20.06.2007)

(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2006-171221 2006年6月21日 (21.06.2006) JP

(71) 出願人: 株式会社医薬分子設計研究所 (INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN. INC.) [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷 5 丁目 2 4 番 5 号 角川本郷ビル 4 F Tokyo (JP).

(72) 発明者: 徳山竜光 (TOKUYAMA, Ryukou); 〒1130033 東京都文京区本郷 5 丁目 2 4 番 5 号 角川本郷ビル 4 F 株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP). 若松俊史 (WAKAMATSU, Toshifumi); 〒1130033 東京

都文京区本郷 5 丁目 2 4 番 5 号 角川本郷ビル 4 F 株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP). 市毛達郎 (ICHIGE, Tatsurou); 〒1130033 東京都文京区本郷 5 丁目 2 4 番 5 号 角川本郷ビル 4 F 株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP). 武藤進 (MUTO, Susumu); 〒1130033 東京都文京区本郷 5 丁目 2 4 番 5 号 角川本郷ビル 4 F 株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP). 板井昭子 (ITAI, Akiko); 〒1130033 東京都文京区本郷 5 丁目 2 4 番 5 号 角川本郷ビル 4 F 株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目 8 番 7 号 京橋日殖ビル 8 階 Tokyo (JP).

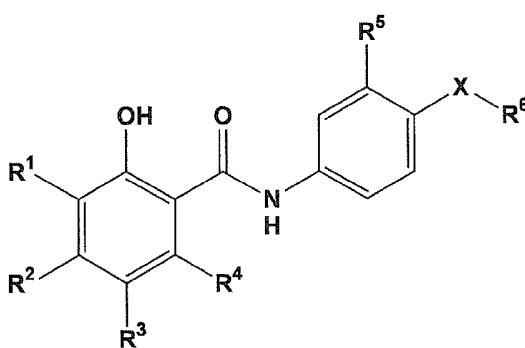
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,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

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア (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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: N-(3,4-DISUBSTITUTED PHENYL)SALICYLAMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: N-(3,4-ジ置換フェニル)サリチルアミド誘導体



alkoxy group; R⁶ represents a C₅₋₇ cycloalkyl group, a substituted C₅₋₇ cycloalkyl group, a completely saturated 5- to 7-membered heterocyclic group or a substituted, completely saturated 5- to 7-membered heterocyclic group; X represents a single bond, an oxygen atom, a sulfur atom, NR⁷, -O-CH₂ or -N(R⁸)-CH₂; R⁷ represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group, or together with a substituent in R⁶ forms a single bond, a methylene group or an ethylene group; and R⁸ represents a hydrogen atom, a C₁₋₄ alkyl group, or a C₇₋₁₂ aralkyl group.

(57) Abstract: A compound represented by the formula (I) or a salt thereof, which is useful as an active ingredient of a pharmaceutical for the prevention and/or treatment of a disease induced by the activation of STAT6 and/or NF-κB. (I) wherein R¹, R², R³ and R⁴ independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a cyano group, a nitro group, a C₁₋₄ alkyl group, a halogenated C₁₋₄ alkyl group, or a C₁₋₄ alkoxy group; R⁵ represents a halogen atom, a cyano group, a C₁₋₄ alkyl group, or a halogenated C₁₋₄ alkyl group, or a C₁₋₄

[続葉有]

WO 2007/148711 A1



(51) 国際特許分類 [続葉有]:

<i>A61P 17/06</i> (2006.01)	<i>A61P 43/00</i> (2006.01)
<i>A61P 19/00</i> (2006.01)	<i>C07C 217/88</i> (2006.01)
<i>A61P 19/02</i> (2006.01)	<i>C07D 207/12</i> (2006.01)
<i>A61P 19/04</i> (2006.01)	<i>C07D 207/14</i> (2006.01)
<i>A61P 19/10</i> (2006.01)	<i>C07D 211/22</i> (2006.01)
<i>A61P 21/00</i> (2006.01)	<i>C07D 211/26</i> (2006.01)
<i>A61P 25/00</i> (2006.01)	<i>C07D 211/42</i> (2006.01)
<i>A61P 25/08</i> (2006.01)	<i>C07D 211/46</i> (2006.01)
<i>A61P 25/16</i> (2006.01)	<i>C07D 211/58</i> (2006.01)
<i>A61P 25/28</i> (2006.01)	<i>C07D 211/60</i> (2006.01)
<i>A61P 29/00</i> (2006.01)	<i>C07D 211/74</i> (2006.01)
<i>A61P 31/18</i> (2006.01)	<i>C07D 241/04</i> (2006.01)
<i>A61P 35/00</i> (2006.01)	<i>C07D 241/08</i> (2006.01)
<i>A61P 35/02</i> (2006.01)	<i>C07D 243/08</i> (2006.01)
<i>A61P 37/08</i> (2006.01)	<i>C07D 295/12</i> (2006.01)

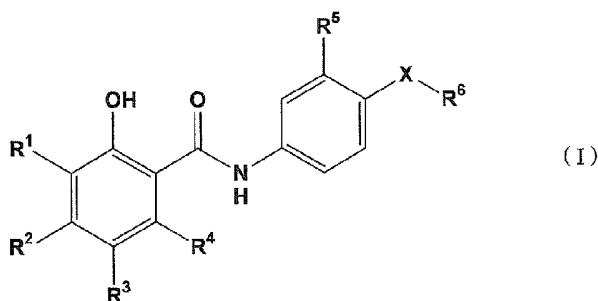
添付公開書類:

- 國際調査報告書
- 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき國際事務局から入手可能

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

STAT6及び／又はNF- κ Bの活性化に起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用な下記式(I):



[R¹、R²、R³及びR⁴は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₄アルキル基、ハロゲン化C₁₋₄アルキル基又はC₁₋₄アルコキシ基を表し、R⁵はハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₄アルキル基、ハロゲン化C₁₋₄アルキル基又はC₁₋₄アルコキシ基を表し、R⁶はC₅₋₇シクロアルキル基、置換C₅₋₇シクロアルキル基、5ないし7員の完全飽和の複素環基又は置換された5ないし7員の完全飽和の複素環基を表し、Xは単結合、酸素原子、硫黄原子、NR⁷、-O-CH₂-又は-N(R⁸)-CH₂-を表し、R⁷は水素原子又はC₁₋₄アルキル基を表すか、あるいはR⁷はR⁶の置換基と一緒になって単結合、メチレン基又はエチレン基を表し、R⁸は水素原子、C₁₋₄アルキル基又はC₇₋₁₂アラルキル基を表す]で表される化合物又はその塩。]

明細書

N-(3,4-ジ置換フェニル)サリチルアミド誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、STAT6及び／又はNF- κ B活性化阻害作用を有する化合物に関する。より具体的には、窒素原子に結合したベンゼン環が3,4-ジ置換であり、4位の置換基がC₅₋₇シクロアルキル基、置換されたC₅₋₇シクロアルキル基、5ないし7員の完全飽和の複素環基、又は置換された5ないし7員の完全飽和の複素環基を含む基であるサリチルアニリド化合物であって、STAT6及び／又はNF- κ B活性化阻害作用を有し、STAT6及び／又はNF- κ Bの活性化に起因する疾患の予防及び／又は治療に有用な化合物に関する。

背景技術

[0002] サイトカインや細胞接着因子の遺伝子解析が進み、これらが種々の転写因子(転写調節因子とも呼ばれる)によって制御されていることが明らかとなってきた。

STAT(Signal Transducer and Activator of Transcription)はサイトカイン受容体からの情報を核内に伝達するSH2(Src Homology2)領域含有細胞内タンパク質であり、それ自身が転写因子として機能する。STATタンパク質のうち、STAT6はインターロイキン-4(IL-4)及びインターロイキン-13(IL-13)のシグナルを伝達する重要な転写因子として知られている。STAT6は、IL-4受容体及びIL-13受容体の構成因子であるIL-4受容体 α 鎖(IL-4R α)上のGYKXFモチーフに結合しており、それら受容体にはJAKファミリーキナーゼも結合している。IL-4又はIL-13が受容体に結合するとSTAT6はJAKファミリーキナーゼによりチロシンリン酸化されて二量体化して核内へ移行し、転写因子としての機能を発揮する(非特許文献1～7参照)。

IL-4及びIL-13が喘息のようなアレルギー性の疾患と関連していることが知られている(非特許文献3、4、5及び8参照)。従って、STAT6の活性化を阻害することは、STAT6の活性化に起因する疾患の予防及び／又は治療に有効であると考えられる。

[0003] NF- κ B(Nuclear Factor- κ B)は、Rel/NF- κ Bファミリーのポリペプチドの多様な組み合わせにより構成される、密接に関連するホモ二量体又はヘテロ二量体の転写因

子の複合体のファミリーに属する。ほとんどの細胞では、NF- κ Bは、50kDa及び65kDaのサブユニットを含むヘテロ二量体(p50/RelA)として存在する。このヘテロダイマーは、NF- κ B(I κ B)ファミリーのタンパク質の阻害剤と結合して細胞質内に留められ、不活性型になっている。細胞がサイトカイン(例えば、腫瘍壞死因子- α (TNF- α)、インターロイキン-1(IL-1))、CD40リガンド、リポ多糖(LPS)、酸化体、マイトゲン(例えば、ホルボールエステル)、ウィルス、紫外線などにより刺激されると、I κ Bタンパクは特定のセリン残基でリン酸化されてポリユビキチン化され、プロテアソーム依存経路を介して分解される。I κ Bから遊離した活性型NF- κ Bは速やかに核内に移行し、NF- κ Bの認識配列を有するプロモーター領域に結合して転写因子としての機能を発揮する。NF- κ Bによって発現調節を受けている遺伝子としては、例えば、炎症性サイトカイン(例えば、IL-1、インターロイキン-6(IL-6)、インターロイキン-8(IL-8)、TNF- α)、細胞接着因子(例えば、細胞接着分子-1(ICAM-1)、血管細胞接着分子-1(VCAM-1)、E-セレクチン)、誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)が挙げられる(非特許文献9~14参照)。

NF- κ Bが様々な種類の疾患と関連していることが知られている(非特許文献15及び16参照)。従って、NF- κ Bの活性化を阻害することは、NF- κ Bの活性化に起因する疾患の予防及び/又は治療に有効であると考えられる。

[0004] 一方、窒素原子に結合したベンゼン環が3,4-ジ置換であり、4位の置換基がC₅₋₇シクロアルキル基、置換されたC₅₋₇シクロアルキル基、5ないし7員の完全飽和の複素環基、又は置換された5ないし7員の完全飽和の複素環基を含む基であるサリチルアニド化合物に関しては、例えば、特許文献1、非特許文献17及び18の記載がある。しかし、これらの文献には本発明に包含される化合物は記載されていない。また、これらの文献はいずれもSTAT6及び/又はNF- κ B活性化阻害作用について何ら開示しておらず、上記文献に記載された化合物の用途は本発明の用途とは全く異なる。

[0005] STAT6活性化阻害作用を有する化合物に関しては、例えば、特許文献2~14の記載がある。しかし、これらの文献に記載された化合物は、本発明にかかる化合物とは化学構造が全く異なる。

NF- κ B活性化阻害作用を有する化合物に関しては、例えば、特許文献15~18の

記載がある。しかし、これらの文献には、本発明に包含される具体的な化合物は記載されていない。また、これらの文献にはSTAT6活性化阻害作用について何ら記載されていない。

特許文献1:国際公開第94/01113号パンフレット

特許文献2:特開平10-175964号公報

特許文献3:特開平10-175965号公報

特許文献4:特開平11-029475号公報

特許文献5:特開平11-106340号公報

特許文献6:特開平11-116481号公報

特許文献7:特開2000-229959号公報

特許文献8:国際公開第02/14321号パンフレット

特許文献9:国際公開第02/38107号パンフレット

特許文献10:米国特許出願公開第2005/0227959号

特許文献11:欧州特許出願公開第1346987号

特許文献12:欧州特許出願公開第1377553号

特許文献13:欧州特許出願公開第1382603号

特許文献14:欧州特許出願公開第1518855号

特許文献15:欧州特許出願公開第1085848号

特許文献16:欧州特許出願公開第1314712号

特許文献17:欧州特許出願公開第1352650号

特許文献18:欧州特許出願公開第1535609号

非特許文献1:Science, vol.264, No.5164, pp.1415-1421(1994).

非特許文献2:Immunity, vol.2, No.4, pp.331-339(1995).

非特許文献3:Pharmacol. Ther., vol.88, No.2, pp.143-151(2000).

非特許文献4:J. Immunol., vol.157, No.8, pp.3220-3222(1996).

非特許文献5:J. Immunol., vol.166, No.8, pp.3542-3548(2001).

非特許文献6:Nature, vol.380, No.6575, pp.630-633(1996).

非特許文献7:Science, vol.265, No.5179, pp.1701-1706(1994).

非特許文献8:Clin. Exp. Allergy, vol.29, No.1, pp.114–123(1999).

非特許文献9:Nucl. Acids Res., vol.14, No.20, pp.7898–7914(1986).

非特許文献10:Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol., vol.51, Pt.1, pp.611–624(1986).

非特許文献11:Ann. Rev. Immunol., vol.14, pp.649–681(1996).

非特許文献12:Genes Dev., vol.9, No.22, pp.2723–2735(1995).

非特許文献13:Ann. Rev. Immunol., vol.12, pp.141–179(1994).

非特許文献14:Cell, Vol.87, No.1, pp.13–20(1996).

非特許文献15:J. Mol. Med., vol.82, No.7, pp.434–448(2004).

非特許文献16:J. Clin. Invest., vol.107, No.1, pp.3–6(2001).

非特許文献17:J. Med. Chem., vol.20, No.6, pp.826–829(1977).

非特許文献18:Ind. J. Exp. Biol., vol.14, No.3, pp.332–333(1976).

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の課題は、STAT6及び／又はNF- κ Bの活性化に起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬を提供することである。

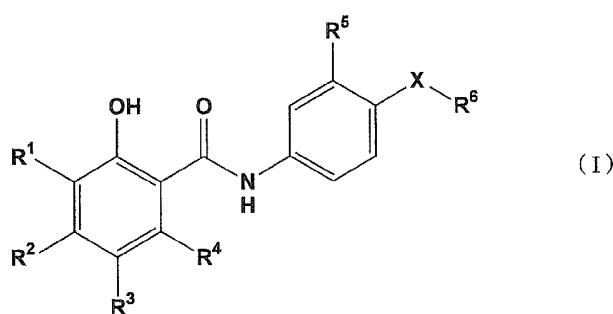
課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、窒素原子に結合したベンゼン環が3,4-ジ置換であり、4位の置換基がC₅₋₇シクロアルキル基、置換されたC₅₋₇シクロアルキル基、5ないし7員の完全飽和の複素環基又は置換された5ないし7員の完全飽和の複素環基を含む基であることを構造的特徴とするサリチルアニリド化合物が強いSTAT6及び／又はNF- κ B活性化阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0008] すなわち、本発明は、

(1) 下記式(I):

[化1]



[式中、

R¹、R²、R³及びR⁴はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、

C₁₋₄アルキル基、ハロゲン化C₁₋₄アルキル基又はC₁₋₄アルコキシ基を表し、

R⁵はハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₄アルキル基、ハロゲン化C₁₋₄アルキル基又はC₁₋₄アルコキシ基を表し、

R⁶はC₅₋₇シクロアルキル基、置換されたC₅₋₇シクロアルキル基、5ないし7員の完全飽和の複素環基又は置換された5ないし7員の完全飽和の複素環基を表し、

Xは単結合、酸素原子、硫黄原子、NR⁷、-O-CH₂-又は-N(R⁸)-CH₂-を表し、

R⁷は水素原子又はC₁₋₄アルキル基を表すか、あるいはR⁷はR⁶の置換基と一緒にになって単結合、メチレン基又はエチレン基を表し、

R⁸は水素原子、C₁₋₄アルキル基又はC₇₋₁₂アラルキル基を表す]

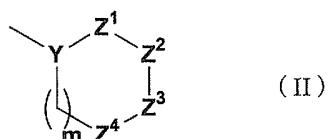
で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物を提供するものである。

[0009] 本発明の好ましい態様により、

(2) Xが単結合、酸素原子、硫黄原子、NR⁷、-O-CH₂-又は-N(R⁸)-CH₂-であり、

R⁶が、下記式(II):

[化2]



[式中、

YはCH又は窒素原子を表し、

mは0、1又は2を表し、

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 はそれぞれ独立して酸素原子、硫黄原子、 NR^9 、 $C(R^{10})(R^{11})$ 又は $C=O$ を表し、

R^9 は水素原子、 C_{1-4} アルキル基、置換された C_{1-4} アルキル基、 C_{2-5} アルカノイル基、置換された C_{2-5} アルカノイル基又は C_{7-12} アラルキル基を表すか、あるいは、 R^9 は R^7 と一緒にになって単結合、メチレン基又はエチレン基を表し、

R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して水素原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、置換された C_{1-4} アルキル基、 $N(R^{12})(R^{13})$ 、カルボキシ基、カルバモイル基又は C_{2-5} アルコキシカルボニル基を表すか、あるいは、 R^{10} は R^7 と一緒にになって単結合、メチレン基又はエチレン基を表し、

R^{12} 及び R^{13} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-4} アルキル基又は置換された C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{12} 及び R^{13} は結合して $-(CH_{2-n})-$ を表し、

n は4、5又は6を表す]で表される基である上記(1)に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物;

[0010] (3) 上記式(II)で表される基が下記(i)、(ii)、又は(iii):

(i) Y が窒素原子である;

(ii) Y が CH であり、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 のうち3個がそれぞれ独立して $C(R^{10})(R^{11})$ であり、他の1個が NR^9 である;

(iii) Y が CH であり、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 がそれぞれ独立して $C(R^{10})(R^{11})$ である

のいずれかである上記(2)に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物;

[0011] (4) X が単結合であり、 Y が窒素原子である上記(3)に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物;

(5) X が酸素原子であり、 Y が CH であり、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 のうち3個がそれぞれ独立して $C(R^{10})(R^{11})$ であり、他の1個が NR^9 である上記(3)に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物;

(6) X が酸素原子であり、 Y が CH であり、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 がそれぞれ独立して $C(R^{10})(R^{11})$ である上記(3)に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物;

(7) XがNR⁷であり、YがCHであり、Z¹、Z²、Z³及びZ⁴のうち少なくとも1個がNR⁹である上記(3)に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物；

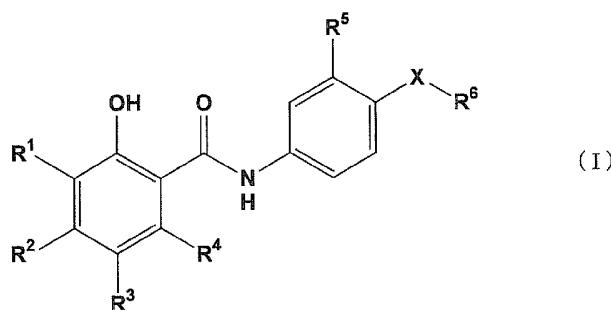
[0012] (8) XがNR⁷であり、YがCHであり、Z¹、Z²、Z³及びZ⁴がそれぞれ独立してC(R¹⁰)(R¹¹)である上記(3)に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物；

(9) Xが-O-CH₂-であり、YがCHであり、Z¹、Z²、Z³及びZ⁴のうち3個がそれぞれ独立してC(R¹⁰)(R¹¹)であり、他の1個がNR⁹である上記(3)に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物；

(10) Xが-N(R⁸)-CH₂-であり、YがCHであり、Z¹、Z²、Z³及びZ⁴のうち3個がそれぞれ独立してC(R¹⁰)(R¹¹)であり、他の1個がNR⁹である上記(3)に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物；並びに

(11) 下記式(I)：

[化3]



[式中、

R¹及びR²はそれぞれ独立して水素原子又はハロゲン原子を表し、

R³は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₄アルキル基又はハロゲン化C₁₋₄アルキル基を表し、

R⁴は水素原子を表し、

R⁵はハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₄アルキル基、ハロゲン化C₁₋₄アルキル基又はC₁₋₄アルコキシ基を表し、

R⁶はシクロヘキシル基；アミノ置換シクロヘキシル基；ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、アゼパニル基及び1,4-ジア

ゼパニル基からなる群から選ばれる5ないし7員の完全飽和の複素環基; 又はヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{7-12} アラルキル基、 C_{2-7} アルカノイル基、カルバモイル基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、オキソ基、ピロリジニル基、アミノ置換 C_{1-6} アルキル基及びピペリジニル置換 C_{2-7} アルカノイル基からなる群から選ばれるいづれかの基で置換された前記5ないし7員の完全飽和の複素環基を表し、
 Xは単結合、酸素原子、NR⁷、又は-O-CH₂-を表し、
 R⁷は水素原子を表す]

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物が提供される。

[0013] 別の観点からは、本発明により、

- (12) 上記式(I)で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬;
- (13) STAT6及び／又はNF-κBの活性化に起因する疾患の予防及び／又は治療のための上記(12)に記載の医薬; 並びに
- (14) 上記式(I)で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含むSTAT6及び／又はNF-κB活性化阻害剤が提供される。

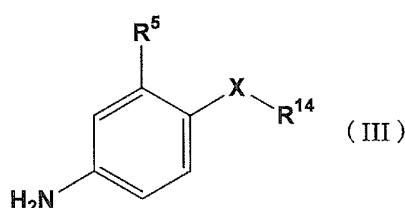
[0014] さらに別の観点からは、本発明により、

- (15) STAT6及び／又はNF-κB活性化阻害剤の製造のための上記式(I)で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の使用; 並びに
- (16) STAT6及び／又はNF-κBの活性化に起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬を製造するための上記式(I)で表される化合物若しくはその薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の使用が提供される。

[0015] また、本発明は、

- (17) 下記式(III):

[化4]



[式中、

R^5 はハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基を表し、

R^{14} は、シクロヘキシル基; $NR^{15}R^{16}$ 置換シクロヘキシル基; ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、チオモルホリニル基、アゼパニル基及び1,4-ジアゼパニル基、並びにこれらの複素環を構成する-NH-の水素原子が保護基で置換された複素環基からなる群から選ばれるいづれかの5ないし7員の完全飽和の複素環基; C_{1-6} アルキル基、 C_{7-12} アラルキル基、 C_{2-7} アルカノイル基、 C_{2-7} アルコキカルボニル基、カルバモイル基、 $NR^{17}R^{18}$ 、オキソ基、ピロリジニル基、 $NR^{15}R^{16}$ 置換 C_{1-6} アルキル基及びピペリジニル置換 C_{2-7} アルカノイル基からなる群から選ばれるいづれかの基で置換された前記5ないし7員の完全飽和の複素環基; 又は1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカ-8-イル基を表し、

Xは単結合、酸素原子、 NR^7 、又は $-O-CH_2-$ を表し、

R^7 は水素原子を表し、

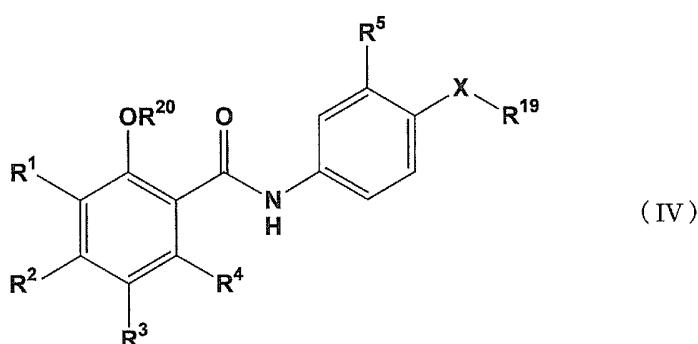
R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} はそれぞれ独立して水素原子又は保護基を表し、

R^{18} は水素原子、保護基又は C_{1-6} アルキル基を表す】

で表される化合物; 並びに

(18) 下記式(IV):

[化5]



[式中、

R¹及びR²はそれぞれ独立して水素原子又はハロゲン原子を表し、

R³は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₄アルキル基又はハロゲン化C₁₋₄アルキル基を表し、

R⁴は水素原子を表し、

R⁵はハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₄アルキル基、ハロゲン化C₁₋₄アルキル基又はC₁₋₄アルコキシ基を表し、

R¹⁹は、シクロヘキシル基; NR¹⁵R¹⁶置換されたシクロヘキシル基; ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、アゼパニル基及び1,4-ジアゼパニル基、並びにこれらの複素環を構成する-NH-の水素原子が保護基で置換された複素環基からなる群から選ばれるいづれかの5ないし7員の完全飽和の複素環基; C₁₋₆アルキル基、C₇₋₁₂アラルキル基、C₂₋₇アルカノイル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、NR¹⁷R¹⁸、オキソ基、ピロリジニル基、NR¹⁵R¹⁶置換C₁₋₆アルキル基及びピペリジニル置換C₂₋₇アルカノイル基からなる群から選ばれるいづれかの基で置換された前記5ないし7員の完全飽和の複素環基; 又は1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカ-8-イル基を表し、

Xは単結合、酸素原子、NR⁷、又は-O-CH₂-を表し、

R⁷は水素原子を表し、

R¹⁵、R¹⁶及びR¹⁷はそれぞれ独立して水素原子又は保護基を表し、

R¹⁸は水素原子、保護基又はC₁₋₆アルキル基を表し、

R²⁰は保護基を表す]

で表される化合物を提供するものである。

[0016] さらに別の観点からは、本発明により、

上記医薬の製造のための上記式(I)で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物の使用;

ヒトを含む哺乳類動物においてSTAT6及び/又はNF-κBの活性化を阻害する方法であって、STAT6及び/又はNF-κBの活性化を阻害するために十分な量の上記式(I)で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物

を投与する工程を含む方法; 並びに

ヒトを含む哺乳類動物においてSTAT6及び／又はNF- κ Bの活性化に起因する疾患を予防及び／又は治療する方法であって、該疾患を予防及び／又は治療するために十分な量の上記式(I)で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物を投与する工程を含む方法が提供される。

発明を実施するための最良の形態

[0017] 本明細書において用いられる用語の意味は以下の通りである。

「ハロゲン原子」としては、特に言及する場合を除き、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれを用いてもよい。

「アルキル基」又はアルキル部分を含む置換基におけるアルキル部分は、直鎖状、分岐鎖状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよい。

「C₁₋₄アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、(シクロプロピル)メチル基が挙げられる。

「ハロゲン化C₁₋₄アルキル基」としては、例えば、クロロメチル基、ブロモメチル基、フルオロメチル基、ジクロロメチル基、ジブロモメチル基、ジフルオロメチル基、トリクロロメチル基、トリブロモメチル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基が挙げられる。

[0018] 「C₁₋₄アルコキシ基」としては、例えば、メキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、(シクロプロピル)メキシ基が挙げられる。

「C₅₋₇シクロアルキル基」としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられる。

「C₂₋₅アルカノイル基」としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、(シクロプロピル)カルボニル基、(シクロブチル)カルボニル基が挙げられる。ここで、「C₂アルカノイル基」はアセチル基を意味する。

[0019] 「5ないし7員の完全飽和の複素環基」としては、例えば、ピロリジニル基、イミダゾリ

ジニル基、ピラゾリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、アゼバニル基、1,4-ジアゼバニル基、1,4-オキサゼバニル基、1,4-チアゼバニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオフェニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基が挙げられる。

「 C_{7-12} アラルキル基」としては、例えば、ベンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基、(ナフタレン-1-イル)メチル基、(ナフタレン-2-イル)メチル基、1-(ナフタレン-1-イル)エチル基、2-(ナフタレン-1-イル)エチル基、1-(ナフタレン-2-イル)エチル基、2-(ナフタレン-2-イル)エチル基が挙げられる。

「 C_{2-5} アルコキシカルボニル基」としては、例えば、メキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、シクロプロポキシカルボニル基、シクロブトキシカルボニル基、(シクロプロピル)メキシカルボニル基が挙げられる。ここで、「 C_2 アルコキシカルボニル基」はメキシカルボニル基を意味する。

[0020] 以下、上記式(I)で表される化合物について具体的に説明する。

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基を表す。

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、好ましくは下記の(a)又は(b)である。

(a) R^1 及び R^2 がそれぞれ独立して水素原子又はハロゲン原子であり、 R^3 が水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-4} アルキル基又はハロゲン化 C_{1-4} アルキル基であり、 R^4 が水素原子である。

(b) R^1 、 R^2 及び R^3 のうち2個が水素原子であり、他の1個がハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-4} アルキル基又はハロゲン化 C_{1-4} アルキル基であり、 R^4 が水素原子である。

R^5 はハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基を表す。

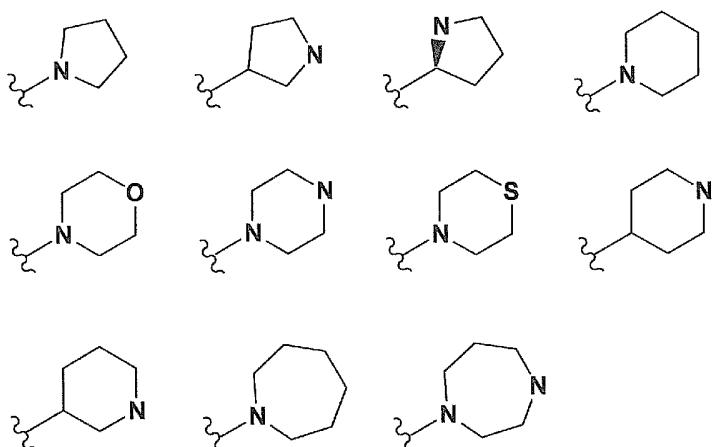
R^6 は C_{5-7} シクロアルキル基、置換された C_{5-7} シクロアルキル基、5ないし7員の完全飽和の複素環基又は置換された5ないし7員の完全飽和の複素環基を表す。

R^6 が C_{5-7} シクロアルキル基又は置換された C_{5-7} シクロアルキル基である場合、該 C_{5-7}

シクロアルキル基は、好ましくはシクロヘキシル基である。

R^6 が5ないし7員の完全飽和の複素環基又は置換された5ないし7員の完全飽和の複素環基である場合、該5ないし7員の完全飽和の複素環基は、好ましくはピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、アゼパニル基又は1,4-ジアゼパニル基である。該5ないし7員の完全飽和の複素環基は、特に好ましくは下記の基のいずれかである。

[化6]



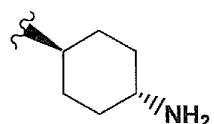
[0021] 本明細書において、ある官能基について「置換された」という場合には、特に言及する場合を除き、官能基に存在する置換基の種類、個数、及び置換位置は特に限定されない。このような置換基としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、スルファニル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルキレン基(例えば、メチレン基、エチレン基)、 C_{2-6} アルケニル基(例えば、ビニル基、アリル基)、 C_{2-6} アルキニル基(例えば、エチニル基、プロパルギル基)、 C_{6-10} アリール基(例えば、フェニル基、ナフチル基)、 C_{7-12} アラルキル基(例えば、ベンジル基、ナフチルメチル基)、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-7} シクロアルコキシ基(例えば、シクロプロピルオキシ基)、 C_{2-6} アルケニルオキシ基(例えば、アリルオキシ基)、 C_{2-6} アルキニルオキシ基(例えば、プロパルギルオキシ基)、 C_{6-10} アリールオキシ基(例えば、フェノキシ基、ナフチルオキシ基)、 C_{7-12} アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシ基)、ホルミル基、 C_2 アルカノイル基、 C_{7-11} アロイル基(例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基)、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基(例えば、メキシカルボニル基、エトキシカルボニル

基)、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基(例えば、メチルスルファニル基)、 C_{6-10} アリールスルファニル基(例えば、フェニルスルファニル基)、 C_{7-12} アラルキルスルファニル基(例えば、ベンジルスルファニル基)、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えば、メタノスルホニル基)、 C_{6-10} アリールスルホニル基(例えば、ベンゼンスルホニル基)、スルファモイル基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ基)、 $\text{ジ}C_{1-6}$ アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ基)、ホルミルアミノ基、 C_{2-7} アルカノイルアミノ基(例えば、アセチルアミノ基)、 C_{7-11} アロイルアミノ基(例えば、ベンゾイルアミノ基)、 C_{2-7} アルコキシカルボニルアミノ基(例えば、メキシカルボニルアミノ基)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メタノスルホニルアミノ基)、 C_{6-10} アリールスルホニルアミノ基(例えば、ベンゼンスルホニルアミノ基)、アミジノ基、グアニジノ基、オキソ基、チオキソ基、3ないし14員の複素環基(例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イソキサツリル基、イソチアツリル基、ピラツリル基、オキサツリル基、チアツリル基、イミダツリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ベンゾ[b]フリル基、ベンゾ[b]チエニル基、インドリジニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダツリル基、ブリニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナツリニル基、シンノリニル基プロテリジニル基、カルバツリル基、 β -カルボリニル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基などの5ないし14員のヘテロアリール基;ピロリニル基、イミダツリニル基、ピラツリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、テトラヒドロキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基などの5ないし10員の部分飽和の複素環基;アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、イミダツリジニル基、ピラツリジニル基、オキサツリジニル基、チアツリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、アゼパニル基、1,4-ジアゼパニル基、1,4-オキサゼパニル基、1,4-チアゼパニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオフェニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基などの3ないし7員の完全飽和の複素環基)などが挙げられる。これらの置換基はさらに上記の置換基により置換されていてもよい。そのような例として、例えば、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基(例えば、トリフルオロメキシ基)、 C_{3-7} シクロアルキル置換 C_{1-6} アルキル基(例えば、シクロプロピルメチル

基)、ヒドロキシ置換C₁₋₆アルキル基(例えば、ヒドロキシメチル基)、カルボキシ置換C₁₋₆アルキル基(例えば、カルボキシメチル基)などを例示することができる。

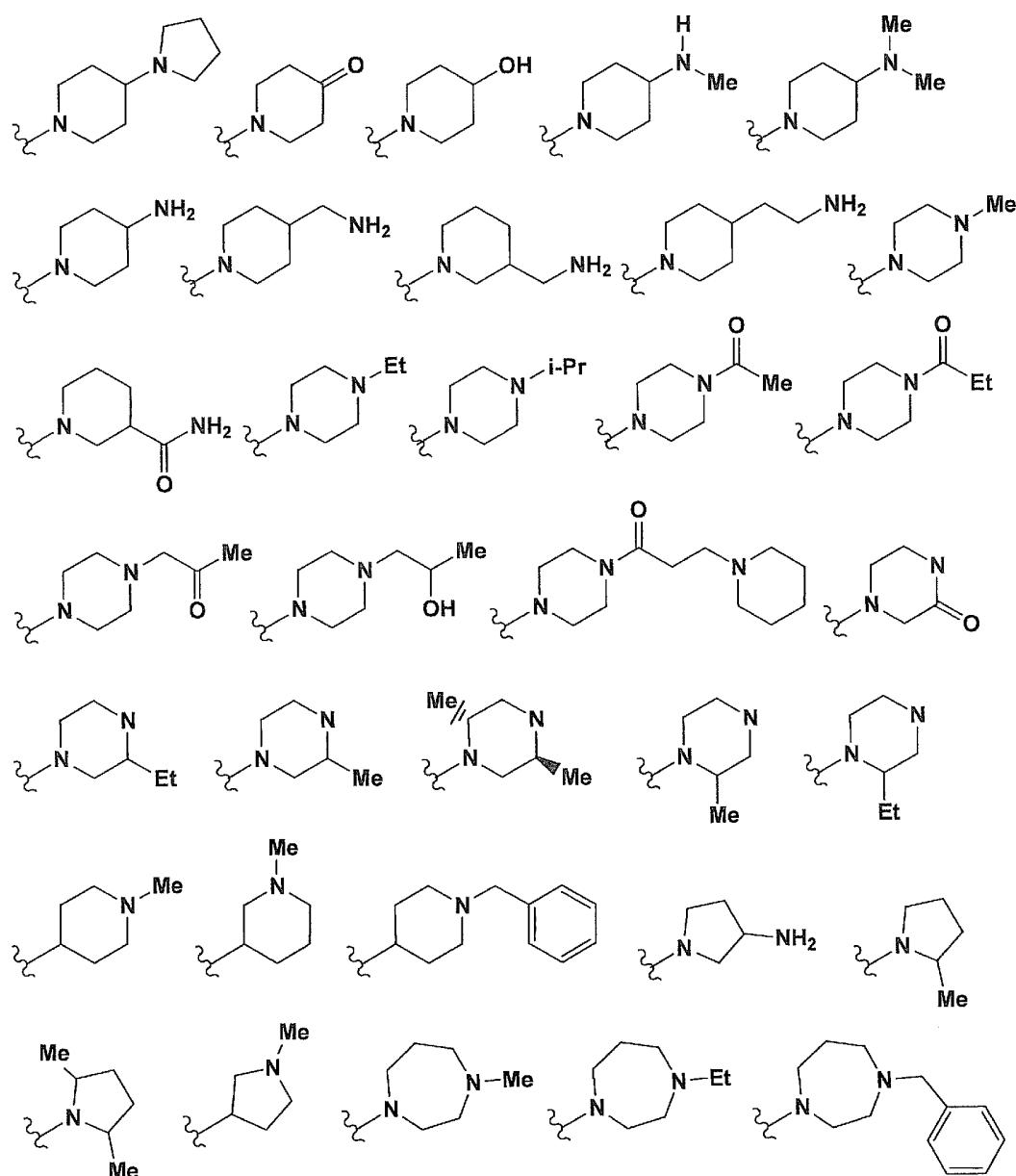
[0022] R⁶が置換されたC₅₋₇シクロアルキル基である場合、該置換基は、好ましくはアミノ基である。R⁶が置換されたC₅₋₇シクロアルキル基である場合、該R⁶は、好ましくは下記の基である。

[化7]



R⁶が置換された5ないし7員の完全飽和の複素環基である場合、該置換基は、好ましくはヒドロキシ基、C₁₋₆アルキル基、C₇₋₁₂アラルキル基、C₂₋₇アルカノイル基、カルバモイル基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、オキソ基、ピロリジニル基、アミノ置換C₁₋₆アルキル基又はピペリジニル置換C₂₋₇アルカノイル基である。R⁶が置換された5ないし7員の完全飽和の複素環基である場合、該R⁶は、好ましくは下記の基のいずれかである。

[化8]



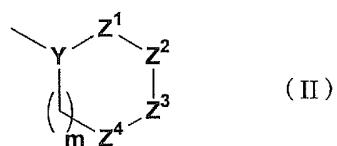
[0023] Xは単結合、酸素原子、硫黄原子、NR⁷、-O-CH₂-又は-N(R⁸)-CH₂-を表す。

R^7 は水素原子又は C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^7 は R^6 の置換基と一緒にあって単結合、メチレン基又はエチレン基を表す。

R⁸は水素原子、C₁₋₄アルキル基又はC₇₋₁₂アラルキル基を表す。

[0024] R^6 は、好ましくは下記式(II):

[化9]



[式中、

YはCH又は窒素原子を表し、

mは0、1又は2を表し、

Z¹、Z²、Z³及びZ⁴はそれぞれ独立して酸素原子、硫黄原子、NR⁹、C(R¹⁰)(R¹¹)又はC=Oを表し、

R⁹は水素原子、C₁₋₄アルキル基、置換されたC₁₋₄アルキル基、C₂₋₅アルカノイル基、置換されたC₂₋₅アルカノイル基又はC₇₋₁₂アラルキル基を表すか、あるいは、R⁹はR⁷と一緒にになって単結合、メチレン基又はエチレン基を表し、

R¹⁰及びR¹¹はそれぞれ独立して水素原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルキル基、置換されたC₁₋₄アルキル基、N(R¹²)(R¹³)、カルボキシ基、カルバモイル基又はC₂₋₅アルコキシカルボニル基を表すか、あるいは、R¹⁰はR⁷と一緒にになって単結合、メチレン基又はエチレン基を表し、

R¹²及びR¹³はそれぞれ独立して水素原子、C₁₋₄アルキル基又は置換されたC₁₋₄アルキル基を表すか、あるいはR¹²及びR¹³は結合して-(CH₂)_n-を表し、

nは4、5又は6を表す]

で表される基である。

[0025] R⁹が置換されたC₁₋₄アルキル基である場合、該置換基は、好ましくはヒドロキシ基、フェニル基、オキソ基又はピペリジニル基である。

R⁹が置換されたC₂₋₅アルカノイル基である場合、該置換基は、好ましくはピペリジニル基である。

R⁹は、好ましくは水素原子、C₁₋₄アルキル基、ヒドロキシ置換C₁₋₄アルキル基、フェニル置換C₁₋₄アルキル基、オキソ置換C₁₋₄アルキル基、オキソ基及びピペリジニル基で置換されたC₁₋₄アルキル基、C₂₋₅アルカノイル基、ピペリジニル置換C₂₋₅アルカノイル基又はC₇₋₁₂アラルキル基である。

[0026] R¹⁰又はR¹¹が置換されたC₁₋₄アルキル基である場合、該置換基は、好ましくはアミノ

基又はオキソ基である。

R^{10} 又は R^{11} は、好ましくは水素原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、アミノ置換 C_{1-4} アルキル基、アミノ基及びオキソ基で置換された C_{1-4} アルキル基、 $N(R^{12})(R^{13})$ 、又はカルバモイル基である。

- [0027] R^{12} 及び R^{13} は、好ましくは水素原子又は C_{1-4} アルキル基であるか、あるいは R^{12} 及び R^{13} は結合して $-(CH_{2-n})-$ である。
nは、好ましくは4である。

- [0028] 上記式(II)で表される基は、好ましくは、下記(i)、(ii)、又は(iii)のいずれかである。

- (i) Yが窒素原子である；
- (ii) YがCHであり、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 のうち3個がそれぞれ独立して $C(R^{10})(R^{11})$ であり、他の1個が NR^9 である；又は
- (iii) YがCHであり、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 がそれぞれ独立して $C(R^{10})(R^{11})$ である。

- [0029] Xが単結合であり、 R^6 が上記式(II)で表される基である場合、上記式(II)で表される基は、好ましくは、Yが窒素原子である。

Xが酸素原子であり、 R^6 が上記式(II)である場合、上記式(II)で表される基は、好ましくは、YがCHであり、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 が下記(A)又は(B)である。

- (A) Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 のうち3個がそれぞれ独立して $C(R^{10})(R^{11})$ であり、他の1個が NR^9 である
- (B) Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 がそれぞれ独立して $C(R^{10})(R^{11})$ である

- [0030] Xが NR^7 であり、 R^6 が上記式(II)である場合、上記式(II)で表される基は、好ましくは、YがCHであり、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 が下記(a)又は(b)である。

- (a) Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 のうち3個がそれぞれ独立して $C(R^{10})(R^{11})$ であり、他の1個が NR^9 である
- (b) Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 がそれぞれ独立して $C(R^{10})(R^{11})$ である

- [0031] Xが $-O-CH_2-$ であり、 R^6 が上記式(II)である場合、上記式(II)で表される基は、好ましくは、YがCHであり、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 のうち3個がそれぞれ独立して $C(R^{10})(R^{11})$ であり、他の1個が NR^9 である。

Xが $-N(R^8)-CH_2-$ であり、 R^6 が上記式(II)である場合、上記式(II)で表される基は、好

ましくは、YがCHであり、Z¹、Z²、Z³及びZ⁴のうち3個がそれぞれ独立してC(R¹⁰)(R¹¹)であり、他の1個がNR⁹である。

- [0032] 上記式(I)で表される化合物は塩を形成することができる。薬理学的に許容される塩としては、酸性基が存在する場合には、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩、又はアンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ジシクロヘキシリアンモニウム塩等のアンモニウム塩をあげることができ、塩基性基が存在する場合には、例えば、塩酸塩、臭酸塩(臭化水素酸塩)、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、あるいはメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトールエンスルホン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマール酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、ケイ皮酸塩、乳酸塩等の有機酸塩をあげができる。グリシンなどのアミノ酸と塩を形成する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、薬学的に許容される塩も好適に用いることができる。
- [0033] 上記式(I)で表される化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、上記のいずれの物質を用いてもよい。さらに上記式(I)で表される化合物は1以上の不斉炭素を有する場合があり、光学活性体やジアステレオマーなどの立体異性体として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の立体異性体、光学対掌体又はジアステレオマーの任意の混合物、ラセミ体などを用いてもよい。
- [0034] また、上記式(I)で表される化合物がその互変異性体(tautomer)として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の互変異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。また、上記式(I)で表される化合物がオレフィン性の二重結合を有する場合には、その配置はZ配置又はE配置のいずれでもよく、本発明の医薬の有効成分としてはいずれかの配置の幾何異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。
- [0035] 本発明の医薬の有効成分として好適な化合物を以下に例示するが、本発明の医薬の有効成分は下記の化合物に限定されることはない。

なお、下記表において用いられる略語の意味は下記の通りである。

Me: メチル基、Et: エチル基、i-Pr: イソプロピル基、OMe: メトキシ基、OEt: エトキシ基

[表1]

化合物番号		
1		
2		
3		
4		
5		
6		

7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		 · HCl

16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		

25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		

34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		
41		
42		

43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		
50		
51		

52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		
60		

61		
62		
63		
64		
65		
66		
67		
68		
69		

70		
71		
72		
73		
74		
75		
76		
77		
78		

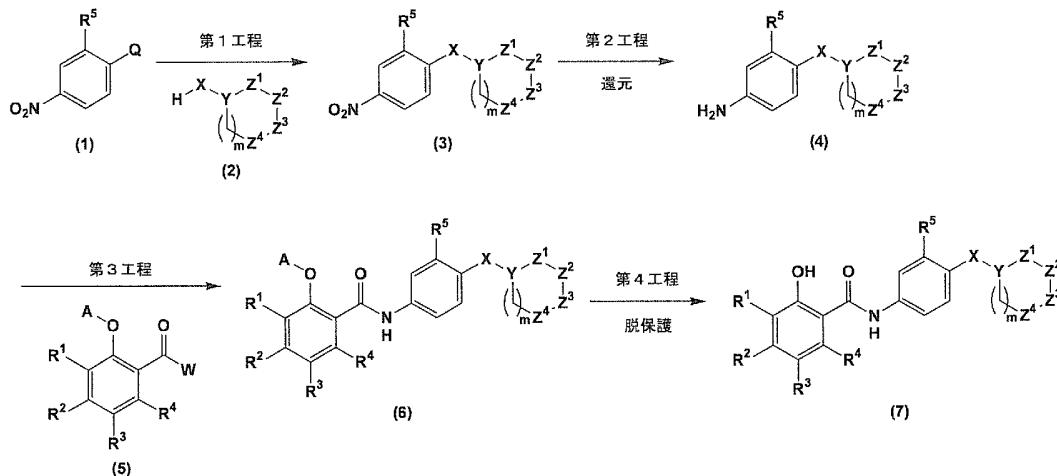
79		
80		
81		
82		
83		
84		
85		
86		
87		

88		
89		
90		

[0036] 一般式(I)で表される化合物は、例えば、以下に示した方法によって製造することができる。

[化10]

<スキーム 1>



(式中、

Qはハロゲン原子を表し、

Aは水素原子、又はヒドロキシ基の保護基を表し、

Wはヒドロキシ基、又はハロゲン原子などの脱離基を表し、

X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、Y、Z¹、Z²、Z³、Z⁴及びmは前述と同意義を表す。

但し、Xが単結合のとき、Yは窒素原子である。)

[0037] <第1工程>

4-ハロゲン化ニトロベンゼン誘導体(1)と環状化合物(2)を反応させることによりニトロベンゼン誘導体(3)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下又は非存在下、無溶媒又は溶媒中、0°C～180°Cの反応温度(好ましくは0°C～溶媒の沸点の温度)で行われる。

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基; トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメタキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒; ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒; ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒; アセトニトリルなどが挙げられる。

[0038] <第2工程>

第1工程で得られたニトロベンゼン誘導体(3)を還元することによりアニリン誘導体(4)を製造することができる。還元反応としては、例えば、

(i) 貴金属触媒を用いた接触水素添加反応

(ii) 金属又は金属塩を用いた還元反応

を用いることができる。

(i) 接触水素添加反応

この反応は、貴金属触媒存在下、水素雰囲気下(常圧ないし50気圧)、溶媒中、0°C～180°Cの反応温度(好ましくは0°C～溶媒の沸点の温度)で行われる。

貴金属触媒としては、酸化白金、ラネーニッケル、パラジウム炭素などが挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒; テトラヒドロフラン、1,2-ジメタキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒; 酢酸エチル; 水などが挙げられる。

(ii) 金属又は金属塩を用いた還元反応

この反応は、金属又は金属塩存在下、酸の存在下又は非存在下、溶媒中、0°C～180°Cの反応温度で行われる。

金属としては、鉄(鉄粉)、錫などが挙げられる。

金属塩としては、塩化錫(II)などが挙げられる。

酸としては、酢酸などの有機酸; 塩酸などの無機酸が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒; 水などが挙げられる。

[0039] <第3工程(方法1)>

第2工程で得られたアニリン誘導体(4)とWがヒドロキシ基であるカルボン酸誘導体(5)を反応させることによりアミド誘導体(6)を製造することができる。この反応は、酸ハロゲン化剤又は脱水縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下、溶媒中、0°C~180°Cの反応温度(好ましくは0°C~溶媒の沸点の温度)で行われる。

酸ハロゲン化剤としては、塩化チオニル、臭化チオニル、塩化スルフリル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リンなどが挙げられる。Aが水素原子の場合には三塩化リンが、Aがアセチル基などの場合にはオキシ塩化リンが好ましい。

脱水縮合剤としては、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジドなどが挙げられる。

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などの無機塩基; 4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N,N'-ジエチルアニリンなどの有機塩基が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒; テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエтан、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒; ベンゼン、トルエン、モノクロロベンゼン、o-ジクロロベンゼンなどの芳香族系溶媒; ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒; アセトニトリルなどが挙げられる。三塩化リンの存在下に反応を行う場合には、トルエン、モノクロロベンゼン、o-ジクロロベンゼンが好ましい。

[0040] <第3工程(方法2)>

第2工程で得られたアニリン誘導体(4)とWがハロゲン原子などの脱離基であるカルボン酸誘導体(5)を反応させることによりアミド誘導体(6)を製造することができる。この

反応は、塩基の存在下、溶媒中、0°C～180°Cの反応温度(好ましくは0°C～溶媒の沸点の温度)で行われる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基; ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒; テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒; ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒が挙げられる。

[0041] <第4工程>

第3工程で得られたアミド誘導体(6)において、Aがヒドロキシ基の保護基である場合、脱保護反応を行うことにより最終目的物である化合物(7)を製造することができる。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、アセチル基、ベンゾイル基、メチル基、メタキシメチル基、(2-メタキシエトキシ)メチル基、ベンジル基などを用いることができる。

脱保護反応としては、種々の公知の方法を用いることができる。脱保護反応について詳細かつ具体的に記載された文献としては、例えば、下記文献が挙げられる。

•Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc

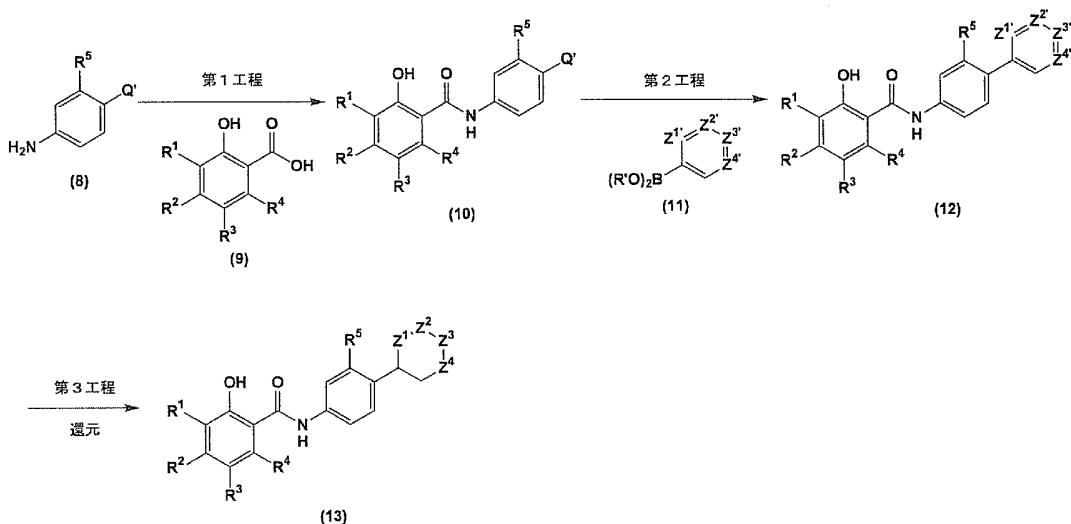
[0042] 上記化合物(1)ないし(6)において、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、Y、Z¹、Z²、Z³及びZ⁴で表される基は保護基により保護されていてもよい。保護基の導入及び脱保護は、上記<スキーム1>で表された各工程のうち、適切な工程において行うことができる。

また、上記化合物(1)ないし(6)において、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、Y、Z¹、Z²、Z³又はZ⁴で表される基が別の官能基に変換可能な基である場合、上記<スキーム1>で表された各工程のうち、適切な工程において、当業者に周知の方法によって官能基の変換を行うことができる。

[0043] 一般式(I)において、Xが単結合であり、R⁶が上記式(II)で表される基であり、YがCHであり、Z¹、Z²、Z³及びZ⁴のうち3個がCH₂であり、他の1個がNHであり、mが1である化合物は、例えば、以下に示した方法によって製造することができる。

[化11]

<スキーム 2>



(式中、

Q'は臭素原子又はヨウ素原子を表し、

R'は水素原子又はアルキル基を表し、

Z¹、Z²、Z³及びZ⁴のうち3個はCHを表し、他の1個は窒素原子を表し、Z¹、Z²、Z³及びZ⁴のうち3個はCH₂を表し、他の1個はNHを表し、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は前述と同意義を表す。)

[0044] <第1工程>

4-ブロモ又は4-ヨードアニリン誘導体(8)とサリチル酸誘導体(9)を反応させることによりサリチルアニリド誘導体(10)を製造することができる。この反応は、酸ハロゲン化剤の存在下、溶媒中、0°C乃至溶媒の沸点の反応温度で行われる。

酸ハロゲン化剤としては、例えば、三塩化リンなどが挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、トルエン、モノクロロベンゼン、o-ジクロロベンゼンなどの芳香族系溶媒などが挙げられる。

[0045] <第2工程>

第1工程で得られたサリチルアニリド誘導体(10)とピリジルボロン酸誘導体(11)を反応させることによりピリジル基を有するサリチルアニリド誘導体(12)を製造することができる。この反応は、触媒量の遷移金属錯体の存在下、塩基の存在下又は非存在下、

溶媒中、0°C乃至溶媒の沸点の反応温度で行われる。

遷移金属錯体としては、例えば、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなどが挙げられる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基; トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒; ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒; ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒; メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒; 水; 又はこれらの溶媒の混合溶媒が挙げられる。

[0046] <第3工程>

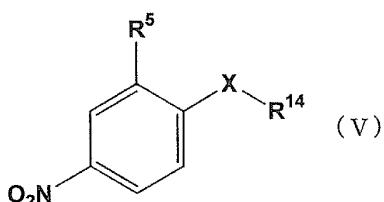
第2工程で得られたピリジル基を有するサリチルアニリド誘導体(12)を還元することにより最終目的物である化合物(13)を製造することができる。この反応は、貴金属触媒存在下、水素雰囲気下(常圧ないし50気圧)、溶媒中、0°C乃至溶媒の沸点の反応温度で行われる。

貴金属触媒としては、例えば、酸化白金などが挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害するものでなければよく、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒などが挙げられる。

[0047] なお、上述のニトロベンゼン誘導体(3)としては、下記式(V):

[化12]



[式中、

R⁵はハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₄アルキル基、ハロゲン化C₁₋₄アルキル基又はC₁₋₄アルコキシ基を表し、

R¹⁴は、シクロヘキシル基; NR¹⁵R¹⁶置換シクロヘキシル基; ピロリジニル基、ピペリジニ

ル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、アゼパニル基及び1,4-ジアゼパニル基、並びにこれらの複素環を構成する-NH-の水素原子が保護基で置換された複素環基からなる群から選ばれるいづれかの5ないし7員の完全飽和の複素環基; C₁₋₆アルキル基、C₇₋₁₂アラルキル基、C₂₋₇アルカノイル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、NR¹⁷R¹⁸、オキソ基、ピロリジニル基、NR¹⁵R¹⁶置換C₁₋₆アルキル基及びピペリジニル置換C₂₋₇アルカノイル基からなる群から選ばれるいづれかの基で置換された前記5ないし7員の完全飽和の複素環基; 又は1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカ-8-イル基を表し、

Xは単結合、酸素原子、NR⁷、又は-O-CH₂-を表し、

R⁷は水素原子を表し、

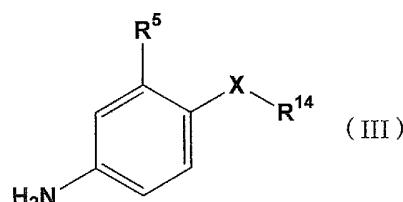
R¹⁵、R¹⁶及びR¹⁷はそれぞれ独立して水素原子又は保護基を表し、

R¹⁸は水素原子、保護基又はC₁₋₆アルキル基を表す】

で表される化合物を用いることが好ましい。

[0048] また、上述のアニリン誘導体(4)としては、下記式(III):

[化13]



[式中、

R⁵はハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₄アルキル基、ハロゲン化C₁₋₄アルキル基又はC₁₋₄アルコキシ基を表し、

R¹⁴は、シクロヘキシル基; NR¹⁵R¹⁶置換シクロヘキシル基; ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、アゼパニル基及び1,4-ジアゼパニル基、並びにこれらの複素環を構成する-NH-の水素原子が保護基で置換された複素環基からなる群から選ばれるいづれかの5ないし7員の完全飽和の複素環基; C₁₋₆アルキル基、C₇₋₁₂アラルキル基、C₂₋₇アルカノイル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、NR¹⁷R¹⁸、オキソ基、ピロリジニル基、NR¹⁵R¹⁶置換C₁₋₆アルキル基及びピペリジニル置換C₂₋₇アルカノイル基からなる群から選ばれるいづれかの基で置換された前記5ないし7員の完全飽和の複素環基; 又は1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカ-8-イル基を表し、

キル基及びピペリジル置換C₂₋₇アルカノイル基からなる群から選ばれるいづれかの基で置換された前記5ないし7員の完全飽和の複素環基; 又は1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカ-8-イル基を表し、

Xは単結合、酸素原子、NR⁷、又は-O-CH₂-を表し、

R⁷は水素原子を表し、

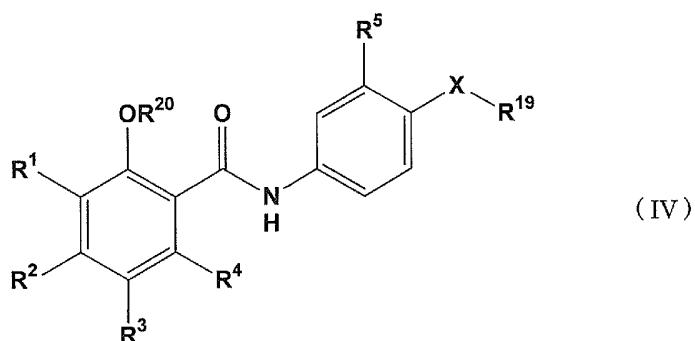
R¹⁵、R¹⁶及びR¹⁷はそれぞれ独立して水素原子又は保護基を表し、

R¹⁸は水素原子、保護基又はC₁₋₆アルキル基を表す】

で表される化合物を用いることが好ましい。

[0049] 上述のアミド誘導体(6)としては、下記式(IV):

[化14]



[式中、

R¹及びR²はそれぞれ独立して水素原子又はハロゲン原子を表し、

R³は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₄アルキル基又はハロゲン化C₁₋₄アルキル基を表し、

R⁴は水素原子を表し、

R⁵はハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₄アルキル基、ハロゲン化C₁₋₄アルキル基又はC₁₋₄アルコキシ基を表し、

R¹⁹は、シクロヘキシル基; NR¹⁵R¹⁶置換されたシクロヘキシル基; ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、アゼパニル基及び1,4-ジアゼパニル基、並びにこれらの複素環を構成する-NH-の水素原子が保護基で置換された複素環基からなる群から選ばれるいづれかの5ないし7員の完全飽和の複素環基; C₁₋₆アルキル基、C₇₋₁₂アラルキル基、C₂₋₇アルカノイル基、C₂₋₇アルコキ

シカルボニル基、カルバモイル基、NR¹⁷R¹⁸、オキソ基、ピロリジニル基、NR¹⁵R¹⁶置換C

アルキル基及びピペリジル置換C₂₋₇アルカノイル基からなる群から選ばれるいづれかの基で置換された前記5ないし7員の完全飽和の複素環基; 又は1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカ-8-イル基を表し、

Xは単結合、酸素原子、NR⁷、又は-O-CH₂-を表し、

R⁷は水素原子を表し、

R¹⁵、R¹⁶及びR¹⁷はそれぞれ独立して水素原子又は保護基を表し、

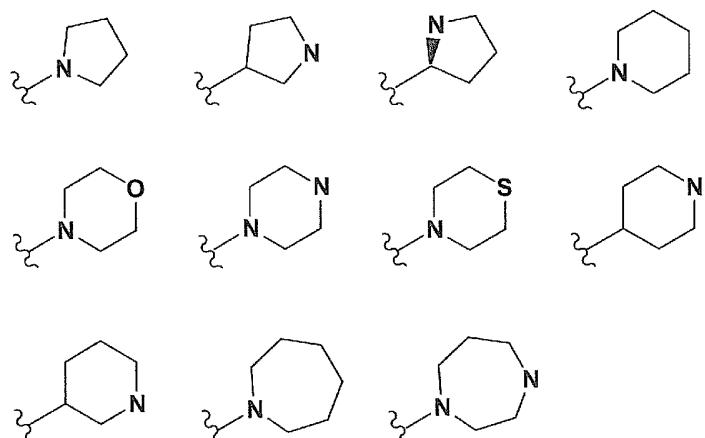
R¹⁸は水素原子、保護基又はC₁₋₆アルキル基を表し、

R²⁰は保護基を表す]

で表される化合物を用いることが好ましい。

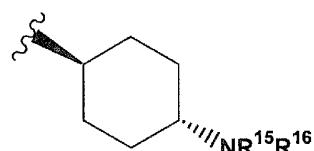
[0050] なお、R¹⁴又はR¹⁹が、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、アゼパニル基又は1,4-ジアゼパニル基である場合、好ましくは以下の基のいづれかである。

[化15]



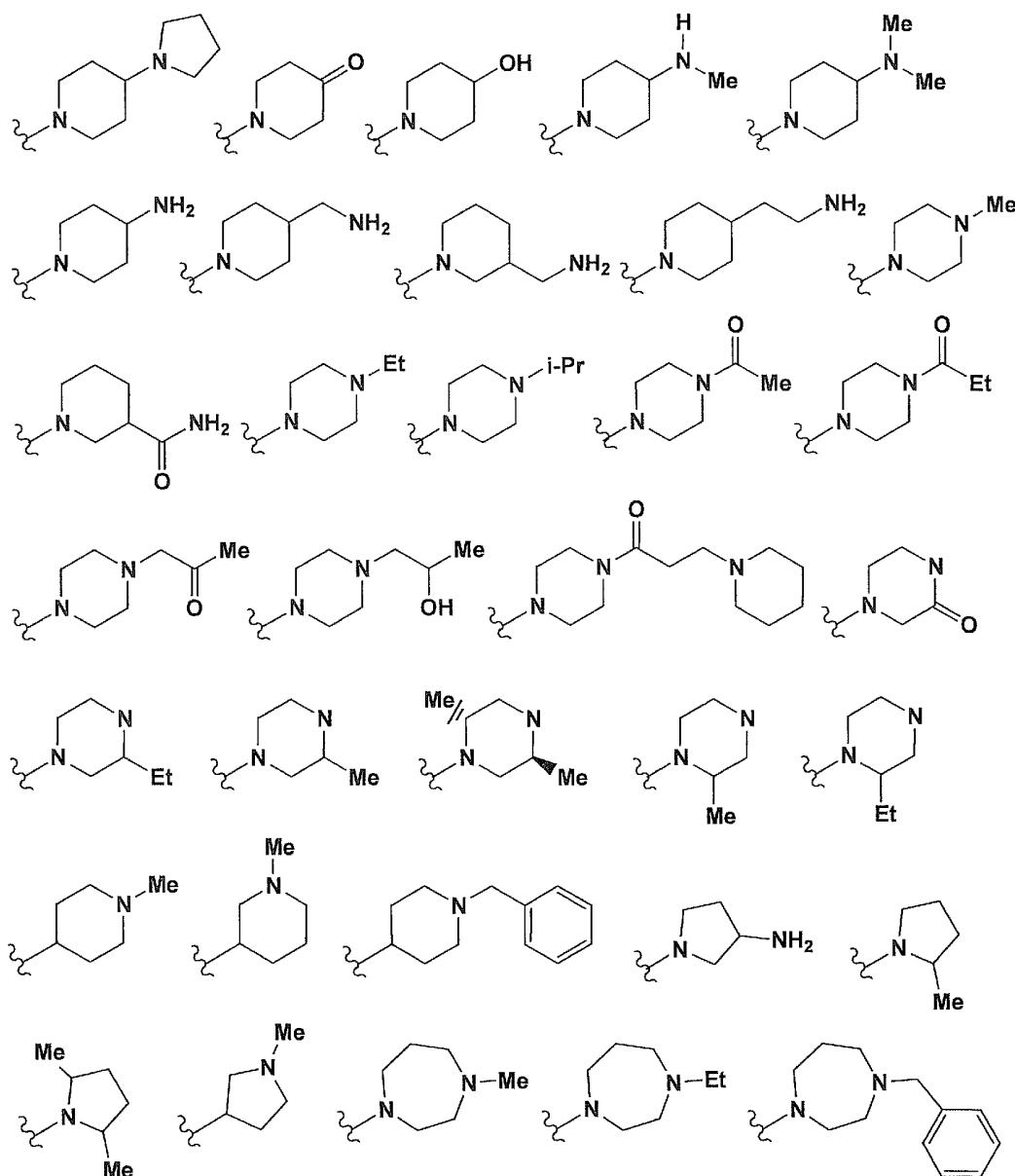
[0051] R¹⁴又はR¹⁹が、NR¹⁵R¹⁶置換されたシクロヘキシル基である場合、好ましくは以下の基である。

[化16]



R^{14} 又は R^{19} が、 C_{1-6} アルキル基、 C_{7-12} アラルキル基、 C_{2-7} アルカノイル基、 C_{2-7} アルコキカルボニル基、カルバモイル基、 $NR^{17}R^{18}$ 、オキソ基、ピロリジニル基、 $NR^{15}R^{16}$ 置換 C_{1-6} アルキル基及びピペリジニル置換 C_{2-7} アルカノイル基からなる群から選ばれるいずれかの基で置換された5ないし7員の完全飽和の複素環基である場合、好ましくは以下の基のいずれかである。

[化17]



上記(1)～(6)及び(8)～(12)の化合物は、STAT6及び／又はNF- κ Bの活性化阻害作用を有する化合物を製造するのに有用である。

- [0052] 本明細書の実施例には、一般式(I)に包含される代表的化合物の製造方法が具体的に説明されている。従って、当業者は、上記の一般的な製造方法の説明及び実施例の具体的製造方法の説明を参照しつつ、適宜の反応原料、反応試薬、反応条件を選択し、必要に応じてこれらの方法に適宜の修飾ないし改変を加えることによって、一般式(I)に包含される化合物をいずれも製造可能である。
- [0053] 一般式(I)で表される化合物の合成中間体である上記式(2)、(3)及び(4)で示される化合物の一部は公知化合物であり、その製造方法は、例えば、下記文献に開示されている。
- (i) 特開平11-158164, pp.17, paragraph [0058] ~pp.21, paragraph [0071]
 - (ii) EP 1130016 A1
 - (iii) Chem. Pharm. Bull., vol.49, No.4, pp.353-360(2001).
 - (iv) J. Med. Chem., vol.39, No.3, pp.673-679(1996).
- 上記(2)、(3)及び(4)で示される化合物のうち、新規な化合物の製造方法の詳細については、後述する参考例に開示した。
- [0054] 上記式(I)で表される化合物は、STAT6及び／又はNF- κ B活性化阻害作用を有しており、STAT6及び／又はNF- κ Bの活性化に起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用である。
- STAT6及び／又はNF- κ Bの活性化に起因する疾患としては、例えば、呼吸器疾患、皮膚疾患、結合組織疾患、筋・骨格疾患、消化器疾患、肝疾患、循環器疾患、泌尿器疾患、神経疾患、癌、腫瘍、血液疾患、代謝性疾患、アレルギー疾患、自己免疫疾患、後天性免疫不全症候群(AIDS)が挙げられる。
- 呼吸器疾患としては、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気管支炎、肺炎が挙げられる。
- 皮膚疾患としては、例えば、アトピー性皮膚炎、搔痒、乾癬、色素失調症が挙げられる。
- 結合組織疾患としては、例えば、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、変形性関節症、関節炎が挙げられる。
- 筋・骨格疾患としては、例えば、筋ジストロフィーが挙げられる。

消化器疾患としては、例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患が挙げられる。

[0055] 肝疾患としては、例えば、肝硬変、肝炎が挙げられる。

循環器疾患としては、例えば、動脈硬化、経皮的経管的冠動脈形成術(PTCA)後の再狭窄、心筋梗塞、心肥大が挙げられる。

泌尿器疾患としては、例えば、腎炎、間質性膀胱炎が挙げられる。

神経疾患としては、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、てんかん、多発性硬化症が挙げられる。

癌としては、例えば、皮膚癌、肺癌、肝臓癌、腎臓癌などの固形癌；癌性悪液質が挙げられる。

腫瘍としては、例えば、黒色腫、悪性リンパ腫が挙げられる。

血液疾患としては、例えば、白血病が挙げられる。

代謝性疾患としては、例えば、糖尿病、骨粗鬆症が挙げられる。

アレルギー疾患としては、アレルギー性鼻炎、花粉症が挙げられる。

[0056] 本発明の医薬の有効成分としては、一般式(I)で表される化合物及び薬理学的に許容されるそれらの塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の1種又は2種以上を用いることができる。本発明の医薬としては上記の物質自体を用いてもよいが、好適には、本発明の医薬は有効成分である上記の物質と1又は2以上の薬理学的に許容される製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で提供される。上記医薬組成物において、製剤用添加物に対する有効成分の割合は、1重量%から90重量%程度である。

[0057] 本発明の医薬は、例えば、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、又は液剤などの経口投与用の医薬組成物として投与してもよいし、静脈内投与、筋肉内投与、若しくは皮下投与用の注射剤、点滴剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、点耳剤、点眼剤、吸入剤などの非経口投与用の医薬組成物として投与することもできる。粉末の形態の医薬組成物として調製された製剤を用時に溶解して注射剤又は点滴剤として使用してもよい。

[0058] 医薬用組成物の製造には、固体又は液体の製剤用添加物を用いることができる。

製剤用添加物は有機又は無機のいずれであってもよい。すなわち、経口用固形製剤を製造する場合は、主薬に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などの形態の製剤を調製することができる。用いられる賦形剤としては、例えば、乳糖、蔗糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターク、デンプン、タルク、ソルビット、結晶セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム、二酸化ケイ素などを挙げることができる。結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどを挙げることができる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油などを挙げることができる。着色剤としては、通常医薬品に添加することが許可されているものであればいずれも使用することができる。矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末などを使用することができる。これらの錠剤、顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングを付することができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤等を添加することができる。

- [0059] 経口投与のための液体製剤、例えば、乳剤、シロップ剤、懸濁剤、液剤の製造には、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水又は植物油を用いることができる。この製剤には、不活性な希釈剤以外に、補助剤、例えば湿潤剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤又は保存剤を配合することができる。液体製剤を調製した後、ゼラチンのような吸収されうる物質のカプセル中に充填してもよい。非経口投与用の製剤、例えば注射剤又は坐剤等の製造に用いられる溶剤又は懸濁剤としては、例えば、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチンを挙げることができる。坐剤の製造に用いられる基剤としては、例えば、カカオ脂、乳化カカオ脂、ラウリン脂、ウイテップゾールを挙げることができる。製剤の調製方法は特に限定されず、当業界で汎用されている方法はいずれも利用可能である。

注射剤の形態にする場合には、担体として、例えば、水、エチルアルコール、マクロ

ゴール、プロピレングリコール、クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、乳酸ナトリウム、硫酸及び水酸化ナトリウム等の希釣剤; クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム及びリン酸ナトリウム等のpH調整剤及び緩衝剤; ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸及びチオ乳酸等の安定化剤等が使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するために十分な量の食塩、ブドウ糖、マンニトール又はグリセリンを製剤中に配合してもよく、通常の溶解補助剤、無痛化剤又は局所麻酔剤等を使用することもできる。

[0060] 軟膏剤、例えば、ペースト、クリーム及びゲルの形態にする場合には、通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤及び保存剤等を必要に応じて配合することができ、常法により成分を混合して製剤化することができる。基剤としては、例えば、白色ワセリン、ポリエチレン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン及びベントナイト等を使用することができる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等を使用することができる。貼付剤の形態にする場合には、通常の支持体に上記軟膏、クリーム、ゲル又はペースト等を常法により塗布することができる。支持体としては、綿、スフ及び化学繊維からなる織布又は不織布; 軟質塩化ビニル、ポリエチレン及びポリウレタン等のフィルム又は発泡体シートを好適に使用できる。

[0061] 本発明の医薬の投与量は特に限定されないが、経口投与の場合には、成人一日あたり本発明化合物の重量として通常0.01～5,000mgである。この投与量を患者の年令、病態、症状に応じて適宜増減することが好ましい。前記一日量は一日に一回、又は適当な間隔をおいて一日に2～3回に分けて投与してもよいし、数日おきに間歇投与してもよい。注射剤として用いる場合には、成人一日あたり本発明化合物重量として0.001～100mg程度である。

実施例

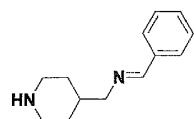
[0062] 以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

なお、下記実施例において用いられる略語の意味は下記の通りである。

Boc: tert-ブトキシカルボニル基、MEMO: 2-メトキシエトキシメトキシ基

参考例1: ベンジリデン(ピペリジン-4-イルメチル)アミンの製造

[化18]

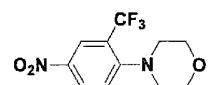


下記文献に記載された方法に従って得た。

• Synth. Commun., vol.22, No.16, pp.2357–2360(1992).

[0063] 参考例2: 4-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]モルホリンの製造

[化19]



1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(1g, 4.782mmol)、モルホリン(0.46ml, 5.260mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(1.25ml, 7.173mmol)、及びアセトニトリル(10ml)の混合物を8時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に水を加えた。析出した結晶を濾取して、標題化合物を黄色結晶(1.2g, 91%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.13 (4H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.87 (4H, t, $J = 4.5$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 9$ Hz), 8.36 (1H, dd, $J = 9,3$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 3$ Hz).

[0064] 参考例2と同様の方法により、適当な4-ハロゲン化ニトロベンゼン誘導体と環状化合物を反応させ、参考例3～38に記載の化合物を得た。

[表2]

参考例	構造式	NMR
3		收率: 99% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.60–1.79 (6H, m), 3.22–3.30 (4H, m), 6.69 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 13.5, 2.4 Hz), 7.96 (1H, ddd, J = 9.0, 2.4, 0.9 Hz).
4		收率: 95% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.38 (3H, s), 2.55–2.65 (4H, m), 3.14–3.22 (4H, m), 7.29 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.33 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.4 Hz).
5		收率: 93% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.38 (3H, s), 2.57–2.67 (4H, m), 3.20–3.30 (4H, m), 7.05 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz).
6		收率: 97% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.36 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.56–2.65 (4H, m), 3.02–3.10 (4H, m), 6.98–7.03 (1H, m), 8.00–8.07 (2H, m).
7		收率: 99% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.09 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.66–2.73 (4H, m), 2.75 (1H, sep, J = 6.6 Hz), 2.99–3.05 (4H, m), 6.91 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.79–8.12 (2H, m).
8		收率: 94% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.49 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.63 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.34 (4H, t, J = 5.0 Hz), 6.92 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 13.0, 2.5 Hz), 7.84 (1H, ddd, J = 9.0, 2.5, 1.0 Hz).
9		收率: 85% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.36 (3H, s), 2.50 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.64 (4H, brs), 3.07 (4H, t, J = 5.0 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 7.0, 2.5 Hz), 8.04 (2H, m).

10		收率: 92% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.16 (3H, t, J = 5.0 Hz), 3.25 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.31 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.66 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.81 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 13.0, 2.5 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 9.0, 2.5 Hz).
11		收率: 88% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.16 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.98 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.02 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.65 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.80 (2H, t, J = 5.0 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.04–8.08 (2H, m).
12		收率: 96% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.77–2.84 (4H, m), 3.55–3.62 (4H, m), 6.93 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 12.9, 2.7 Hz), 7.98 (1H, ddd, J = 8.7, 2.7, 0.6 Hz).
13		收率: 92% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.46 (9H, s), 1.50–1.65 (2H, m), 2.01–2.18 (2H, m), 2.92–3.04 (2H, m), 3.58–3.74 (3H, m), 4.49 (1H, brs), 6.92 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 12.9, 2.7 Hz), 7.97 (1H, ddd, J = 8.7, 2.4, 0.9 Hz).
14		收率: 78% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.49 (9H, s), 3.20–3.28 (4H, m), 3.57–3.65 (4H, m), 6.92 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 13.2, 3.0 Hz), 7.99 (1H, ddd, J = 9.0, 2.4, 1.2 Hz).
15		收率: 96% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.05 (2H, q, J = 6.0 Hz), 2.41 (3H, s), 2.62 (2H, t, J = 5.0 Hz), 2.78 (2H, t, J = 4.5 Hz), 3.58 (2H, dt, J = 6.0, 1.5 Hz), 3.63–3.67 (2H, m), 6.73 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 14.0, 3.0 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz).
16		收率: 65% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 3.30–3.36 (2H, m), 3.54–3.59 (2H, m), 3.91 (2H, s), 7.16 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.98–8.07 (2H, m), 8.16 (1H, s).

17		收率: 60% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.88 (4H, t, J = 5.7 Hz), 3.41 (4H, t, J = 5.7 Hz), 4.01 (4H, s), 6.92 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 13.2, 2.7 Hz), 7.95–7.99 (1H, m).
18		收率: 83% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.53–1.68 (2H, m), 1.99–2.09 (2H, m), 2.14–2.26 (2H, m), 2.82–2.93 (2H, m), 3.36–3.49 (1H, m), 3.55 (2H, s), 4.52–4.64 (1H, m), 6.63 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.28–7.36 (5H, m), 7.88 (1H, dd, J = 12.0, 2.7 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 9.0, 2.1 Hz).
19		收率: 定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.46 (9H, s), 1.91–2.03 (1H, m), 2.20–2.33 (1H, m), 3.40–3.49 (1H, m), 3.57–3.78 (2H, m), 3.80–3.89 (1H, m), 4.33 (1H, brs), 4.69 (1H, brs), 6.34 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 14.1, 2.7 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz).
20		收率: 49% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.36–1.43 (9H, m), 1.93–2.00 (2H, m), 3.35–3.47 (2H, m), 3.60–3.72 (6H, m), 6.78 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.87–7.95 (2H, m).
21		收率: 97% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.42–1.58 (2H, m), 1.85–2.06 (3H, m), 2.84–2.97 (2H, m), 3.54–3.59 (2H, m), 3.70–3.79 (2H, m), 6.91 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.39–7.47 (3H, m), 7.71–7.78 (2H, m), 7.89 (1H, dd, J = 13.2, 2.4 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 8.28 (1H, s).
22		收率: 74% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.67–2.07 (4H, m), 2.56–2.67 (1H, m), 2.97–3.07 (1H, m), 3.18–3.28 (1H, m), 3.41–3.51 (1H, m), 3.56–3.64 (1H, m), 5.47 (1H, brs), 5.91 (1H, brs), 6.99 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 12.9, 2.4 Hz), 7.99 (1H, ddd, J = 9.0, 2.7, 0.9 Hz).

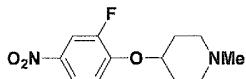
23		收率: 97% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.17–1.31 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.65–1.77 (1H, m), 1.77–1.99 (3H, m), 2.66–2.75 (1H, m), 2.84–2.95 (1H, m), 3.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.51–3.62 (2H, m), 4.63 (1H, brs), 6.89 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 13.2, 2.4 Hz), 7.95 (1H, ddd, J = 9.0, 2.7, 1.2 Hz).
24		收率: 29% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.19 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.36–1.51 (2H, m), 1.81–1.93 (2H, m), 2.85–3.00 (2H, m), 3.64–3.78 (1H, m), 3.94–4.06 (2H, m), 4.04 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.88 (1H, d, J = 6.3 Hz), 6.96 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.88–7.98 (2H, m).
25		收率: 95% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.23 (1H, t, J = 5.4 Hz), 1.35–1.50 (2H, m), 1.59 (2H, q, J = 6.6 Hz), 1.62–1.77 (1H, m), 1.80–1.89 (2H, m), 2.82–2.93 (2H, m), 3.66–3.79 (4H, m), 6.90 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 12.9, 2.4 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz).
26		收率: 86% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.66 (4H, t, J = 6.0 Hz), 3.66 (4H, t, J = 6.0 Hz), 6.99 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.93–8.03 (2H, m).
27		收率: 21% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.01 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.52 (2H, quint, J = 7.5 Hz), 2.63–2.71 (1H, m), 2.85–3.20 (5H, m), 3.58–3.63 (2H, m), 6.92 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.88–8.00 (2H, m).
28		收率: 37% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.13 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.52–2.59 (1H, m), 2.90–3.10 (4H, m), 3.52–3.59 (2H, m), 6.90 (1H, J = 8.8 Hz), 7.87–8.00 (2H, m).
29		收率: 70% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.46 (9H, s), 1.59–1.66 (2H, m), 2.05–2.09 (2H, m), 2.90–2.98 (2H, m),

		3.31–3.35 (2H, m), 3.64 (1H, brs), 4.51 (1H, brs), 7.26–7.28 (2H, m), 8.29–8.32 (1H, m).
30		収率: 90% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.46 (9H, s), 1.53–1.70 (2H, m), 2.07–2.11 (2H, m), 2.85–2.93 (2H, m), 3.51–3.55 (2H, m), 3.66 (1H, brs), 4.52 (1H, brs), 7.04 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.7 Hz).
31		収率: 54% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.48 (9H, m), 1.94–2.01 (2H, m), 3.30–3.34 (4H, m), 3.51–3.63 (4H, m), 7.27–7.31 (1H, m), 8.29 (1H, dd, J = 9.0, 2.5 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.5 Hz).
32		収率: 定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.38 (3H, s), 2.64 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.55 (4H, t, J = 4.8 Hz), 6.99 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.7 Hz).
33		収率: 99% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.47 (9H, s), 2.02–2.08 (2H, m), 3.42–3.48 (4H, m), 3.51–3.69 (4H, m), 7.05 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 9.1, 2.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.6 Hz).
34		収率: 93% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.21 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.66–1.80 (1H, m), 1.90–2.22 (3H, m), 3.46–3.54 (1H, m), 3.61–3.78 (1H, m), 4.18–4.34 (1H, m), 6.57 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.81–7.98 (2H, m).
35		本化合物はジアステレオマーの混合物として得られた。 収率: 50% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ (major isomer): 1.33 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.71–1.90 (2H, m), 2.01–2.18 (2H, m), 4.00–4.22 (2H, m), 6.60 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.82–7.97 (2H, m). δ (minor isomer): 1.12 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.61–1.73 (2H, m), 2.16–2.31 (2H, m), 4.24–4.41 (2H, m), 6.64 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.82–7.97 (2H, m).

36		収率: 46% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.15 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.28 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.49 (9H, s), 3.14–3.18 (1H, m), 3.44–3.57 (2H, m), 3.74–3.79 (1H, m), 4.01 (1H, brs), 4.43 (1H, brs), 6.84 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.87–7.99 (2H, m).
37		収率: 33% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.49 (9H, s), 3.14–3.18 (2H, m), 3.33–3.41 (2H, m), 3.78–3.83 (1H, m), 3.96–3.99 (1H, m), 4.13 (1H, brs), 6.89 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.89–8.00 (2H, m).
38		収率: 27% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.49 (9H, s), 1.62–1.72 (2H, m), 3.04–3.42 (4H, m), 3.69 (1H, brs), 4.03–4.08 (1H, m), 4.19 (1H, brs), 6.85 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.88–7.99 (2H, m).

[0065] 参考例39: 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1-メチルピペリジンの製造

[化20]



60%水素化ナトリウム(0.054g, 2.27mmol)の無水テトラヒドロフラン(6ml)懸濁液に、氷冷下、4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン(0.30g, 2.65mmol)の無水テトラヒドロフラン(6ml)溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、3,4-ジフルオロニトロベンゼン(0.30g, 1.89mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応混合物に冰水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、標題化合物を黄色結晶(0.18g, 38%)として得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.87–1.98 (2H, m), 2.20–2.10 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.28–2.37 (2H, m), 2.65–2.73 (2H, m), 4.47–4.54 (1H, m), 7.03 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.98–8.05 (2H, m).

[0066] 参考例39と同様の方法により、適当な4-ハロゲン化ニトロベンゼン誘導体と環状化合物を反応させ、参考例40～49に記載の化合物を得た。

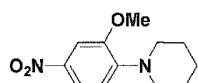
[表3]

参考例	構造式	NMR
40		收率: 27% ¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.83–1.93 (2H, m), 2.03–2.13 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.47 (2H, brs), 2.69 (2H, brs), 4.63–4.70 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, s), 8.08 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz).
41		收率: 82% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.47 (9H, s), 1.83–1.94 (2H, m), 1.91–2.03 (2H, m), 3.35–3.45 (2H, m), 3.66–3.75 (2H, m), 4.63–4.70 (1H, m), 7.02–7.08 (1H, m), 7.96–8.08 (2H, m).
42		收率: 81% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50–1.90 (3H, m), 2.06–2.15 (2H, m), 2.22–2.28 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.64–2.70 (1H, m), 2.96–3.01 (1H, m), 4.49–4.54 (1H, m), 7.09 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.96–8.01 (2H, m).
43		收率: 定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.01–2.11 (1H, m), 2.33–2.45 (4H, m), 2.49–2.57 (1H, m), 2.80–2.97 (3H, m), 4.93–4.99 (1H, m), 6.94 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.96–8.05 (2H, m).
44		收率: 91% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.23–1.37 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.83–1.88 (2H, m), 2.01–2.12 (1H, m), 2.73–2.81 (2H, m), 3.97 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.17–4.20 (2H, m), 7.01 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 10.5, 2.7 Hz), 8.02–8.07 (1H, m).
45		收率: 83% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.47 (9H, s), 1.82–2.15 (4H, m), 3.24–3.54 (2H, m), 3.95–4.40 (3H, m), 7.02–7.27 (1H, m), 7.93–8.02 (1H, m), 8.01–8.08 (1H, m).
46		收率: 98% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.45 (9H, s), 1.48–1.75 (4H, m), 1.89–1.95 (1H, m), 2.05–2.15 (1H, m), 2.83–3.04 (2H, m), 3.82–3.87 (1H, m), 4.00 (2H,

		d, $J = 6.3$ Hz), 7.01 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.99 (1H, dd, $J = 10.5$, 2.7 Hz), 8.02–8.07 (1H, m).
47		収率: 90% $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.24 (2H, brs), 3.47–3.74 (4H, m), 5.05 (1H, brs), 7.00 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.98–8.08 (2H, m).
48		収率: 63% $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 1.54–1.61 (2H, m), 1.88–2.07 (4H, m), 3.48–3.51 (2H, m), 4.40–4.47 (1H, m), 7.06–7.14 (1H, m), 7.98–8.06 (2H, m).
49		収率: 80% $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23–1.37 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.59–1.75 (2H, m), 2.13–2.16 (4H, m), 3.54–3.57 (1H, m), 4.33–4.42 (2H, m), 7.02 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.96–8.04 (2H, m).

[0067] 参考例50: 1-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピペリジンの製造

[化21]



60%水素化ナトリウム(0.176g, 4.40mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)懸濁液に、氷冷下、メタノール(0.178ml, 10.0mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペリジン(参考例3の化合物; 0.448g, 2.00mmol)を加え、20時間加熱還流した。反応混合物に冰水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して、標題化合物を黄色固体(0.395g, 84%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58–1.68 (2H, m), 1.68–1.80 (4H, m), 3.13–3.20 (4H, m), 3.94 (3H, s), 6.88 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 9.0$, 2.4 Hz).

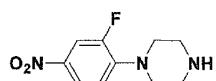
[0068] メタノールの代わりにエタノールを用いる以外は参考例50と同様の方法により、参考例51に記載の化合物を得た。

[表4]

参考例	構造式	NMR
51		収率: 50% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.51 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.58–1.69 (2H, m), 1.69–1.84 (4H, m), 3.14–3.23 (4H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.86 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz).

[0069] 参考例52: 1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペラジンの製造

[化22]



4-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(参考例14の化合物; 2.50g, 7.68mmol)の酢酸エチル(10ml)溶液に、氷冷下、4N塩化水素／酢酸エチル溶液(10.0ml, 40.0mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpH=9とし、減圧下で濃縮した。得られた固体を濾取し、水洗して、標題化合物を黄色固体(0.563g, 37%)として得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 2.98–3.05 (4H, m), 3.26–3.33 (4H, m), 7.12 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 13.5, 3.0 Hz), 8.02 (1H, ddd, J = 9.0, 2.7, 0.9 Hz).

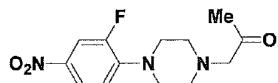
[0070] 参考例14の化合物の代わりに参考例46、44又は20の化合物を用いる以外は参考例52と同様の方法により、参考例53～55に記載の化合物を得た。

[表5]

参考例	構造式	NMR
53		収率: 59% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.30~1.39 (1H, m), 1.52~1.64 (1H, m), 1.72~1.80 (1H, m), 1.89~1.96 (1H, m), 2.12~2.30 (2H, m), 2.53~2.69 (2H, m), 3.04~3.09 (1H, m), 3.24~3.29 (1H, m), 3.99 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.01 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 10.8, 2.7 Hz), 8.02~8.06 (1H, m).
54		収率: 20% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.80~1.90 (2H, m), 2.05~2.24 (4H, m), 2.90~2.98 (2H, m), 3.56~3.60 (2H, m), 4.01 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.01 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 10.8, 2.7 Hz), 8.04~8.80 (1H, m).
55		本化合物は、反応中に析出した生成物をそのまま単離して、塩酸塩として得た。 収率: 95% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.14~2.19 (2H, m), 3.20~3.46 (4H, m), 3.59 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.76~3.79 (2H, m), 7.09 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.95~8.04 (2H, m), 9.32~9.62 (2H, m).

[0071] 参考例56: 1-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン-2-オンの製造

[化23]

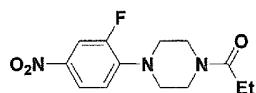


1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペラジン(参考例52の化合物; 0.390g, 2.00mmol)のアセトン(10ml)溶液に、氷冷下、ブロモアセトン(0.336ml, 4.00mmol)及び炭酸カリウム(1.38g, 10.00mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を水で洗浄して、標題化合物を黄色固体(0.467g, 83%)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.18 (3H, s), 2.67~2.72 (4H, m), 3.30 (2H, s), 3.34~3.39 (4H, m), 6.92 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 13.2, 3.0 Hz), 7.99 (1H, ddd, J = 9.0, 2.7, 1.2 Hz).

[0072] 参考例57: 1-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン-1-オンの製造

[化24]



1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペラジン(参考例52の化合物; 1.00g, 4.44mmol)の無水テトラヒドロフラン(9ml)溶液に、氷冷下、プロピオニルクロリド(0.620g, 4.88mmol)、トリエチルアミン(0.747ml, 5.32mmol)、及び4-ジメチルアミノピリジン(0.0542g, 0.444mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、標題化合物を黄色固体(0.662g, 53%)として得た。

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.40 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.26 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.30 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.66 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.82 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 13.0, 2.5 Hz), 8.01 (1H, ddd, J = 9.0, 3.0, 1.0 Hz).

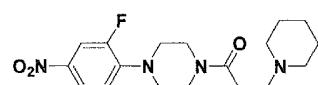
[0073] プロピオニルクロリドの代わりに3-クロロプロピオニルクロリドを用いる以外は参考例57と同様の方法により、参考例58に記載の化合物を得た。

[表6]

参考例	構造式	NMR
58		収率: 53% ¹ H-NMR (CDCl_3) δ : 2.87 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.27 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.32 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.69 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.84 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.87 (2H, t, J = 7.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 13.0, 3.0 Hz), 8.01 (1H, ddd, J = 9.0, 3.0, 1.0 Hz).

[0074] 参考例59: 1-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル]-3-ピペリジノプロパン-1-オンの製造

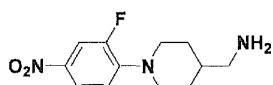
[化25]



3-クロロ-1-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン-1-オン(参考例58の化合物; 0.250g, 0.790mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(6ml)溶液に、ピペリジン(0.081g, 0.950mmol)及び炭酸カリウム(0.380g, 2.77mmol)を加え、室温で10時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製して、標題化合物を黄色固体(0.120g, 41%)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40–1.45 (2H, m), 1.50–1.59 (4H, m), 2.38–2.46 (4H, m), 2.59 (2H, dt, J = 7.5, 2.0 Hz), 2.70 (2H, dt, J = 7.5, 2.0 Hz), 3.27 (4H, brs), 3.67 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.81 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 12.0, 3.0 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 9.0, 2.5 Hz).

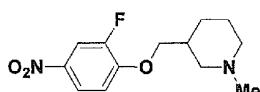
[0075] 参考例60: 1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イルメチルアミンの製造
[化26]



ベンジリデン[1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イルメチル]アミン(参考例21の化合物; 1.15g, 3.36mmol)に1N塩酸水溶液(20ml)を加え、6時間加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルで洗浄し、2N水酸化ナトリウムを加えてpH=12とした。水層に塩化ナトリウムを加えて飽和させ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、標題化合物を黄色固体(0.838g, 98%)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32–1.48 (2H, m), 1.50–1.62 (3H, m), 1.83–1.93 (2H, m), 2.65–2.70 (2H, m), 2.82–2.94 (2H, m), 3.69–3.79 (2H, m), 6.91 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 13.2, 2.7 Hz), 7.96 (1H, ddd, J = 9.0, 3.0, 1.2 Hz).

[0076] 参考例61: 3-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシメチル)-1-メチルピペリジンの製造
[化27]



3-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシメチル)ピペリジン(参考例53の化合物; 0.300g, 1.18 mmol)に38%ホルムアルデヒド水溶液(1.00ml)及びギ酸(1.00ml)を加え、90°Cで1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpH=8とし、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を褐色液体(0.275g, 87%)として得た。

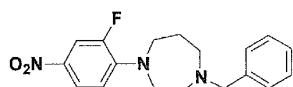
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.15–1.26 (1H, m), 1.61–1.78 (3H, m), 1.95–2.05 (2H, m), 2.20–2.30 (4H, m), 2.69–2.77 (1H, m), 2.88–2.95 (1H, m), 4.00–4.03 (2H, m), 7.02 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 10.5, 2.7 Hz), 8.02–8.06 (1H, m).

[0077] 参考例53の化合物の代わりに参考例54の化合物を用いる以外は参考例61と同様の方法により、参考例62に記載の化合物を得た。

[表7]

参考例	構造式	NMR
62		収率: 90% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.38–1.52 (2H, m), 1.84–2.20 (5H, m), 2.30 (3H, s), 2.89–2.95 (2H, m), 3.97 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.01 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.96–8.06 (2H, m).

[0078] 参考例63: 1-ベンジル-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-[1,4]ジアゼパンの製造
[化28]



1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-[1,4]ジアゼパン塩酸塩(参考例55の化合物; 0.300 g, 1.08mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(6ml)溶液に、炭酸カリウム(0.526g, 3.80mmol)及びベンジルブロミド(0.155ml, 0.130mmol)を加え、80°Cで6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=1:1)で精製して、標題化合物を褐色液体(0.248g, 69%)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.92–2.01 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 4.8 Hz), 2.81 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.59–3.65 (6H, m), 6.72 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.23–7.37 (5H, m), 7.85–7.94 (2H, m).

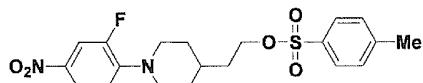
[0079] ベンジルブロミドの代わりに臭化エチルを用いる以外は参考例63と同様の方法により、参考例64に記載の化合物を得た。

[表8]

参考例	構造式	NMR
64		収率: 79% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.89–2.06 (2H, m), 2.55–2.68 (4H, m), 2.82 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.57–3.67 (4H, m), 6.73 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.85–7.94 (2H, m).

[0080] 参考例65: トルエン-4-スルホン酸 2-[1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]エチルエステルの製造

[化29]



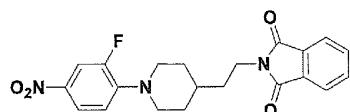
2-[1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]エタノール(参考例25の化合物; 0.804g, 3.00mmol)の無水ジクロロメタン(5ml)溶液に、p-トルエンスルホニルクロリド(0.858g, 4.50mmol)、トリエチルアミン(0.820ml, 6.00mmol)及び4-ジメチルアミノピペリジン(0.0366g, 0.300mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、標題化合物を黄色固体(0.661g, 52%)として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.27–1.44 (2H, m), 1.61–1.68 (3H, m), 1.70–1.78 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.76–2.88 (2H, m), 3.61–3.71 (2H, m), 4.11 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.88 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.34–7.39 (2H, m), 7.79–7.83 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J = 12.9, 2.4 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz).

[0081] 参考例66: 2-[1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]エチル}イソイン

ドリン-1,3-ジオンの製造

[化30]

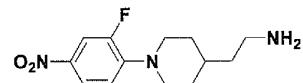


トルエン-4-スルホン酸 2-[1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]エチルエステル(参考例65の化合物; 0.661g, 1.56mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、フタルイミドカリウム(0.580g, 4.68mmol)を加え、80°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体を濾取し、水で洗浄して、標題化合物を黄色固体(0.577g, 93%)として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.37–1.53 (3H, m), 1.65–1.75 (2H, m), 1.89–1.99 (2H, m), 2.80–2.92 (2H, m), 3.66–3.81 (4H, m), 6.89 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.69–7.77 (2H, m), 7.82–7.89 (2H, m), 7.89 (1H, dd, J = 13.2, 2.7 Hz), 7.96 (1H, ddd, J = 9.0, 2.7, 1.2 Hz).

[0082] 参考例67: 2-[1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]エチルアミンの製造

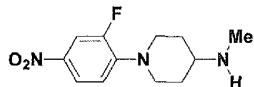
[化31]



2-[2-[1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]エチル]イソインドリン-1,3-ジオン(参考例66の化合物; 0.745g, 1.87mmol)のエタノール(5ml)溶液に、ヒドラジン1水和物(0.272ml, 5.61mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、標題化合物を黄色固体(0.170g, 34%)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.34–1.69 (7H, m), 1.76–1.87 (2H, m), 2.75–2.81 (2H, m), 2.82–2.92 (2H, m), 3.65–3.75 (2H, m), 6.89 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 13.2, 2.7 Hz), 7.96 (1H, ddd, J = 9.0, 2.4, 0.9 Hz).

[0083] 参考例68: [1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル](メチル)アミンの製造
[化32]

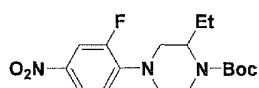


1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-オン(参考例26の化合物; 5.00g, 2.10 mmol)、メチルアミン塩酸塩(2.83g, 4.20mmol)、チタニウムテトライソプロポキシド(11.9 g, 4.20mmol)、トリエチルアミン(4.25g, 4.20mmol)及びエタノール(25ml)の混合物を、アルゴン雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応混合物に水素化ホウ素ナトリウム(1.58g, 4.20mmol)を加え、室温で7時間攪拌した。反応混合物に、2.8Nアンモニア水溶液(25ml)を0°Cで滴下し、30分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液をジクロロメタンで抽出した。有機層に2N塩酸水溶液を加えて攪拌した。水層に2N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH=12とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、標題化合物を黃褐色液体(2.12g, 40%)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44–1.60 (2H, m), 2.00–2.04 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.56–2.66 (1H, m), 2.93–3.03 (2H, m), 3.60–3.75 (3H, m), 6.91 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 13.2, 2.4 Hz), 7.94–7.98 (1H, m).

[0084] 参考例69: 2-エチル-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

[化33]



3-エチル-1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペラジン(参考例27の化合物; 0.146g, 0.557mmol)の無水テトラヒドロフラン(1.0ml)溶液に、氷冷下、2N水酸化ナトリウム水溶液(0.350ml, 0.700mmol)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(0.146g, 0.669mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、標題化合物をオレンジ色固体(0.166g, 84%)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.49 (9H, s), 1.70–1.89 (2H, m), 2.88–3.04 (2H, m), 3.16–3.22 (1H, m), 3.48–3.61 (2H, m), 4.04–4.13 (2H, m), 6.90 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.88–7.93 (1H, m), 7.97–8.00 (1H, m).

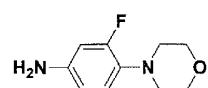
[0085] 参考例27の化合物の代わりに参考例60、67、68又は28の化合物を用いる以外は参考例69と同様の方法により、参考例70～73に記載の化合物を得た。

[表9]

参考例	構造式	NMR
70		収率: 85% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.33–1.47 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.63–1.76 (1H, m), 1.79–1.89 (2H, m), 2.80–2.93 (2H, m), 3.05–3.12 (2H, m), 3.67–3.77 (2H, m), 4.66 (1H, brs), 6.90 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 12.9, 2.7 Hz), 7.96 (1H, ddd, J = 8.7, 2.7, 1.2 Hz).
71		収率: 95% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.33–1.54 (5H, m), 1.45 (9H, s), 1.78–1.89 (2H, m), 2.80–2.92 (2H, m), 3.14–3.25 (2H, m), 3.66–3.75 (2H, m), 4.49 (1H, brs), 6.89 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 12.9, 2.7 Hz), 7.96 (1H, ddd, J = 9.0, 2.7, 0.9 Hz).
72		収率: 80% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.48 (9H, s), 1.76–1.94 (4H, m), 2.78 (3H, s), 2.90–3.00 (2H, m), 3.74–3.79 (2H, m), 4.16 (1H, brs), 6.92 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 13.2, 2.4 Hz), 7.96–8.00 (1H, m).
73		収率: 95% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.32 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.49 (9H, s), 2.89–2.99 (1H, m), 3.05–3.10 (1H, m), 3.24–3.34 (1H, m), 3.47–3.55 (2H, m), 3.96–4.01 (1H, m), 4.36 (1H, brs), 6.90 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.89–7.94 (1H, m), 7.97–8.01 (1H, m).

[0086] 参考例74: 3-フルオロ-4-モルホリノアニリンの製造

[化34]

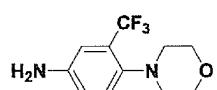


下記文献に記載された方法に従って得た。

•J. Med. Chem., vol.39, No.3, pp.673–679(1996).

[0087] 参考例75: 4-モルホリノ-3-(トリフルオロメチル)アニリンの製造

[化35]



4-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]モルホリン(参考例2の化合物; 1.20g, 4.344mmol)、酸化白金(IV)(0.10g)、及びメタノール(12ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で12.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサンで洗浄して、標題化合物を無色結晶(0.62g, 58%)として得た。

¹H-NMR (³CDCl) δ : 2.83 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.73 (2H, brs), 3.80 (4H, t, J = 4.5 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.5, 3 Hz), 6.91 (1H, d, J = 3 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz).

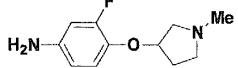
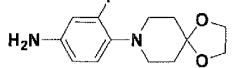
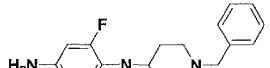
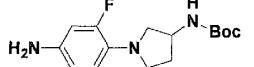
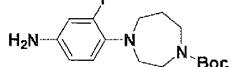
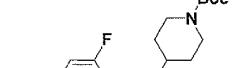
[0088] 参考例75と同様の方法により、適当なニトロベンゼン誘導体を還元し、参考例76～130に記載の化合物を得た。

[表10]

参考例	構造式	NMR
76		收率：定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.48–1.59 (2H, m), 1.67–1.78 (4H, m), 2.86–2.93 (4H, m), 3.51 (2H, brs), 6.36–6.46 (2H, m), 6.77–6.85 (1H, m).
77		收率：41% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.47–1.61 (2H, m), 1.67–1.79 (4H, m), 2.81–2.93 (4H, m), 3.47 (2H, brs), 3.81 (3H, s), 6.22–6.28 (2H, m), 6.74–6.82 (1H, m).
78		收率：40% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.36–1.45 (1H, m), 1.52 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.77–2.03 (3H, m), 2.60–2.80 (2H, m), 3.45–3.55 (2H, m), 3.76–3.98 (4H, m), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.22–6.28 (2H, m), 8.26–8.35 (1H, m).
79		收率：47% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.34 (3H, s), 2.53 (4H, brs), 2.83–2.90 (4H, m), 3.71 (2H, s), 6.79 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 6.91 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.4 Hz).
80		收率：60% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.35 (3H, s), 2.59 (4H, brs), 2.78 (4H, brs), 3.53 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J = 8.7, 3.0 Hz), 6.74 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz).
81		收率：82% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.23 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.55 (4H, brs), 2.82–2.88 (4H, m), 3.44 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J = 8.4, 2.7 Hz), 6.55 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.7 Hz).
82		收率：定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.09 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.66–2.79 (5H, m), 2.97–3.05 (4H, m), 3.53 (2H, brs), 6.37–6.46 (2H, m), 6.82 (1H, t, J = 9.0 Hz).
83		收率：定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.49 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.60–2.68 (4H, m), 3.03 (4H,

		t, J = 4.5 Hz), 3.48 (2H, brs), 6.35–6.45 (2H, m), 6.79–6.89 (1H, m).
84		收率: 定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.23 (3H, s), 2.48 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.58 (4H, brs), 2.87 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.45 (2H, brs), 6.51 (1H, dd, J = 8.0, 3.0 Hz), 6.56 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.5 Hz).
85		收率: 定量的 ¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 2.14 (3H, s), 3.07 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.13 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.71 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.75 (2H, t, J = 5.0 Hz), 7.08–7.19 (3H, m).
86		收率: 定量的 ¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 2.15 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.91 (2H, t, J = 5.0 Hz), 2.97 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.71 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.76 (2H, t, J = 5.0 Hz), 7.20–7.22 (3H, m).
87		收率: 定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.76–1.85 (2H, m), 1.91–1.99 (2H, m), 2.20 (2H, brs), 2.29 (3H, s), 2.71 (2H, brs), 3.54 (2H, brs), 4.00–4.08 (1H, m), 6.35 (1H, ddd, J = 9.0, 3.0, 1.0 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 13.0, 3.0 Hz), 6.83 (1H, t, J = 9.0 Hz).
88		收率: 定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.79–1.85 (2H, m), 1.90–1.99 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.23 (2H, br), 2.29 (3H, s), 2.67 (2H, br), 3.38 (2H, br), 4.10 (1H, m), 6.47 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 6.54 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 9.0 Hz).
89		收率: 84% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.77–2.84 (4H, m), 3.16–3.23 (4H, m), 3.56 (2H, s), 6.36–6.44 (2H, m), 6.81 (1H, t, J = 8.7 Hz).
90		收率: 72% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.37 (9H, s), 1.40–1.54 (2H, m), 1.67–1.80 (2H, m), 2.50–2.58 (2H, m), 2.96–3.06 (2H, m), 3.18–3.33 (1H, m), 4.93 (2H, s), 6.22–6.34 (2H, m), 6.74 (1H, t, J = 8.4 Hz),

		6.82 (1H, d, J = 7.8 Hz).
91		收率: 40% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.18 (3H, s), 2.63–2.70 (4H, m), 3.01–3.07 (4H, m), 3.26 (2H, s), 3.54 (2H, brs), 6.37–6.47 (2H, m), 6.81 (1H, t, J = 9.6 Hz).
92		收率: 97% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.46 (9H, s), 1.64–1.78 (2H, m), 1.81–1.93 (2H, m), 3.19–3.28 (2H, m), 3.57 (2H, brs), 3.71–3.80 (2H, m), 4.14–4.22 (1H, m), 6.35 (1H, ddd, J = 8.7, 2.7, 1.5 Hz), 6.45 (1H, dd, J = 12.6, 2.7 Hz), 6.82 (1H, t, J = 8.7 Hz).
93		收率: 定量的 ¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.46 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.09 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.15 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.72 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.76 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.83 (2H, brs), 7.14–7.20 (3H, m).
94		收率: 定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.97 (2H, q, J = 6.0 Hz), 2.40 (3H, s), 2.69 (2H, t, J = 5.0 Hz), 2.74 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.24–3.29 (4H, m), 3.47 (2H, brs), 6.34–6.44 (2H, m), 6.77 (1H, t, J = 9.0 Hz).
95		收率: 定量的 ¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.72–2.02 (6H, m), 2.96–3.05 (4H, m), 3.12 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.18 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.41 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.57–3.60 (4H, m), 3.72 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.78 (2H, t, J = 5.0 Hz), 7.15–7.21 (3H, m).
96		收率: 97% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 3.00–3.08 (2H, m), 3.19–3.25 (2H, m), 3.37 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.29–6.40 (2H, m), 6.78 (1H, dd, J = 9.9, 8.7 Hz), 7.86 (1H, s).
97		收率: 93% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.44–1.63 (1H, m), 1.79–1.87 (2H, m), 1.95–2.00 (2H, m), 2.03–2.22 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.57–2.61 (1H, m), 2.90–2.94 (1H,

		m), 3.54 (2H, brs), 4.04–4.13 (1H, m), 6.32–6.36 (1H, m), 6.43 (1H, dd, $J = 12.3, 3.0$ Hz), 6.85 (1H, t, $J = 8.7$ Hz).
98		收率: 72% $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.97–2.07 (1H, m), 2.14–2.26 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.46–2.53 (1H, m), 2.72–2.82 (3H, m), 3.52 (2H, brs), 4.68–4.73 (1H, m), 6.33–6.70 (1H, m), 6.45 (1H, dd, $J = 12.3, 2.7$ Hz), 6.75 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).
99		收率: 88% $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88 (4H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.05 (4H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.53 (2H, brs), 3.99 (4H, s), 6.36–6.45 (2H, m), 6.83 (1H, t, $J = 8.7$ Hz).
100		收率: 定量的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39–1.55 (2H, m), 1.93–2.04 (2H, m), 2.05–2.18 (2H, m), 2.77–2.89 (2H, m), 3.10–3.23 (2H, m), 3.35 (2H, brs), 3.51 (2H, s), 6.37 (1H, ddd, $J = 8.1, 2.7, 1.2$ Hz), 6.42 (1H, dd, $J = 12.6, 2.7$ Hz), 6.53 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.21–7.35 (5H, m).
101		收率: 定量的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.74–1.90 (1H, m), 2.19–2.33 (1H, m), 3.04–3.18 (2H, m), 3.30–3.53 (4H, m), 4.29 (1H, brs), 4.86 (1H, brs), 6.35–6.48 (2H, m), 6.57 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).
102		收率: 定量的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45–1.46 (9H, m), 1.90–1.94 (2H, m), 3.16–3.23 (4H, m), 3.45–3.60 (6H, m), 6.33–6.43 (2H, m), 6.79 (1H, t, $J = 9.6$ Hz).
103		收率: 定量的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23–1.28 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.80–1.85 (2H, m), 1.85–1.99 (1H, m), 2.70–2.82 (2H, m), 3.52 (2H, brs), 3.77 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.10–4.18 (2H, m), 6.33–6.38 (1H, m), 6.46 (1H, dd, $J = 12.6, 2.7$ Hz), 6.78 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

104		收率: 定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.46 (9H, s), 1.85–2.20 (4H, m), 3.22–3.55 (3H, m), 3.70–3.84 (1H, m), 3.87–3.99 (1H, m), 4.08 (2H, brs), 6.35 (1H, ddd, J = 8.4, 2.4, 1.2 Hz), 6.45 (1H, dd, J = 12.9, 2.7 Hz), 6.76–6.94 (1H, m).
105		收率: 定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.35–1.65 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.73–1.80 (2H, m), 2.52–2.64 (2H, m), 3.02–3.11 (2H, m), 3.23–3.32 (2H, m), 3.52 (2H, s), 4.64 (1H, brs), 6.35–6.46 (2H, m), 6.80 (1H, t, J = 8.4 Hz).
106		收率: 98% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.33–1.47 (1H, m), 1.48–1.65 (1H, m), 1.65–1.75 (1H, m), 1.75–1.86 (1H, m), 2.36–2.54 (2H, m), 2.54–2.66 (1H, m), 2.95–3.12 (2H, m), 4.97 (2H, s), 6.26–6.37 (2H, m), 6.73–6.85 (2H, m), 7.33 (1H, brs).
107		收率: 75% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.30–1.71 (12H, m), 1.84–2.00 (2H, m), 2.74–2.96 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.79–3.90 (3H, m), 4.00–4.10 (1H, m), 6.33–6.37 (1H, m), 6.45 (1H, dd, J = 12.6, 2.7 Hz), 6.77 (1H, t, J = 9.0 Hz).
108		收率: 定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.61–2.18 (7H, m), 2.28 (3H, s), 2.71–3.00 (2H, m), 3.50 (2H, brs), 3.76–3.84 (2H, m), 6.31–6.38 (1H, m), 6.41–6.48 (1H, m), 6.75–6.81 (1H, m).
109		收率: 55% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.33–1.45 (2H, m), 1.72–2.00 (5H, m), 2.28 (3H, s), 2.86–2.91 (2H, m), 3.45 (2H, brs), 3.78 (2H, d, J = 6.3 Hz), 6.33–6.38 (1H, m), 6.45 (1H, dd, J = 12.6, 2.7 Hz), 6.78 (1H, t, J = 9.0 Hz).
110		收率: 89% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.92–1.98 (2H, m), 2.73–2.81 (4H, m), 3.24–3.29 (4H, m), 3.51 (2H, brs), 3.68 (2H, s), 6.32–6.42 (2H, m), 6.76 (1H, t, J = 9.0 Hz).

		Hz), 7.21–7.37 (5H, m).
111		收率: 定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.09 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.91–1.99 (2H, m), 2.60 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.72–2.81 (4H, m), 3.23–3.28 (4H, m), 3.51 (2H, brs), 6.33–6.43 (2H, m), 6.76 (1H, t, J = 9.0 Hz).
112		收率: 90% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.17–1.31 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.65–1.97 (4H, m), 2.37–2.50 (1H, m), 2.54–2.65 (1H, m), 3.04–3.20 (4H, m), 3.53 (2H, s), 4.63 (1H, brs), 6.36–6.46 (2H, m), 6.80 (1H, t, J = 9.0 Hz).
113		收率: 95% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.47 (9H, s), 1.87–2.02 (1H, m), 2.10–2.22 (1H, m), 3.25–3.70 (6H, m), 4.71 (1H, brs), 6.36 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 6.45 (1H, dd, J = 12.6, 2.7 Hz), 6.78 (1H, t, J = 9.0 Hz).
114		收率: 98% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.44 (9H, s), 1.60–2.06 (6H, m), 3.19 (2H, brs), 3.56–3.61 (2H, m), 3.96–4.00 (1H, m), 6.33–6.37 (1H, m), 6.44 (1H, dd, J = 12.6, 2.7 Hz), 6.86 (1H, t, J = 9.0 Hz).
115		收率: 96% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.33–1.52 (5H, m), 1.45 (9H, s), 1.72–1.82 (2H, m), 2.51–2.62 (2H, m), 3.12–3.30 (4H, m), 3.51 (2H, brs), 4.47 (1H, brs), 6.35–6.45 (2H, m), 6.76–6.85 (1H, m).
116		收率: 78% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10–1.24 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.48–1.65 (2H, m), 2.05–2.08 (4H, m), 3.49–3.54 (3H, m), 3.86–3.93 (1H, m), 4.37 (1H, brs), 6.32–6.36 (1H, m), 6.43 (1H, dd, J = 12.6, 2.7 Hz), 6.81 (1H, t, J = 9.0 Hz).
117		收率: 74% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.48 (9H, s), 1.68–1.73 (2H, m), 1.84–1.93 (2H, m), 2.65–2.76 (2H, m), 2.78 (3H, s), 3.30–3.34 (2H, m), 3.53 (2H, brs),

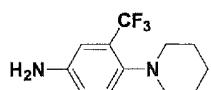
		4.01–4.13 (1H, m), 6.37–6.45 (2H, m), 6.78–6.84 (1H, m).
118		收率: 99% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.26–1.42 (2H, m), 1.96–2.09 (2H, m), 2.87–3.02 (3H, m), 3.25–3.36 (3H, m), 4.07 (2H, brs), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.39 (1H, ddd, J = 8.4, 2.4, 1.2 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 12.6, 2.4 Hz), 6.61 (1H, t, J = 8.7 Hz).
119		收率: 53% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.47 (9H, s), 1.78–1.94 (2H, m), 2.63–2.72 (2H, m), 3.06–3.21 (3H, m), 3.56 (2H, brs), 3.99 (2H, brs), 6.36–6.44 (2H, m), 6.75 (1H, t, J = 8.6 Hz).
120		收率: 55% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.35 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.48 (9H, s), 2.63–2.71 (1H, m), 2.73–2.78 (1H, m), 3.01–3.13 (2H, m), 3.20–3.29 (1H, m), 3.57 (2H, brs), 3.88–3.93 (1H, m), 4.28 (1H, brs), 6.36–6.44 (2H, m), 6.74 (1H, t, J = 8.4 Hz).
121		收率: 定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.45 (9H, s), 1.49–1.60 (2H, m), 1.90–1.97 (2H, m), 2.68–2.76 (2H, m), 2.89–2.93 (2H, m), 3.54 (1H, brs), 3.71 (2H, s), 4.48 (1H, brs), 6.78 (1H, dd, J = 8.4, 2.7 Hz), 6.88 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.4 Hz).
122		收率: 定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.46 (9H, s), 1.54–1.67 (2H, m), 1.99–2.03 (2H, m), 2.63–2.71 (2H, m), 3.15–3.19 (2H, m), 3.53 (3H, brs), 4.49 (1H, brs), 6.54 (1H, dd, J = 8.4, 2.7 Hz), 6.74 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.4 Hz).
123		收率: 91% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.49 (9H, s), 1.83–1.91 (2H, m), 2.93–2.98 (4H, m), 3.46–3.59 (4H, m), 6.77–6.88 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.1 Hz).

124		收率: 77% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.36 (3H, s), 2.62 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.08 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.62 (2H, brs), 6.81–6.93 (3H, m).
125		收率: 63% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.48 (9H, s), 1.90–2.02 (2H, m), 3.02–3.11 (4H, m), 3.55–3.62 (6H, m), 6.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz).
126		收率: 定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.04 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.50–1.68 (1H, m), 1.73–2.02 (2H, m), 2.04–2.20 (1H, m), 2.91–3.04 (1H, m), 3.22–3.60 (3H, m), 3.62–3.78 (1H, m), 6.34–6.50 (2H, m), 6.69 (1H, t, J = 9.0 Hz).
127		本化合物はジアステレオマーの混合物として得られた。 收率: 定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ (major isomer): 1.01 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.41–1.63 (2H, m), 1.86–2.05 (2H, m), 3.12–3.38 (2H, m), 3.47 (2H, brs), 6.32–6.51 (2H, m), 6.94 (1H, t, J = 8.8 Hz). δ (minor isomer): 0.93 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.41–1.63 (2H, m), 2.08–2.22 (2H, m), 3.79–3.97 (2H, m), 4.56 (2H, brs), 6.32–6.51 (2H, m), 6.68 (1H, t, J = 9.6 Hz).
128		收率: 定量的 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.80 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.18 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.40 (9H, s), 3.25–3.38 (4H, m), 3.58 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.19–4.28 (1H, m), 4.97 (2H, s), 6.26–6.35 (2H, m), 6.66 (1H, t, J = 9.0 Hz).
129		收率: 92% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.86 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.48 (9H, s), 2.80–3.30 (6H, m), 3.62 (2H, brs), 3.74–3.78 (1H, m), 6.37–6.41 (2H, m), 6.88 (1H, t, J = 8.4 Hz).

130		収率: 68% ¹ H-NMR (CDCl_3) δ : 0.80 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.48 (9H, s), 1.26–1.31 (2H, m), 2.79–2.86 (1H, m), 2.98–3.12 (2H, m), 3.31–3.85 (6H, m), 6.36–6.41 (2H, m), 6.84 (1H, brs).
-----	--	---

[0089] 参考例131: 4-ピペリジノ-3-(トリフルオロメチル)アニリンの製造

[化36]



1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(1.05g, 5.00mmol)、ピペリジン(0.592ml, 6.00mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(1.31ml, 7.50mmol)及びアセトニトリル(10ml)の混合物を8時間加熱還流した。反応混合物の溶媒を減圧留去して得られた残渣にメタノール(10ml)、10%白金-活性炭素(0.10g)を加え、水素雰囲気下、12時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、標題化合物を無色液体(1.11g, 91%)として得た。

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.45–1.58 (2H, m), 1.61–1.71 (4H, m), 2.70–2.79 (4H, m), 3.67 (2H, brs), 6.78 (1H, dd, $J = 8.7, 3.0$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

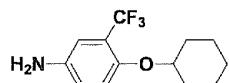
[0090] 参考例131と同様の方法により、適当な4-ハロゲン化ニトロベンゼン誘導体と環状化合物を反応させることにより得られたニトロベンゼン誘導体を還元し、参考例132～137に記載の化合物を得た。

[表11]

参考例	構造式	NMR
132		収率: 84% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.88–1.97 (4H, m), 3.14–3.26 (4H, m), 3.41 (2H, s), 6.39 (1H, dd, J = 8.4, 3.0 Hz), 6.45 (1H, dd, J = 14.4, 2.4 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 9.9, 8.7 Hz).
133		収率: 92% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.56–1.68 (4H, m), 1.73–1.83 (4H, m), 3.18–3.22 (4H, m), 3.43 (2H, s), 6.34–6.44 (2H, m), 6.76 (1H, dd, J = 9.6, 8.4 Hz).
134		収率: 95% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.48–1.59 (2H, m), 1.66–1.78 (4H, m), 2.81–2.90 (4H, m), 3.50 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J = 8.4, 2.7 Hz), 6.74 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.7 Hz).
135		収率: 90% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.47–1.58 (2H, m), 1.62–1.73 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.69–2.78 (4H, m), 3.41 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J = 8.4, 2.7 Hz), 6.55 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.1 Hz).
136		収率: 54% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.35 (3H, s), 2.54–2.63 (4H, m), 2.96–3.04 (4H, m), 3.53 (2H, s), 6.37–6.45 (2H, m), 6.78–6.84 (1H, m).
137		収率: 70% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.66–1.84 (6H, m), 1.91–2.01 (2H, m), 2.01–2.20 (1H, m), 2.56–2.70 (6H, m), 3.25–3.34 (2H, m), 3.51 (2H, s), 6.35–6.45 (2H, m), 6.77–6.83 (1H, m).

[0091] 参考例138: 4-シクロヘキシリオキシ-3-(トリフルオロメチル)アニリンの製造

[化37]



60%水素化ナトリウム(0.240g, 6.00mmol)の無水テトラヒドロフラン(6ml)懸濁液に、氷冷下、シクロヘキサノール(1.00g, 10.0mmol)の無水テトラヒドロフラン(6ml)溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオ

ロメチル)ベンゼン(1.05g, 5.00mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にメタノール(10ml)、10%白金-活性炭素(0.100g)を加え、水素雰囲気下、12時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、標題化合物の無色液体(0.60g, 47%)を得た。

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.30–1.68 (6H, m), 1.72–1.84 (2H, m), 1.84–1.96 (2H, m), 3.51 (2H, brs), 4.50–4.61 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.7 Hz).

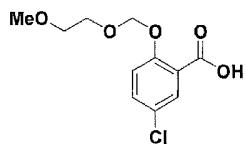
[0092] 1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンの代わりに3,4-ジフルオロニトロベンゼンを用いる以外は参考例138と同様の方法により、参考例139に記載の化合物を得た。

[表12]

参考例	構造式	NMR
139		収率: 69% ¹ H-NMR (CDCl_3) δ : 1.18–1.37 (3H, m), 1.42–1.59 (3H, m), 1.72–1.87 (2H, m), 1.90–2.01 (2H, m), 3.52 (2H, brs), 3.92–4.00 (1H, m), 6.35 (1H, ddd, J = 8.4, 2.7, 1.2 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 12.3, 2.7 Hz), 6.82 (1H, t, J = 9.0 Hz).

[0093] 参考例140: 5-クロロ-2-(2-メキシエトキシメキシ)安息香酸の製造

[化38]



5-クロロサリチル酸(10.36g, 60mmol)のテトラヒドロフラン(60ml)溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム(7.20g, 180mmol)を加えた。この混合物に(2-メキシエトキシ)メチルクロリド(15.1ml, 132mmol)を滴下し、18時間攪拌した。反応混合物に2N水酸化ナトリウム水溶液(80ml)を加え、2時間加熱還流した。水層に2N塩酸を加えてpH=3とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、標題化合物を無色液体(12.8g, 82%)として得た。

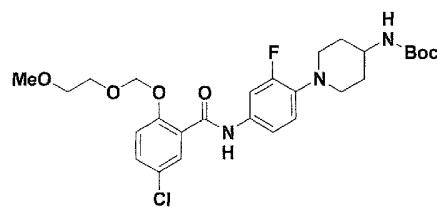
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.36 (3H, s), 3.54–3.60 (2H, m), 3.87–3.91 (2H, m), 5.49 (2H, s), 7.26 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 3.0, 9.0 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.00 (1H, brs).

[0094] 5-クロロサリチル酸の代わりに5-プロモサリチル酸又は4-クロロサリチル酸を用いる以外は参考例140と同様の方法により、参考例141及び142に記載の化合物を得た。

[表13]

参考例	構造式	NMR
141		収率: 88% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.36 (3H, s), 3.55–3.58 (2H, m), 3.88–3.91 (2H, m), 5.49 (2H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.7 Hz).
142		収率: 51% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.33 (3H, s), 3.57–3.60 (2H, m), 3.92–3.95 (2H, m), 5.52 (2H, s), 7.15 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.7 Hz).

[0095] 参考例143: (1-[4-[5-クロロ-2-(2-メトキシエトキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]-2-フルオロフェニル]ピペリジン-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルエステルの製造
[化39]



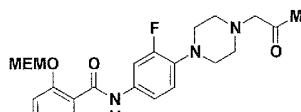
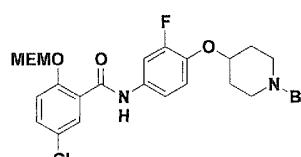
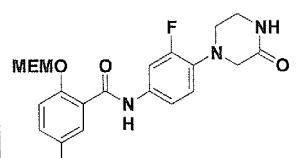
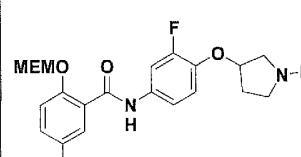
5-クロロ-2-(2-メトキシエトキシメトキシ)安息香酸(参考例140の化合物; 0.18g, 0.7mmol)、[1-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル(参考例90の化合物; 0.28g, 0.9mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.17g, 0.9mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(0.01g)、及びジクロロメタン(5ml)の混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エ

チルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、標題化合物を無色固体(0.27g, 70%)として得た。

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.54–1.69 (2H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 2.71–2.83 (2H, m), 3.30–3.41 (5H, m), 3.53–3.67 (3H, m), 3.86–3.92 (2H, m), 4.50 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 5.47 (2H, s), 6.93 (1H, t, *J* = 9.0 Hz), 7.17 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.22–7.28 (1H, m), 7.39 (1H, dd, *J* = 8.1, 2.7 Hz), 7.55 (1H, dd, *J* = 13.8, 2.1 Hz), 8.18 (1H, d, *J* = 3.0 Hz), 9.61 (1H, s).

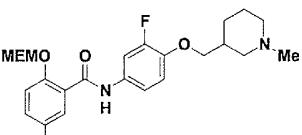
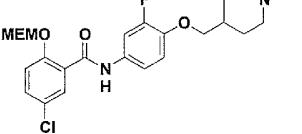
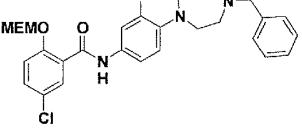
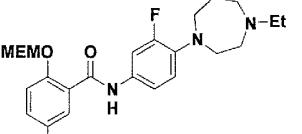
[0096] 参考例143と同様の方法により、適当なアニリン誘導体とカルボン酸誘導体を反応させ、参考例144～182に記載の化合物を得た。

[表14]

参考例	構造式	NMR
144		収率: 94% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.18 (3H, s), 2.64–2.74 (4H, m), 3.10–3.18 (4H, m), 3.28 (2H, s), 3.33 (3H, s), 3.55–3.60 (2H, m), 3.87–3.92 (2H, m), 5.48 (2H, s), 6.94 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.23–7.29 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 14.1, 2.7 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.63 (1H, s).
145		収率: 83% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.47 (9H, s), 1.71–1.84 (2H, m), 1.86–1.98 (2H, m), 3.25–3.43 (5H, m), 3.55–3.61 (2H, m), 3.70–3.79 (2H, m), 3.88–3.93 (2H, m), 4.35–4.44 (1H, m), 5.48 (2H, s), 6.99 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.25–7.31 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J = 9.3, 2.7 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 12.9, 2.7 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.65 (1H, s).
146		収率: 57% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 3.19 (3H, s), 3.20–3.30 (4H, m), 3.42–3.47 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.72–3.78 (2H, m), 5.35 (2H, s), 7.04 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 14.7, 2.4 Hz), 7.96 (1H, s), 10.28 (1H, s).
147		収率: 82% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.81–1.91 (1H, m), 2.25–2.32 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.43–2.53 (2H, m), 2.76–2.91 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.55–3.59 (2H, m), 3.88–3.91 (2H, m), 4.82–4.87 (1H, m), 5.48 (2H, s), 6.89 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.26–7.31 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 12.6, 2.7 Hz), 8.18 (1H,

		d, J = 2.7 Hz), 9.61 (1H, brs).
148		收率: 定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.90 (4H, t, J = 6.0 Hz), 3.16 (4H, t, J = 6.0 Hz), 3.33 (3H, s), 3.56–3.59 (2H, m), 3.89–3.91 (2H, m), 4.00 (4H, s), 5.48 (2H, s), 6.96 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.17 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.24–7.28 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 13.8, 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.61 (1H, brs).
149		收率: 89% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.42–1.59 (2H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 2.11–2.23 (2H, m), 2.78–2.91 (2H, m), 3.24–3.39 (4H, m), 3.51–3.58 (3H, m), 3.86–3.91 (2H, m), 5.29 (2H, s), 5.46 (2H, s), 6.67 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.24–7.35 (6H, m), 7.39 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 13.2, 2.4 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.48 (1H, s).
150		收率: 66% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.46 (9H, s), 1.82–1.95 (1H, m), 2.19–2.32 (1H, m), 3.22–3.38 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.51–3.61 (4H, m), 3.87–3.92 (2H, m), 4.33 (1H, brs), 4.82 (1H, brs), 5.47 (2H, s), 6.64 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.19–7.24 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 15.0, 2.7 Hz), 8.19 (1H, d, J = 3.0 Hz), 9.55 (1H, s).
151		收率: 17% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.43–1.46 (9H, m), 1.94–2.04 (2H, m), 3.34–3.62 (13H, m), 3.88–3.91 (2H, m), 5.47 (2H, s), 6.87 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.16–7.28 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 15.3, 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.57 (1H, brs).

152		收率: 28% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.22–1.34 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.83–1.87 (2H, m), 1.99–2.04 (1H, m), 2.71–2.94 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.56–3.59 (2H, m), 3.85–3.91 (4H, m), 4.11–4.18 (2H, m), 5.48 (2H, s), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.28–7.33 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 12.6, 2.7 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.61 (1H, brs).
153		收率: 68% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.47 (9H, s), 1.80–2.19 (4H, m), 3.33 (3H, s), 3.34–3.46 (2H, m), 3.54–3.60 (2H, m), 3.87–3.93 (2H, m), 4.02–4.26 (3H, m), 5.48 (2H, s), 6.91–7.10 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.25–7.34 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.51–7.74 (1H, m), 8.18 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.61 (1H, s).
154		收率: 65% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.39–1.53 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.57–1.63 (2H, m), 1.75–1.85 (2H, m), 2.60–2.71 (2H, m), 3.03–3.14 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.39–3.47 (2H, m), 3.54–3.59 (2H, m), 3.87–3.92 (2H, m), 4.66 (1H, brs), 5.47 (2H, s), 6.94 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.7, 1.5 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 13.8, 2.7 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.60 (1H, s).
155		收率: 97% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.37–1.54 (1H, m), 1.54–1.69 (1H, m), 1.69–1.80 (1H, m), 1.80–1.91 (1H, m), 2.43–2.63 (2H, m), 2.63–2.73 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.24–3.35 (2H, m), 3.41–3.46 (2H, m), 3.72–3.77 (2H, m), 5.35 (2H, s), 6.83 (1H, brs), 7.04 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.35 (1H, brs), 7.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (1H,

		dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 15.0, 2.4$ Hz), 10.24 (1H, s).
156		收率: 定量的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36–1.73 (13H, m), 1.89–2.07 (2H, m), 2.92 (2H, brs), 3.30–3.36 (2H, m), 3.56–3.59 (2H, m), 3.58–3.91 (5H, m), 4.02–4.18 (1H, m), 5.48 (2H, s), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.27–7.31 (1H, m), 7.34–7.43 (1H, m), 7.56 (1H, dd, $J = 12.6, 2.7$ Hz), 8.18–8.20 (1H, m), 9.62 (1H, brs).
157		收率: 定量的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17–1.22 (2H, m), 1.84–2.18 (5H, m), 2.72–3.92 (14H, m), 5.34 (2H, s), 7.17–7.43 (5H, m), 7.68 (1H, dd, $J = 13.2, 2.4$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).
158		收率: 定量的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49–1.94 (2H, m), 2.74–3.81 (19H, m), 5.33 (2H, s), 7.20–7.41 (7H, m).
159		收率: 97% $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.93–2.00 (2H, m), 2.70–2.82 (4H, m), 3.31 (3H, s), 3.38–3.40 (4H, m), 3.53–3.56 (2H, m), 3.67 (2H, s), 3.86–3.89 (2H, m), 5.44 (2H, s), 6.80 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.12–7.36 (8H, m), 7.52 (1H, dd, $J = 15.0, 2.7$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 9.56 (1H, s).
160		收率: 96% $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23–1.28 (3H, m), 2.03 (2H, brs), 2.68 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.79–2.92 (4H, m), 3.33–3.58 (9H, m), 3.88–3.91 (2H, m), 5.46 (2H, s), 6.82 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.15–7.19 (2H, m), 7.35–7.39 (1H, m), 7.51–7.57 (1H, m), 8.13 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 9.58 (1H, s).

161		收率: 86% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10–1.24 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.70–1.86 (3H, m), 1.86–1.99 (1H, m), 2.46–2.54 (1H, m), 2.63–2.74 (1H, m), 3.13 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.22–3.37 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.55–3.59 (2H, m), 3.88–3.92 (2H, m), 4.65 (1H, brs), 5.48 (2H, s), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.18 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.23–7.29 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 13.8, 2.4 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.61 (1H, s).
162		收率: 75% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.48 (9H, s), 2.06 (1H, brs), 2.19 (1H, brs), 3.33 (3H, s), 3.48–3.72 (6H, m), 3.88–3.92 (2H, m), 4.88 (1H, brs), 5.48 (2H, s), 6.94 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.23–7.35 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.55–7.68 (1H, m), 8.18 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.65 (1H, s).
163		收率: 定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.44 (9H, s), 1.79–2.06 (6H, m), 3.18–3.40 (5H, m), 3.58–3.62 (2H, m), 3.89–3.93 (2H, m), 4.15–4.21 (1H, m), 5.48 (2H, s), 7.00–7.08 (1H, m), 7.17–7.30 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.59–7.68 (1H, m), 8.18 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.64 (1H, brs).
164		收率: 96% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.38–1.56 (5H, m), 1.45 (9H, s), 1.73–1.87 (2H, m), 2.57–2.70 (2H, m), 3.12–3.26 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.37–3.43 (2H, m), 3.54–3.59 (2H, m), 3.87–3.92 (2H, m), 4.50 (1H, brs), 5.47 (2H, s), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.25–7.31 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 14.1, 2.4 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.60 (1H, s).

165		收率: 88% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.15–1.29 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.56–1.69 (2H, m), 2.06–2.16 (4H, m), 3.33 (3H, s), 3.50–3.59 (3H, m), 3.88–3.91 (2H, m), 4.06–4.16 (1H, m), 4.39 (1H, brs), 5.48 (2H, s), 6.97 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.18 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.26–7.29 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 12.6, 2.7 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.62 (1H, brs).
166		收率: 定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.48 (9H, s), 1.73–2.17 (4H, m), 2.72–2.79 (5H, m), 3.34 (3H, s), 3.45–3.59 (4H, m), 3.88–3.91 (2H, m), 4.01–4.13 (1H, m), 5.48 (2H, s), 6.94 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.18 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.24–7.26 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.53–7.58 (1H, m), 8.18 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.62 (1H, s).
167		收率: 85% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.27 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.31–1.46 (2H, m), 2.00–2.12 (2H, m), 2.93–3.07 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.37–3.50 (1H, m), 3.54–3.59 (2H, m), 3.71 (1H, brs), 3.86–3.92 (2H, m), 4.08 (2H, brs), 4.14 (2H, q, J = 6.6 Hz), 5.47 (2H, s), 6.69 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.13–7.22 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 12.9, 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.51 (1H, s).
168		收率: 定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.48 (9H, s), 1.76–1.96 (2H, m), 2.74–2.79 (2H, m), 3.20–3.28 (3H, m), 3.34 (3H, s), 3.55–3.58 (2H, m), 3.88–3.91 (2H, m), 4.04 (2H, brs), 5.48 (2H, s), 6.88 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.16–7.19 (1H, m), 7.24–7.26 (1H, m), 7.39–7.43 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.63 (1H, s).

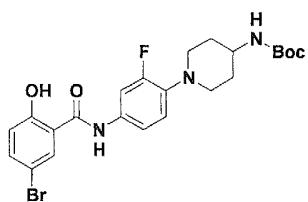
169		收率: 93% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.36 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.49 (9H, s), 2.69–2.85 (2H, m), 3.18–3.27 (3H, m), 3.34 (3H, s), 3.56–3.58 (2H, m), 3.88–3.91 (2H, m), 3.92–3.98 (1H, m), 4.32 (1H, brs), 5.48 (2H, s), 6.88 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.16–7.19 (1H, m), 7.24–7.27 (1H, m), 7.39–7.43 (1H, m), 7.54–7.59 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.63 (1H, s).
170		收率: 82% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.46 (9H, s), 1.54–1.65 (2H, m), 1.99–2.02 (2H, m), 2.76–2.83 (2H, m), 2.99–3.03 (3H, m), 3.32 (3H, s), 3.56–3.59 (2H, m), 3.89–3.92 (2H, m), 4.51 (1H, brs), 5.49 (2H, s), 7.19 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.34–7.37 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.77 (1H, brs), 7.90–7.93 (1H, m), 8.18 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.73 (1H, s).
171		收率: 94% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.47 (9H, s), 1.59–1.68 (2H, m), 2.04–2.07 (2H, m), 2.71–2.78 (2H, m), 3.28–3.32 (3H, m), 3.34 (3H, s), 3.56–3.59 (2H, m), 3.88–3.91 (2H, m), 4.51 (1H, brs), 5.48 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.52–7.55 (1H, m), 7.69–7.70 (1H, m), 8.18 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.60 (1H, s).
172		收率: 57% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.49 (9H, s), 1.87–1.93 (2H, m), 3.04 (4H, brs), 3.33 (3H, s), 3.53–3.61 (6H, m), 3.89–3.92 (2H, m), 5.49 (2H, s), 7.17–7.21 (1H, m), 7.31–7.34 (1H, m), 7.41–7.45 (1H, m), 7.74–7.77 (1H, m), 7.91–7.94 (1H, m), 8.18 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.74 (1H, s).

173		收率: 56% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.40 (3H, s), 2.65–2.78 (4H, m), 3.38–3.46 (9H, m), 3.57–3.61 (2H, m), 3.90–3.93 (2H, m), 5.48 (2H, s), 6.79–6.86 (1H, m), 7.13–7.30 (3H, m), 7.48–7.53 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.50 (1H, s).
174		收率: 定量的 ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.42–1.46 (9H, m), 1.93–1.98 (2H, m), 3.31–3.50 (9H, m), 3.56–3.59 (4H, m), 3.89–3.92 (2H, m), 5.47 (2H, s), 6.83 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 9.0, 2.1 Hz), 7.16–7.22 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 14.7 Hz), 8.06 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.55 (1H, brs).
175		收率: 74% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.49 (9H, s), 2.00–2.06 (2H, m), 3.12–3.22 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.56–3.64 (6H, m), 3.89–3.92 (2H, m), 5.49 (2H, s), 7.06–7.09 (1H, m), 7.18–7.21 (1H, m), 7.40–7.44 (1H, m), 7.48–7.58 (1H, m), 7.67–7.71 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.61 (1H, brs).
176		收率: 77% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.51–1.70 (1H, m), 1.78–2.22 (3H, m), 3.11–3.24 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.50–3.66 (3H, m), 3.81–4.05 (3H, m), 5.47 (2H, s), 6.70 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.12–7.29 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 15.3, 2.4 Hz), 8.20 (1H, d, J = 3.0 Hz), 9.52 (1H, s).
177(a)		本化合物は单一のジアステレオマーとして単離された。 收率: 35% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.18 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.55–1.74 (2H, m), 1.90–2.10 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.50–3.70 (4H, m), 3.83–3.94 (2H, m), 5.46 (2H, s), 6.86 (1H, t, J = 9.0 Hz),

		7.16 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.18–7.28 (1H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 14.7, 2.4$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 9.58 (1H, s).
177 (b)		本化合物は参考例 177(a) の化合物のジアステレオ異性体であった。 収率: 5% ¹ H-NMR (CDCl_3) δ : 1.01 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.44–1.65 (2H, m), 2.10–2.28 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.52–3.62 (2H, m), 3.84–3.93 (2H, m), 3.98–4.14 (2H, m), 5.47 (2H, s), 6.76 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.20–7.29 (1H, m), 7.39 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 14.7, 2.4$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 9.54 (1H, s).
178		収率: 79% ¹ H-NMR (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.30 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.48 (9H, s), 2.74 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 3.33 (3H, s), 3.48 (2H, td, $J = 11.0, 3.5$ Hz), 3.56–3.58 (2H, m), 3.68–3.80 (2H, m), 3.88–3.91 (2H, m), 4.41 (1H, brs), 5.47 (2H, s), 6.80 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 14.0, 2.0$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 9.61 (1H, s).
179		収率: 63% ¹ H-NMR (CDCl_3) δ : 1.96–2.03 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.66–2.78 (8H, m), 3.24–3.58 (5H, m), 3.88–3.91 (2H, m), 5.47 (2H, s), 6.37–6.44 (1H, m), 6.59–6.88 (1H, m), 7.10–7.25 (2H, m), 7.50–7.58 (1H, m), 8.32 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 9.52 (1H, brs).
180		収率: 95% ¹ H-NMR (CDCl_3) δ : 1.43–1.46 (9H, m), 1.92–2.00 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.34–3.59 (10H, m), 3.88–3.91 (2H, m), 5.47 (2H, s), 6.86 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.17–7.21 (1H, m), 7.50–7.55 (2H, m),

		8.31 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.56 (1H, brs).
181		収率: 45% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.49 (9H, s), 2.85–2.88 (1H, m), 3.12 (1H, brs), 3.33 (3H, s), 3.36–3.61 (7H, m), 3.88–3.92 (2H, m), 5.48 (2H, s), 7.00 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.16–7.19 (1H, m), 7.28 (1H, brs), 7.41 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.54–7.60 (1H, m), 8.18 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.67 (1H, brs).
182		収率: 38% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.83 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.32 (2H, brs), 1.49 (9H, s), 2.86–2.91 (1H, m), 3.23–3.27 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.51–3.91 (9H, m), 5.48 (2H, s), 6.94 (1H, brs), 7.15–7.28 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.53–7.59 (1H, m), 8.18 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.64 (1H, brs).

[0097] 参考例183: {1-[4-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-2-フルオロフェニル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸 tert-ブチルエステルの製造
[化40]



5-ブロモサリチル酸(326mg, 1.5mmol)、[1-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル(参考例90の化合物; 309mg, 1.0mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(287mg, 1.5mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(202mg, 1.5mmol)、トリエチルアミン(210 μl, 1.5mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)の混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加え、超音波照射した。析出した固体を濾取し、水洗した。この固体をメタノールに懸濁し、超音波照射した。固体を濾取し、減圧乾燥して、標題化合物を白色固体(242mg, 47%)として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.40 (9H, s), 1.46–1.62 (2H, m), 1.75–1.87 (2H, m), 2.61–

2.75 (2H, m), 3.15–3.45 (3H, m), 6.87 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.04 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.54–7.66 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 10.39 (1H, s), 11.83 (1H, brs).

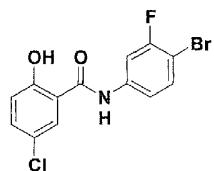
[0098] 5-ブロモサリチル酸の代わりに4-クロロサリチル酸を用いる以外は参考例183と同様の方法により、参考例184に記載の化合物を得た。

[表15]

参考例	構造式	NMR
184		収率: 32% $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.40 (9H, s), 1.42–1.64 (2H, m), 1.74–1.89 (2H, m), 2.60–2.77 (2H, m), 3.16–3.44 (3H, m), 6.81–6.94 (1H, m), 6.98–7.14 (2H, m), 7.32–7.43 (1H, m), 7.55–7.69 (1H, m), 7.91 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 10.3 (1H, s), 12.0 (1H, brs).

[0099] 参考例185: N-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドの製造

[化41]

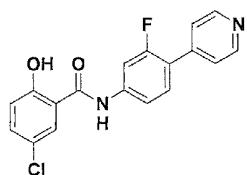


5-クロロサリチル酸(0.690g, 4.00mmol)のトルエン(30ml)溶液に、4-ブロモ-3-フルオロアニリン(0.570g, 3.00mmol)及び三塩化リン(0.176ml, 2.0mmol)を加え、2時間加熱還流した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて減圧濃縮し、テトラヒドロフランで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、標題化合物を白色固体(0.930g, 90%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 6.83 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 9.3, 2.4$ Hz), 7.64 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz), 12.57 (2H, brs).

[0100] 参考例186: 5-クロロ-N-[3-フルオロ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミドの製造

[化42]

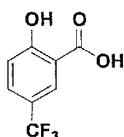


N-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(参考例185の化合物; 0.400g, 1.16mmol)のジオキサン(5ml)溶液に、4-ピリジンボロン酸(0.185mg, 1.51mmol)、炭酸カリウム(0.240g, 1.74mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルfosフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(1:1)(0.189g, 0.232mmol)及び水(0.5ml)を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体を濾取し、アセトン及びジクロロメタンで洗浄して、標題化合物を薄灰色固体(0.286g, 72%)として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.10 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.85–7.93 (2H, m), 7.98 (1H, d, J = 14.1 Hz), 8.19 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.94 (2H, d, J = 6.6 Hz), 10.80 (1H, s), 11.62 (1H, brs).

[0101] 参考例187: 5-(トリフルオロメチル)サリチル酸の製造

[化43]

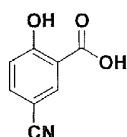


下記文献に記載された方法に従って得た。

•Chem. Pharm. Bull., vol.44, No.4, pp.734–745(1996).

[0102] 参考例188: 5-シアノサリチル酸の製造

[化44]

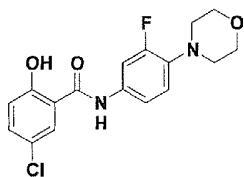


下記文献に記載された方法に従って得た。

•EP 1510207 A1, pp.124–125

[0103] 実施例1: 5-クロロ-N-(3-フルオロ-4-モルホリノフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号1)の製造

[化45]



5-クロロサリチル酸(0.30g, 1.738mmol)、3-フルオロ-4-モルホリノアニリン(参考例74の化合物; 0.34g, 1.738mmol)、三塩化リン(0.08ml, 0.869mmol)、及びトルエン(6ml)の混合物を1.5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して、標題化合物を無色結晶(0.30g, 49%)として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.98 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.74 (4H, t, J = 4.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.05 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 9.0, 2.0 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 9.0, 2.5 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 15.0, 2.0 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.49 (1H, brs), 11.83 (1H, brs).

[0104] 実施例1と同様の方法により、適当なアニリン誘導体とカルボン酸誘導体を反応させ、実施例2～39に記載の化合物を得た。

[表16]

実施例	NMR
2 (化合物番号 2)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.45–1.55 (2H, m), 1.60–1.70 (4H, m), 2.85–3.00 (4H, m), 6.98 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.04 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 9.0, 2.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 9.0, 2.5 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 15.0, 2.0 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.65 (1H, brs), 11.80 (1H, brs).
3 (化合物番号 3)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.84 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.71 (4H, t, J = 4.5 Hz), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 8.11 (1H, d, J = 3.0 Hz), 10.85 (1H, brs), 11.50 (1H, brs).
4 (化合物番号 4)	収率: 51% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.45–1.57 (2H, m), 1.57–1.68 (4H, m), 2.74–2.84 (4H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.88–7.96 (2H, m), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.60 (1H, brs), 11.69 (1H, brs).
5 (化合物番号 5)	収率: 62% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.26–1.60 (6H, m), 1.63–1.76 (2H, m), 1.81–1.93 (2H, m), 4.53–4.63 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.53 (1H, s), 11.77 (1H, brs).
6 (化合物番号 6)	収率: 67% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.86–1.93 (4H, m), 3.25–3.36 (4H, m), 6.74 (1H, dd, J = 9.9, 9.0 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 15.9, 2.7 Hz), 7.97 (1H, d, J = 3.0 Hz), 10.30 (1H, s), 11.98 (1H, brs).
7 (化合物番号 7)	収率: 52% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.52–1.60 (4H, m), 1.69–1.82 (4H, m), 3.26–3.36 (4H, m), 6.91 (1H, dd, J = 9.9, 9.3 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 16.2, 2.4 Hz), 7.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.32 (1H, s), 11.94 (1H, brs).
8 (化合物番号 8)	収率: 66% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.48–1.59 (2H, m), 1.60–1.72 (4H, m), 2.85–2.93 (4H, m), 7.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.4,

	2.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.39 (1H, s), 11.78 (1H, brs).
9 (化合物番号 9)	収率: 30% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.47-1.58 (2H, m), 1.59-1.71 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.73-2.82 (4H, m), 6.98-7.02 (2H, m), 7.43-7.49 (3H, m), 8.00 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.28 (1H, s), 12.00 (1H, brs).
10 (化合物番号 10)	収率: 56% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.20-1.57 (6H, m), 1.65-1.78 (2H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 4.25-4.36 (1H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.20 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.30-7.52 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J = 13.5, 2.1 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.39 (1H, s), 11.77 (1H, brs).
11 (化合物番号 11)	収率: 40% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.04 (3H, s), 2.90-3.03 (4H, m), 3.55-3.63 (4H, m), 6.98-7.12 (2H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.43-7.50 (1H, m), 7.62-7.71 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.44 (1H, s), 11.76 (1H, brs).
12 (化合物番号 12)	収率: 10% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.29 (3H, s), 2.48-2.52 (4H, m), 2.94-3.07 (4H, m), 6.94 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.04 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.20-7.40 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J = 14.7, 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.97 (2H, brs).
13 (化合物番号 13)	収率: 63% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.47-1.57 (2H, m), 1.57-1.70 (4H, m), 2.83-2.94 (4H, m), 3.79 (3H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.30 (1H, s), 12.02 (1H, s).
14 (化合物番号 14)	収率: 8% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.37 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.45-1.57 (2H, m), 1.57-1.72 (4H, m), 2.85-2.96 (4H, m), 4.01 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.28 (1H, s), 12.03 (1H, brs).
15 (化合物番号 15)	収率: 39% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.80-2.06 (6H, m), 2.09-2.20 (2H, m), 2.61-2.75 (2H, m), 2.98-3.14 (2H, m), 3.14-3.28 (1H, m), 3.38-3.58 (4H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.09-7.41 (2H, m),

	7.47 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 14.7, 2.4 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.45 (1H, s), 10.92 (1H, brs), 11.85 (1H, brs).
16 (化合物番号 16)	本化合物は塩酸塩として得た。 収率: 7% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.81-2.87 (3H, m), 3.02-3.28 (4H, m), 3.35-3.43 (2H, m), 3.46-3.56 (2H, m), 7.05 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.47 (1H, s), 10.68 (1H, brs), 11.77 (1H, brs).
17 (化合物番号 17)	本化合物は塩酸塩として得た。 収率: 47% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.85 (3H, s), 3.00-3.55 (8H, m), 7.05 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.51 (1H, brs), 10.62 (1H, s), 11.66 (1H, brs).
18 (化合物番号 18)	本化合物は塩酸塩として得た。 収率: 48% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.28 (3H, s), 2.78-2.85 (3H, m), 3.00-2.87 (6H, m), 3.41-3.51 (2H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.50-7.57 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.37 (1H, s), 10.98 (1H, brs), 12.05 (1H, brs).
19 (化合物番号 19)	収率: 11% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.32 (6H, d, J = 6.3 Hz), 3.11-3.29 (4H, m), 3.38-3.60 (4H, m), 5.44 (1H, brs), 7.05 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.13 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.45 (1H, dt, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 14.4, 2.7 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.47 (1H, s), 10.61 (1H, brs), 11.81 (1H, brs).
20 (化合物番号 20)	収率: 85% ¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.41 (3H, t, J = 7.5 Hz), 3.10-3.32 (10H, m), 6.70 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.11 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.37 (1H, brs), 7.41 (1H, dd, J = 2.5 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 9.0, 2.5 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.5 Hz).
21 (化合物番号 21)	本化合物は2塩酸塩として得た。 収率: 定量的 ¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.29 (3H, t, J = 9.0 Hz), 2.33 (3H, s), 2.89 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.07 (8H, brs), 6.88 (1H, d, J = 9.0 Hz),

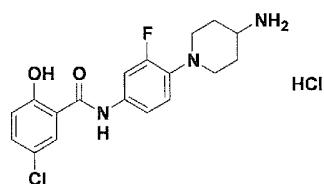
	7.09 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.46–7.52 (2H, m), 7.91 (2H, s), 7.93 (1H, d, J = 3.0 Hz).
22 (化合物番号 24)	収率: 6% ¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.80–1.93 (2H, m), 1.95–2.05 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.40–2.50 (2H, m), 2.75–2.85 (2H, m), 4.31–4.38 (1H, m), 6.71 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.07 (1H, t, J = 3.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.22 (1H, ddd, J = 9.0, 3.0, 1.0 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 13.0, 3.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 3.0 Hz).
23 (化合物番号 25)	収率: 16% ¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.88–2.00 (2H, m), 2.02–2.13 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.63–2.72 (2H, m), 2.86–2.95 (2H, m), 4.45–4.54 (1H, m), 6.87 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.93 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.42 (1H, s), 7.46 (1H, dd, J = 11.0, 2.5 Hz), 7.92 (1H, d, J = 3.0 Hz).
24 (化合物番号 26)	収率: 63% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.72–2.78 (4H, m), 3.19–3.26 (4H, m), 7.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.09 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.25–7.35 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 14.4, 2.7 Hz), 7.92 (1H, d, J = 3.0 Hz), 10.41 (1H, s), 11.77 (1H, s).
25 (化合物番号 30)	収率: 23% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.83 (3H, brs), 3.02–3.30 (4H, m), 3.40–3.58 (4H, m), 6.93–7.02 (2H, m), 7.13 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.41–7.49 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 14.7, 2.1 Hz), 7.92–7.98 (1H, m), 10.44 (1H, s), 10.63 (1H, brs), 11.73 (1H, s).
26 (化合物番号 33)	収率: 48% ¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.14 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.46 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.08 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.70 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.75 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.04 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 9.0, 1.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 9.0, 2.5 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 15.0, 2.5 Hz), 7.96 (1H, d, J = 3.0 Hz).
27 (化合物番号 34)	収率: 33% ¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 2.14 (2H, q, J = 6.0 Hz), 2.70 (3H, s), 3.14 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.18 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.37 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.45 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.81 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.97 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.21–7.25 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J = 15.0, 2.5 Hz), 7.87 (1H, d, J = 3.0 Hz).
28	収率: 21%

(化合物番号 35)	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.50–1.58 (2H, m), 1.64–1.73 (4H, m), 2.62–2.75 (6H, m), 2.86 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.01–3.10 (4H, m), 3.68 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.74 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.72 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.00 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.26 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 15.0, 2.5 Hz), 7.83 (1H, d, J = 3.0 Hz).
29 (化合物番号 37)	収率: 21% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.38–1.59 (2H, m), 1.73–1.98 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.59–2.63 (2H, m), 2.91–2.94 (2H, m), 4.32–4.37 (1H, m), 6.93 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.22 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.34–7.41 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J = 13.8, 2.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.7 Hz).
30 (化合物番号 57)	収率: 5% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.28 (3H, s), 2.80–2.82 (3H, m), 3.10–3.23 (4H, m), 3.43–3.49 (4H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.12 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.20–7.26 (1H, m), 7.42–7.45 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J = 14.7, 2.1 Hz), 7.78 (1H, s), 10.43 (1H, s), 11.02 (1H, brs), 11.58 (1H, brs).
31 (化合物番号 58)	収率: 5% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.82 (3H, s), 3.06–3.51 (8H, m), 6.79–6.85 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.40–7.45 (1H, m), 7.69 (1H, dd, J = 14.7, 2.1 Hz), 8.01–8.06 (1H, m), 10.40 (1H, s), 10.69 (1H, brs), 12.26 (1H, brs).
32 (化合物番号 59)	収率: 8% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.84 (3H, s), 3.06–3.28 (4H, m), 3.40–3.52 (4H, m), 7.00–7.07 (1H, m), 7.14 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.28–7.36 (1H, m), 7.41–7.47 (1H, m), 7.68–7.76 (2H, m), 10.46 (2H, brs), 11.55 (1H, brs).
33 (化合物番号 60)	収率: 19% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.84 (3H, s), 3.06–3.28 (4H, m), 3.40–3.52 (4H, m), 7.00 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.15 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.44–7.48 (1H, m), 7.62–7.68 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 8.1 Hz), 10.37 (1H, brs), 10.64 (1H, s), 12.66 (1H, brs).
34 (化合物番号 61)	収率: 7% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.84 (3H, s), 3.06–3.52 (8H, m), 7.02–7.16 (3H, m), 7.41–7.44 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J = 15.0, 2.7 Hz), 9.72 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.39 (1H, s), 10.47 (1H, brs), 12.01 (1H, brs).
35	収率: 6%

(化合物番号 62)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.84 (3H, s), 3.06–3.52 (8H, m), 7.06–7.16 (2H, m), 7.43–7.46 (1H, m), 7.67–7.72 (1H, m), 7.97 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.38 (1H, brs), 10.54 (1H, s), 12.81 (1H, brs).
36 (化合物番号 64)	収率: 5% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.81 (3H, s), 3.16–3.30 (8H, m), 6.37 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.07 (1H, t, J = 9.6 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.78–7.88 (2H, m), 8.70 (1H, d, J = 3.3 Hz), 9.71 (1H, brs), 13.95 (1H, s).
37 (化合物番号 69)	収率: 34% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.29 (3H, s), 2.53–2.60 (4H, m), 2.98–3.05 (4H, m), 6.88 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.03 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.32–7.40 (1H, m), 7.51 (1H, dd, J = 9.0, 2.1 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 14.7, 2.1 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.00 (1H, brs).
38 (化合物番号 79)	収率: 16% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.31 (3H, s), 2.58–2.61 (4H, m), 3.12–3.15 (4H, m), 6.97 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.04–7.44 (1H, m), 7.82–7.89 (2H, m), 8.08–8.09 (1H, m), 10.98 (1H, brs).
39 (化合物番号 90)	本化合物は塩酸塩として得た。 収率: 7% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.80–2.86 (3H, m), 3.01–3.13 (2H, m), 3.15–3.29 (2H, m), 3.40–3.55 (4H, m), 7.10–7.18 (2H, m), 7.40–7.47 (1H, m), 7.69 (1H, dd, J = 14.7, 2.1 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.42 (1H, brs), 10.48 (1H, brs), 12.40 (1H, brs).

[0105] 実施例40: N-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド塩酸塩(化合物番号27)の製造

[化46]



(1-[4-[5-クロロ-2-(2-メトキシエトキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]-2-フルオロフェニル]ピペリジン-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル(参考例143の化合物; 0.15g, 0.271mmol)の酢酸エチル(2ml)溶液に、氷冷下、4N塩化水素／酢酸エチル溶液(2ml)を加え、室温で3時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄して、

標題化合物を無色結晶(0.10g, 93%)として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.64–1.81 (2H, m), 1.96–2.07 (2H, m), 2.68–2.82 (2H, m), 3.09–3.23 (1H, m), 3.30–3.43 (2H, m), 7.05 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.08 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 2.7, 9.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 2.1, 14.1 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.19 (3H, brs), 10.44 (1H, s), 11.85 (1H, brs).

[0106] 実施例40と同様の方法により、適当な保護基を有するアミド誘導体に対して脱保護反応を行い、実施例41～83に記載の化合物を得た。

[表17]

実施例	NMR
41 (化合物番号 28)	収率: 57% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.10 (3H, s), 2.55-2.63 (4H, m), 2.97-3.06 (4H, m), 3.26 (2H, brs), 6.97-7.11 (2H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 14.7, 2.1 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.46 (1H, s), 11.79 (1H, s).
42 (化合物番号 31)	収率: 81% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.70-1.85 (2H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 2.92-3.03 (2H, m), 3.14-3.26 (2H, m), 4.41-4.51 (1H, m), 6.49 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 3.0, 8.7 Hz), 7.15-7.22 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 1.5, 13.8 Hz).
43 (化合物番号 32)	本化合物は、化合物番号 31 の化合物を塩酸塩化して得た。 収率: 91% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.78-1.96 (2H, m), 2.04-2.18 (2H, m), 3.02-3.14 (2H, brs), 3.17-3.29 (2H, brs), 4.55-4.65 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.28 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.40-7.46 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J = 3.0, 9.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 2.4, 13.5 Hz), 7.93 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.92 (2H, brs), 10.46 (1H, s), 11.79 (1H, s).
44 (化合物番号 36)	収率: 54% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 3.20-3.32 (4H, m), 3.35 (2H, brs), 7.02 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.07 (1H, t, J = 9.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.7, 1.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 14.7, 2.1 Hz), 7.93 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.98 (1H, s), 10.41 (1H, s), 11.78 (1H, s).
45 (化合物番号 38)	収率: 73% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.81-1.91 (1H, m), 2.28-2.35 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.43-2.53 (2H, m), 2.79-2.93 (2H, m), 4.90-4.96 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.10 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.32-7.39 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 13.8, 2.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.7 Hz), 11.24 (1H, brs).
46 (化合物番号 39)	収率: 38% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.64 (4H, t, J = 6.0 Hz), 3.41 (4H, t, J = 6.0 Hz), 6.96-7.03 (2H, m), 7.18-7.22 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.48-7.55 (2H, m), 8.00 (1H, brs), 11.79 (1H, brs).

47 (化合物番号 40)	収率: 68% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.41-1.57 (2H, m), 1.82-1.94 (2H, m), 2.03-2.17 (2H, m), 2.76-2.87 (2H, m), 3.20-3.44 (1H, m), 3.50 (2H, s), 4.98 (1H, m), 6.76 (1H, t, J = 9.3 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.22-7.36 (5H, m), 7.39 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 14.1, 2.1 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.78 (2H, brs).
48 (化合物番号 42)	収率: 50% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.85-1.99 (1H, m), 2.19-2.33 (1H, m), 3.23-3.37 (2H, m), 3.43-3.59 (2H, m), 3.77-3.88 (1H, m), 6.54 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.62 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.00-7.08 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 16.2, 2.4 Hz), 7.98 (2H, brs), 14.05 (2H, brs).
49 (化合物番号 44)	収率: 68% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.98-2.02 (2H, m), 3.13-3.21 (4H, m), 3.29 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.37-3.40 (2H, m), 6.51 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.59 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.10-7.13 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 15.6, 2.1 Hz).
50 (化合物番号 45)	収率: 97% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.49-1.59 (2H, m), 1.89-1.94 (2H, m), 2.02-2.14 (1H, m), 2.82-2.96 (2H, m), 3.27-3.32 (2H, m), 3.94 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.06 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.20 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.40-7.49 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J = 15.0, 2.7 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.63-8.66 (1H, m), 8.97-8.99 (1H, m), 10.44 (1H, s), 11.86 (1H, s).
51 (化合物番号 46)	収率: 84% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.67-1.84 (1H, m), 1.84-2.05 (2H, m), 2.08-2.20 (1H, m), 3.15-3.28 (2H, m), 3.94 (1H, brs), 4.24 (1H, dd, J = 10.8, 8.1 Hz), 4.32 (1H, dd, J = 10.8, 3.9 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.25 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 9.0, 1.2 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 13.5, 2.7 Hz), 7.95 (1H, d, J = 3.0 Hz), 9.13 (1H, brs), 9.60 (1H, brs), 10.47 (1H, s), 11.84 (1H, s).
52 (化合物番号 47)	収率: 83% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.41-1.60 (2H, m), 1.74-1.98 (3H, m), 2.70-2.94 (4H, m), 3.36-3.49 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.29 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.7, 1.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 14.4, 2.1 Hz), 7.95

	(1H, d, J = 2.7 Hz), 8.15 (3H, brs), 10.53 (1H, s), 11.86 (1H, s).
53 (化合物番号 48)	収率: 34% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.45–1.63 (1H, m), 1.68–2.00 (3H, m), 2.66–2.80 (1H, m), 2.85–3.10 (2H, m), 3.35–3.49 (2H, m), 6.98 (1H, brs), 7.09 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.36–7.58 (4H, m), 7.77 (1H, d, J = 14.7 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.57 (1H, s), 11.83 (1H, brs).
54 (化合物番号 49)	収率: 66% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.28–1.42 (1H, m), 1.65–1.85 (3H, m), 2.25–2.32 (1H, m), 2.70–2.81 (2H, m), 3.22–3.39 (2H, m), 3.91–4.06 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.20 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.40–7.49 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J = 15.0, 2.7 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.63–8.66 (1H, m), 8.97–8.99 (1H, m), 10.44 (1H, s), 11.86 (1H, s).
55 (化合物番号 50)	収率: 30% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.45–1.60 (2H, m), 1.69–1.75 (2H, m), 2.01–2.23 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.83–3.02 (2H, m), 3.86–3.97 (2H, m), 6.84 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.14 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.28–7.32 (2H, m), 7.73 (1H, dd, J = 14.1, 2.7 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.7 Hz), 11.83 (1H, brs).
56 (化合物番号 51)	収率: 7% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.32–1.45 (2H, m), 1.79–1.84 (3H, m), 2.20–2.30 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.98–3.03 (2H, m), 3.90 (2H, d, J = 6.3 Hz), 6.77 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.13 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.24–7.30 (2H, m), 7.73 (1H, dd, J = 14.1, 3.0 Hz), 7.80 (1H, d, J = 3.0 Hz), 12.22 (1H, brs).
57 (化合物番号 52)	収率: 17% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.88–1.92 (2H, m), 2.56–2.69 (2H, m), 2.75–2.78 (2H, m), 3.34–3.38 (4H, m), 3.68 (2H, s), 6.91–6.98 (2H, m), 7.23–7.34 (6H, m), 7.43 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 15.9, 2.7 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.62 (1H, brs).
58 (化合物番号 53)	収率: 28% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.87 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.92–1.99 (2H, m), 2.72 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.83–2.87 (2H, m), 2.91–2.94 (2H, m), 3.29–3.33 (2H, m), 3.56–3.58 (2H, m), 6.83 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.94 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 9.0, 2.1 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 15.9, 2.1 Hz),

	7.84 (1H, d, J = 3.0 Hz), 11.80 (1H, brs).
59 (化合物番号 54)	収率: 87% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.08–1.24 (1H, m), 1.55–1.89 (3H, m), 2.05 (1H, brs), 2.50–2.60 (1H, m), 2.65–2.81 (3H, m), 3.18–3.27 (1H, m), 3.31–3.39 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.15 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 9.0, 2.1 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 14.7, 2.1 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.07 (3H, s), 10.46 (1H, s), 11.85 (1H, brs).
60 (化合物番号 55)	収率: 85% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.13–2.21 (2H, m), 3.20–3.55 (4H, m), 5.10–5.16 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.26 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.42–7.50 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J = 13.5, 2.4 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.38 (1H, brs), 9.56 (1H, brs), 10.48 (1H, s), 11.80 (1H, s).
61 (化合物番号 56)	収率: 14% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.71–1.99 (4H, m), 3.06–3.45 (4H, m), 4.58–4.62 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.31 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.42–7.49 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J = 13.2, 2.4 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.81 (1H, brs), 9.25 (1H, brs), 10.47 (1H, s), 11.78 (1H, s).
62 (化合物番号 63)	収率: 90% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.35–1.65 (5H, m), 1.73–1.86 (2H, m), 2.73–2.93 (4H, m), 3.33–3.46 (2H, m), 7.06 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.27 (1H, brs), 7.41–7.46 (1H, m), 7.47 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 15.0, 2.7 Hz), 7.89–8.01 (4H, m), 10.49 (1H, s), 11.83 (1H, brs).
63 (化合物番号 65)	収率: 79% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.45–1.52 (4H, m), 1.99–2.11 (4H, m), 3.39 (1H, brs), 4.22–4.25 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.26 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.39–7.48 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J = 13.8, 2.4 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.13–8.16 (2H, m), 10.45 (2H, brs), 11.86 (1H, s).
64 (化合物番号 66)	収率: 93% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.58–1.74 (2H, m), 1.90–2.01 (2H, m), 2.63–2.76 (2H, m), 3.07–3.19 (2H, m), 3.25–3.55 (3H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.91–7.00 (2H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.7, 1.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 15.0, 2.4 Hz).
65	収率: 32%

(化合物番号 67)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.60–1.79 (2H, m), 1.93–2.07 (2H, m), 2.68–2.81 (2H, m), 3.16 (1H, brs), 3.31–3.42 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.07 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 15.0, 2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.10 (3H, brs), 10.41 (1H, s), 11.84 (1H, brs).
66 (化合物番号 68)	収率: 84% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.58–1.69 (2H, m), 2.01–2.05 (2H, m), 2.44–2.66 (6H, m), 2.90–2.97 (1H, m), 3.26–3.30 (2H, m), 6.48 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.81 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.11–7.15 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 15.0, 2.1 Hz), 14.31 (1H, brs).
67 (化合物番号 71)	収率: 56% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.61–1.85 (2H, m), 1.94–2.10 (2H, m), 2.65–2.87 (2H, m), 3.15 (1H, brs), 3.28–3.48 (2H, m), 6.98–7.18 (3H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 14.8, 2.2 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.10–8.35 (3H, m), 10.40 (1H, s), 12.13 (1H, brs).
68 (化合物番号 72)	収率: 60% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.99 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.63–1.73 (2H, m), 2.80–2.87 (1H, m), 3.03–3.45 (6H, m), 7.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.15 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.41–7.45 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.29 (2H, brs), 10.46 (1H, s), 11.81 (1H, brs).
69 (化合物番号 73)	収率: 78% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.30 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.80–2.88 (1H, m), 2.99–3.17 (2H, m), 3.34–3.41 (4H, m), 7.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.41–7.49 (2H, m), 7.67–7.73 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 2.6 Hz), 9.19–9.41 (2H, m), 10.47 (1H, s), 11.82 (1H, brs).
70 (化合物番号 74)	収率: 87% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.64–1.75 (2H, m), 1.99–2.02 (2H, m), 2.78–2.86 (2H, m), 2.95–2.99 (2H, m), 3.15 (1H, brs), 7.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93–7.96 (2H, m), 8.11–8.17 (4H, m), 10.62 (1H, s), 11.75 (1H, brs).
71 (化合物番号 75)	収率: 70% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.68–1.79 (2H, m), 1.99–2.09 (2H, m), 2.68–2.75 (2H, m), 3.15 (1H, brs), 3.26–3.30 (2H, m), 7.07 (1H,

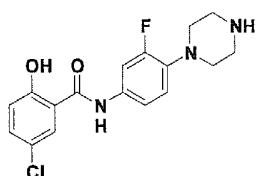
	d, J = 8.8 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45–7.49 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.95–7.96 (1H, m), 8.28 (3H, brs), 10.47 (1H, s), 11.87 (1H, brs).
72 (化合物番号 76)	収率: 52% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.03 (2H, quint, J = 6.0 Hz), 3.05 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.16–3.27 (4H, m), 3.42 (2H, brs), 7.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.95–7.99 (1H, m), 8.11–8.13 (1H, m), 9.21 (2H, brs), 10.62 (1H, s), 11.72 (1H, s).
73 (化合物番号 77)	収率: 54% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.97–2.03 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.89–2.93 (2H, m), 2.96–2.99 (2H, m), 3.28–3.32 (2H, m), 3.36–3.38 (2H, m), 6.59–6.62 (1H, m), 6.73 (1H, s), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.17–7.21 (1H, m), 7.67 (1H, dd, J = 15.9, 2.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 12.47 (1H, brs).
74 (化合物番号 80)	収率: 68% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.01–2.04 (2H, m), 3.17–3.30 (6H, m), 3.38–3.40 (2H, m), 6.26 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 6.46 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.92 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 9.0, 2.1 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 15.9, 2.1 Hz), 14.26 (1H, brs).
75 (化合物番号 81)	収率: 85% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.07–2.13 (2H, m), 3.19–3.38 (8H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.24–7.28 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.31 (2H, brs), 10.47 (1H, s), 11.85 (1H, brs).
76 (化合物番号 82)	収率: 71% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.96–1.20 (3H, m), 1.56–1.74 (1H, m), 1.83–2.06 (2H, m), 2.09–2.25 (1H, m), 3.16–3.37 (1H, m), 3.51–3.72 (1H, m), 3.86–4.03 (1H, m), 6.38 (1H, brs), 7.04 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.28–7.50 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.58–7.82 (1H, m), 7.95 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.44 (1H, brs), 11.88 (1H, brs).
77 (化合物番号 83)	本化合物は参考例 177(a)の化合物を原料として得た。 収率: 62% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.52 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.29–2.52 (4H,

	m), 4.02–4.24 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.33–8.51 (3H, m), 10.52 (1H, s), 11.68 (1H, s), 12.57 (1H, brs).
78 (化合物番号 84)	本化合物は参考例 177(b)の化合物を原料として得た。 収率: 63% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.96–1.38 (3H, m), 1.38–1.77 (4H, m), 1.77–2.19 (1H, m), 2.19–2.58 (2H, m), 3.92–4.65 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.29–7.60 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.82–7.62 (3H, m), 10.41 (1H, brs), 11.72 (1H, brs).
79 (化合物番号 85)	収率: 73% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.87 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.24 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.69–2.81 (1H, m), 2.94 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.11 (1H, dd, J = 12.5, 3.0 Hz), 3.33–3.36 (3H, m), 7.08 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.27 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.46 (2H, dd, J = 9.0, 2.5 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 13.5, 2.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.5 Hz), 9.30–9.40 (1H, m), 9.53–9.63 (1H, m), 10.54 (1H, s), 11.75 (1H, brs).
80 (化合物番号 86)	収率: 43% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.94–1.98 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.77–2.81 (2H, m), 2.85–2.88 (2H, m), 3.29–3.33 (2H, m), 3.35–3.37 (2H, m), 6.74 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 15.6, 2.1 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.7 Hz), 11.96 (1H, brs).
81 (化合物番号 87)	収率: 39% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.99–2.03 (2H, m), 3.14–3.18 (2H, m), 3.19–3.23 (2H, m), 3.27–3.31 (2H, m), 3.37–3.39 (2H, m), 6.44 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.94 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.09–7.12 (2H, m), 7.72–7.78 (2H, m), 14.29 (1H, brs).
82 (化合物番号 88)	収率: 70% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.93 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.81–2.90 (1H, m), 3.11–3.33 (5H, m), 3.51–3.56 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.44–7.48 (2H, m), 7.69–7.75 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.32 (1H, brs), 9.42 (1H, brs), 10.53 (1H, s), 11.78 (1H, brs).
83 (化合物番号 89)	収率: 50% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.75 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.37–1.56 (2H, m), 3.00–3.41 (7H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.43–7.49 (2H, m), 7.68–7.73 (1H, m), 7.92 (1H,

	d, J = 2.6 Hz), 9.26 (1H, brs), 9.33 (1H, brs), 10.51 (1H, s), 11.77 (1H, brs).
--	--

[0107] 実施例84: 5-クロロ-N-[3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号22)の製造

[化47]



1-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]エタノン(参考例85の化合物; 0.237g, 1.00mmol)のテトラヒドロフラン溶液(3ml)に、氷冷下、2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸(0.257g, 1.20mmol)、オキシ塩化リン(0.184g, 1.20mmol)及びピリジン(0.095g, 1.20mmol)を加え、氷冷下で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウムを加え中和し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減圧濃縮して得られた残渣に6N塩酸(6ml)を加え、5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、2N水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した。析出した固体を濾取、水で洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:10)で精製して、標題化合物を黄色固体(0.017g, 5%)として得た。

¹H-NMR (CD_3OD) δ : 3.32 (4H, t, J = 6.0 Hz), 3.40 (4H, t, J = 6.0 Hz), 6.96 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.10 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.32–7.42 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J = 9.0, 2.5 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 14.0, 2.5 Hz), 7.96 (1H, d, J = 2.5 Hz).

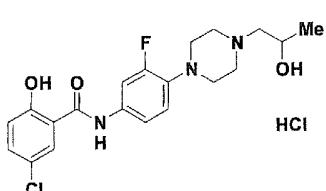
[0108] 参考例85の化合物の代わりに参考例86の化合物を用いる以外は実施例84と同様の方法により、実施例85に記載の化合物を得た。

[表18]

実施例	NMR
85 (化合物番号 23)	収率: 10% ¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 2.35 (3H, s), 3.14 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.39 (4H, t, J = 5.0 Hz), 6.96 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.5, 3.0 Hz), 7.50–7.54 (2H, m), 7.97 (1H, d, J = 2.5 Hz).

[0109] 実施例86: 5-クロロ-N-[3-フルオロ-4-[4-(2-ヒドロキシプロパン-1-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド塩酸塩(化合物番号29)の製造の製造

[化48]



5-クロロ-N-[3-フルオロ-4-[4-(2-オキソプロパン-1-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(2-メトキシエトキシメトキシ)ベンズアミド(参考例144の化合物; 0.134g, 0.272mol)のメタノール(1ml)溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(0.038g, 1.00mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に0.5N塩酸を加え、減圧下濃縮した。析出した固体を濾取し、水で洗浄した。得られた固体に2N塩酸を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、析出した固体を濾取、アセトンで洗浄して、標題化合物を白色固体(0.113g, 93%)として得た。

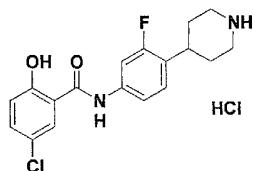
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.11 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.90–3.68 (10H, m), 4.14 (1H, br s), 5.49 (1H, brs), 7.02 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.10 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.38–7.44 (1H, m), 7.68 (1H, dd, J = 14.7, 2.1 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.93 (1H, brs), 10.44 (1H, s), 11.78 (1H, brs).

[0110] 参考例144の化合物の代わりに化合物番号39の化合物を用いる以外は実施例86と同様の方法により、実施例87に記載の化合物を得た。

[表19]

実施例	NMR
87 (化合物番号43)	収率: 59% ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.63–1.70 (2H, m), 1.90–1.99 (2H, m), 2.94–2.98 (2H, m), 3.32–3.38 (2H, m), 3.66–3.72 (1H, m), 4.47 (1H, brs), 7.04 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.31–7.48 (3H, m), 7.69–7.75 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.49 (1H, s), 11.79 (1H, brs).

[0111] 実施例88: 5-クロロ-N-[3-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド塩酸塩(化合物番号41)の製造
[化49]

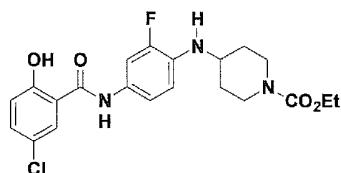


5-クロロ-N-[3-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(参考例186の化合物; 0.104g, 0.303mmol)、酸化白金(IV)(0.100g, 0.440mmol)、及びメタノール(10ml)の混合物を氷冷、水素雰囲気下で5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた精製物に2N塩酸を加え、1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して、標題化合物の無色固体(0.021g, 18%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.84–1.97 (4H, m), 2.94–3.18 (4H, m), 3.38 (1H, brs), 7.07 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.44–7.52 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J = 12.8, 1.8 Hz), 7.92 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.83 (1H, brs), 8.97 (1H, brs), 10.54 (1H, s), 11.75 (1H, s).

[0112] 参考例189: 4-[(4-クロロ-2-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-2-フルオロフェニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸 エチルエステルの製造

[化50]



下記原料を用いて実施例40と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

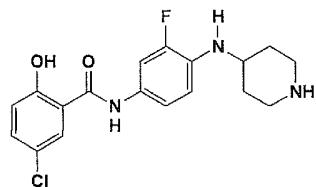
原料: 4-((4-[5-クロロ-2-(2-メトキシエトキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]-2-フルオロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 エチルエステル(参考例167の化合物)

収率: 定量的

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.19 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.26–1.42 (2H, m), 1.83–1.94 (2H, m), 2.85–3.02 (2H, m), 3.44–3.53 (1H, m), 3.95 (2H, brs), 4.03 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.12 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.82 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 13.8, 2.4 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.27 (1H, s), 12.01 (1H, brs).

[0113] 実施例89: 5-クロロ-N-[3-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号70)の製造

[化51]

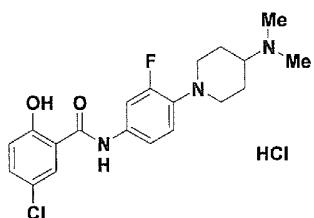


4-[(4-(5-クロロ-2-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-2-フルオロフェニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸 エチルエステル(参考例189の化合物; 0.500g, 1.14mmol)のエチレングリコール(10ml)溶液に、ヒドラジン1水和物(0.227ml, 5.70mmol)及び水酸化カリウム(0.641g, 11.4mmol)を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニア水溶液及び水を加えた。析出した固体を濾取し、水で洗浄して、標題化合物を象牙色固体(0.267g, 64%)として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.47–1.66 (2H, m), 1.92–2.09 (2H, m), 2.84–3.00 (2H, m), 3.18–3.34 (2H, m), 3.47 (1H, brs), 5.06 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.49 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.77 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.01 (1H, d, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.64–7.74 (2H, m).

[0114] 実施例90: 5-クロロ-N-[4-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド塩酸塩(化合物番号78)の製造

[化52]



下記原料を用いて参考例61と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

原料: 5-クロロ-N-[3-フルオロ-4-(4-メチルアミノピペリジン-1-イル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号68)

収率: 82%(白色固体)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.82–1.90 (2H, m), 2.09–2.18 (2H, m), 2.69–2.76 (8H, m), 3.24–3.31 (1H, m), 3.44–3.48 (2H, m), 7.05–7.14 (2H, m), 7.39–7.48 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J = 14.7, 2.7 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.46 (1H, brs), 10.92 (1H, brs), 11.89 (1H, brs).

[0115] 試験例1: STAT6阻害試験

(1) STAT6レポータープラスミド構築

STAT6結合配列[TTCCCAAGAA](J. Biol. Chem., vol.276, No.9, pp.6675–6688(2001).参照)を2個含むオリゴヌクレオチド(SEQ ID:1, 2)を合成し、レポータープラスミドのpTA-Luc Vector(CLONTECH Laboratories, Inc.)に、制限酵素BglII部位でエンハンサー領域へ組み込んだ。

オリゴヌクレオチドの配列は、正方向にプラスミドに組み込まれると上流側のBglII部位が認識されなくなる為、結合配列を導入したプラスミドに対し、制限酵素BglII部位へのオリゴヌクレオチド導入を繰り返す事により、STAT6 結合配列を増やすことができる。

本試験では、STAT6結合配列を8個導入したプラスミドを構築し、(GLS)x8/pTA-Lucとしてレポーターアッセイに供した。なお、配列の確認は、蛍光自動シーケンサー(Model 310(Applied Biosystems))を用いて行った。

SEQ ID:1 5'-GATCCGACTTCCCAAGAACAGACGACTTCCAAGAACAGA-3'
SEQ ID:2 5'-GATCTCTGTTCTGGGAAGTCGTCTGTTCTGGGAAGTCG-3'

[0116] (2) U2-OS細胞へのトランスフェクション及び活性化阻害試験

U2-OS細胞を 2×10^4 cells/well となるように96穴プレートに播種し、FuGENE 6 Transfection Reagent (Roche Diagnostics GmbH)を用いてトランスフェクションを行った。トランスフェクションの手順を以下に示す。

11 μ gのレポータープラスミド((GLS)x8/pTA-Luc)と1.1 μ gのpCMV β (CLONTECH Laboratories, Inc.)とを1.1mLのOPTI-MEM I培地(GIBCO BRL)にて混和した(溶液(A))。

33 μ LのFuGENE 6 Transfection Reagentを1.1mLのOPTI-MEM I培地にて混和した(溶液(B))。

上記溶液(A)及び溶液(B)を混合し、室温で15分間放置、次いで、8.8mLのOPTI-MEM I培地を加え希釈した。

このようにして調製したトランスフェクション溶液に、10%のFoetal Bovine Serum(FBS; GIBCO BRL)を含むMcCoy's 5A培地(GIBCO BRL)で 2×10^5 cells/mLになるように懸濁されたU2-OS細胞(11mL)を加えてよく混和した。

96穴 プレートに、上記溶液を0.2mL/wellずつ分注し、24時間インキュベート(37°C, 5%CO₂)した。

各ウェルから培地を50 μ L除き、50 μ Lの本願化合物含有McCoy's 5A培地(無血清)を終濃度が0.01～2 μ M(0.001、0.01、0.1、0.5、1又は2 μ M)になるように添加し、2時間インキュベート(37°C, 5%CO₂)した。

各ウェルに10 μ Lのhuman-IL-4(R&D Systems, Inc)含有McCoy's 5A培地(無血清)を、終濃度が40ng/mLになるように添加し、8時間インキュベート(37°C, 5%CO₂)した。

。

培地を完全に除き、測定まで-80°Cで保存した。

[0117] (3) ルシフェラーゼアッセイ

1ウェルあたり40 μ LのPassive Lysis Buffer(Promega Corporation)を分注して細胞を溶解し、ライセートを調製した。

96穴 ホワイトプレートに上記ライセートを10 μ L/wellずつ分注した。ピッカジーンL.T. 2.0(TOYO INK MFG. CO., LTD.)を50 μ L/wellずつ添加し、室温で10分間放置

後、ルミネッセンス値を測定した。

96穴 ブラックプレートに上記ライセートを10 μL/wellずつ分注した。Z Buffer(調製法は後述)を100 μL/wellずつ添加し、直ちに蛍光値を測定した。

96穴 クリアプレートに上記ライセートを10 μL/wellずつ分注した。BCA Protein Assay Kit(Pierce Biotechnology, Inc.)から調製したタンパク質定量試薬を200 μL/wellずつ添加し、37°Cで30分間インキュベート後、吸光値を測定した。

マイクロプレート測定としては、ルミネッセンス、蛍光、吸光のいずれについてもGENios(TECAN G.M.B.H.)にて測定した。

[0118] [Z Buffer調製法]

Z Buffer

Na₂HPO₄(8.8g)、NaH₂PO₄·2H₂O(5.9g)、KCl(0.75g)及びMgSO₄·7H₂O(246mg)をH₂Oに溶解して1Lに調製した。使用直前に溶液11.8mLあたり32.4 μLの2-メルカプトエタノールを加えた後、さらに0.2mLのMUG working solution(調製法は後述)を加えて実験に供した。

MUG working solution(用時調製)

4-Methylumbelliferyl-β-D-galactopyranoside(MUG, 1mg; SIGMA-ALDRICH Corporation)をDMSO(200 μL)に溶解した。

[0119] (4) 阻害率の計算

IL-4刺激による活性化の度合いを示すルミネッセンス値は、ransferase効率を示すβ-gal値による補正を行った。補正された値を用い、IL-4刺激により上昇したルミネッセンス値に対して以下の計算を行った。

阻害率(%) = E / C X 100

E: 本願化合物の存在下、IL-4刺激により上昇したルミネッセンス値

C: 本願化合物の非存在下、IL-4刺激により上昇したルミネッセンス値

なお、BCA試薬によるタンパク質定量の値は、細胞毒性の簡易的確認に使用しており、阻害率算出の計算には使用しなかった。

[0120] 以下に、STAT6阻害率を示す。表中、()内は、本願化合物の濃度を示す。

[表20]

化合物番号	STAT6 阻害率 (%)	化合物番号	STAT6 阻害率 (%)	化合物番号	STAT6 阻害率 (%)
2	90 (2 μM)	44	94 (2 μM)	75	76 (2 μM)
3	67 (2 μM)	45	76 (2 μM)	76	95 (2 μM)
4	71 (2 μM)	46	24 (2 μM)	77	90 (2 μM)
5	88 (2 μM)	47	96 (2 μM)	78	46 (2 μM)
7	84 (2 μM)	48	42 (2 μM)	79	59 (2 μM)
8	93 (2 μM)	49	84 (2 μM)	80	91 (2 μM)
9	53 (2 μM)	50	43 (2 μM)	81	92 (2 μM)
10	76 (2 μM)	51	83 (2 μM)	82	38 (2 μM)
11	40 (2 μM)	52	55 (2 μM)	83	80 (2 μM)
12	94 (2 μM)	53	57 (2 μM)	84	83 (2 μM)
14	56 (2 μM)	54	89 (2 μM)	85	72 (2 μM)
15	59 (2 μM)	55	35 (2 μM)	86	93 (2 μM)
16	92 (2 μM)	56	19 (2 μM)	87	91 (2 μM)
17	96 (2 μM)	57	75 (2 μM)	88	90 (2 μM)
18	79 (2 μM)	58	70 (2 μM)	89	62 (2 μM)
22	85 (2 μM)	59	60 (2 μM)	90	11 (2 μM)
23	24 (2 μM)	60	26 (2 μM)		
24	93 (2 μM)	61	86 (2 μM)		
25	80 (2 μM)	62	96 (2 μM)		
26	95 (2 μM)	63	94 (2 μM)		
27	98 (2 μM)	64	44 (2 μM)		
30	19 (2 μM)	65	42 (2 μM)		
31	93 (2 μM)	66	85 (2 μM)		
32	92 (2 μM)	67	94 (2 μM)		
34	94 (2 μM)	68	74 (2 μM)		
35	26 (2 μM)	69	79 (2 μM)		
38	77 (2 μM)	70	19 (2 μM)		
39	46 (2 μM)	71	92 (2 μM)		
41	78 (2 μM)	72	37 (2 μM)		
42	41 (2 μM)	73	20 (2 μM)		
43	46 (2 μM)	74	80 (2 μM)		

[0121] 本願化合物の濃度が1、0.1、0.01及び0.001 μMである場合のSTAT6阻害率を算出し、STAT6の活性化を50%阻害する本願化合物の濃度(IC_{50})を求めた。結果を下記の表に示す。

[表21]

化合物番号	IC ₅₀ (nM)	化合物番号	IC ₅₀ (nM)
2	58.1	63	5.62
12	15.0	66	3.79
16	82.2	67	5.32
17	82.9	68	40.4
18	91.9	69	10.6
22	82.3	71	3.36
24	36.8	74	105
27	3.22	75	76.0
31	6.37	76	32.9
32	5.88	77	7.29
34	3.22	80	2.23
44	7.51	81	10.9
47	7.98	86	10.8
49	14.8	87	18.3
51	9.00	88	25.5
54	15.0		

[0122] 試験例2: NF- κ B阻害試験

(1) U2-OS細胞へのトランスフェクション及び活性化阻害試験

U2-OS細胞を 2×10^4 cells/well となるように96穴プレートに播種し、FuGENE 6 Transfection Reagent (Roche Diagnostics GmbH)を用いてトランスフェクションを行った。トランスフェクションの手順を以下に示す。

11 μ gのレポータープラスミド(pNF- κ B-Luc; Stratagene Corporation)と1.1 μ gのpCMV β (CLONTECH Laboratories, Inc.)とを1.1mLのOPTI-MEM I培地(GIBCO BRL)にて混和した(溶液(A))。

33 μ LのFuGENE 6 Transfection Reagentを1.1mLのOPTI-MEM I培地にて混和した(溶液(B))。

上記溶液(A)及び溶液(B)を混合し、室温で15分間放置、次いで、8.8mLのOPTI-MEM I培地を加え希釈した。

このようにして調製したトランスフェクション溶液に、10%のFoetal Bovine Serum(FBS; GIBCO BRL)を含むMcCoy's 5A 培地(GIBCO BRL)で 2×10^5 cells/mLになるように懸濁されたU2-OS細胞(11mL)を加えてよく混和した。

96穴プレートに、上記溶液を0.2mL/wellずつ分注し、24時間インキュベート(37°C,

5%CO₂)した。

各ウェルから培地を50 μL除き、50 μLの本願化合物含有McCoy's 5A 培地(無血清)を終濃度が0.01～2 μM(0.001、0.01、0.1、0.5、1又は2 μM)になるように添加し、2時間インキュベート(37°C, 5%CO₂)した。

各ウェルに10 μLのhuman-TNF α (PEPROTECH EC Ltd.)含有McCoy's 5A培地(無血清)を、終濃度が10ng/mLになるように添加し、8時間インキュベート(37°C, 5%CO₂)した。

培地を完全に除き、測定まで-80°Cで保存した。

[0123] (2) ルシフェラーゼアッセイ

1ウェルあたり40 μLのPassive Lysis Buffer(Promega Corporation)を分注して細胞を溶解し、ライセートを調製した。

96穴 ホワイトプレートに上記ライセートを10 μL/wellずつ分注した。ピッカジーンL.T. 2.0(TOYO INK MFG. CO., LTD.)を50 μL/wellずつ添加し、室温で10分間放置後、ルミネッセンス値を測定した。

96穴 ブラックプレートに上記ライセートを10 μL/wellずつ分注した。Z Buffer(調製法は後述)を100 μL/wellずつ添加し、直ちに蛍光値を測定した。

96穴 クリアプレートに上記ライセートを10 μL/wellずつ分注した。BCA Protein Assay Kit(Pierce Biotechnology, Inc.)から調製したタンパク質定量試薬を200 μL/wellずつ添加し、37°Cで30分間インキュベート後、吸光値を測定した。

マイクロプレート測定としては、ルミネッセンス、蛍光、吸光のいずれについてもGENios(TECAN G.M.B.H.)にて測定した。

[0124] [Z Buffer調製法]

Z Buffer

Na₂HPO₄(8.8g)、NaH₂PO₄·2H₂O(5.9g)、KCl(0.75g)及びMgSO₄·7H₂O(246mg)をH₂Oに溶解して1Lに調製した。使用直前に溶液11.8mLあたり32.4 μLの2-メルカプトエタノールを加えた後、さらに0.2mLのMUG working solution(調製法は後述)を加えて実験に供した。

MUG working solution(用時調製)

4-Methylumbelliferyl- β -D-galactopyranoside(MUG, 1mg; SIGMA-ALDRICH Corporation)をDMSO(200 μ L)に溶解した。

[0125] (3) 阻害率の計算

TNF α 刺激による活性化の度合いを示すルミネッセンス値は、トランスフェクション効率を示す β -gal値による補正を行った。補正された値を用い、TNF α 刺激により上昇したルミネッセンス値に対して以下の計算を行った。

$$\text{阻害率} (\%) = E / C \times 100$$

E: 本願化合物の存在下、TNF α 刺激により上昇したルミネッセンス値

C: 本願化合物の非存在下、TNF α 刺激により上昇したルミネッセンス値

なお、BCA試薬によるタンパク質定量の値は、細胞毒性の簡易的確認に使用しており、阻害率算出の計算には使用しなかった。

[0126] 以下に、NF- κ B阻害率を示す。表中、()内は、本願化合物の濃度を示す。

[表22]

化合物番号	NF-κB阻害率(%)	化合物番号	NF-κB阻害率(%)	化合物番号	NF-κB阻害率(%)
2	77 (2 μM)	46	16 (2 μM)	79	59 (2 μM)
3	30 (2 μM)	47	95 (2 μM)	80	89 (2 μM)
4	28 (2 μM)	48	40 (2 μM)	81	90 (2 μM)
5	63 (2 μM)	49	87 (2 μM)	83	59 (2 μM)
7	46 (2 μM)	50	45 (2 μM)	84	61 (2 μM)
8	61 (2 μM)	51	86 (2 μM)	85	79 (2 μM)
10	45 (2 μM)	52	27 (2 μM)	86	93 (2 μM)
11	22 (2 μM)	53	45 (2 μM)	87	93 (2 μM)
12	91 (2 μM)	54	84 (2 μM)	88	90 (2 μM)
14	60 (2 μM)	55	16 (2 μM)	89	62 (2 μM)
15	53 (2 μM)	57	62 (2 μM)	90	18 (2 μM)
16	86 (2 μM)	58	59 (2 μM)		
17	90 (2 μM)	59	43 (2 μM)		
18	67 (2 μM)	60	16 (2 μM)		
22	82 (2 μM)	61	80 (2 μM)		
23	11 (2 μM)	62	89 (2 μM)		
24	91 (2 μM)	63	94 (2 μM)		
25	60 (2 μM)	64	50 (2 μM)		
26	68 (2 μM)	65	20 (2 μM)		
27	95 (2 μM)	66	92 (2 μM)		
31	92 (2 μM)	67	93 (2 μM)		
32	91 (2 μM)	68	71 (2 μM)		
34	95 (2 μM)	69	76 (2 μM)		
35	24 (2 μM)	70	26 (2 μM)		
38	64 (2 μM)	71	94 (2 μM)		
39	16 (2 μM)	72	41 (2 μM)		
41	74 (2 μM)	74	84 (2 μM)		
42	24 (2 μM)	75	78 (2 μM)		
43	32 (2 μM)	76	94 (2 μM)		
44	94 (2 μM)	77	89 (2 μM)		
45	68 (2 μM)	78	49 (2 μM)		

[0127] 本願化合物の濃度が1、0.1、0.01及び0.001 μMである場合のNF-κB阻害率を算出し、NF-κBの活性化を50%阻害する本願化合物の濃度(IC_{50})を求めた。結果を下記の表に示す。

[表23]

化合物番号	IC ₅₀ (nM)	化合物番号	IC ₅₀ (nM)
2	39.4	63	16.7
12	25.2	66	9.74
16	89.1	67	16.0
17	113	68	63.6
18	147	69	30.3
22	80.8	71	8.41
24	43.3	74	66.5
27	6.79	75	35.8
31	12.2	76	20.0
32	13.7	77	8.44
34	7.04	80	8.11
44	15.7	81	17.8
47	14.0	86	7.62
49	28.4	87	11.7
51	17.9	88	21.9
54	43.5		

[0128] N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドは、特許文献17及び18に開示された化合物の中で代表的な化合物である。この化合物の50%阻害濃度は385nMであった。この結果から、本発明の化合物は上記化合物と比較して優れた薬理活性を有することは明らかである。

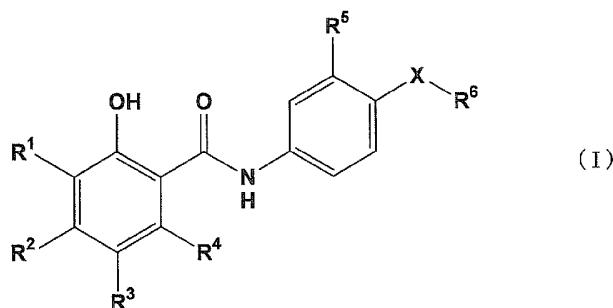
産業上の利用可能性

[0129] 本発明の化合物は、STAT6活性化阻害作用を有する。また、本発明のいくつかの化合物においてはNF- κ B活性化阻害作用も有している。従って、本発明の化合物は、STAT6及び／又はNF- κ Bの活性化阻害剤として有用であり、STAT6及び／又はNF- κ Bの活性化に起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

請求の範囲

[1] 下記式(I):

[化1]

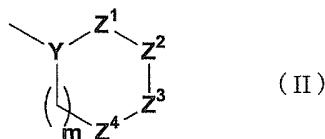


[式中、

R¹、R²、R³及びR⁴はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₄アルキル基、ハロゲン化C₁₋₄アルキル基又はC₁₋₄アルコキシ基を表し、R⁵はハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₄アルキル基、ハロゲン化C₁₋₄アルキル基又はC₁₋₄アルコキシ基を表し、R⁶はC₅₋₇シクロアルキル基、置換されたC₅₋₇シクロアルキル基、5ないし7員の完全飽和の複素環基又は置換された5ないし7員の完全飽和の複素環基を表し、Xは単結合、酸素原子、硫黄原子、NR⁷、-O-CH₂-又は-N(R⁸)-CH₂-を表し、R⁷は水素原子又はC₁₋₄アルキル基を表すか、あるいはR⁷はR⁶の置換基と一緒になつて単結合、メチレン基又はエチレン基を表し、R⁸は水素原子、C₁₋₄アルキル基又はC₇₋₁₂アラルキル基を表す]で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

[2] Xが単結合、酸素原子、硫黄原子、NR⁷、-O-CH₂-又は-N(R⁸)-CH₂-であり、R⁶が、下記式(II):

[化2]



[式中、

YはCH又は窒素原子を表し、

mは0、1又は2を表し、

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 はそれぞれ独立して酸素原子、硫黄原子、 NR^9 、 $C(R^{10})(R^{11})$ 又は $C=O$ を表し、

R^9 は水素原子、 C_{1-4} アルキル基、置換された C_{1-4} アルキル基、 C_{2-5} アルカノイル基、置換された C_{2-5} アルカノイル基又は C_{7-12} アラルキル基を表すか、あるいは、 R^9 は R^7 と一緒にになって単結合、メチレン基又はエチレン基を表し、

R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して水素原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、置換された C_{1-4} アルキル基、 $N(R^{12})(R^{13})$ 、カルボキシ基、カルバモイル基又は C_{2-5} アルコキシカルボニル基を表すか、あるいは、 R^{10} は R^7 と一緒にになって単結合、メチレン基又はエチレン基を表し、

R^{12} 及び R^{13} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-4} アルキル基又は置換された C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{12} 及び R^{13} は結合して $-(CH_2)_n-$ を表し、

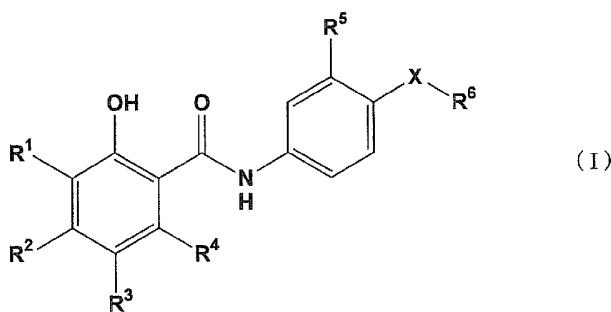
nは4、5又は6を表す]で表される基である請求項1に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

- [3] Xが単結合、酸素原子、硫黄原子、 NR^7 、 $-O-CH_2-$ 又は $-N(R^8)-CH_2-$ であり、上記式(I)で表される基が下記(i)、(ii)又は(iii):
 - (i) Yが窒素原子である
 - (ii) YがCHであり、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 のうち3個がそれぞれ独立して $C(R^{10})(R^{11})$ であり、他の1個が NR^9 である
 - (iii) YがCHであり、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 がそれぞれ独立して $C(R^{10})(R^{11})$ である
 のいづれかである請求項2に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。
- [4] Xが単結合であり、Yが窒素原子である請求項3に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。
- [5] Xが酸素原子であり、YがCHであり、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 のうち3個がそれぞれ独立して $C(R^{10})(R^{11})$ であり、他の1個が NR^9 である請求項3に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。
- [6] Xが酸素原子であり、YがCHであり、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 がそれぞれ独立して $C(R^{10})(R^{11})$

である請求項3に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

- [7] XがNR⁷であり、YがCHであり、Z¹、Z²、Z³及びZ⁴のうち3個がそれぞれ独立してC(R¹⁰)(R¹¹)であり、他の1個がNR⁹である請求項3に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。
- [8] XがNR⁷であり、YがCHであり、Z¹、Z²、Z³及びZ⁴がそれぞれ独立してC(R¹⁰)(R¹¹)である請求項3に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。
- [9] Xが-O-CH₂-であり、YがCHであり、Z¹、Z²、Z³及びZ⁴のうち3個がそれぞれ独立してC(R¹⁰)(R¹¹)であり、他の1個がNR⁹である請求項3に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。
- [10] Xが-N(R⁸)-CH₂-であり、YがCHであり、Z¹、Z²、Z³及びZ⁴のうち3個がそれぞれ独立してC(R¹⁰)(R¹¹)であり、他の1個がNR⁹である請求項3に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。
- [11] 下記式(I):

[化3]



[式中、

R¹及びR²はそれぞれ独立して水素原子又はハロゲン原子を表し、

R³は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₄アルキル基又はハロゲン化C₁₋₄アルキル基を表し、

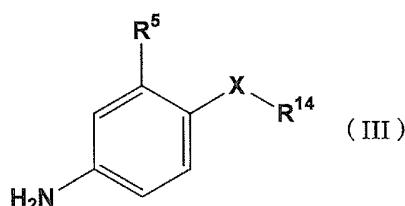
R⁴は水素原子を表し、

R⁵はハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₄アルキル基、ハロゲン化C₁₋₄アルキル基又はC₁₋₄アルコキシ基を表し、

R^6 はシクロヘキシル基; アミノ置換シクロヘキシル基; ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、アゼバニル基及び1,4-ジアゼバニル基からなる群から選ばれる5ないし7員の完全飽和の複素環基; 又はヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{7-12} アラルキル基、 C_{2-7} アルカノイル基、カルバモイル基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、オキソ基、ピロリジニル基、アミノ置換 C_{1-6} アルキル基及びピペリジニル置換 C_{2-7} アルカノイル基からなる群から選ばれるいづれかの基で置換された前記5ないし7員の完全飽和の複素環基を表し、
 Xは単結合、酸素原子、 NR^7 、又は $-O-CH_2-$ を表し、
 R^7 は水素原子を表す]

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

- [12] 請求項1ないし請求項11のいづれか1項に記載の化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。
- [13] STAT6及び／又はNF- κ Bの活性化に起因する疾患の予防及び／又は治療のための請求項12に記載の医薬。
- [14] 請求項1ないし請求項11のいづれか1項に記載の化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含むSTAT6及び／又はNF- κ B活性化阻害剤。
- [15] STAT6及び／又はNF- κ B活性化阻害剤の製造のための請求項1ないし請求項11のいづれか1項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の使用。
- [16] STAT6及び／又はNF- κ Bの活性化に起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬を製造するための請求項1ないし請求項11のいづれか1項に記載の化合物若しくはその薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の使用。
- [17] 下記式(III):
 [化4]



[式中、

R^5 はハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基を表し、

R^{14} は、シクロヘキシル基; $NR^{15}R^{16}$ 置換シクロヘキシル基; ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、チオモルホリニル基、アゼパニル基及び1,4-ジアゼパニル基、並びにこれらの複素環を構成する-NH-の水素原子が保護基で置換された複素環基からなる群から選ばれるいづれかの5ないし7員の完全飽和の複素環基; C_{1-6} アルキル基、 C_{7-12} アラルキル基、 C_{2-7} アルカノイル基、 C_{2-7} アルコキカルボニル基、カルバモイル基、 $NR^{17}R^{18}$ 、オキソ基、ピロリジニル基、 $NR^{15}R^{16}$ 置換 C_{1-6} アルキル基及びピペリジニル置換 C_{2-7} アルカノイル基からなる群から選ばれるいづれかの基で置換された前記5ないし7員の完全飽和の複素環基; 又は1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカ-8-イル基を表し、

Xは単結合、酸素原子、 NR^7 、又は $-O-CH_2-$ を表し、

R^7 は水素原子を表し、

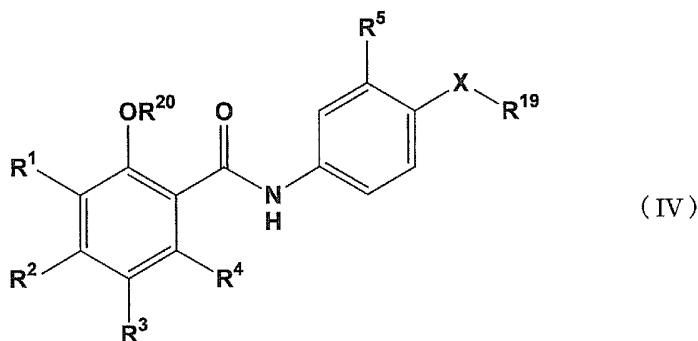
R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} はそれぞれ独立して水素原子又は保護基を表し、

R^{18} は水素原子、保護基又は C_{1-6} アルキル基を表す】

で表される化合物。

[18] 下記式(IV):

[化5]



[式中、

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して水素原子又はハロゲン原子を表し、

R^3 は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-4} アルキル基又はハロゲン化 C_1
 -4 アルキル基を表し、

R^4 は水素原子を表し、

R^5 はハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} ア
ルコキシ基を表し、

R^{19} は、シクロヘキシル基; $NR^{15}R^{16}$ 置換されたシクロヘキシル基; ピロリジニル基、ピペ
リジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、アゼパニル基及
び1,4-ジアゼパニル基、並びにこれらの複素環を構成する-NH-の水素原子が保護
基で置換された複素環基からなる群から選ばれるいづれかの5ないし7員の完全飽和
の複素環基; C_{1-6} アルキル基、 C_{7-12} アラルキル基、 C_{2-7} アルカノイル基、 C_{2-7} アルコキ
シカルボニル基、カルバモイル基、 $NR^{17}R^{18}$ 、オキソ基、ピロリジニル基、 $NR^{15}R^{16}$ 置換C
 $1-6$ アルキル基及びピペリジニル置換 C_{2-7} アルカノイル基からなる群から選ばれるいづ
れかの基で置換された前記5ないし7員の完全飽和の複素環基; 又は1,4-ジオキサ-
8-アザスピロ[4,5]デカ-8-イル基を表し、

X は単結合、酸素原子、 NR^7 、又は-O-CH₂-を表し、

R^7 は水素原子を表し、

R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} はそれぞれ独立して水素原子又は保護基を表し、

R^{18} は水素原子、保護基又は C_{1-6} アルキル基を表し、

R^{20} は保護基を表す]

で表される化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/062377

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C235/64 (2006.01)i, A61K31/167(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i, A61K31/402(2006.01)i, A61K31/445(2006.01)i, A61K31/451(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/495(2006.01)i, A61K31/4965(2006.01)i,

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)

C07C235/64, A61K31/167, A61K31/40, A61K31/402, A61K31/445, A61K31/451, A61K31/454, A61K31/495, A61K31/4965, A61K31/5375, A61K31/551, A61P1/00, A61P1/04, A61P3/00, A61P9/00, A61P11/00, A61P11/06, A61P13/00, A61P17/00,

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	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

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

CA (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	Kojocaru A. F. et al., 'Action of new class of substituted salicylanilides on ion conductivity of lipid membranes', Biofizika, 1981, Vol.26, No.6, p.995-998	1
A	WO 2002/49632 A1 (Institute of Medicinal Molecular Design Inc.), 27 June, 2002 (27.06.02), & EP 1352650 A1 & US 2004/259877 A1	1-16
A	WO 2003/103654 A1 (Institute of Medicinal Molecular Design Inc.), 18 December, 2003 (18.12.03), & EP 1535609 A1 & US 2006/89395 A1	1-16

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 August, 2007 (27.08.07)

Date of mailing of the international search report
11 September, 2007 (11.09.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/062377

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-518307 A (SmithKline Beecham Corp.), 25 June, 2002 (25.06.02), & WO 1999/65449 A2 & EP 1085848 A1 & US 2003/92774 A1 & US 2006/35979 A1	1-16
A	WO 2004/2964 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 January, 2004 (08.01.04), & EP 1518855 A1 & US 2005/272753 A1	1-16
A	WO 2002/76918 A1 (Suntory Ltd.), 03 October, 2002 (03.10.02), & EP 1314712 A1 & US 2004/122244 A1	1-16
A	JP 2002-249473 A (Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.), 06 September, 2002 (06.09.02), & WO 2002/51397 A1 & EP 1344525 A1 & US 2004/48891 A1	1-16
A	Shen C. et al., 'Interaction of Stat6 and NF-κB: Direct Association and Synergistic Activation of Interleukin-4-Induced Transcription', Mol. Cell. Biol., 1998, Vol.18, No.6, p.3395-3404	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/062377

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

A61K31/5375(2006.01)i, A61K31/551(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i,
A61P1/04(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i,
A61P11/00(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P13/00(2006.01)i,
A61P17/00(2006.01)i, A61P17/04(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i,
A61P19/00(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P19/04(2006.01)i,
A61P19/10(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P25/08(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,
A61P35/02(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07C217/88(2006.01)i, C07D207/12(2006.01)i, C07D207/14(2006.01)i,
C07D211/22(2006.01)i, C07D211/26(2006.01)i, C07D211/42(2006.01)i,
C07D211/46(2006.01)i, C07D211/58(2006.01)i, C07D211/60(2006.01)i,
C07D211/74(2006.01)i, C07D241/04(2006.01)i, C07D241/08(2006.01)i,
C07D243/08(2006.01)i, C07D295/12(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))

A61P17/04, A61P17/06, A61P19/00, A61P19/02, A61P19/04, A61P19/10,
A61P21/00, A61P25/00, A61P25/08, A61P25/16, A61P25/28, A61P29/00,
A61P31/18, A61P35/00, A61P35/02, A61P37/08, A61P43/00, C07C217/88,
C07D207/12, C07D207/14, C07D211/22, C07D211/26, C07D211/42, C07D211/46,
C07D211/58, C07D211/60, C07D211/74, C07D241/04, C07D241/08, C07D243/08,
C07D295/12

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP2007/062377**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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

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

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

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

See extra sheet.

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

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

1 - 16

Remark on Protest

the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/062377

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

As disclosed in Document D1 shown below, a salicylanilide compound in which the benzene ring attached to a nitrogen atom is a 3,4-disubstituted one, the substituent at position-3 is Cl and the substituent at position-4 is a piperazinyl derivative is known to those skilled in the art.

Therefore, a skeleton common to the formulae (I), (III) and (IV) cannot be regarded as a special technical feature (a technical feature that defines a contribution made over the prior art), and there is no technical relationship involving a special technical feature among the inventions of claims 1-18.

Thus, it is considered that claims 1-18 of the present international application include the following three inventions having different special technical features.

- (1) A compound represented by the formula (I), a salt thereof, or a hydrate or solvate of the compound or the salt, a pharmaceutical comprising the compound as an active ingredient, an inhibitor of the activation of STAT6 and/or NF- κ B (claims 1-16).
- (2) A compound represented by the formula (III) (claim 17).
- (3) A compound represented by the formula (IV) (claim 18).

D1: Kojocaru A. F. et al.,

'Action of new class of substituted salicylanilides on ion conductivity of lipid membranes'

Biofizika, 1981, Vol. 26, No. 6, p. 995-998

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. 特別ページ参照

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	1971-2007年
日本国実用新案登録公報	1996-2007年
日本国登録実用新案公報	1994-2007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）

CA(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	Kojocaru A. F. et al., 'Action of new class of substituted salicylanilides on ion conductivity of lipid membranes' Biofizika, 1981, Vol. 26, No. 6, p. 995-998	1
A	WO 2002/49632 A1 (株式会社医薬分子設計研究所) 2002.06.27 & EP 1352650 A1 & US 2004/259877 A1	1-16

 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

27.08.2007

国際調査報告の発送日

11.09.2007

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）

4H 3445

吉住 和之

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

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	WO 2003/103654 A1 (株式会社医薬分子設計研究所) 2003.12.18 & EP 1535609 A1 & US 2006/89395 A1	1-16
A	JP 2002-518307 A (スミクライン・ビーチャム・コーポレーション) 2002.06.25 & WO 1999/65449 A2 & EP 1085848 A1 & US 2003/92774 A1 & US 2006/35979 A1	1-16
A	WO 2004/2964 A1 (山之内製薬株式会社) 2004.01.08 & EP 1518855 A1 & US 2005/272753 A1	1-16
A	WO 2002/76918 A1 (サントリー株式会社) 2002.10.03 & EP 1314712 A1 & US 2004/122244 A1	1-16
A	JP 2002-249473 A (石原産業株式会社) 2002.09.06 & WO 2002/51397 A1 & EP 1344525 A1 & US 2004/48891 A1	1-16
A	Shen C. et al., 'Interaction of Stat6 and NF- κ B: Direct Association and Synergistic Activation of Interleukin-4-Induced Transcription' Mol. Cell. Biol., 1998, Vol. 18, No. 6, p. 3395-3404	1-16

発明の属する分野の分類

C07C235/64(2006.01)i, A61K31/167(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i,
A61K31/402(2006.01)i, A61K31/445(2006.01)i, A61K31/451(2006.01)i,
A61K31/454(2006.01)i, A61K31/495(2006.01)i, A61K31/4965(2006.01)i,
A61K31/5375(2006.01)i, A61K31/551(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i,
A61P3/00(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i,
A61P13/00(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/04(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i,
A61P19/00(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P19/04(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i,
A61P21/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,
A61P35/02(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07C217/88(2006.01)i,
C07D207/12(2006.01)i, C07D207/14(2006.01)i, C07D211/22(2006.01)i,
C07D211/26(2006.01)i, C07D211/42(2006.01)i, C07D211/46(2006.01)i,
C07D211/58(2006.01)i, C07D211/60(2006.01)i, C07D211/74(2006.01)i,
C07D241/04(2006.01)i, C07D241/08(2006.01)i, C07D243/08(2006.01)i,
C07D295/12(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07C235/64, A61K31/167, A61K31/40, A61K31/402, A61K31/445, A61K31/451, A61K31/454, A61K31/495, A61K31/4965, A61K31/5375, A61K31/551, A61P1/00, A61P1/04, A61P3/00, A61P9/00, A61P11/00, A61P11/06, A61P13/00, A61P17/00, A61P17/04, A61P17/06, A61P19/00, A61P19/02, A61P19/04, A61P19/10, A61P21/00, A61P25/00, A61P25/08, A61P25/16, A61P25/28, A61P29/00, A61P31/18, A61P35/00, A61P35/02, A61P37/08, A61P43/00, C07C217/88, C07D207/12, C07D207/14, C07D211/22, C07D211/26, C07D211/42, C07D211/46, C07D211/58, C07D211/60, C07D211/74, C07D241/04, C07D241/08, C07D243/08, C07D295/12

第I欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第1ページの1. bの続き）

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際調査を行った。

a. タイプ 配列表

配列表に関連するテーブル

b. フォーマット 紙形式

電子形式

c. 提出時期 出願時の国際出願に含まれていたもの

この国際出願と共に電子形式により提出されたもの

出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出されたもの

2. さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見：

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

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

1. 請求の範囲_____は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. 請求の範囲_____は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲_____は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

特別ページ参照。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲1-16**追加調査手数料の異議の申立てに関する注意**

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立て手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつたが、異議申立て手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかつた。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかつた。

<第III欄の続き>

下記文献D 1 に記載されているように、窒素原子に結合したベンゼン環が3, 4-ジ置換であり、3位の置換基がC 1 、4位の置換基がピペラジニル誘導体であるサリチルアニリド化合物は当業者に公知である。

そうすると、式(I)、式(III)、式(IV)に共通する骨格を特別な技術的特徴（先行技術に対して行う貢献を明示する技術的特徴）ということはできず、請求の範囲1-18の発明の間には特別な技術的特徴を含む技術的関係がない。

よって、この国際出願の請求の範囲1-18には、以下に示すとおり特別な技術的特徴の異なる3の発明が記載されているものと認められる。

(1) 式(I)で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、及び該化合物を有効成分として含む医薬、STAT 6 及び／又はN F- κ B活性化阻害剤（請求の範囲1-16）

(2) 式(III)で表される化合物（請求の範囲17）

(3) 式(IV)で表される化合物（請求の範囲18）

D 1 : Kojocaru A. F. et al.,

'Action of new class of substituted salicylanilides on ion conductivity of lipid membranes'

Biofizika, 1981, Vol. 26, No. 6, p. 995-998