

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7405834号
(P7405834)

(45)発行日 令和5年12月26日(2023.12.26)

(24)登録日 令和5年12月18日(2023.12.18)

(51)国際特許分類	F I	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	C S P
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
請求項の数 15 (全79頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2021-509988(P2021-509988)	(73)特許権者	515014990 サンシャイン・レイク・ファーマ・カンパニー・リミテッド SUNSHINE LAKE PHARM A CO., LTD. 中華人民共和国、523000 カントン、ドングアン、ソンシャン・レイク、ノーザン・インダストリアル・エリア(番地なし) Northern Industrial Area, Songshan Lake, Dongguan, Guangdong 523000, China
(86)(22)出願日	令和1年8月22日(2019.8.22)	(74)代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(65)公表番号	特表2021-536433(P2021-536433 A)		
(43)公表日	令和3年12月27日(2021.12.27)		
(86)国際出願番号	PCT/CN2019/101985		
(87)国際公開番号	WO2020/038435		
(87)国際公開日	令和2年2月27日(2020.2.27)		
審査請求日	令和4年6月24日(2022.6.24)		
(31)優先権主張番号	201810969837.5		
(32)優先日	平成30年8月24日(2018.8.24)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		
			最終頁に続く

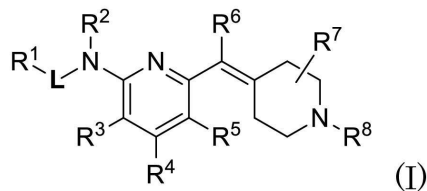
(54)【発明の名称】 ピリジニルメチレンピペリジン誘導体及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩:

【化1】



10

(式中、

Lは、-C(=O)-又は-S(=O)₂-であり、

R¹は、C₆~C₁₀アリール又は5~10員のヘテロアリールであり、R¹は、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及びR^{1e}から独立して選択される1つ、2つ、3つ、4つ又は5つの置換基により場合により置換されており、

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及びR^{1e}はそれぞれ、独立して、H、F、Cl、Br、I又はC₁~C₆アルキルであり、

R²は、Hであり、

20

R³、R⁴及びR⁵はそれぞれ、独立して、H、F、Cl、Br、I又はC₁～C₆アルキルであり、
 R⁶は、H、F、Cl、Br又はIであり、
 R⁷は、Hであり、
 R⁸は、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル又はC₃～C₈シクロアルキルである)

【請求項2】

R¹が、C₆～C₁₀アリール又は5～10員のヘテロアリールであり、R¹が、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及びR^{1e}から独立して選択される1つ、2つ、3つ、4つ又は5つの置換基により場合により置換されており、

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及びR^{1e}がそれぞれ、独立して、H、F、Cl、Br、I又はC₁～C₄アルキルである、

請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R¹が、フェニル、インデニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、インドリル又はキノリルであり、R¹が、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及びR^{1e}から独立して選択される1つ、2つ、3つ、4つ又は5つの置換基により場合により置換されており、

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及びR^{1e}がそれぞれ、独立して、H、F、Cl、Br、I、メチル、エチル、n-プロピル又はi-プロピルである、

請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

R²が、Hであり、

R³、R⁴及びR⁵がそれぞれ、独立して、H、F、Cl、Br、I又はC₁～C₄アルキルであり、

R⁷が、Hである、

請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R²が、Hであり、

R³、R⁴及びR⁵がそれぞれ、独立して、H、F、Cl、Br、I、メチル、エチル、n-プロピル又はi-プロピルであり、

R⁷が、Hである、

請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R⁸が、H、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル又はC₃～C₆シクロアルキルである、
 請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

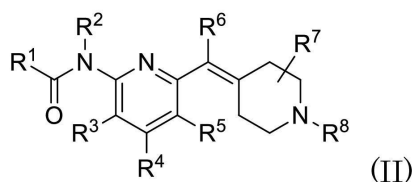
【請求項7】

R⁸が、H、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、-CHF₂、-CF₃、-CHFCH₂F、-CF₂CHF₂、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CF₂CHF₂、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

式(II)を有する請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩。

【化2】



【請求項9】

10

20

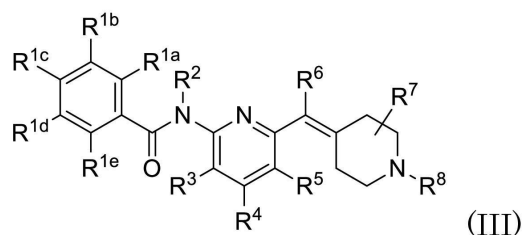
30

40

50

式(III)を有する請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩。

【化3】

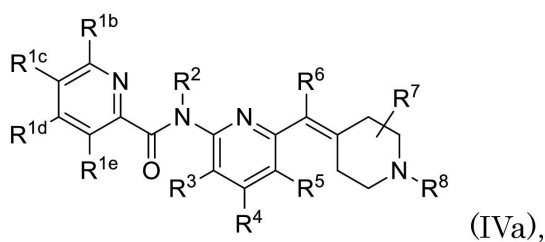


10

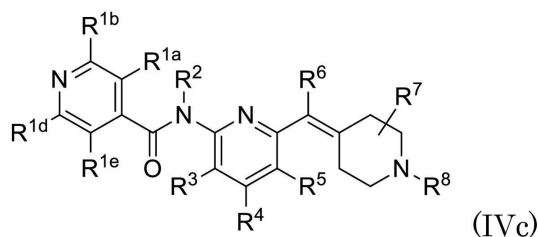
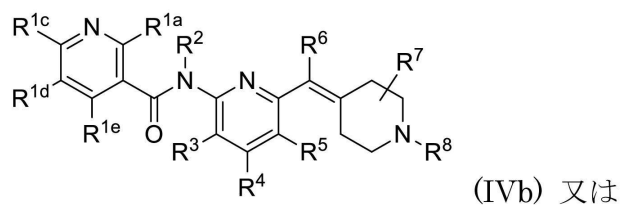
【請求項10】

式(IVa)、(IVb)又は(IVc)を有する請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩。

【化4】



20

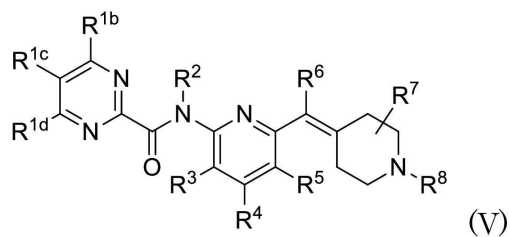


30

【請求項11】

式(V)を有する請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩。

【化5】



40

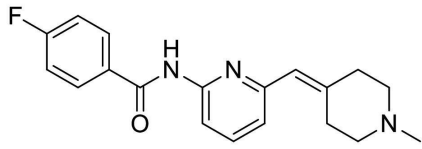
【請求項12】

以下の構造の1つを有する請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物、又はその立

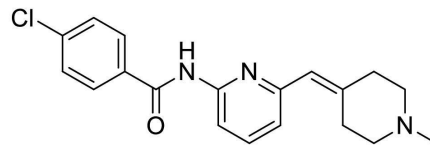
50

体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩。

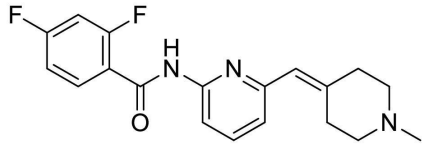
【化6-1】



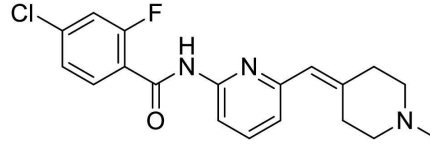
(1)



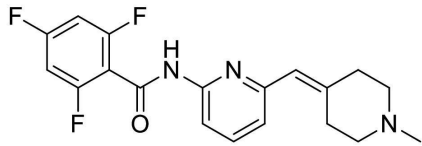
(2)



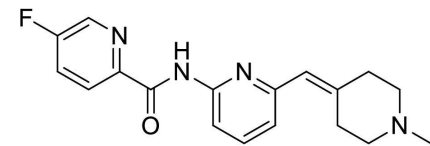
(3)



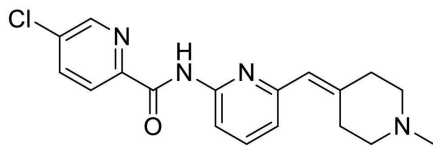
(4)



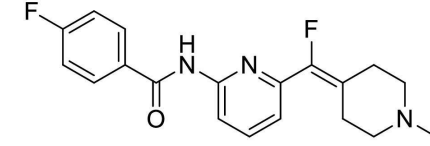
(5)



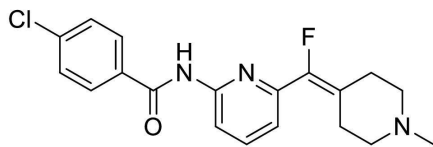
(6)



(7)



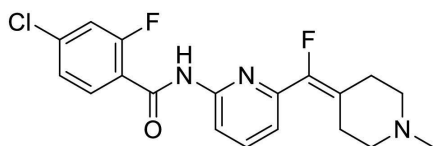
(8)



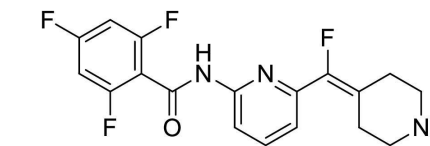
(9)



(10)



(11)



(12)

10

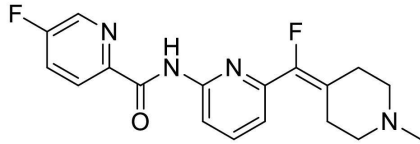
20

30

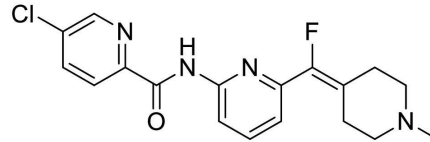
40

50

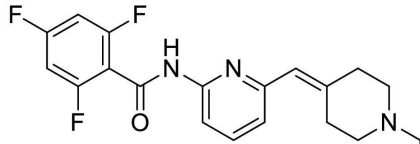
【化6 - 2】



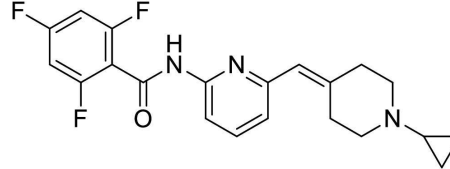
(13)



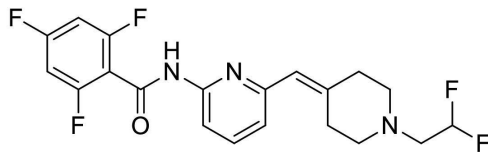
(14)



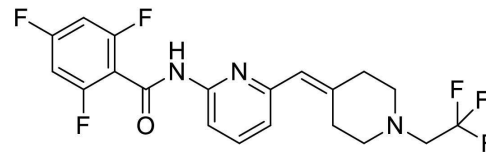
(15)



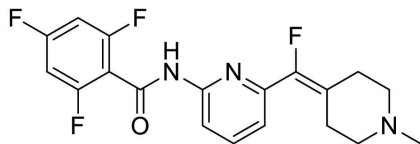
(16)



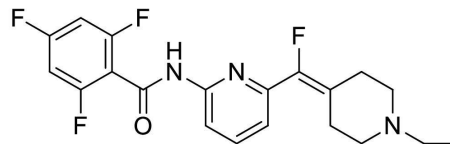
(17)



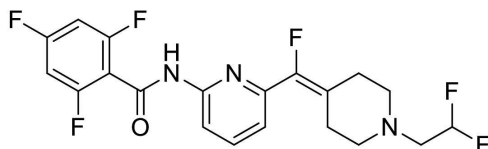
(18)



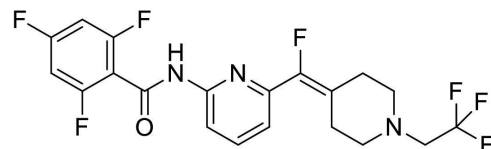
(19)



(20)

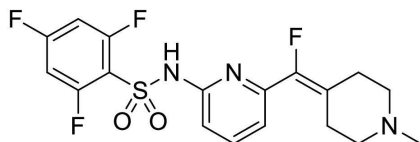


(21)



(22)

又は



(23)

【請求項13】

請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物を含み、
薬学的に許容される添加剤、担体若しくはアジュバント又はそれらの組合せを場合により更に含む、医薬組成物。

【請求項14】

対象における5-HT_{1F}受容体関連疾患の予防、処置又は軽減に使用するための、請求項13に記載の医薬組成物であって、

前記5-HT_{1F}受容体関連疾患が、偏頭痛、一般疼痛、三叉神経痛、歯痛又は顎関節機能障害疼痛、自閉症、強迫観念、恐怖症、うつ病、社会恐怖症、不安症、全般性不安障害、睡眠の障害、外傷後症候群、慢性疲労症候群、月経前症候群又は後期黄体期症候群、境界型人格障害、破壊的行動障害、衝動制御障害、注意欠陥多動性障害、アルコール依存症、

10

20

30

40

50

タバコ乱用症、無言症、抜毛癖、過食症、神経性食欲不振症、早漏、勃起機能不全、記憶喪失又は認知症である、医薬組成物。

【請求項15】

対象において、5-HT_{1F}受容体の活性化に使用するための、請求項13に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、2018年8月24日に出願の中国特許出願第201810969837.5号への優先権を主張する。

10

【0002】

本発明は、医薬品分野に関連し、具体的には、新規ピリジニルメチレンピペリジン誘導体及びこれらの化合物を含有する医薬組成物、並びにそれらの使用方法及び使用に関する。特に、本明細書において開示されている新規なピリジニルメチレンピペリジン誘導体は、5-HT_{1F}受容体を活性化するため、並びに5-HT_{1F}受容体関連疾患、とりわけ偏頭痛を予防、処置又は軽減するために使用することができる。

【背景技術】

【0003】

偏頭痛は、多くの場合、吐き気及び嘔吐を伴う一時的な頭痛、及び通常、片側の拍動性頭痛である。偏頭痛は、一般的な慢性神経血管疾患であり、ほとんどの場合、子供及び青年に発生し、中年及び若年にそのピークに到達する。女性患者が、より一般的である。男性と女性の患者の割合は、約1:2~3である。有病率は、集団において5%~10%である。患者は、多くの場合、遺伝的背景を有する。

20

【0004】

偏頭痛は、致死性の疾患ではないが、患者の社会的生活に深刻な影響を及ぼす恐れがある。米国では、偏頭痛の社会経済的な負担は、10億~17億米ドルである。中国では、偏頭痛に罹患している患者はやはり多く存在し、患者の仕事、勉学及び生活に影響が及んでいる。生活のペースの加速に伴って、偏頭痛の出現率は徐々に増加している。最近の調査により、男性の約5.7%及び女性の17.6%は、平均で1年間に1回を超えて偏頭痛を有する。更に、偏頭痛に対する遺伝的素因を有する人々が依然として多数存在する。

30

【0005】

偏頭痛の病因は、脈管起源論、ニューロン新生論、三叉神経血管論、生化学的因子及び遺伝的因子を主に含め、複雑で様々である。現在、偏頭痛を処置するために使用される主な薬物は、5-HT_{1B/D}受容体アゴニストである、トリプタン類である。しかし、トリプタン類は、血管の収縮を引き起こし、したがって、トリプタン類は、心血管疾患及び脳血管疾患を有する患者には禁止されている。更に、トリプタン類は、患者の40%~70%に対して偏頭痛に対する治療作用が乏しく、患者が最初に有効な化学療法を受けた後に、多くの場合、患者の3分の1に再発が起こる。トリプタン類の治療作用は、患者の中度から重度の頭痛を有意に低下させる。トリプタン類の薬物によって引き起こされるこれらの有害反応を克服するため、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)受容体アンタゴニスト及び選択的5-HT_{1F}受容体アゴニストが、時勢の要求につれて出現した。しかし、オルセゲパント(olcagepant)が、静脈内投与のみが可能で、経口投与され得ないこと、テルカゲパントの長期使用は、肝臓酵素の増加を引き起こす恐れがあること、及びBI-44370の臨床開発は、シトクロムP450と相互作用し得るために停止されたこと等の、CGRP受容体アンタゴニストには依然として、多くの制限がある。したがって、急性期処置に対する新規薬物を開発する差し迫った必要性がある。抗偏頭痛薬として選択的5-HT_{1F}受容体アゴニストの開発は、新しい有望な道筋となる。

40

【0006】

1938年以来、Graham及びWolffの研究(Arch. Neurol. Psychiatry, 39巻:737~63

50

頁、1938年)が、偏頭痛の病態生理学に関する理論の中心となっている。上記の研究者らは、偏頭痛の原因は、頭蓋外血管の拡張であると提唱した。この見解は、以下の証拠: 麦角アルカロイド、及び血液脳関門を通過しない親水性5-HT₁アゴニストであるスマトリプタンは、頭部の血管平滑筋の収縮を誘発し、偏頭痛の処置に有効であるということによって支持された(Humphreyら、Ann.NY Acad.Sci.、600巻:587~600頁、1990年)。しかし、Moskowitzによる最近の研究により、偏頭痛の発生は血管径の変化とは無関係であることが示されている(Cephalalgia、12巻:5~7頁、1992年)。

【0007】

Moskowitzの研究グループは、疼痛に対する現在未知の引き金が、頭部組織内の脈管構造に分布している三叉神経節を刺激し、脈管構造における軸索から血管作用性神経ペプチドの放出を引き起こすと提唱している。これらの放出された神経ペプチドは、次に、一連の事象を活性化し、その結果が疼痛である。この神経性炎症は、麦角アルカロイド及びスマトリプタンにより遮断され、その遮断機構は5-HT受容体を必要とし、三叉神経血管線維に位置する5-HT_{1D}サブタイプに密接に関連している(Neurology、43巻(補則3):S16~S20、1993年)。実際に、スマトリプタンは、5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対して高い親和性を有し(それぞれ、Ki=10.3nM及び5.1nMである)、これは血管収縮活性を示す可能性がある。

【0008】

セロトニン受容体又は5-HT受容体としても知られている5-ヒドロキシトリプタミン受容体は、中枢神経系の中核及び周辺の末梢神経系に存在する一群のGタンパク質共役型受容体である。それらは7つのサブファミリー:5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₅、5-HT₆及び5-HT₇に分類することができ、これらは、それぞれ、異なる生理活性を媒介する。ここでは、5-HT₁受容体は、5-HT受容体の最大のファミリーである。5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{1E}及び5-HT_{1F}という5種のサブタイプが存在する。Kaoのグループは、5-HT₁受容体のサブタイプの1つ(5-HT_{1F}と呼ばれる)を発現するヒト遺伝子を分離した(Proc.Natl.Acad.Sci.USA、90巻:408~412頁、1993年)。5-HT_{1F}受容体の薬理的活性は、開示されているセロトニン受容体のいずれかの薬理的活性とは明らかに異なる。上記のKaoのグループは、スマトリプタンはまた、5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に加えて、このサブタイプの受容体に対する親和性をやはり有しており、約23nMのKi値を有することを見出した。これは、5-HT_{1F}受容体が偏頭痛においてある役割を果たし得ることを示唆する。

【0009】

5-HT_{1F}受容体は、腸間膜、子宮及び脳において主に発現され、また大脳血管、三叉神経節及び三叉神経尾側核等の三叉神経脈管系のすべての部分、並びに小脳、海馬及び新皮質においても発現される。他の5-HT受容体として、5-HT_{1F}受容体は、ニューロンだけではなく、神経膠細胞でも発現される。シナプス前5-HT_{1F}受容体の活性化は、カルシウムイオン遺伝子関連ペプチド(CGRP)の放出を阻害することができ、三叉神経の尾状核におけるニューロンのシグナル伝達を遮断し、こうして、抗偏頭痛作用を生じる。この選択的5-HT_{1F}受容体の活性化は、トリプタン類により誘発される血管収縮の副作用をかなり低減する。

【0010】

続いて、5-HT_{1F}サブタイプ受容体への相対選択性を有する様々な5-HT_{1F}受容体アゴニストが開発され、このような選択性を有するアゴニストは、血管収縮活性を通常、低下させ、これは、偏頭痛及び関連疾患を処置するための潜在的な薬物として使用される他の化合物では典型的である。以下の特許出願は、5-HT_{1F}受容体アゴニストとして、ある化合物を開示した:

特許出願WO2003084949(A1)は、5-HT_{1F}受容体を活性化するため、神経タンパク質滲出を阻害するため、及び哺乳動物における偏頭痛を予防又は処置するために使用することができる、5-HT_{1F}受容体アゴニストとしてのピリジノイルピペリジン、その医療的酸付加塩及びそれらの使用を開示した;

特許出願WO2000047559(A2)は、5-HT_{1F}受容体を活性化するため、神経タンパク質

10

20

30

40

50

滲出を阻害するため、及び哺乳動物における偏頭痛を予防又は処置するために使用することができる、5-HT_{1F}受容体アゴニストとしてのフェニルアシルピペリジン、その医療的酸付加塩及びそれらの使用を開示した；

特許出願WO2005035499(A1)は、5-HT_{1F}受容体を活性化するため、神経タンパク質滲出を阻害するため、及び哺乳動物における偏頭痛を予防又は処置するために使用することができる、5-HT_{1F}受容体アゴニストとしての置換2-カルボニルアミノ-6-ピペリジンアミノピリジン及び置換1-カルボニルアミノ-3-ピペリジンアミノベンゼン、それらの医療的酸付加塩及びそれらの使用を開示した；

特許出願WO2004094380(A1)は、5-HT_{1F}受容体を活性化するため、神経タンパク質滲出を阻害するため、及び哺乳動物における偏頭痛を予防又は処置するために使用することができる、5-HT_{1F}受容体アゴニストとしての(ピペリジニルオキシ)フェニル、(ピペリジニルオキシ)ピリジニル、(ピペリジニルチオ)フェニル及び(ピペリジニルチオ)ピリジニル化合物、それらの医療的酸付加塩及びそれらの使用を開示した；

特許出願WO2005061439(A1)は、5-HT_{1F}受容体を活性化するため、神経タンパク質滲出を阻害するため、及び哺乳動物における偏頭痛を予防又は処置するために使用することができる、5-HT_{1F}受容体アゴニストとしての置換(4-アミノシクロヘキセン-1-イル)フェニル及び(4-アミノシクロヘキセン-1-イル)ピリジニル化合物、それらの医療的酸付加塩及びそれらの使用を開示した。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【文献】WO2003084949(A1)

【文献】WO2000047559(A2)

【文献】WO2005035499(A1)

【文献】WO2004094380(A1)

【文献】WO2005061439(A1)

【文献】米国特許第4,328,245号

【文献】米国特許第4,409,239号

【文献】米国特許第4,410,545号

【文献】米国特許第5,023,252号

【文献】米国特許第5,011,472号

【非特許文献】

【0012】

【文献】Arch. Neurol. Psychiatry、39巻:737～63頁、1938年

【文献】Humphreyら、Ann.NY Acad.Sci.、600巻:587～600頁、1990年

【文献】Cephalalgia、12巻:5～7頁、1992年

【文献】Neurology、43巻(補則3):S16～S20、1993年

【文献】Proc.Natl.Acad.Sci.USA、90巻:408～412頁、1993年

【文献】Handbook of Chemistry and Physics、第75版、1994年

【文献】「Organic Chemistry」、Thomas Sorrell, University Science Books, Salisbury: 1999年

【文献】Michael B. Smith及びJerry Marchによる、「March's Advanced Organic Chemistry」、John Wiley & Sons、New York: 2007年

【文献】S. P. Parker(編)、McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984年)McGraw-Hill Book Company、New York

【文献】ElieI, E.及びWilén, S.、「Stereochemistry of Organic Compounds」、John Wiley & Sons, Inc.、New York、1994年

【文献】Jacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions(Wiley Interscience, New York、1981年)

【文献】Principles of Asymmetric Synthesis(第2版、Robert E. Gawley、Jeffrey

10

20

30

40

50

Aube、Elsevier、Oxford、UK、2012年)

【文献】ElieI, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill、NY、1962年);

【文献】Wilens, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 268頁 (E.L. ElieI(編)、Univ. of Notre Dame Press、Notre Dame、IN 1972年)

【文献】Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (Subramanian, G.(編)、Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA、Weinheim、ドイツ、2007年)

【文献】Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley & Sons、New York、1991年

【文献】Kocienskiら、Protecting Groups、Thieme、Stuttgart、2005年

10

【文献】S. M. Bergeら、J. Pharmaceutical Sciences、1977年、66巻、1~19頁

【文献】「Remington's Pharmaceutical Sciences」、第20版、Mack Publishing Company、Easton、Pa.(1985年)

【文献】Stahl and Wermuth、「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH、Weinheim、ドイツ、2002年)

【文献】REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES(第16版、1980年)

【文献】Ansel H. C.ら、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (2004年) Lippincott, Williams & Wilkins、Philadelphia

【文献】Gennaro A. R.ら、Remington: The Science and Practice of Pharmacy(2000年)、Lippincott, Williams & Wilkins、Philadelphia

20

【文献】Rowe R. C.、Handbook of Pharmaceutical Excipients(2005年) Pharmaceutical Press、Chicago

【文献】The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)

【文献】A. Gennaro(編)、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、1990年、Mack Publishing Company Co.社、Easton、Pennsylvania

【文献】Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第21版、2005年、(編)D.B. Troy、Lippincott Williams & Wilkins、Philadelphia

【文献】Encyclopedia of Pharmaceutical Technology、(編)J. Swarbrick and J. C. Boylan、1988~1999年、Marcel Dekker社、New York

【文献】Pharmaceutical Research、3巻(6号)、318頁(1986年)

30

【文献】Gilmanら(編) Goodman And Gilman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics、第8版、Pergamon Press、1990年

【文献】Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、1990年

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

継続的な努力の結果、本発明者らは、ペプチド血管外滲出を阻害し、明白な血管収縮活性を回避することができる、様々な化学特性及び受容体結合を有する、選択的5-HT_{1F}アゴニストの予想外の新規なクラスを得た。したがって、それらは、偏頭痛及び他の5-HT_{1F}受容体関連疾患を処置するために使用することができる。更に、本発明の化合物は、良好な溶解度を有しており、したがって、舌下、口内及び/又は鼻内投与等の好ましい製剤において、高い適合性を有する。

40

【0014】

本発明は、5-HT_{1F}受容体を活性化し、神経タンパク質滲出を阻害することができる、5-HT_{1F}受容体アゴニストとしての新規ピリジニルメチレンピペリジン誘導体を提供する。したがって、この誘導体は、5-HT_{1F}受容体によって媒介される疾患、とりわけ偏頭痛を処置するために使用することができる。実験により、ピリジニルメチレンピペリジン誘導体は、良好な脳/血漿比、良好な生体利用率又は良好な代謝安定性等の、安定な特性、良好な安全性、有利な薬力学的特徴及び良好な薬物動態特性を有することが見出された。した

50

がって、本ピリジニルメチレンピペリジン誘導体は、良好な臨床的用途が見込まれる。

【0015】

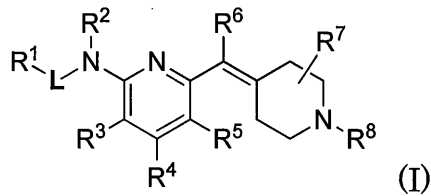
本発明はまた、本化合物及び該化合物を含む医薬組成物を調製する方法、並びに医薬の製造における本化合物及び該医薬組成物の使用を提供する。

【0016】

一態様では、式(I)を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグが本明細書において提供される：

【0017】

【化1】



10

【0018】

(式中、

Lは、-C(=O)-、-C(=S)-又は-S(=O)₂-であり、

R¹は、C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、3~8員のヘテロシクリル、C₆~C₁₀アリール又は5~10員のヘテロアリールであり、R¹は、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及びR^{1e}から独立して選択される1つ、2つ、3つ、4つ又は5つの置換基により場合により置換されており、

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及びR^{1e}はそれぞれ、独立して、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁~C₆アルキル)、-C(=O)-(C₁~C₆アルコキシ)、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、C₁~C₆アルキルチオ、C₁~C₆アルキルアミノ、ヒドロキシ-置換C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、3~8員のヘテロシクリル、C₆~C₁₀アリール又は5~10員のヘテロアリールであり、

30

R²は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、-C(=O)NH₂、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ又はヒドロキシ-置換C₁~C₆アルキルであり、

R³、R⁴及びR⁵はそれぞれ、独立して、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、-C(=O)NH₂、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ又はヒドロキシ-置換C₁~C₆アルキルであり、

40

R⁶は、H、F、Cl、Br又はIであり、

R⁷は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、-C(=O)NH₂、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ又はヒドロキシ-置換C₁~C₆アルキルであり、

R⁸は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁~C₆アルキル)、-C(=O)-(C₁~C₆アルコキシ)、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、C₁~C₆アルキルチオ、C₁~C₆アルキルアミノ、ヒドロキシ-置換C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、3~8員のヘテロシクリル、C₆~C₁₀アリール又は5~10員のヘテロアリールである)。

50

【0019】

一部の実施形態では、 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～6員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル又は5～10員のヘテロアリアルであり、 R^1 は、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及び R^{1e} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、4つ又は5つの置換基により場合により置換されており、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及び R^{1e} はそれぞれ、独立して、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁～C₄アルキル)、-C(=O)-(C₁～C₄アルコキシ)、C₁～C₄アルキル、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄ハロアルコキシ、C₁～C₄アルキルチオ、C₁～C₄アルキルアミノ、ヒドロキシ-置換C₁～C₄アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～6員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル又は5～10員のヘテロアリアルである。

10

【0020】

他の実施形態では、 R^1 は、フェニル、インデニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、インドリル又はキノリルであり、 R^1 は、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及び R^{1e} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、4つ又は5つの置換基により場合により置換されており、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及び R^{1e} はそれぞれ、独立して、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-OCH₃、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、アリル、プロペニル、プロパルギル、プロピニル、-CHF₂、-CF₃、-CHFCH₂F、-CF₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CF₂CHF₂、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、-OCHF₂、-OCF₃、-OCHFCH₂F、-OCF₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CF₂CHF₂、メチルチオ、エチルチオ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ペペリジル、ペペラジニル、モルホリニル、フェニル、インデニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、インドリル又はキノリルである。

20

30

【0021】

一部の実施形態では、 R^2 は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、-C(=O)NH₂、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ又はヒドロキシ-置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R^3 、 R^4 及び R^5 はそれぞれ、独立して、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、-C(=O)NH₂、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ又はヒドロキシ-置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R^7 は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、-C(=O)NH₂、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ又はヒドロキシ-置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

40

【0022】

他の実施形態では、 R^2 は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、-C(=O)NH₂、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、-CF₃、-CH₂CF₃、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ又はi-プロポキシであり、

R^3 、 R^4 及び R^5 はそれぞれ、独立して、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、-C(=O)NH₂、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、-CF₃、-CH₂CF₃、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ又はi-プロポキシであり、

R^7 は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、-C(=O)NH₂、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、-CF₃、-CH₂CF₃、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ又はi-プロポキシである。

50

【0023】

一部の実施形態では、R⁸は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁~C₄アルキル)、-C(=O)-(C₁~C₄アルコキシ)、C₁~C₄アルキル、C₂~C₄アルケニル、C₂~C₄アルキニル、C₁~C₄ハロアルキル、C₁~C₄アルコキシ、C₁~C₄ハロアルコキシ、C₁~C₄アルキルチオ、C₁~C₄アルキルアミノ、ヒドロキシ-置換C₁~C₄アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、3~6員のヘテロシクリル、C₆~C₁₀アリール又は5~10員のヘテロアリールである。

【0024】

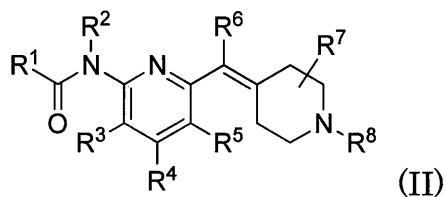
他の実施形態では、R⁸は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-OCH₃、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、アリル、プロペニル、プロパルギル、プロピニル、-CHF₂、-CF₃、-CHFCH₂F、-CF₂CHF₂、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CF₂CHF₂、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、-OCHF₂、-OCF₃、-OCHFCH₂F、-OCF₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CF₂CHF₂、メチルチオ、エチルチオ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフランニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、フェニル、インデニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フランニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、インドリル又はキノリルである。

【0025】

一部の実施形態では、式(II)を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグが本明細書において提供される：

【0026】

【化2】



【0027】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸はそれぞれ、本明細書で定義されている通りである)。

【0028】

他の実施形態では、式(III)を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグが本明細書において提供される：

【0029】

10

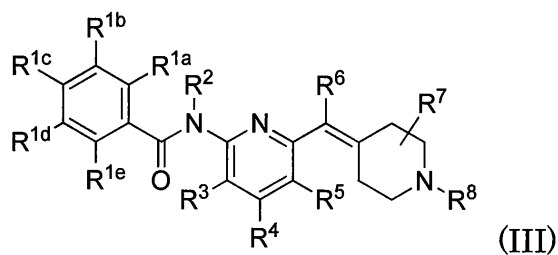
20

30

40

50

【化3】



10

【0030】

(式中、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸はそれぞれ、本明細書で定義されている通りである)。

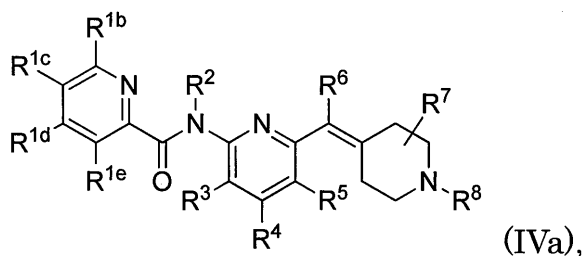
【0031】

更に他の実施形態では、式(IVa)、式(IVb)若しくは式(IVc)を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグが本明細書において提供される:

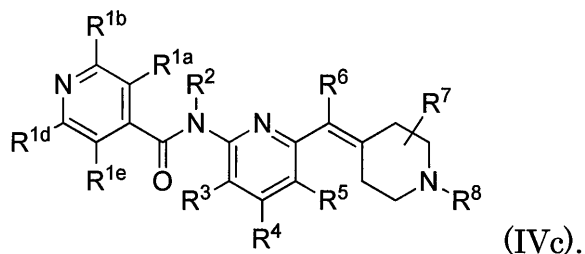
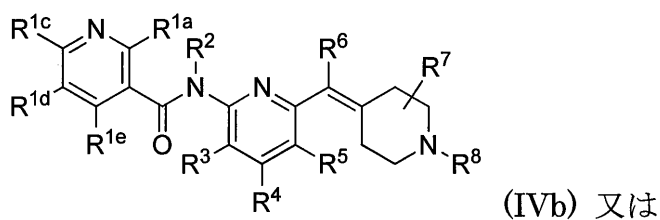
【0032】

【化4】

20



30



40

【0033】

(式中、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸はそれぞれ、本明細書で定義されている通りである)。

【0034】

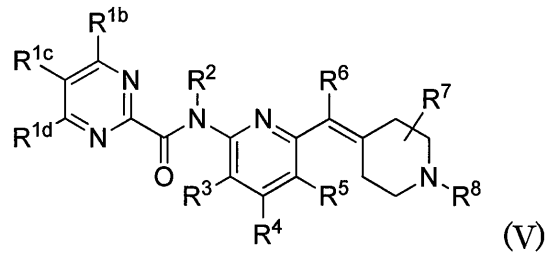
更に他の実施形態では、式(V)を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-

50

オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグが本明細書において提供される:

【0035】

【化5】



10

【0036】

(式中、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ、本明細書で定義されている通りである)。

【0037】

他の態様では、式(I)、(II)、(III)、(IVa)、(IVb)、(IVc)又は(V)の化合物を含む医薬組成物が、本明細書において提供される。

20

【0038】

一部の実施形態では、本明細書において開示されている医薬組成物は、薬学的に許容される添加剤、担体、アジュバント又はそれらの組合せを更に含む。

【0039】

他の態様では、本発明は、対象における5-HT_{1F}受容体関連疾患を予防、処置又は軽減するための医薬の製造における、式(I)、(II)、(III)、(IVa)、(IVb)、(IVc)若しくは(V)により表される化合物、又は医薬組成物の使用に関する。

【0040】

一部の実施形態では、5-HT_{1F}受容体関連疾患は、偏頭痛、一般疼痛、三叉神経痛、歯痛又は顎関節機能障害疼痛、自閉症、強迫観念、恐怖症、うつ病、社会恐怖症、不安症、全般性不安障害、睡眠の障害、外傷後症候群、慢性疲労症候群、月経前症候群又は後期黄体期症候群、境界型人格障害、破壊的行動障害、衝動制御障害、注意欠陥多動性障害、アルコール依存症、タバコ乱用症、無言症、抜毛癖、過食症、神経性食欲不振症、早漏、勃起機能不全、記憶喪失又は認知症である。

30

【0041】

更に他の態様では、本発明は、対象における5-HT_{1F}受容体を活性化する医薬の製造における、式(I)、(II)、(III)、(IVa)、(IVb)、(IVc)若しくは(V)により表される化合物、又は医薬組成物の使用に関する。

【0042】

他の態様では、本発明は、対象における5-HT_{1F}受容体関連疾患の予防、処置又は軽減に使用するための、式(I)、(II)、(III)、(IVa)、(IVb)、(IVc)若しくは(V)により表される化合物、又は医薬組成物に関する。

40

【0043】

一部の実施形態では、5-HT_{1F}受容体関連疾患は、偏頭痛、一般疼痛、三叉神経痛、歯痛又は顎関節機能障害疼痛、自閉症、強迫観念、恐怖症、うつ病、社会恐怖症、不安症、全般性不安障害、睡眠の障害、外傷後症候群、慢性疲労症候群、月経前症候群又は後期黄体期症候群、境界型人格障害、破壊的行動障害、衝動制御障害、注意欠陥多動性障害、アルコール依存症、タバコ乱用症、無言症、抜毛癖、過食症、神経性食欲不振症、早漏、勃起機能不全、記憶喪失又は認知症である。

50

【0044】

更に他の態様では、本発明は、対象において、5-HT_{1F}受容体の活性化に使用するための、式(I)、(II)、(III)、(IVa)、(IVb)、(IVc)若しくは(V)により表される化合物、又は医薬組成物に関する。

【0045】

他の態様では、本発明は、対象における5-HT_{1F}受容体関連疾患を予防、処置又は軽減する方法であって、治療有効量の式(I)、(II)、(III)、(IVa)、(IVb)、(IVc)若しくは(V)により表される化合物、又は医薬組成物を対象に投与する工程を含む方法に関する。

【0046】

一部の実施形態では、5-HT_{1F}受容体関連疾患は、偏頭痛、一般疼痛、三叉神経痛、歯痛又は顎関節機能障害疼痛、自閉症、強迫観念、恐怖症、うつ病、社会恐怖症、不安症、全般性不安障害、睡眠の障害、外傷後症候群、慢性疲労症候群、月経前症候群又は後期黄体期症候群、境界型人格障害、破壊的行動障害、衝動制御障害、注意欠陥多動性障害、アルコール依存症、タバコ乱用症、無言症、抜毛癖、過食症、神経性食欲不振症、早漏、勃起機能不全、記憶喪失又は認知症である。

10

【0047】

更に他の態様では、本発明は、対象における5-HT_{1F}受容体を活性化する方法であって、治療有効量の式(I)、(II)、(III)、(IVa)、(IVb)、(IVc)若しくは(V)により表される化合物、又は医薬組成物を対象に投与する工程を含む方法に関する。

【0048】

他の態様では、式(I)、(II)、(III)、(IVa)、(IVb)、(IVc)若しくは(V)の化合物を調製、分離又は精製する方法が、本明細書において提供される。

20

【0049】

生物学的試験結果は、本明細書において開示されている化合物が、5-HT_{1F}受容体を活性化することができる、神経タンパク質滲出を阻害することができる、及び一層良好な5-HT_{1F}受容体アゴニストとして使用することができることを示した。

【0050】

本明細書において開示されているいずれの実施形態も、互いに矛盾しない限り、これらの実施形態が、本発明の様々な態様の下で記載されている場合でさえも、他の実施形態と組み合わせることができる。更に、一実施形態では、いかなる技術的特徴も、互いに矛盾しない限り、これらの実施形態が、本発明の様々な態様の下で記載されている場合でさえも、他の実施形態における対応する技術的特徴に適用することができる。

30

【0051】

上記のことは、本明細書において開示されているある種の態様を単に要約しているに過ぎず、本質的に限定することを意図するものではない。これらの態様及び他の態様及び実施形態が、以下に一層完全に記載されている。本明細書の参照文献はすべて、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。組み込まれている文献が、本出願とは異なる場合では、本出願が優先する。

【発明を実施するための形態】

【0052】

定義及び一般用語

ここで、本発明のある種の実施形態について詳細に言及し、添付の構造及び式にそれらの例を例示する。本発明は、代替、修正及び均等物のすべてを包含することが意図されており、これらは特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内に含まれ得る。当業者は、本発明の実施に使用することができる、本明細書に記載されているものに類似する又は等価な多数の方法及び物質を認識しよう。本発明は、本明細書に記載されている方法及び物質に決して限定されない。組み込まれている文献、特許及び類似の資料のうちの1つ又は複数が、以下に限定されないが、定義されている用語、用語の使用法、記載されている技法を含めて、本出願とは異なるか、又は本出願に矛盾する場合は、本出願が優先する。

40

50

【0053】

明確にするため、個々の実施形態の文脈において記載されている本発明のある特定の特徴はまた、単一実施形態において、組み合わせて提供されてもよいことが更に理解される。反対に、簡潔にするため、単一実施形態の文脈において記載されている本発明の様々な特徴はまた、個別に、又は任意の好適な部分組合せで提供され得る。

【0054】

本明細書で使用する場合、別途示されない限り、以下の定義が適用される。本発明の目的のために、化学元素は、CAS版の元素周期表、及びHandbook of Chemistry and Physics、第75版、1994年に従って特定される。更に、有機化学の一般原理は、それらの全内容が参照により本明細書に組み込まれる、「Organic Chemistry」、Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999年、並びにMichael B. Smith及びJerry Marchによる、「March's Advanced Organic Chemistry」、John Wiley & Sons, New York: 2007年に記載されている。

10

【0055】

文法的冠詞「a」、「an」及び「the」は、本明細書で使用する場合、本明細書で別途示されない限り、又は文脈により明確に矛盾しない限り、「少なくとも1つ」又は「1つ又は複数」を含むことが意図されている。したがって、本明細書において使用される冠詞は、冠詞の文法上の対象物のうちの1つ又は1つより多いこと(すなわち、少なくとも1つ)を指す。例として、「構成成分」とは、1つ又は複数の構成成分を意味し、したがって、可能性として、1つより多い構成成分が企図され、記載されている実施形態の実施において利用又は使用されてもよい。

20

【0056】

「立体異性体」とは、同一の化学構成を有するが、空間における原子又は基の配列に関して違いがある化合物を指す。立体異性体には、鏡像異性体、ジアステレオマー、配座異性体(回転異性体)、幾何(シス/トランス)異性体、アトロプ異性体等が含まれる。

【0057】

「キラルな」とは、鏡像パートナーと重なり合わない特性を有する分子を指す一方、用語「アキラル」とは、その鏡像パートナーと重なり合うことが可能な分子を指す。

【0058】

「鏡像異性体」とは、互いに重なり合わない鏡像である化合物からなる2つの立体異性体を指す。

30

【0059】

「ラセミ体」又は「ラセミ混合物」とは、光学活性のない、2つの鏡像異性体の等モル混合物を指す。

【0060】

「ジアステレオマー」とは、2つ以上のキラル中心を有する立体異性体であって、それらの分子が、互いに鏡像ではない、立体異性体を指す。ジアステレオマーは、異なる物理特性、例えば、融点、沸点、スペクトル特性又は反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動、及びHPLC等のクロマトグラフィー等の高分解分析手順の下で分離され得る。

40

【0061】

本明細書において使用される立体化学の定義及び慣例は、一般に、S. P. Parker(編)、McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984年)McGraw-Hill Book Company, New York;並びにElieil, E.及びWilens, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」、John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994年に従う。多数の有機化合物が、光学活性な形態で存在し、すなわち、それらは、平面偏光の面を回転させる能力を有する。光学活性化合物について記述する際には、接頭語D及びL、又はR及びSは、そのキラル中心の周りの分子の絶対配置を意味するために使用される。接頭語d及びl、又は(+)及び(-)は、化合物による平面偏光の回転の記号を表すよう使用され、(-)又はlは、その化合物が左旋性であることを意味する。(+)又はdが前についた化合物は、右旋性である。特定の立

50

体異性体は、鏡像異性体と呼ばれることがあり、このような立体異性体の混合物は、鏡像異性体混合物と呼ばれる。50:50の比を有する鏡像異性体の混合物は、ラセミ混合物又はラセミ体と称され、これらは、化学反応又は過程において、立体選択性又は立体特異性がない場合に起こり得る。

【0062】

本明細書において開示されている化合物の任意の不斉原子(例えば、炭素等)は、ラセミで、又は鏡像異性体に富んで、例えば、(R)-、(S)-又は(R,S)-立体配置で存在することができる。ある種の実施形態では、不斉原子の各々は、(R)-又は(S)-立体配置が、少なくとも50%の鏡像異性体過剰率、少なくとも60%の鏡像異性体過剰率、少なくとも70%の鏡像異性体過剰率、少なくとも80%の鏡像異性体過剰率、少なくとも90%の鏡像異性体過剰率、少なくとも95%の鏡像異性体過剰率、又は少なくとも99%の鏡像異性体過剰率を有する。

10

【0063】

出発原料及び手順の選択に応じて、本化合物は、可能な立体異性体の1つの形態で、又は不斉炭素原子の数に応じて、ラセミ体及びジアステレオ異性体混合物等のそれらの混合物として存在することができる。光学活性な(R)-及び(S)-異性体は、キラルシントン又はキラル試薬を使用して調製することができるか、又は従来の技法を使用して分割することができる。化合物が、二重結合を含む場合、置換基は、E又はZ立体配置であり得る。化合物が、二置換シクロアルキルを含む場合、シクロアルキル置換基は、シス又はトランス立体異性体を有することがある。

【0064】

立体異性体の生じた混合物のいずれも、それらの構成体の物理化学的差異に基づいて、例えば、クロマトグラフィー及び/又は分別結晶化によって、純粋な又は実質的に純粋な幾何異性体、鏡像異性体、ジアステレオマーに分離することができる。

20

【0065】

最終生成物又は中間体の生じたラセミ体のいずれも、当業者に公知の方法によって、例えば、そのジアステレオマー塩の分離によって、光学対掌体に分割することができる。ラセミ生成物はまた、キラルクロマトグラフィー、例えば、キラル吸着剤を使用する高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって分割することができる。好ましい鏡像異性体はまた、不斉合成によって調製することもできる。例えば、Jacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions(Wiley Interscience, New York, 1981年); Principles of Asymmetric Synthesis(第2版、Robert E. Gawley, Jeffrey Aube, Elsevier, Oxford, UK, 2012年); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962年); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 268頁(E.L. Eliel(編)、Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972年); Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (Subramanian, G.(編)、Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ドイツ、2007年)を参照されたい。

30

【0066】

用語「互変異性体」又は「互変異性形態」は、低いエネルギー障壁を介して相互変換可能な異なるエネルギーの構造異性体を指す。互変異性が可能な場合(例えば、溶液中)、互変異性体の化学平衡に到達し得る。例えば、プロトン互変異性体(プロトトロピック互変異性体としても知られている)は、ケト-エノール及びイミン-エナミン異性化等の、プロトンの移動を介した相互変換を含む。

40

【0067】

用語「薬学的に許容される」とは、本明細書で使用する場合、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症なしに、患者の組織と接触して使用するのに好適な、妥当な医療的判断の範囲内で、妥当な利益/リスク比に見合い、その所期の使用に有効な、化合物、物質、組成物及び/又は剤形を指す。

【0068】

用語「・・・により場合により置換されている」及び「無置換の、又は、・・・により置換されている」は、互換的に使用することができること、すなわちこの構造は、無置換

50

であるか、又は本明細書に記載されている1つ若しくは複数の置換基により置換されており、本明細書において開示されている置換には、以下に限定されないが、D、F、Cl、Br、I、N₃、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-CONH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-アルキル、-C(=O)-アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ヒドロキシ-置換アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール等が含まれる。

【0069】

一般に、用語「置換されている」とは、所与の構造又は基中の1個又は複数の水素基(hydrogen radical)が指定した置換基により置き換えられていることを指す。別途示さない限り、置換基は、基の任意の置換可能な位置において置換していてもよい。所与の構造の1つを超える位置が、1つ又は複数の指定置換基により置換され得る場合、この置換基は、それぞれの位置で、同一であってもよいが、又は異なってもよいかのどちらかである。

10

【0070】

更に、説明する必要があることは、言い回し「各・・・は、独立して」及び「・・・の各々、及びこれらは、独立して・・・である」とは、別途明記しない限り、幅広く理解されるべきである。同一の記号によって表される指定した選択肢は、異なる基中で互いに独立している。又は同一の記号によって表される指定した選択肢は、同一基中で互いに独立している。

【0071】

本明細書で使用する場合、用語「対象」とは、動物を指す。通常、動物は、哺乳動物である。対象はまた、例えば、霊長類(例えば、ヒト、男性又は女性)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚、トリ等を指す。ある種の実施形態では、対象は、霊長類である。更に他の実施形態では、対象はヒトである。

20

【0072】

本明細書で使用する場合、「患者」とは、ヒト(成人及び子供を含む)又は他の動物を指す。一実施形態では、「患者」は、ヒトを指す。

【0073】

用語「含む(comprise)」は、オープンな表現であり、本明細書において開示される内容を含むが、他の内容を除外するものではない。

30

【0074】

本明細書に開示されている化合物の置換基は、本明細書における様々な位置において、群又は範囲で開示される。本発明は、このような群及び範囲のメンバーのあらゆる個別の部分組合せを含むことが具体的に意図されている。例えば、用語「C₁~C₆アルキル」は、メチル、エチル、C₃アルキル、C₄アルキル、C₅アルキル及びC₆アルキルを個々に開示することが具体的に意図されている。

【0075】

本明細書における様々な位置において、連結置換基が記載されている。構造が連結基を明らかに必要としている場合、その群に関して列挙されているマーカッシュ可変基は連結基と理解される。例えば、構造が、連結基を必要とし、かつ可変基に関するマーカッシュ群の定義が、「アルキル」又は「アリール」を列挙する場合、そのとき、「アルキル」又は「アリール」は、それぞれ、連結アルキレン基又はアリーレン基を表すことが理解される。

40

【0076】

用語「D」又は「²H」は、単一重水素原子を指す。

【0077】

用語「ハロゲン」及び「ハロ」は、互換的に使用することができ、これらは、フルオロ(F)、クロロ(Cl)、プロモ(Br)又はヨード(I)を指す。

【0078】

用語「ヘテロ原子」は、酸素、硫黄、窒素、リン及びケイ素(窒素、硫黄又はリンの任意

50

の酸化形態を含む)、一級、二級、三級アミン及び四級アンモニウム塩形態、又は複素環式環の置換可能な窒素、例えば、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルのような)、NH(ピロリジニルのような)又はNR(N-置換ピロリジニルのような(Rは本明細書に記載されている置換基である))を指す。

【0079】

用語「アルキル」又は「アルキル基」とは、1~20個の炭素原子からなる一価の直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素基を指し、アルキル基は、本明細書に記載されている1つ又は複数の置換基により場合により置換されている。一実施形態では、アルキル基は、1~6個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキル基は、1~4個の炭素原子を含む。更に他の実施形態では、アルキル基は、1~3個の炭素原子を含む。アルキル基の例には、以下に限定されないが、メチル(Me、-CH₃)、エチル(Et、-CH₂CH₃)、n-プロピル(n-Pr、-CH₂CH₂CH₃)、i-プロピル(i-Pr、-CH(CH₃)₂)、n-ブチル(n-Bu、-CH₂CH₂CH₂CH₃)、i-ブチル(i-Bu、-CH₂CH(CH₃)₂)、s-ブチル(s-Bu、-CH(CH₃)CH₂CH₃)、t-ブチル(t-Bu、-C(CH₃)₃)等が含まれる。

10

【0080】

用語「アルケニル」とは、少なくとも1つの不飽和部位を有する、2~12個の炭素原子からなる、一価の直鎖又は分岐鎖炭化水素基、すなわち炭素-炭素、sp²二重結合を指し、アルケニル基は、本明細書に記載されている1つ又は複数の置換基により場合により独立して置換されていてもよく、「シス」及び「トランス」配向、又は代替的に「E」及び「Z」配向を有する基を含む。一部の実施形態では、アルケニルは、2~8個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルケニルは、2~6個の炭素原子を含む。更に他の実施形態では、アルケニルは、2~4個の炭素原子を含む。アルケニル基の一部の非限定例には、エテニル又はビニル(-CH=CH₂)、アリル(-CH₂CH=CH₂)、1-プロペニル(すなわち、プロペニル、-CH=CH-CH₃)等が含まれる。

20

【0081】

用語「アルキニル」とは、少なくとも1つの不飽和部位を有する、2~12個の炭素原子からなる、一価の直鎖又は分岐鎖炭化水素基、すなわち炭素-炭素、sp三重結合を指し、アルキニル基は、本明細書に記載されている1つ又は複数の置換基により場合により独立して置換されていてもよい。一部の実施形態では、アルキニルは、2~8個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルは、2~6個の炭素原子を含む。更に他の実施形態では、アルキニルは、2~4個の炭素原子を含む。このような基の例には、以下に限定されないが、エチニル(-C≡CH)、プロパルギル(-CH₂C≡CH)、1-プロピニル(すなわち、プロピニル、-C≡C-CH₃)等が含まれる。

30

【0082】

用語「アルコキシ」とは、酸素原子を介して、親分子部分に結合した、これまでに定義したアルキル基を指す。別途指定がない限り、アルコキシ基は、1~12個の炭素原子を含む。一実施形態では、アルコキシ基は、1~6個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルコキシ基は、1~4個の炭素原子を含む。更に他の実施形態では、アルコキシ基は、1~3個の炭素原子を含む。アルコキシ基は、本明細書において開示されている、1つ又は複数の置換基により場合により置換されていてもよい。

40

【0083】

アルコキシ基の例には、以下に限定されないが、メトキシ(MeO、-OCH₃)、エトキシ(EtO、-OCH₂CH₃)、1-プロポキシ(n-プロピル-オキシ、n-PrO、n-プロポキシ、-OCH₂CH₂CH₃)、2-プロポキシ(i-プロピル-オキシ、i-PrO、i-プロポキシ、-OCH(CH₃)₂)、1-ブトキシ(n-BuO、n-ブトキシ、-OCH₂CH₂CH₂CH₃)、2-メチル-1-プロポキシ(i-BuO、i-ブトキシ、-OCH₂CH(CH₃)₂)、2-ブトキシ(s-BuO、s-ブトキシ、-OCH(CH₃)CH₂CH₃)、2-メチル-2-プロポキシ(t-BuO、t-ブトキシ、-OC(CH₃)₃)等が含まれる。

【0084】

用語「アルキルチオ」とは、硫黄原子を介して、親分子部分に結合した、これまでに定義したアルキル基を指す。別途指定がない限り、アルキルチオ基は、1~12個の炭素原子

50

を含む。一実施形態では、アルキルチオ基は、1～6個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキルチオ基は、1～4個の炭素原子を含む。更に他の実施形態では、アルキルチオ基は、1～3個の炭素原子を含む。アルキルチオ基は、本明細書において開示されている、1つ又は複数の置換基により場合により置換されていてもよい。

【0085】

アルキルチオ基の例には、以下に限定されないが、メチルチオ(MeS、-SCH₃)、エチルチオ(EtS、-SCH₂CH₃)、1-プロピルチオ(n-PrS、n-プロピルチオ、-SCH₂CH₂CH₃)、2-プロピルチオ(i-PrS、i-プロピルチオ、-SCH(CH₃)₂)、1-ブチルチオ(n-BuS、n-ブチルチオ、-SCH₂CH₂CH₂CH₃)、2-メチル-1-プロピルチオ(i-BuS、i-ブチルチオ、-SCH₂CH(CH₃)₂)、2-ブチルチオ(s-BuS、s-ブチルチオ、-SCH(CH₃)CH₂CH₃)、2-メチル-2-プロピルチオ(t-BuS、t-ブチルチオ、-SC(CH₃)₃)等が含まれる。

10

【0086】

用語「アルキルアミノ」は、「N-アルキルアミノ」及び「N,N-ジアルキルアミノ」を包含し、すなわち、アミノ基は、1つ又は2つのアルキル基により独立して置換されており、アルキル基は、本明細書で定義されている通りである。好適なアルキルアミノ基は、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノであってもよい。アルキルアミノ基の例には、以下に限定されないが、N-メチルアミノ(メチルアミノ)、N-エチルアミノ(エチルアミノ)、N,N-ジメチルアミノ(ジメチルアミノ)、N,N-ジエチルアミノ(ジエチルアミノ)等が含まれる。更に、アルキルアミノ基は、本明細書に記載されている1つ又は複数の置換基により場合により置換されている。

20

【0087】

用語「ヒドロキシ-置換アルキル」は、1つ又は複数のヒドロキシ基により置換されているアルキル基を指し、アルキルは、本明細書で定義されている通りである。このような基の例には、以下に限定されないが、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-1-プロピル、3-ヒドロキシ-1-プロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル等が含まれる。

【0088】

用語「ハロアルキル」とは、1つ又は複数のハロ基により置換されているアルキル基を指し、アルキルは、本明細書で定義されている通りである。このような基の例には、以下に限定されないが、-CHF₂、-CF₃、-CHFCH₂F、-CF₂CHF₂、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CHFCH₃、-CH₂CH₂F、-CF₂CH₃、-CH₂CF₂CHF₂等が含まれる。一部の実施形態では、C₁～C₆ハロアルキルには、フルオロ置換C₁～C₆アルキルが含まれる。他の実施形態では、C₁～C₄ハロアルキルには、フルオロ置換C₁～C₄アルキルが含まれる。更に他の実施形態では、C₁～C₂ハロアルキルには、フルオロ置換C₁～C₂アルキルが含まれる。

30

【0089】

用語「ハロアルコキシ」は、1つ又は複数のハロ基により置換されているアルコキシ基を指し、アルコキシは、本明細書で定義されている通りである。このような基の例には、以下に限定されないが、-OCHF₂、-OCF₃、-OCHFCH₂F、-OCF₂CHF₂、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCHFCH₃、-OCH₂CH₂F、-OCF₂CH₃、-OCH₂CF₂CHF₂等が含まれる。一部の実施形態では、C₁～C₆ハロアルコキシには、フルオロ置換C₁～C₆アルコキシが含まれる。他の実施形態では、C₁～C₄ハロアルコキシには、フルオロ置換C₁～C₄アルコキシが含まれる。更に他の実施形態では、C₁～C₂ハロアルコキシには、フルオロ置換C₁～C₂アルコキシが含まれる。

40

【0090】

本明細書において互換的に使用される用語「n個の原子からなる」又は「n員の」(nは、整数である)は、環を形成する原子の数がnである、ある部分における環を形成する原子の数を、通常、記載している。例えば、「5～10員のヘテロアリアル」は、5、6、7、8、9又は10個の環原子からなるヘテロアリアルを指す。別の例として、ピペリジニルは、6個の環原子からなるヘテロシクリル、又は6員のヘテロシクリルであり、ピリジニルは、6個の環原子からなるヘテロアリアル、又は6員のヘテロアリアルである。

【0091】

50

用語「カルボシクリル」、「炭素環」又は「炭素環式環」とは、単環式、二環式又は三環式環系として、3～12個の炭素原子を有する、一価又は多価の、非芳香族性の飽和又は部分不飽和環を指す。カルボシクリル基には、スピロカルボシクリル基又は縮合カルボシクリル基が含まれる。好適なカルボシクリル基には、以下に限定されないが、シクロアルキル、シクロアルケニル及びシクロアルキニルが含まれる。カルボシクリル基の更なる例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンタ-1-エンイル、1-シクロペンタ-2-エンイル、1-シクロペンタ-3-エンイル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エンイル、1-シクロヘキサ-2-エンイル、1-シクロヘキサ-3-エンイル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル等が含まれる。更に、カルボシクリル基は、本明細書に記載されている1つ又は複数の置換基により場合により置換されている。

10

【0092】

用語「シクロアルキル」とは、単環式、二環式又は三環式環系として、3～12個の炭素原子を有する、一価又は多価の飽和環を指し、二環式又は三環式環系は、縮合環、架橋環及びスピロ環を含んでもよい。一部の実施形態では、シクロアルキル基は、3～10個の炭素原子を含む。他の実施形態では、シクロアルキル基は、3～8個の炭素原子を含む。更に他の実施形態では、シクロアルキル基は、3～6個の炭素原子を含む。シクロアルキル基の例には、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が含まれる。シクロアルキル基は、本明細書に記載されている1つ又は複数の置換基により場合により置換されている。

20

【0093】

本明細書において互換的に使用される用語「複素環」、「ヘテロシクリル」又は「複素環式環」とは、3～12個の環原子を含有する、飽和又は部分不飽和な非芳香族性の単環式、二環式又は三環式環系を指し、二環式又は三環式環系は、縮合環、架橋環及びスピロ環を含んでもよい。各環の1個又は複数の原子が、ヘテロ原子によって独立して置き換えられている場合、ヘテロ原子は、本明細書で定義されている通りである。一部の実施形態では、ヘテロシクリル基は、3～8環員(例えば、2～6個の炭素原子、並びにN、O、P及びSから選択される1～3個のヘテロ原子であり、S又はPは、1個又は複数のオキソにより場合により置換されて、SO又はSO₂、PO又はPO₂基をもたらず)を有する、単環式ヘテロシクリルである。他の実施形態では、ヘテロシクリル基は、3～6環員(例えば、2～5個の炭素原子、並びにN、O、P及びSから選択される1～3個のヘテロ原子であり、S又はPは、1個又は複数のオキソにより場合により置換されて、SO又はSO₂、PO又はPO₂基をもたらず)を有する、単環式ヘテロシクリルである。更に他の実施形態では、ヘテロシクリル基は、7～12環員(例えば、4～9個の炭素原子、並びにN、O、P及びSから選択される1～3個のヘテロ原子であり、S又はPは、1個又は複数のオキソにより場合により置換されて、SO又はSO₂、PO又はPO₂基をもたらず)を有する、二環式ヘテロシクリルであり、ヘテロシクリル基は、本明細書に記載されている1つ又は複数の置換基により場合により置換されている。

30

【0094】

ヘテロシクリルは、炭素原子基又はヘテロ原子基であってもよい。そのうちの-CH₂-基は、-C(=O)-基により場合により置き換えられ得る。環硫黄原子は、場合により酸化されて、S-オキシドを形成してもよく、環窒素原子は、場合により酸化されて、N-オキシドを形成してもよい。ヘテロシクリル基の一部の非限定例には、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチエニル、1,3-ジオキサラニル、ジチオラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジチアニル、チオキサニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、2-オキサ-5-ア

40

50

ザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル等が含まれる。 $-\text{CH}_2-$ 基が $-\text{C}(=\text{O})-$ 部分により置き換えられているヘテロシクリルの一部の非限定例には、2-オキソピロリジニル、オキソ-1,3-チアゾリジニル、2-ピペリジノニル、3,5-ジオキソピペリジニル、ピリミジンジオニル等が含まれる。その環硫黄原子が酸化されているヘテロシクリル基の一部の非限定例には、スルホラニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリニル等が含まれる。ヘテロシクリル基は、本明細書に記載されている1つ又は複数の置換基により場合により置換されている。

【0095】

用語「アリール」とは、合計で、6~14個の環員、又は6~12個の環員、又は6~10個の環員を有する、単環式、二環式及び三環式炭素環式環系を指し、この系における少なくとも1つの環は芳香族であり、この系における各環は、3~7つの環員を含む。アリール基は、一般に、アリール基の芳香族環を介して、親分子に必ずしも結合していない。用語「アリール」及び「芳香族環」は、本明細書において互換的に使用することができる。アリール基の例には、フェニル、インデニル、ナフチル及びアントリルが含まれる。アリール基は、本明細書に記載されている1つ又は複数の置換基により場合により置換されている。

10

【0096】

用語「ヘテロアリール」とは、合計で、5~12個の環員、又は5~10個の環員、又は5~6個の環員を有する、単環式、二環式及び三環式環系を指し、この系における少なくとも1つの環は芳香族であり、少なくとも1つの環系は、1個又は複数のヘテロ原子を含有し、各環系は、5~7員環を含有する。ヘテロアリール基は、一般に、ヘテロアリール基の芳香族環を介して、親分子に必ずしも結合していない。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」、「芳香族複素環式」又は用語「複素芳香族化合物」と互換的に使用することができる。ヘテロアリール基は、本明細書において開示されている1つ又は複数の置換基により場合により置換されている。一実施形態では、5~10員のヘテロアリールは、O、S及びNから独立して選択される、1個、2個、3個又は4個のヘテロ原子を含む。

20

【0097】

ヘテロアリール環の一部の非限定例には、2-フラニル、3-フラニル、N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、N-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル)、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、テトラゾリル(例えば、5-テトラゾリル)、トリアゾリル(例えば、2-トリアゾリル及び5-トリアゾリル)、2-チエニル、3-チエニル、ピラゾリル(例えば、2-ピラゾリル)、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、ピラジニル、1,3,5-トリアジニル、及び以下のピサイクルが含まれる:ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、インドリル(例えば、2-インドリル)、プリニル、キノリニル(例えば、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル)及びイソキノリニル(例えば、1-イソキノリニル、3-イソキノリニル又は4-イソキノリニル)、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジニル又は[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジル等。

30

40

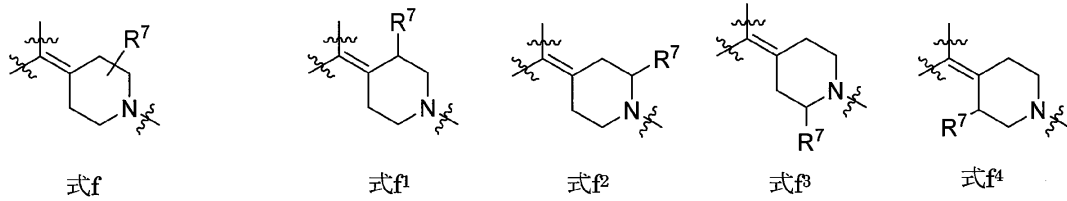
【0098】

本明細書に記載されている通り、置換基 R^7 からピペリジン環の中心に向かって引かれている結合により形成している環系(式f等)は、この置換基 R^7 が、式f¹⁻⁴等のピペリジン環上の任意の置換可能な位置で置換されていてもよいことを表す。

【0099】

50

【化6】



10

【0100】

文「R¹は、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及びR^{1e}から独立して選択される1つ、2つ、3つ、4つ又は5つの置換基により場合により置換されている」は、R¹が無置換であってもよいこと、又はR¹は、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及びR^{1e}から独立して選択される1つ、2つ、3つ、4つ又は5つの置換基により置換されていてもよいことを意味し、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及びR^{1e}は、本明細書に記載されている定義を有しており、これらは同じ基であってもよく、やはり、独立して異なる基であってもよい。

【0101】

用語「保護基」又は「PG」は、化合物上の他の官能基との反応の間、特定の官能基をブロック又は保護するために一般に使用される置換基を指す。例えば、「アミノ保護基」は、アミノ基に結合している置換基であって、化合物中のこのアミノ官能基をブロック又は保護する置換基である。好適なアミノ保護基としては、アセチル、トリフルオロアセチル、t-ブトキシカルボニル(BOC、Boc)、ベンジルオキシカルボニル(CBZ、Cbz)及び9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル(Fmoc)が挙げられる。同様に、「ヒドロキシ保護基」とは、ヒドロキシ基の置換基であって、ヒドロキシ官能基をブロック又は保護する置換基を指す。好適なヒドロキシ保護基の一部の非限定例としては、トリアルキルシリル、アセチル、ベンゾイル及びベンジルが挙げられる。「カルボキシ保護基」とは、カルボキシ基の置換基であって、カルボキシ官能基をブロック又は保護する置換基を指す。一般的なカルボキシ保護基としては、-CH₂CH₂SO₂Ph、シアノエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、2-(p-トルエンシルホニル)エチル、2-(p-ニトロフェニルシルホニル)エチル、2-(ジフェニルホスフィノ)エチル、ニトロエチル等が挙げられる。保護基及びそれらの使用の一般説明に関しては、Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley & Sons、New York、1991年及びKocienskiら、Protecting Groups、Thieme、Stuttgart、2005年を参照されたい。

20

30

【0102】

用語「プロドラッグ」とは、式(I)、(II)、(III)、(IVa)、(IVb)、(IVc)又は(V)の化合物にインビボで変換される化合物を指す。このような変換は、例えば、血液中のプロドラッグ形態の加水分解、又は血液若しくは組織中での親形態への酵素変換によって行われ得る。本明細書において開示されている化合物のプロドラッグは、例えばエステルとすることができる。プロドラッグとして利用される一部の一般的なエステルは、フェニルエステル、脂肪族(C₁~₂₄)エステル、アシルオキシメチルエステル、カーボネート、カルバメート及びアミノ酸エステルである。例えば、ヒドロキシ基を含む本明細書において開示されている化合物は、そのプロドラッグ形態では、この位置でアシル化され得る。他のプロドラッグ形態には、親化合物上のヒドロキシ基のホスホン酸化(phosphonation)から誘導される、そのようなリン酸エステル化合物等のリン酸エステルが含まれる。

40

【0103】

「代謝産物」は、身体内での、指定化合物又はその塩の代謝により生成する生成物である。化合物の代謝産物は、当分野で公知の常套的技法を使用して特定することができ、その活性は、本明細書に記載されているもの等の試験を使用して決定することができる。こ

50

のような生成物は、例えば、投与した化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミノ化、エステル化、脱エステル化、酵素開裂等から生じ得る。したがって、本発明は、明細書において開示されている化合物を哺乳動物に十分な期間、接触させることによって生成する代謝産物を含めた、本明細書に開示されている化合物の代謝産物を含む。

【0104】

「薬学的に許容される塩」とは、本明細書において開示されている化合物の有機塩又は無機塩を指す。薬学的に許容される塩は、当分野において周知である。例えば、S. M. Bergeらが、参照により本明細書に組み込まれる、J. Pharmaceutical Sciences、1977年、66巻、1～19頁に薬学的に許容される塩を詳細に記載している。薬学的に許容される及び非毒性である塩の一部の非限定例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸等の無機酸、又は酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸及びマロン酸等の有機酸と共に形成されるアミノ基の塩、又はイオン交換等の当分野において使用される他の方法を使用することにより形成されるアミノ基の塩が含まれる。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンファン酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等が含まれる。適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及び $N^+(C_{1-4}\text{アルキル})_4$ 塩が含まれる。本発明はまた、本明細書において開示されている化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を想定している。水溶性又は油溶性又は分散性生成物が、このような四級化によって得ることができる。代表的なアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等が含まれる。更なる薬学的に許容される塩には、適切な場合、非毒性のアンモニウム、四級アンモニウム、及びハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、 C_1-8 スルホン酸イオン又はアリールスルホン酸イオン等の対イオンを使用して形成されるアミン陽イオンが含まれる。

【0105】

用語「溶媒和物」は、1つ又は複数の溶媒分子と本明細書において開示されている化合物との会合体又は複合体を指す。溶媒和物を形成する溶媒の一部の非限定例には、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド(DMSO)、酢酸エチル、酢酸、エタノールアミン又はそれらの組合せが含まれる。用語「水和物」には、溶媒分子が水である複合体を指す。

【0106】

用語「水和物」は、前記溶媒が水である場合に使用することができる。一実施形態では、1つの溶媒分子が、本明細書において開示されている化合物の分子1つと会合している(例えば水和物)。別の実施形態では、1つより多い溶媒分子が、本明細書において開示されている化合物の分子1つと会合してもよい(例えば二水和物)。更に別の実施形態では、1つより少ない溶媒分子が、本明細書において開示されている化合物の分子1つと会合してもよい(例えばヘミ水和物)。更に、本発明の水和物はすべて、本明細書において開示されている化合物の非水和物形態の生物学的有効性を維持している。

【0107】

任意の疾患又は障害を「処置する」、「処置すること」又は「処置」という用語は、一実施形態では、疾患又は障害を改善すること(すなわち、疾患又は少なくとも1つのその臨

10

20

30

40

50

床症状の発症を減速又は抑止又は低減すること)を指す。別の実施形態では、「処置する」、「処置すること」又は「処置」とは、患者によって認識されないことがあるものを含めた、少なくとも1つの身体的パラメータを緩和又は改善することを指す。更に別の実施形態では、「処置する」、「処置すること」、「処置」とは、身体的(例えば、認識可能な症状の安定化)、生理的(例えば、身体的パラメータの安定化)のどちらか一方、又はそれらの両方で、疾患又は障害をモジュレートすることを指す。更に別の実施形態では、「処置する」、「処置すること」又は「処置」とは、疾患若しくは障害の発症、発達又は悪化を予防すること或いは遅延させることを指す。

【0108】

用語「予防すること」又は「予防」とは、疾患又は障害を獲得するリスクを低減することを指す(すなわち、疾患に曝露する又はこれらに罹患し易い恐れがあるが、疾患の症状を未だ受けていない、又は示していない対象において、疾患の臨床症状の少なくとも1つを引き起こさないようにする)。

10

【0109】

別途明記しない限り、本明細書において開示されている化合物のすべての好適な異性変形体、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、塩及び薬学的に許容されるプロドラッグが、本発明の範囲内にある。

【0110】

本明細書において開示されている構造のすべての立体異性体が、その構造の立体化学が示されているか又はいないかにかかわらず、本発明の範囲内にあると見なされ、開示されている本発明の化合物として解釈されて、本発明に含まれる。構造の立体化学が、実線の楔形状又は破線により表示されている場合、この構造の立体異性体は確定されている。

20

【0111】

本明細書において開示されている化合物のN-オキシドもまた、本発明に含まれる。本発明の化合物のN-オキシドは、酢酸等の酸の存在下、昇温下で、一般的な酸化剤(過酸化水素)により対応する窒素含有アルカリ物質を酸化することにより、又は好適な溶媒中、過酸と反応させることによって、例えばジクロロメタン、酢酸エチル若しくは酢酸メチル中、過酢酸と反応させることによって、又はクロロホルム若しくはジクロロメタン中、3-クロロ過安息香酸と反応させることによって調製することができる。

【0112】

式(I)、(II)、(III)、(IVa)、(IVb)、(IVc)又は(V)の化合物は、塩形態で存在することができる。一実施形態では、塩は、その薬学的に許容される塩である。言い回し「薬学的に許容される」とは、物質又は組成物が、製剤を構成する他の成分、及び/又はそれにより処置される哺乳動物と化学的かつ/又は毒性学的に適合可能とならなければならないことを指す。他の実施形態では、塩は、薬学的に許容される塩でなくてもよく、式(I)、(II)、(III)、(IVa)、(IVb)、(IVc)若しくは(V)の化合物を調製及び/又は精製するために、及び/或いは式(I)、(II)、(III)、(IVa)、(IVb)、(IVc)又は(V)の化合物から鏡像異性体を単離するために使用される中間体であってもよい。

30

【0113】

本発明の薬学的に許容される塩は、慣用的な化学的方法により、塩基性部分又は酸性部分から合成することができる。一般に、このような塩は、遊離酸形態のこれらの化合物を、化学量論量の適切な塩基(Na、Ca、Mg又はK、水酸化物イオン、炭酸イオン、炭酸水素イオン等)と反応させることによって、又は遊離塩基形態のこれらの化合物を化学量論量の適切な酸と反応させることによって調製することができる。このような反応は、水中、又は有機溶媒中、又はこれら2種の混合物中で通常、行われる。一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリルのような非水性媒体の使用が、実用的な場合、望ましい。追加の好適な塩の一覧は、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、第20版、Mack Publishing Company、Easton、Pa.(1985年); 及びStahl and Wermuthによる「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH、Weinheim、ドイツ、2002年)に見いだすことがで

40

50

きる。

【0114】

本明細書において示されているいずれの式も、本化合物の同位体に富んでいない形態、及び同位体に富む形態を表すことがやはり意図されている。同位体に富む化合物は、1個又は複数の原子が、選択された原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられている以外、本明細書において示されている一般式によって図示される構造を有する。本発明の化合物に取り込まれ得る同位体の例には、それぞれ、 ^2H (重水素、D)、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 等の、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素及び塩素の同位体が含まれる。

【0115】

他の態様では、式(I)、(II)、(III)、(IVa)、(IVb)、(IVc)又は(V)の化合物を調製するための中間体が、本明細書において提供される。

【0116】

他の態様では、本明細書において開示されている化合物を含む医薬組成物が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、本明細書において開示されている医薬組成物は、薬学的に許容される担体、添加剤、アジュバント、溶媒のうちの少なくとも1つ又はそれらの組合せを更に含む。他の実施形態では、本医薬組成物は、液体、固体、半固体、ゲル又は噴霧体とすることができる。

【0117】

本発明の化合物の説明

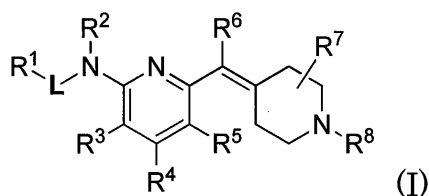
本明細書において開示されている、ピリジニルメチレンピペリジン誘導体、その薬学的に許容される塩、医薬製剤及び組成物は、5-HT_{1F}受容体を活性化するために使用することができる、及び神経タンパク質滲出を阻害することができる、及び5-HT_{1F}受容体関連疾患、とりわけ偏頭痛に対する潜在的な治療的使用を有することができる。本発明は、本化合物の合成方法を更に記載する。本発明の化合物は、良好な生物活性を示す。

【0118】

一態様では、式(I)を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグが本明細書において提供される。

【0119】

【化7】



【0120】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びLそれぞれ、本明細書で定義されている通りである)。

【0121】

一部の実施形態では、Lは、-C(=O)-、-C(=S)-又は-S(=O)₂-である。

【0122】

一部の実施形態では、R¹は、C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、3~8員のヘテロシクリル、C₆~C₁₀アリール又は5~10員のヘテロアリールであり、R¹は、R^{1a}、R¹

10

20

30

40

50

b、 R^{1c} 、 R^{1d} 及び R^{1e} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、4つ又は5つの置換基により場合により置換されており、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及び R^{1e} は、本明細書に記載されている定義を有する。

【0123】

一部の実施形態では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及び R^{1e} はそれぞれ、独立して、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁~C₆アルキル)、-C(=O)-(C₁~C₆アルコキシ)、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、C₁~C₆アルキルチオ、C₁~C₆アルキルアミノ、ヒドロキシ-置換C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、3~8員のヘテロシクリル、C₆~C₁₀アリアル又は5~10員のヘテロアリアルである。

10

【0124】

一部の実施形態では、 R^2 は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、-C(=O)NH₂、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ又はヒドロキシ-置換C₁~C₆アルキルである。

【0125】

一部の実施形態では、 R^3 、 R^4 及び R^5 はそれぞれ、独立して、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、-C(=O)NH₂、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ又はヒドロキシ-置換C₁~C₆アルキルである。

20

【0126】

一部の実施形態では、 R^6 は、H、F、Cl、Br又はIである。

【0127】

一部の実施形態では、 R^7 は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、-C(=O)NH₂、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ又はヒドロキシ-置換C₁~C₆アルキルである。

【0128】

一部の実施形態では、 R^8 は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁~C₆アルキル)、-C(=O)-(C₁~C₆アルコキシ)、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、C₁~C₆アルキルチオ、C₁~C₆アルキルアミノ、ヒドロキシ-置換C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、3~8員のヘテロシクリル、C₆~C₁₀アリアル又は5~10員のヘテロアリアルである。

30

【0129】

一部の実施形態では、 R^1 は、C₁~C₄アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、3~6員のヘテロシクリル、C₆~C₁₀アリアル又は5~10員のヘテロアリアルであり、 R^1 は、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及び R^{1e} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、4つ又は5つの置換基により場合により置換されており、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及び R^{1e} は、本明細書に記載されている定義を有する。

【0130】

他の実施形態では、 R^1 は、フェニル、インデニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、インドリル又はキノリルであり、 R^1 は、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及び R^{1e} から独立して選択される1つ、2つ、3つ、4つ又は5つの置換基により場合により置換されており、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及び R^{1e} は、本明細書に記載されている定義を有する。

40

【0131】

一部の実施形態では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及び R^{1e} はそれぞれ、独立して、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁~C₄アルキル)、-C(=O)-(C₁~C₄アルコキシ)、C₁~C₄アルキ

50

ル、C₂~C₄アルケニル、C₂~C₄アルキニル、C₁~C₄ハロアルキル、C₁~C₄アルコキシ、C₁~C₄ハロアルコキシ、C₁~C₄アルキルチオ、C₁~C₄アルキルアミノ、ヒドロキシ-置換C₁~C₄アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、3~6員のヘテロシクリル、C₆~C₁₀アリーール又は5~10員のヘテロアリーールである。

【0132】

他の実施形態では、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及びR^{1e}はそれぞれ、独立して、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-OCH₃、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、アリル、プロペニル、プロパルギル、プロピニル、-CHF₂、-CF₃、-CHFCH₂F、-CF₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CF₂CHF₂、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、-OC HF₂、-OCF₃、-OCHFCH₂F、-OCF₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CF₂CHF₂、メチルチオ、エチルチオ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、フェニル、インデニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジル、ベンゾイミダゾリル、インドリル又はキノリルである。

10

【0133】

一部の実施形態では、R²は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、-C(=O)NH₂、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄ハロアルキル、C₁~C₄アルコキシ、C₁~C₄ハロアルコキシ又はヒドロキシ-置換C₁~C₄アルキルである。

20

【0134】

他の実施形態では、R²は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、-C(=O)NH₂、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、-CF₃、-CH₂CF₃、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ又はi-プロポキシである。

【0135】

一部の実施形態では、R³、R⁴及びR⁵はそれぞれ、独立して、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、-C(=O)NH₂、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄ハロアルキル、C₁~C₄アルコキシ、C₁~C₄ハロアルコキシ又はヒドロキシ-置換C₁~C₄アルキルである。

30

【0136】

他の実施形態では、R³、R⁴及びR⁵はそれぞれ、独立して、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、-C(=O)NH₂、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、-CF₃、-CH₂CF₃、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ又はi-プロポキシである。

【0137】

一部の実施形態では、R⁷は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、-C(=O)NH₂、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄ハロアルキル、C₁~C₄アルコキシ、C₁~C₄ハロアルコキシ又はヒドロキシ-置換C₁~C₄アルキルである。

【0138】

他の実施形態では、R⁷は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、-C(=O)NH₂、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、-CF₃、-CH₂CF₃、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ又はi-プロポキシである。

40

【0139】

一部の実施形態では、R⁸は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁~C₄アルキル)、-C(=O)-(C₁~C₄アルコキシ)、C₁~C₄アルキル、C₂~C₄アルケニル、C₂~C₄アルキニル、C₁~C₄ハロアルキル、C₁~C₄アルコキシ、C₁~C₄ハロアルコキシ、C₁~C₄アルキルチオ、C₁~C₄アルキルアミノ、ヒドロキシ-置換C₁~C₄アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、3~6員のヘテロシクリル、C₆~C₁₀アリーール又は5~10員のヘテロアリーールである。

50

【0140】

他の実施形態では、R⁸は、独立して、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-OCH₃、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、アリル、プロペニル、プロパルギル、プロピニル、-CHF₂、-CF₃、-CHFCH₂F、-CF₂CHF₂、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CF₂CHF₂、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、-OCHF₂、-OCF₃、-OCHFCH₂F、-OCF₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CF₂CHF₂、メチルチオ、エチルチオ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフランニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、フェニル、インデニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ベンゾイミダゾリル、インドリル又はキノリルである。

10

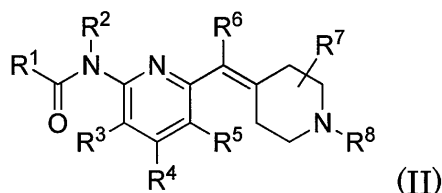
【0141】

一部の実施形態では、式(II)を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグが本明細書において提供される：

【0142】

【化8】

20



30

【0143】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸はそれぞれ、本明細書で定義されている通りである)。

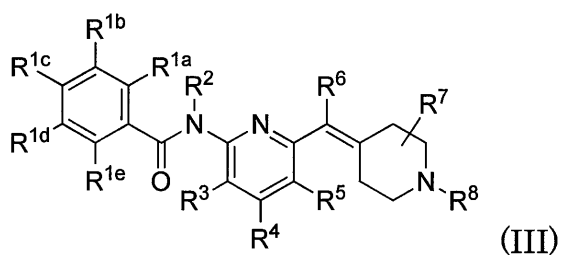
【0144】

他の実施形態では、式(III)を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグが本明細書において提供される：

【0145】

【化9】

40



50

【 0 1 4 6 】

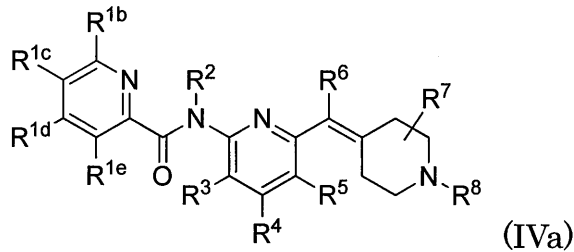
(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ、本明細書で定義されている通りである)。

【 0 1 4 7 】

更に他の実施形態では、式(IVa)を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグが本明細書において提供される:

【 0 1 4 8 】

【 化 1 0 】



10

【 0 1 4 9 】

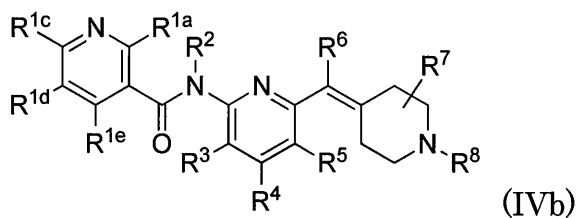
(式中、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ、本明細書で定義されている通りである)。

【 0 1 5 0 】

更に他の実施形態では、式(IVb)を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグが本明細書において提供される:

【 0 1 5 1 】

【 化 1 1 】



20

30

【 0 1 5 2 】

(式中、 R^{1a} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ、本明細書で定義されている通りである)。

【 0 1 5 3 】

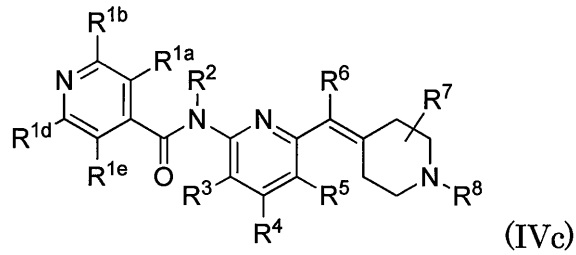
更に他の実施形態では、式(IVc)を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグが本明細書において提供される:

【 0 1 5 4 】

40

50

【化 1 2】



10

【 0 1 5 5】

(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ、本明細書で定義されている通りである)。

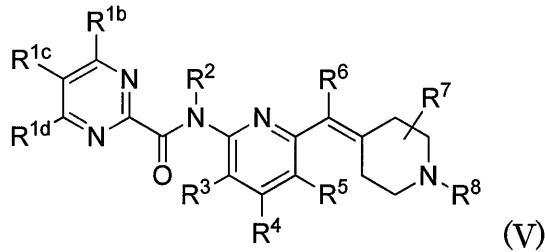
【 0 1 5 6】

更に他の実施形態では、式(V)を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグが本明細書において提供される：

【 0 1 5 7】

20

【化 1 3】



30

【 0 1 5 8】

(式中、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ、本明細書で定義されている通りである)。

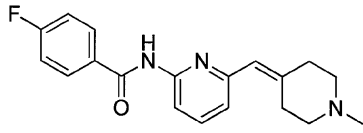
【 0 1 5 9】

一部の実施形態では、本明細書において開示されている化合物は、以下の構造のうちの1つ、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグを有するが、決してこれらに限定されない：

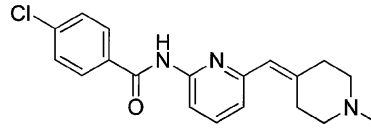
【 0 1 6 0】

40

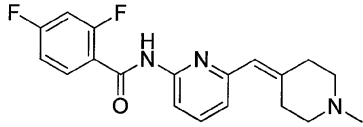
【化 1 4 - 1】



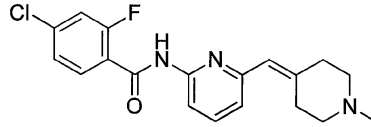
(1)



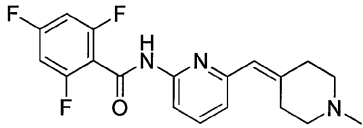
(2)



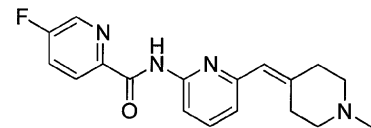
(3)



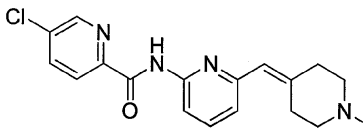
(4)



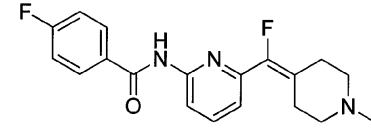
(5)



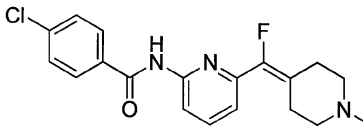
(6)



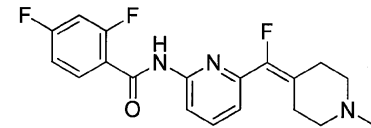
(7)



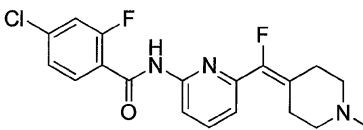
(8)



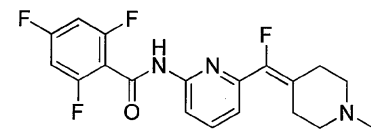
(9)



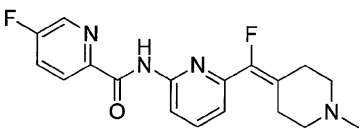
(10)



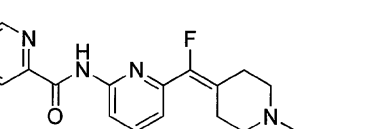
(11)



(12)



(13)



(14)

10

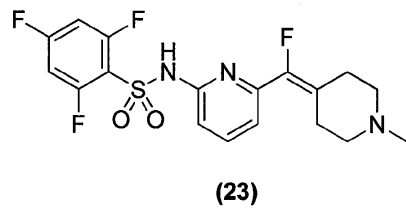
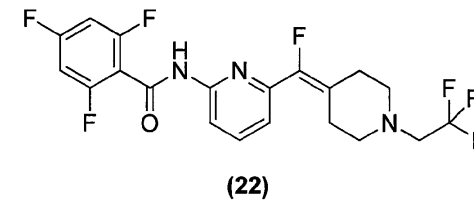
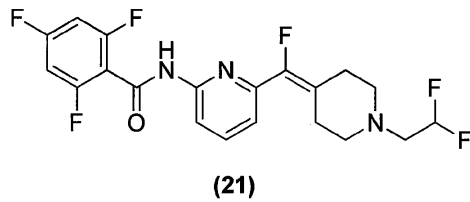
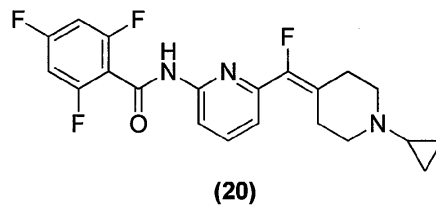
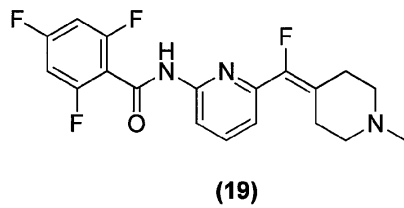
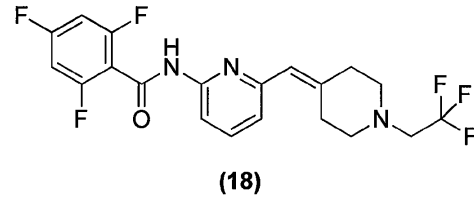
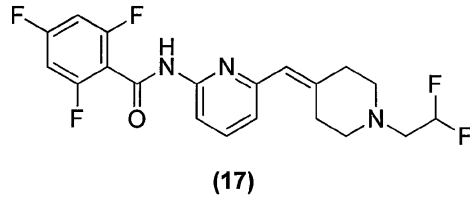
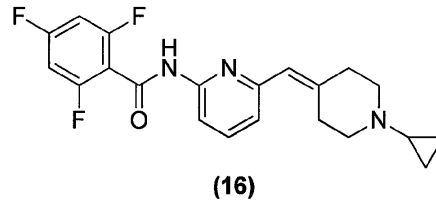
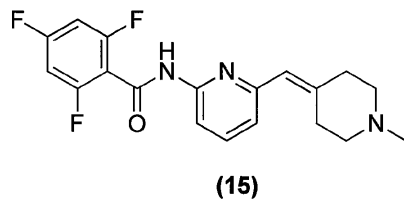
20

30

40

50

【化14-2】



又は

【0161】

他の態様では、式(I)、(II)、(III)、(IVa)、(IVb)、(IVc)又は(V)の化合物を含む医薬組成物が、本明細書において提供される。

【0162】

一部の実施形態では、本明細書において開示されている医薬組成物は、薬学的に許容される添加剤、担体、アジュバント又はそれらの組合せを更に含む。

【0163】

他の態様では、本発明は、患者における、5-HT_{1F}受容体関連疾患を予防、処置又は軽減するための医薬の製造における、式(I)、(II)、(III)、(IVa)、(IVb)、(IVc)若しくは(V)により表される化合物、又は医薬組成物の使用に関する。

【0164】

一部の実施形態では、5-HT_{1F}受容体関連疾患は、偏頭痛、一般疼痛、三叉神経痛、歯痛又は顎関節機能障害疼痛、自閉症、強迫観念、恐怖症、うつ病、社会恐怖症、不安症、全般性不安障害、睡眠の障害、外傷後症候群、慢性疲労症候群、月経前症候群又は後期黄体期症候群、境界型人格障害、破壊的行動障害、衝動制御障害、注意欠陥多動性障害、アルコール依存症、タバコ乱用症、無言症、抜毛癖、過食症、神経性食欲不振症、早漏、勃

10

20

30

40

50

起機能不全、記憶喪失又は認知症である。

【0165】

他の実施形態では、5-HT_{1F}受容体関連疾患は、偏頭痛である。

【0166】

更に他の態様では、本発明は、5-HT_{1F}受容体を活性化する医薬の製造における、式(I)、(II)、(III)、(IVa)、(IVb)、(IVc)若しくは(V)により表される化合物、又は医薬組成物の使用に関する。

【0167】

他の態様では、式(I)、(II)、(III)、(IVa)、(IVb)、(IVc)又は(V)の化合物を調製、分離又は精製する方法が、本明細書において提供される。

10

【0168】

本発明の化合物の医薬組成物、及び調製及び投与

本発明は、式(I)、(II)、(III)、(IVa)、(IVb)、(IVc)若しくは(V)の化合物、又はそれらの独立した立体異性体、それらの立体異性体のラセミ混合物若しくは非ラセミ混合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒を含有する医薬組成物を提供する。本発明の一実施形態では、本医薬組成物は、薬学的に許容される担体、アジュバント又は添加剤のうちの少なくとも1つ、並びに場合により他の処置成分及び/又は予防成分を更に含む。

【0169】

本発明の方法に使用される化合物の剤形は、選択された化合物、投与経路により必要とされる薬物動態分布のタイプ、及び患者の状態によって決まり得る。

20

【0170】

経口、舌下、鼻内又は注射投与に好適な製剤は、医薬品分野において周知の方法に従い調製され、製剤は、少なくとも1つの活性化化合物を含有する。例えば、REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES(第16版、1980年)を参照されたい。

【0171】

一般的に述べると、本発明の製剤は、活性成分(式(I)、(II)、(III)、(IVa)、(IVb)、(IVc)又は(V)の化合物)を含み、通常、添加剤と混合される、添加剤により希釈される、又はカプセル剤、小型カプセル剤、紙製容器又は他の容器の形態にあってもよい担体中にカプセル封入される。添加剤が賦形剤として使用される場合、添加剤は、活性成分に対して添加剤、担体若しくは媒体として作用する、固体物質、半固体物質又は液状物質とすることができる。したがって、製剤は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、平らなカプセル剤、エリキシル剤、懸濁液剤、エマルション剤、溶液剤、シロップ剤、エアゾール剤(固体又は液体媒体)、活性化化合物を最大で10質量%含有する軟膏剤、軟質及び硬質カプセル剤、ゼラチン剤、坐剤、滅菌注射剤及び無菌包装散剤とすることができる。

30

【0172】

活性化化合物は、調製過程において他の成分と混合する前に、粉碎して適切な粒径にする必要があることがある。活性化化合物が不溶性である場合、活性化化合物は、通常、200メッシュ未満のサイズにまで粉碎される。活性化化合物が、基本的に水溶性である場合、その粒径は粉碎により調節され、その結果、化合物は、製剤中に一様な粒径分布、例えば、約40メッシュを有する。本発明の一実施形態では、粒径は、約0.1~100µmである。

40

【0173】

好適な担体、アジュバント又は添加剤は、当分野の技術者に周知であり、Ansel H. C.ら、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems(2004年) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; Gennaro A. R.ら、Remington: The Science and Practice of Pharmacy(2000年)、Lippincott, Williams & Wilkins、Philadelphia;及びRowe R. C.、Handbook of Pharmaceutical Excipients(2005年) Pharmaceutical Press, Chicagoに詳細に記載されている。

【0174】

「薬学的に許容される添加剤」は、本明細書で使用する場合、医薬組成物に形態又は一貫性を与えることに関与する、薬学的に許容される物質、組成物又はビヒクルを意味する

50

。各添加剤は、混合した場合、患者に投与した際に本発明の化合物の効力を実質的に低下させる、及び/又は薬学的に許容されない組成物をもたらす相互作用が回避されるよう、医薬組成物の他の成分との適合性がなければならない。更に、各添加剤は、薬学的に許容されるものになるほど十分に高い純度でなければならない。

【0175】

好適な薬学的に許容される添加剤は、選択される特定の剤形に応じて、様々になる。更に、好適な薬学的に許容される添加剤は、組成物中で働くことができる、特定の機能のために選択されてもよい。例えば、ある種の薬学的に許容される添加剤は、均質な剤形の生成を容易にするそれらの能力のために選択されてもよい。ある種の薬学的に許容される添加剤は、安定な剤形の生成を容易にするそれらの能力のために選択されてもよい。ある種の薬学的に許容される添加剤は、患者に一旦投与されると、身体の1つの器官又は一部から身体の別の器官又は一部に本発明の化合物を運搬又は輸送するのを容易にする能力のために選択されてもよい。ある種の薬学的に許容される添加剤は、患者の服薬遵守を増強するそれらの能力のために選択されてもよい。

10

【0176】

好適な添加剤の例には、ラクトース、グルコース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアガム、リン酸カルシウム、アルギネート、キサンテート、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、マイクロクリスタリンセルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ及びメチルセルロースが含まれる。好適な薬学的に許容される添加剤は、以下のタイプ:賦形剤、充填剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤(タルク粉末、ステアリン酸マグネシウム及び鉱物油等)、流動促進剤、造粒剤、コーティング剤、湿潤剤、溶媒、共溶媒、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、着香剤、風味マスキング剤、着色剤、固化防止剤、保水剤、キレート剤、可塑剤、粘度向上剤、抗酸化剤、保存剤(ヒドロキシ安息香酸メチル及びヒドロキシ安息香酸プロピル等)、安定化剤、界面活性剤及び緩衝化剤を更に含む。当業者は、ある種の薬学的に許容される添加剤が、1つより多くの機能を発揮することがあり、添加剤がどの程度の量、製剤中に存在しているか、及び製剤中に他の成分が存在していることに応じて、代替的な機能を発揮することがあり得る。本発明の化合物は、当分野で公知の方法によって調製することができ、その結果、活性成分は、患者において投与後に、迅速に、連続して又は制御して放出されよう。

20

【0177】

当業者は、本発明に使用するために適量の好適な薬学的に許容される添加剤を選択することが可能となる、当分野における知識及び技量を有する。更に、薬学的に許容される添加剤を説明する、及び好適な薬学的に許容される添加剤を選択する際に有用となり得る、当業者が入手可能ないくつかの情報源がある。例としては、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)、及びThe Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)が挙げられる。

30

【0178】

薬学的に許容される担体は、本発明に記載されている化合物を使用する、医薬組成物の調製のための固体担体又は液体担体とすることができる。固形製剤には、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤及び坐剤が含まれる。散剤及び錠剤は、約5%~約95%の活性成分を含有することができる。炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク粉末、糖又はラクトース等の好適な固体担体が当分野で公知である。錠剤、散剤、平らなカプセル剤及びカプセル剤は、経口投与に好適な固形剤形として使用され得る。様々な組成物を調製するための医薬用担体及び方法の例は、以下:A. Gennaro(編)、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、1990年、Mack Publishing Company Co.社、Easton、Pennsylvaniaの通り得ることができる。

40

【0179】

その各々の内容が参照により本明細書に組み込まれる、Remington:The Science and

50

Practice of Pharmacy、第21版、2005年、(編)D.B. Troy、Lippincott Williams & Wilkins、Philadelphia及びEncyclopedia of Pharmaceutical Technology、(編)J. Swarbrick and J. C. Boylan、1988~1999年、Marcel Dekker社、New Yorkは、薬学的に許容される組成物の製剤化、及びそれらの調製のための公知技法に使用される様々な担体を開示した。任意の望ましくない生物学的作用を生じる、又はさもなければ薬学的に許容される組成物の任意の他の構成成分と有害に相互作用することによる等の、任意の従来の担体媒体が本発明の化合物と不適合である場合を除いて、その使用は、本発明の範囲内にあることが企図される。

【0180】

本発明の医薬組成物は、当業者に公知の技法及び方法を使用して調製される。当分野において一般に使用される方法の一部は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)に記載されている。

10

【0181】

したがって、本発明の別の態様は、医薬組成物を調製するための方法に関連し、医薬組成物は、本明細書において開示されている化合物及び薬学的に許容される添加剤、担体、アジュバント、ビヒクル又はそれらの組合せを含有し、本方法は、様々な成分を混合する工程を含む。本明細書において開示されている化合物を含有する医薬組成物は、例えば、環境温度において、及び大気圧下で調製することができる。

【0182】

本発明の化合物は、所望の投与経路によって、患者に投与するために適合させた剤形に通常、製剤化される。例えば、剤形には、(1)錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、トローチ剤、散剤、シロップ剤、エリキシル剤(elixer)、懸濁液剤、溶液剤、エマルション剤、サシェ剤及びカシェ剤等の経口投与、(2)滅菌溶液剤、懸濁液剤、復元用の散剤等の非経口投与、(3)経皮パッチ剤等の経皮投与、(4)坐剤等の直腸投与、(5)エアゾール剤、溶液剤及び乾燥散剤等の吸入、並びに(6)クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、溶液剤、ペースト剤、噴霧剤、発泡体剤及びゲル剤等の局所投与に適合させたものが含まれる。

20

【0183】

ある種の本発明の化合物は、処置のため、遊離形態で、又は適切な場合、薬学的に許容される誘導体として存在することができる。本発明によれば、薬学的に許容される誘導体には、以下に限定されないが、薬学的に許容されるプロドラッグ、塩、エステル、このようなエステルの塩、或いはそれを必要とする患者に投与すると、本明細書に記載されている化合物、又はその代謝産物若しくは残留物を直接又は間接的にもたすことが可能な任意の他の付加物又は誘導体を含む。

30

【0184】

一実施形態では、本明細書において開示されている化合物は、経口投与するよう調製することができる。他の実施形態では、本明細書において開示されている化合物は、吸入するよう調製することができる。更に他の実施形態では、本明細書において開示されている化合物は、鼻腔投与するよう調製することができる。更に他の実施形態では、本明細書において開示されている化合物は、経皮投与するよう調製することができる。更に他の実施形態では、本明細書において開示されている化合物は、局所投与するよう調製することができる。

40

【0185】

本明細書において提供される医薬組成物は、圧縮錠剤、錠剤状粉薬剤(tablet triturate)、チュアブルロゼンジ剤、迅速溶解剤、多重圧縮剤、腸溶コーティング錠剤、糖コーティング錠剤又はフィルムコーティング錠剤として提供され得る。腸溶性コーティング錠剤は、胃酸の作用に耐性を示すが、腸で溶解して崩壊する物質によってコーティングされた圧縮錠剤であり、したがって、胃の酸性環境から活性成分を保護する。腸溶コーティング剤には、以下に限定されないが、脂肪酸、脂肪、フェニルサリチレート、ワックス、シェラック、アンモニア処理シェラック(ammoniated shellac)及び酢酸フタル酸セルロースが含まれる。糖コーティング錠剤は、不快な味や臭いを覆い隠すのに、及び錠剤を酸化から

50

保護するのに有益となり得る、糖コーティング剤によって囲まれた圧縮錠剤である。フィルムコーティング錠剤は、水溶性材料の薄層又はフィルムによりコーティングされた圧縮錠剤である。フィルムコーティング剤には、以下に限定されないが、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000及び酢酸フタル酸セルロースが含まれる。フィルムコーティング剤は、糖コーティング剤と同じ一般特性を付与することができる。多重圧縮錠剤は、層化錠剤、及び圧縮コーティング錠剤又は乾燥コーティング錠剤を含めた、1種超の圧縮サイクルによって作製される圧縮錠剤である。

【0186】

錠剤剤形は、粉末形態、結晶形態又は顆粒状形態の活性成分から単独で、又は結合剤、崩壊剤、制御放出ポリマー、滑沢剤、賦形剤及び/若しくは着色剤を含めた、本明細書に記載されている1種若しくは複数の担体又は添加剤と組み合わせて調製され得る。着香剤及び甘味剤は、チュアブル錠剤及びロゼンジ剤の形成にとりわけ有用である。

10

【0187】

本明細書に提供される医薬組成物は、軟質カプセル剤又は硬質カプセル剤として提供されてもよく、これらのカプセルは、ゼラチン、メチルセルロース、デンプン又はアルギン酸カルシウムから作製することができる。乾燥充填カプセル剤(DFC)としても知られている、硬質ゼラチンカプセル剤は、2つの区分からなり、1つは、もう一方の上を覆い、こうして、活性成分を完全に取り囲む。軟質な弾力性カプセル(SEC)は、グリセリン、ソルビトール又は類似のポリオールの添加によって可塑化された、ゼラチンシェル等の軟質球状シェルである。軟質ゼラチンシェルは、微生物の増殖を予防するための保存剤を含有することができる。好適な保存剤は、メチルパラベン及びプロピルパラベン及びソルビン酸を含めた、本明細書に記載されているものである。本明細書において提供される液体、半固体及び固体剤形は、カプセルに封入されてもよい。好適な液体剤形及び半固体剤形は、プロピレンカーボネート、植物油又はトリグリセリド中の溶液及び懸濁液を含む。このような溶液を含有するカプセル剤は、米国特許第4,328,245号、同第4,409,239号及び同第4,410,545号に記載されている通りに調製することができる。カプセル剤はまた、活性成分の溶解を改変する又は持続させるために、当業者によって公知の通りコーティングされてもよい。

20

【0188】

本明細書において提供される医薬組成物は、エマルション剤、溶液剤、懸濁液剤、エリキシル剤及びシロップ剤を含めた、液体剤形及び半固形剤形で提供されてもよい。エマルション剤は二相系であり、一方の液体が、もう一方の液体の全体にわたり小球の形態で分散しており、これは、水中油型又は油中水型とすることができる。エマルション剤は、薬学的に許容される非水性液体又は溶媒、乳化剤及び保存剤を含むことができる。懸濁液剤は、薬学的に許容される懸濁化剤及び保存剤を含んでもよい。水性アルコール溶液は、低級アルキルアルデヒドのジ(低級アルキル)アセタール等の薬学的に許容されるアセタール、例えば、アセトアルデヒドジエチルアセタール、並びにプロピレングリコール及びエタノール等の1つ又は複数のヒドロキシ基を有する水混和性溶媒を含むことができる。エリキシル剤は、透明な、甘味のある、含水アルコール溶液である。シロップは、糖、例えばスクロースの濃縮水溶液であり、保存剤も含むことができる。液状剤形の場合、例えば、ポリエチレングリコール中の溶液が、投与のために都合よく測定される十分な量の薬学的に許容される液体担体、例えば水で希釈されてもよい。

30

40

【0189】

本発明の医薬組成物は、例えば、乾燥散剤、エアゾール剤、懸濁液剤又は溶液組成物として、吸入により患者に投与するために適合させた剤形に調製され得る。一実施形態では、本発明に開示されている医薬組成物は、乾燥散剤として吸入によって患者に投与するために適合させた剤形を対象とする。一実施形態では、本発明に開示されている医薬組成物は、ネブライザー剤(nebulizer)として吸入によって患者に投与するために適合させた剤形を対象とする。吸入により肺に送達するための乾燥粉末組成物は、微粉碎された粉末と

50

しての1種又は複数の薬学的に許容される添加剤と一緒に、微粉碎された粉末として本明細書において開示されている化合物を通常、含む。乾燥粉末での使用に特に適した薬学的に許容される添加剤は、当業者に公知であり、ラクトース、デンプン、マンニトール、並びに単糖、二糖及び多糖を含む。微粉碎粉末は、例えば、微粉化及びミル粉碎によって調製されてもよい。一般に、サイズを小さくした(例えば、微粉化)化合物は、約1~約10ミクロンであるD₅₀値によって定義することができる(例えば、レーザー回折を使用して測定される)。

【0190】

経皮投与に適合させた医薬組成物は、長期間、患者の表皮に密着した状態となるように意図される、個々のパッチ剤として提供されてもよい。例えば、活性成分は、一般に、Pharmaceutical Research、3巻(6号)、318頁(1986年)に記載されているイオントフォレーシスによってパッチ剤から送達されてもよい。

10

【0191】

局所投与に適合させた医薬組成物は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁液剤、ローション剤、散剤、溶液剤、ペースト剤、ゲル剤、噴霧剤、エアゾール剤又は油剤として製剤化されてもよい。軟膏剤、クリーム剤及びゲル剤は、例えば、好適な増粘剤及び/又はゲル化剤及び/又は溶媒を添加した、水性又は油性基剤と共に製剤化されてもよい。したがって、このような基剤は、例えば、水、及び/若しくは流動パラフィン等の油、又はラッカセイ油又はヒマシ油等の植物油、又はポリエチレングリコール等の溶媒を含んでもよい。基剤の性質に従って使用され得る増粘剤及びゲル化剤には、軟質パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、羊毛脂、ビーワックス、カルボキシポリメチレン、及びセルロース誘導体、及び/又はモノステアリン酸グリセリル、及び/又は非イオン性乳化剤が含まれる。

20

【0192】

本明細書において開示されている化合物は、標的医薬担体としての可溶性ポリマーに結合され得る。このようなポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、又はパルミトイル基によって置換されているポリエチレンオキシドポリリジンを含んでもよい。本化合物は、医薬の制御放出を実現するのに好適な生分解性ポリマーのクラス、例えば、ポリ乳酸、ポリ-ε-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロキシピラン、ポリシアノアクリレート、及びヒドロゲルの架橋コポリマー又は両親媒性ブロックコポリマーに更に結合していてもよい。

30

【0193】

本明細書において提供される医薬組成物は、局所投与又は全身投与するため、注射、注入又は埋め込みにより非経口的に投与されてもよい。非経口投与は、本明細書で使用する場合、静脈内、動脈内、腹腔内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑液嚢内及び皮下の投与を含む。

【0194】

本明細書において提供される医薬組成物は、注射前に、溶液又は液体中の懸濁液に好適な、溶液、懸濁液、エマルジョン、ミセル、リボソーム、マイクロスフィア、ナノシステム及び固体形態を含めた、非経口投与に好適な任意の剤形に製剤化されてもよい。このような剤形は、医薬科学の当業者に公知の従来の方法に準拠して調製することができる(上記のRemington: The Science and Practice of Pharmacyを参照されたい)。

40

【0195】

非経口投与を意図する医薬組成物は、以下に限定されないが、水性ビヒクル、水混和性ビヒクル、非水性ビヒクル、微生物の増殖に対する抗微生物剤又は保存剤、安定化剤、溶解度増強剤、等張剤、緩衝化剤、抗酸化剤、局所麻酔剤、懸濁化剤及び分散剤、湿潤剤又は乳化剤、錯化剤、封鎖剤又はキレート剤、凍結保護物質、凍結乾燥保護剤、増粘剤、pH調節剤及び不活性ガスを含めた、1種又は複数の薬学的に許容される担体及び添加剤を含んでもよい。

50

【 0 1 9 6 】

本明細書において提供される医薬組成物は、坐剤形態で直腸によって投与され得、この場合、薬物は、ココア油及びポリエチレングリコールによって合成したグリセロールエステル等の好適な非刺激性添加剤と混合され、この混合物は室温で固体であり、直腸腔において液状化するか又は溶解すると放出され得る。個体間に差異があるため、個体間の症状の重症度は、大きな差異を有しており、各薬物は、その特有の治療特性を有する。したがって、個体のそれぞれに対する投与の正確な方法、剤形及び処置計画は、臨床医により決定されるべきである。

【 0 1 9 7 】

本明細書において提供される医薬組成物は、遅延、持続、パルス、制御、標的及びプログラム放出形態を含めた、即効性剤形又は改変放出剤形として製剤化されてもよい。

10

【 0 1 9 8 】

本発明の方法において使用される化合物を、いずれの製剤も使用することなく直接、投与することが可能であるが、本化合物は、薬学的に許容される添加剤及び少なくとも1種の活性成分を含む医薬製剤の形態で通常、投与される。これらの製剤は、経口、口内、直腸、鼻内、経皮、皮下、静脈内、筋肉内及び鼻内を含む様々な経路によって投与することができる。本発明の方法において使用される化合物の多数は、注射用組成物と経口組成物の両方として有効である。

【 0 1 9 9 】

経皮投与するために、経皮送達デバイス(「パッチ剤」)が必要である。経皮パッチ剤を使用して、本発明の化合物の制御可能な量を連続的又は断続的に送達することができる。薬物送達するための経皮パッチ剤の構造及び施用は、当分野で周知である。例えば、米国特許第5,023,252号を参照されたい。このようなパッチ剤は、連続送達、パルス送達、又は医薬剤の需要時の送達用に構築されてもよい。

20

【 0 2 0 0 】

多くの場合、本医薬組成物を脳に直接又は間接的にどちらか一方で、導入することが望ましいか又は必要とされるであろう。直接技法は、通常、血液脳関門を迂回するため、宿主の心室系に薬物送達用カテーテルを留置することを含む。身体の特定の身体内領域に生物学的因子を輸送するために使用される、このような埋め込み可能な送達系の1つは、米国特許第5,011,472号に記載されている。親水性薬物の送達は、血液脳関門を一時的に開放することができる高張性溶液の動脈内注入によって増強され得る。

30

【 0 2 0 1 】

本発明の好ましい一実施形態では、口内及び/若しくは舌下、又は鼻内投与に適合させた製剤として、上記の少なくとも1つの活性化化合物を含む医薬製剤が提供される。この実施形態は、最初の胃系代謝の迂回、及び/又は最初に受ける肝臓代謝等の、胃の合併症を回避するような活性化化合物の投与を実現する。この投与経路はまた、吸着時間を低減し、治療的利益の一層迅速な発生を実現することができる。本発明の化合物は、舌下/口内用の製剤化を容易にする特に好都合な溶解度分布を実現することがある。このような製剤は、通常、舌下/口内粘膜表面との比較的短い接触時間の間に、舌下/口内粘膜の限られた表面積に十分な量の活性成分を送達して、活性成分の吸収を可能にするため、比較的高い濃度の活性成分を必要とする。したがって、本発明の化合物の非常に高い活性、及びその高い溶解度は、舌下/口内用製剤の適合性を高める。

40

【 0 2 0 2 】

用語「治療有効量」とは、本明細書で使用する場合、有用な処置効果を示すのに十分な各活性構成成分の総量を指す。例えば、疾患を処置、治癒又は症状緩和するのに十分な、身体における投与又はバランスの薬物量。特別な処置に必要な有効量は、疾患、疾患の重症度、使用した具体的な薬物の活性、投与様式、具体的な薬物のクリアランス速度、治療期間、薬物の組合せ、年齢、体重、性別、食事及び患者の健康等を含めた、様々な因子に依存する。この分野における「治療有効量」と見なされる必要がある他の因子の説明は、Gilmanら(編) Goodman And Gilman's: The Pharmacological Bases of Therapeut

50

ics、第8版、Pergamon Press、1990年; Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、1990年に見いだすことができる。

【0203】

式(I)の化合物は、単位剤形中で好ましくは製剤化され、各投与量は、約0.001～約100 mg、より通常には約1.0～約30mgの活性成分を含有する。用語「単位剤形」とは、ヒト対象及び他の哺乳動物に対する単位投与量として好適な、物理的に個別の単位を指し、各単位は、上記の好適な医薬品用添加剤と連携して所望の治療効果を生じるよう計算された所定量の活性物質を含有する。

【0204】

本化合物は、幅広い投与量範囲にわたり一般に有効である。例えば、1日あたりの投与量は、通常、体重の約0.0001～約30mg/kgの範囲以内に収まる。成人ヒトの処置では、単回用量又は分割用量で約0.1～約15mg/kg/日の範囲が、とりわけ好ましい。しかし、実際に投与される化合物の量は、処置される状態、選択した投与経路、投与される実際の化合物(単数又は複数)、個々の患者の年齢、体重及び応答、並びに患者の症状の重症度を含めた、関連状況に照らし合わせて、医師により決定され、したがって、上記の投与量範囲は、本発明の範囲を限定することを決して意図するものではないことが理解されよう。一部の例では、上述の範囲の下限値未満の投与量レベルは、適量よりも多くてもよいが、他の場合、更に多量の用量が、いかなる有害な副作用を引き起こすことなく使用されてもよく、但し、このような多量の用量を、1日間をかけて投与するよう、いくつかのこれより少ない用量に最初に分割されることを条件とする。

【0205】

用語「投与」とは、経口、舌下、静脈内、皮下、経皮、筋肉内、皮内、鞅内、硬膜外、眼内、頭蓋内、吸入、直腸、腔等によって、治療有効量の医薬を個体に提供することを指す。医薬剤形には、プラスター剤、ローション剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、分散性散剤、顆粒剤、坐剤、昇華調製剤、ロゼンジ剤、注射剤、無菌溶液剤又は非水溶液剤、懸濁液剤、エマルション剤、ペースト剤等が含まれる。活性構成成分は、薬学的に許容される非毒性担体(グルコース、ラクトース、アラビアガム、ゼラチン、マンニトール、デンプンペースト、三ケイ酸マグネシウム、滑石粉末、トウモロコシデンプン、ケラチン、シリカゲル、バレイショデンプン、ウレア、デキストラン等)と複合体形成される。

【0206】

好ましい投与経路は、臨床的な特徴に応じて様々となる。用量変更は、処置を受ける患者の状況に応じなければならない。医師は、患者の個々の状態に応じて、適切な用量を決める。単位用量あたりの治療有効量は、体重、生理機能及び選択したワクチン接種プログラムに依存する。単位用量あたりの化合物の量は、担体の質量を除く、各投与あたりの本化合物の質量を指す(薬物製剤は、担体を含有する)。

【0207】

本明細書において提供される医薬組成物は、単回投与量投与又は多回投与量投与向けに製剤化され得る。単回投与量製剤は、アンプル、バイアル又はシリンジに包装される。多回投与量向け非経口用製剤は、静菌濃度又は静真菌濃度の抗微生物剤を含有しなければならない。非経口用製剤はすべて、当分野において公知であり、かつ実施される通り、滅菌でなければならない。

【0208】

本明細書において提供される医薬組成物は、所望の治療作用を付与することがない他の活性成分と、又は所望の作用を補足する物質と共製剤化されてもよい。

【0209】

一実施形態では、本明細書において開示されている治療方法は、処置を必要とする患者に、安全量及び有効量の本発明の化合物、又は本発明の化合物を含む医薬組成物を投与する工程を含む。本明細書において開示されている例はそれぞれ、安全量及び有効量の本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を、処置を必要とする患者に投与する工

10

20

30

40

50

程を含む、疾患を処置する方法を含む。

【0210】

一実施形態では、本発明の化合物又はその医薬組成物は、全身投与と局所投与の両方を含めた、任意の好適な投与経路によって投与されてもよい。全身投与には、経口投与、非経口投与、経皮投与及び直腸投与が含まれる。非経口投与は、経腸又は経皮以外の投与経路を指し、通常、注射又は注入による。非経口投与には、静脈内、筋肉内及び皮下注射又は注入が含まれる。局所投与には、皮膚への施用、及び眼内、耳内、膈内、吸入及び鼻内への投与が含まれる。一実施形態では、本発明の化合物又はその医薬組成物は、経口投与されてもよい。別の実施形態では、本発明の化合物又はその医薬組成物は、吸入により投与されてもよい。更なる一実施形態では、本発明の化合物又はその医薬組成物は、経鼻投与されてもよい。

10

【0211】

一実施形態では、本発明の化合物又はその医薬組成物は、一旦、又は投与レジメンに従って投与され得、この場合、いくつかの用量が、所与の期間、様々な時間間隔で投与される。例えば、用量は、1日あたり、1回、2回、3回又は4回、投与されてもよい。一実施形態では、用量は、1日1回、投与される。更なる実施形態では、用量は、1日2回、投与される。用量は、所望の治療効果を実現されるまで、又は所望の治療効果を維持するよう無期限に投与されてもよい。本発明の化合物又はその医薬組成物に好適な投与レジメンは、吸収、分布及び半減期等のそのような化合物の薬物動態特性に依存し、これは、当業者によって決定され得る。更に、本発明の化合物又はその医薬組成物のための、このようなレジメンの実施期間を含めた好適な投与レジメンは、当業者の知識及び見解の範囲内にある、処置されている障害、処置されている障害の重症度、処置されている患者の年齢及び身体状態、処置されることになる患者の病歴、現行の治療法の性質、所望の治療効果等に依存する。好適な投与レジメンは、個々の患者の必要度が変わるので、投与レジメンに対する個々の患者の応答を考慮して、又は経時的に調節を行う必要があり得ることが、このような当業者によって更に理解されよう。

20

【0212】

本発明の化合物は、1種又は複数の他の治療剤と同時に、その前に又はその後のいずれかで投与されてもよい。本発明の化合物は、同一若しくは異なる投与経路により個別に投与されてもよく、又は他の薬剤と同じ医薬組成物と一緒に投与されてもよい。これは、患者の健康、年齢、体重等の実際の状態により、当分野の技術者により選択される。このような組合せ製品は、固定用量として製剤化される場合、本発明の化合物を本明細書に記載されている投与量範囲内で、及び他の医薬活性剤をその投与量範囲内で使用する。

30

【0213】

したがって、態様では、本発明は、ある量の少なくとも1つの本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル若しくはプロドラッグ、及び有効量の上記の1種又は複数の追加剤を含む組合せ物を含む。

【0214】

更に、本発明の化合物は、プロドラッグとして投与されてもよい。本明細書で使用する場合、本発明の化合物の「プロドラッグ」は、患者に投与すると、最終的にインピボで本発明の化合物を遊離させる、本化合物の機能的誘導体である。プロドラッグとしての本発明の化合物の投与により、当業者は、以下:(a)インピボで化合物の作用の発現を改変すること;(b)インピボで、化合物の作用期間を改変すること;(c)インピボで化合物の輸送又は流通を改変すること;(d)インピボで化合物の溶解度を改変すること;及び(e)化合物により現れる副作用又は他の難事を克服することのうちの1つ又は複数を行うことが可能となり得る。プロドラッグを調製するために使用される典型的な機能的誘導体には、化学的に、又は酵素的にインピボで開裂される化合物の修飾が含まれる。ホスフェート、アミド、エステル、チオエステル、カーボネート及びカルバメートを含む、このような修飾は、当業者に周知である。

40

【0215】

50

化合物及び医薬組成物の使用

本発明によって提供される化合物及び医薬組成物は、5-HT_{1F}受容体を活性化する、やはりまた5-HT_{1F}受容体関連疾患、とりわけ偏頭痛を予防、処置又は緩和する医薬を調製するために使用することができる。

【0216】

具体的には、本発明の医薬組成物の化合物の量又は化合物は、5-HT_{1F}受容体を効果的に、検出可能に及び選択的に活性化することができる。

【0217】

具体的には、本発明の医薬組成物の化合物の量又は化合物は、神経タンパク質滲出を効果的に、検出可能に及び選択的に阻害することができる。

【0218】

本明細書に開示されている化合物は、患者に有効量の本明細書において開示されている化合物又は組成物を投与することにより、患者における5-HT_{1F}受容体関連疾患の予防又は処置又は緩和(しかし、これらに決して限定されない)に有用であると思われる。5-HT_{1F}受容体関連疾患には、以下に限定されないが、偏頭痛、一般疼痛、三叉神経痛、歯痛又は顎関節機能障害疼痛、自閉症、強迫観念、恐怖症、うつ病、社会恐怖症、不安症、全般性不安障害、睡眠の障害、外傷後症候群、慢性疲労症候群、月経前症候群又は後期黄体期症候群、境界型人格障害、破壊的行動障害、衝動制御障害、注意欠陥多動性障害、アルコール依存症、タバコ乱用症、無言症、抜毛癖、過食症、神経性食欲不振症、早漏、勃起機能不全、記憶喪失及び認知症が更に含まれる。

【0219】

本発明の化合物及び医薬組成物は、ヒト処置に有用なことに加えて、コンパニオン動物、珍しい動物及び家畜等の動物の獣医学的処置にも有用である。他の実施形態では、本明細書において開示されている動物には、ウマ、イヌ及びネコが含まれる。本明細書で使用する場合、本明細書において開示されている化合物は、その薬学的に許容される誘導体を含む。

【0220】

一般合成手順

本発明が一層完全に理解されるよう、以下の実施例が提示されている。しかし、これらの実施形態は、本発明を実施する方法を単に提供するに過ぎないこと、及び本発明は、これらの実施形態に限定されないことを理解すべきである。

【0221】

一般に、本明細書において開示されている化合物は、本明細書に記載されている方法によって調製することができ、置換基は、更に明記されている場合を除いて、上の式(I)、(II)、(III)、(IVa)、(IVb)、(IVc)又は(V)に対して定義されている通りである。以下の非限定的なスキーム及び実施例を提示し、本発明を更に例証する。

【0222】

当業者は、記載されている化学反応は、本明細書に開示されている他のいくつかの化合物を調製するよう容易に適合することができること、及び本明細書において開示されている化合物を調製する代替的な方法は、本明細書において開示されている範囲内にあると見なされることを認識していよう。例えば、本発明による非例示的な化合物の合成は、当業者に明白な修正によって、例えば、妨害基を適切に保護することによって、記載されているもの以外の当分野で公知の他の好適な試薬を利用することによって、及び/又は反応条件の常套的な修正を行うことによって首尾よく行うことができる。代替的に、本明細書において開示されている他の反応又は当分野で公知の反応条件は、本明細書に開示されている他の化合物を調製するための適用性を有するものとして認識されよう。

【0223】

以下に記載されている実施例では、別途示さない限り、温度はすべて、摂氏度で説明する。試薬は、Aldrich Chemical Company社、Arco Chemical Company社及びAlfa Chemical Company社等の市販の供給元から購入し、別途示さない限り、更に精製するこ

10

20

30

40

50

となく使用した。一般的な溶媒は、Shantou XiLong Chemical Factory社、Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd.社、Guangzhou Reagent Chemical Factory社、Tianjin YuYu Fine Chemical Ltd.社、Tianjin Fuchen Chemical Reagent Factory社、Wuhan XinHuaYuan Technology Development Co. Ltd.社、Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd.社及びQingdao Ocean Chemical Factory社等の市販の供給元から購入した。

【0224】

無水THF、ジオキサン、トルエン及びエーテルは、これらの溶媒をナトリウムと還流することによって得た。無水CH₂Cl₂及びCHCl₃は、これらの溶媒をCaH₂と還流することにより得た。EtOAc、PE、ヘキサン、DMAC及びDMFは、使用前に、無水硫酸ナトリウムにより処理した。

10

【0225】

以下に記載される反応は、一般的に無水溶媒中、陽圧の窒素又はアルゴン下で、又は乾燥管(別途明記しない限り)を用いて行い、反応フラスコは、通常、シリンジにより基質及び試薬を導入するためのゴム製セプタムを装着した。ガラス器具は、オープン乾燥及び/又は加熱乾燥した。

【0226】

カラムクロマトグラフィーは、シリカゲルカラムを使用して行った。シリカゲル(300~400メッシュ)は、Qingdao Ocean Chemical Factory社から購入した。

【0227】

¹H NMRスペクトルは、Bruker 400MHz又は600MHz NMR分光計により記録した。¹H NMRスペクトルは、参照標準としてTMS(0ppm)又はクロロホルム(7.26ppm)を用い、CDCl₃、DMSO-d₆、CD₃OD又はアセトン-d₆溶液(ppmで)を使用することによって得た。ピークの多重度を報告する場合、以下の略称を使用した:s(シングレット)、d(ダブルット)、t(トリプレット)、q(カルテット)、m(マルチプレット)、br(ブロード)、brs(ブロードなシングレット)、dd(ダブルットのダブルット)、ddd(ダブルットのダブルットのダブルット)、dt(トリプレットのダブルット)、td(ダブルットのトリプレット)、tt(トリプレットのトリプレット)。カップリング定数Jは、示されている場合、ヘルツ(Hz)で報告した。

20

【0228】

低分解能質量スペクトル(MS)データの測定条件:Agilent 6120四重極HPLC-M(カラムタイプ: Zorbax SB-C18、2.1×30mm、3.5ミクロン)、6分間、流速0.6mL/分、移動相:(0.1%ギ酸を含有するH₂O)中の5%~95%(0.1%ギ酸を含有するCH₃CN)、エレクトロスプレーイオン化(ESI)を使用、210nm/254nmでUV検出。

30

【0229】

純粋な化合物は、210nm/254nmでのUV検出による、Agilent 1260プレ-HPLC又はCalesepポンプ250プレ-HPLC (NOVASEP50/80mm DAC)によって検出した。

【0230】

本明細書全体を通じて、以下の略称を使用する:

【0231】

40

50

【表 1】

CH ₂ Cl ₂ , DCM	ジクロロメタン	
CDCl ₃	ジュウテリオクロホルム	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DMSO- <i>d</i> ₆	重水素化ジメチルスルホキシド	
EtOAc, EA	酢酸エチル	
CH ₃ OH, MeOH	メタノール	
CD ₃ OD	重水素化メタノール	
nM	1 リットルあたりのナノモル	10
μM	1 リットルあたりのマイクロモル	
mM	1 リットルあたりのミリモル	
M	1 リットルあたりのモル	
ng	ナノグラム	
μg	マイクログラム	
Boc, BOC	<i>tert</i> -ブトキシカルボニル	
mg	ミリグラム	
g	グラム	
mL, ml	ミリリットル	
μL, μl	マイクロリットル	20
nL, nl	ナノリットル	
min	分間	
h	時間	
PE	石油エーテル(60~90°C)	
RT, rt, r.t.	室温	
EDTA-K ₂	エチレンジアミン四酢酸二カリウム	
Solutol	ポリオキシル-15-ヒドロキシステアレート	
MTBE	<i>tert</i> -ブチルメチルエーテル	
PEG400	ポリエチレングリコール 400	30
Et	CH ₃ CH ₂ , エチル	

【 0 2 3 2 】

以下の合成スキームは、別途指定がない限り、本明細書において開示されている化合物を調製する工程を記載しており、式中、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及びR^{1e}はそれぞれ、本明細書で定義されている通りである。

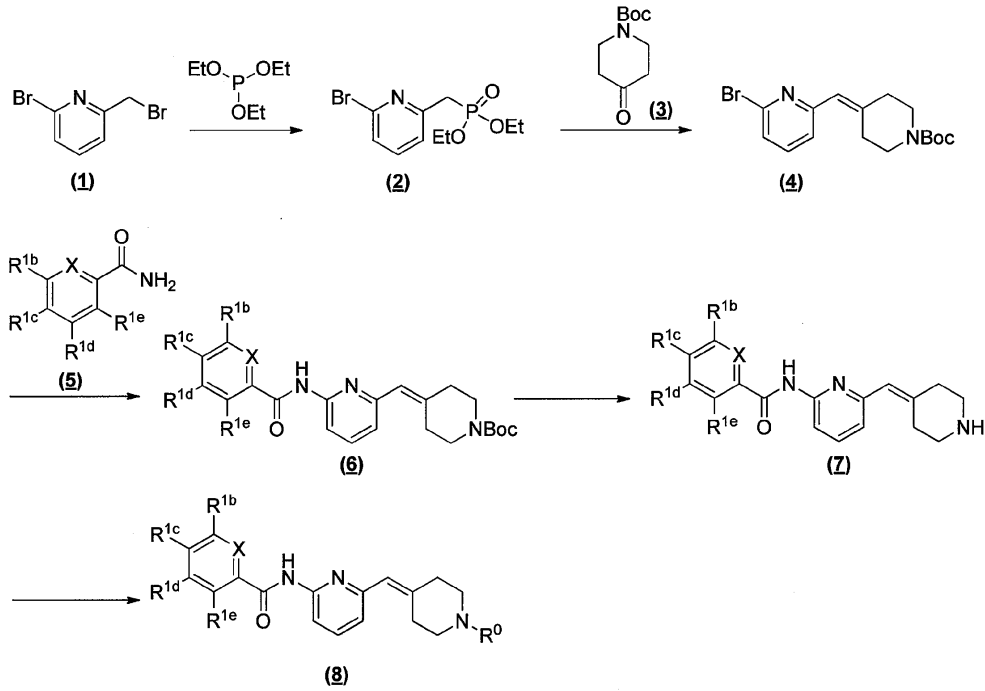
【 0 2 3 3 】

40

50

【化 1 5】

スキーム1



10

20

【 0 2 3 4】

スキーム中、Xは、 CR^{1a} 又はNであり、 R^0 は、アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルである。

【 0 2 3 5】

式(8)の化合物は、以下の手順により調製することができる:式(1)の化合物を、トリエチルホスファイトと反応させて、式(2)の化合物を得ることができる。次に、式(2)の化合物を、式(3)の化合物と縮合させて、式(4)の化合物を得ることができる。式(4)の化合物を、式(5)の化合物と反応させて、式(6)の化合物を得ることができる。式(6)の化合物を、脱保護により、式(7)の化合物に変換することができる。式(7)の化合物を、還元剤(例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウム)の存在下、対応するアルデヒド又はケタールとのBorch還元アミノ化によって式(8)の化合物に変換することができる。

30

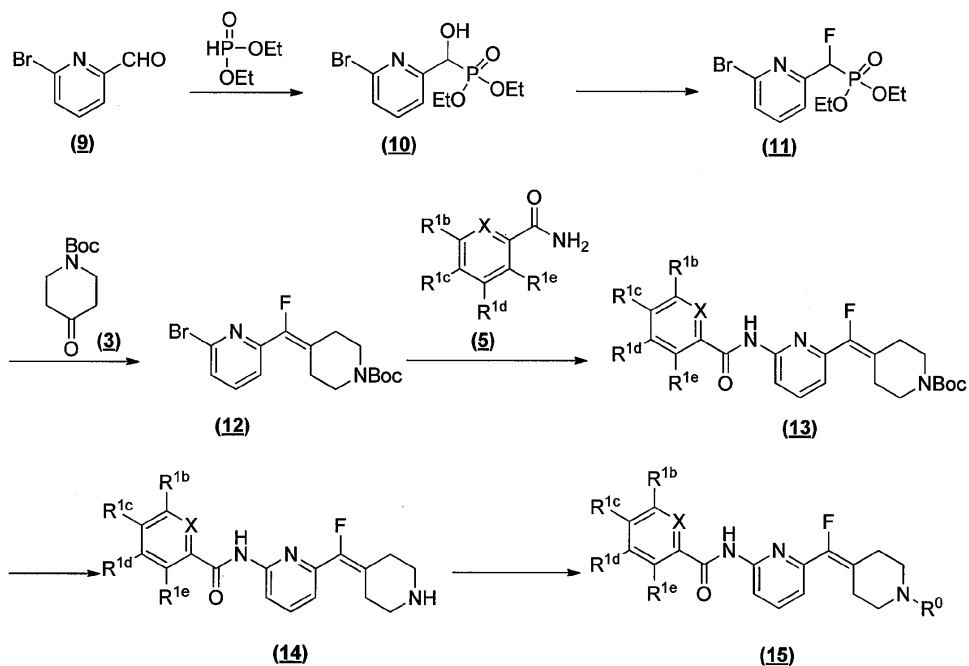
【 0 2 3 6】

40

50

【化 1 6】

スキーム 2



10

20

【 0 2 3 7】

スキーム中、Xは、 CR^{1a} 又はNであり、 R^0 は、アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルである。

【 0 2 3 8】

式(15)の化合物は、以下の手順により調製することができる:式(9)の化合物を、ジエチルホスファイトと反応させて、式(10)の化合物を得ることができる。式(10)の化合物をフッ素化して、式(11)の化合物を得ることができる。次に、式(11)の化合物を、式(3)の化合物と縮合させて、式(12)の化合物を得ることができる。式(12)の化合物を、式(5)の化合物と反応させて、式(13)の化合物を得ることができる。式(13)の化合物を、脱保護により、式(14)の化合物に変換することができる。式(14)の化合物を、還元剤(例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウム)の存在下、対応するアルデヒド又はケタールとのBorch還元アミノ化によって式(15)の化合物に変換することができる。

30

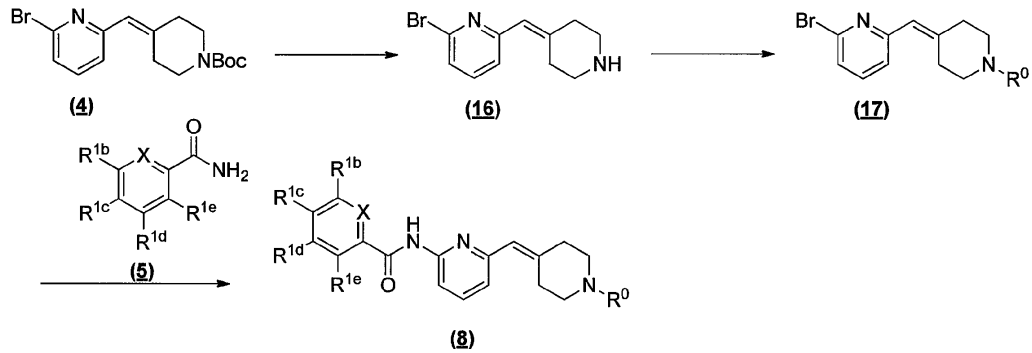
【 0 2 3 9】

40

50

【化17】

スキーム3



10

【0240】

スキーム中、Xは、 CR^{1a} 又はNであり、 R^0 は、アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルである。

20

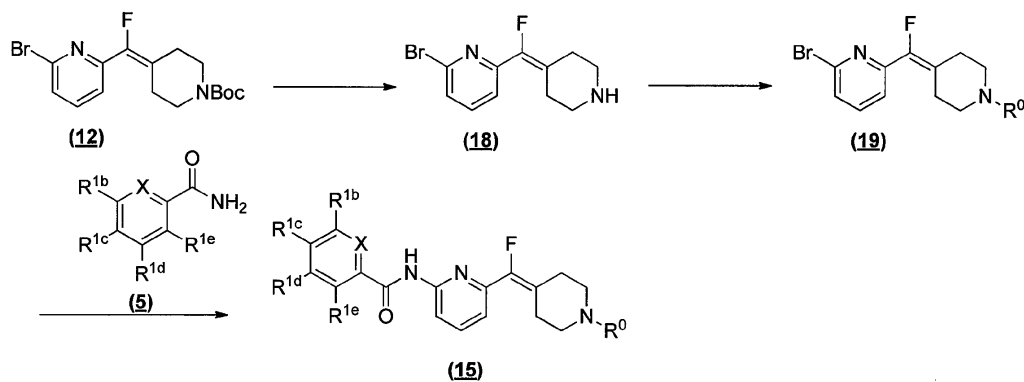
【0241】

式(8)の化合物は、以下の手順により調製することができる:式(4)の化合物を、脱保護により、式(16)の化合物に変換することができる。式(16)の化合物を、対応するアルキル誘導体又はシクロアルキル誘導体との求核置換反応により式(17)の化合物に変換することができる。次に、式(17)の化合物を、式(5)の化合物と縮合させて、式(8)の化合物を得ることができる。

【0242】

【化18】

スキーム4



30

40

【0243】

スキーム中、Xは、 CR^{1a} 又はNであり、 R^0 は、アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルである。

【0244】

式(15)の化合物は、以下の手順により調製することができる:式(12)の化合物を、脱保護により、式(18)の化合物に変換することができる。式(18)の化合物を、対応するアルキル誘導体又はナフタレン誘導体との求核置換反応により式(19)の化合物に変換することが

50

できる。次に、式(19)の化合物を、式(5)の化合物と縮合させて、式(15)の化合物を得ることができる。

【0245】

以下の実施例は、本化合物、その医薬組成物及びそれらの用途を更に例示するために提示される。

【実施例】

【0246】

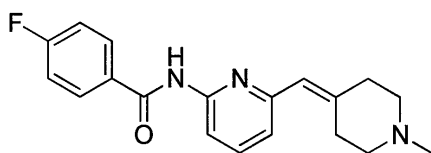
(実施例1)

4-フルオロ-N-((1-(1-メチルピペリジン-4-イルデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

10

【0247】

【化19】



20

【0248】

工程1)ジエチル((6-ブロモピリジン-2-イル)メチル)ホスホネートの合成

2-ブロモ-6-(ブロモメチル)ピリジン(5.0g、19.9mmol)及びトリエチルホスファイト(6.0mL、35.0mmol)を100mLの一口丸底フラスコに加え、この混合物を140℃で12時間、撹拌した。反応の完了後、この混合物を減圧下、回転式蒸発器を使用して濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=5/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色油状物(4.91g、80.0%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:308.0 [M+H]⁺;

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 4H), 3.37 (d, J = 22.0 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

【0249】

工程2)tert-ブチル4-((6-ブロモピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

0℃下、ジエチル((6-ブロモピリジン-2-イル)メチル)ホスホネート(446mg、1.45mmol)、tert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(0.6g、3.0mmol)及びテトラヒドロフラン(10mL)を100mLの一口丸底フラスコに加え、次に水素化ナトリウム(70mg、1.75mmol)を加えた。この混合物を15分間、撹拌した後、この混合物を25℃で5時間、更に撹拌した。この反応物の撹拌を停止した後、水(20mL)を加え、得られた混合物をジクロロメタン(30mL×2)により抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム(2g)により脱水してろ過した。ろ液を減圧下、回転式蒸発器を使用して濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=5/1)によって精製すると、表題化合物が無色油状物(500mg、97.8%)として得られた。

40

MS(ESI、陽イオン)m/z:353.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 2.85 (brs, 2H), 2.35 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).

【0250】

工程3)tert-ブチル4-((6-(4-フルオロベンズアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジ

50

ン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル4-((6-プロモピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(500mg、1.42mmol)、4-フルオロベンズアミド(348mg、2.50mmol)、炭酸カリウム(1.38g、9.98mmol)、ヨウ化第一銅(280mg、1.47mmol)、(1R,2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(122mg、0.86mmol)、水(1.3mL)及びトルエン(10mL)を100mLの一口丸底フラスコに加え、この混合物をN₂保護下、115℃で12時間、撹拌した。この反応物の撹拌を停止した後、水(20mL)を加え、得られた混合物をジクロロメタン(30mL×2)により抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム(1.5g)により脱水してろ過した。ろ液を減圧下、回転式蒸発器を使用して濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=4/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色油状物(420mg、72.1%)として得られた。

10

MS(ESI、陽イオン)m/z:412.3 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.46 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.52 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

【0251】

工程4)4-フルオロ-N-(6-(ピペリジン-4-イリデンメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

20

25 下、tert-ブチル4-((6-(4-フルオロベンズアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(410mg、1.0mmol)及びメタノール(5mL)を50mLの一口丸底フラスコに加え、次に、塩化水素の酢酸エチル溶液(2M、2mL)を加えた。この混合物を2時間、更に撹拌した。この反応物の撹拌を停止した後、この混合物を減圧下、回転式蒸発器を使用して濃縮し、次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)を加えた。得られた混合物をジクロロメタン(20mL)により抽出し、次に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウム(2g)により脱水してろ過した。ろ液を減圧下、回転式蒸発器を使用して濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(200mg、64.9%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:312.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) (ppm) 8.03 - 7.94 (m, 3H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.36 - 3.18 (m, 8H).

30

【0252】

工程5)4-フルオロ-N-(6-((1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

4-フルオロ-N-(6-(ピペリジン-4-イリデンメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(200mg、0.64mmol)及びメタノール(5mL)を50mLの一口丸底フラスコに加え、2滴の酢酸を加えた。0 下、ホルムアルデヒド(40%、0.17mL、2.2mmol)を加え、次にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(122mg、1.93mmol)を反応混合物に小分けにして加えた。10分間、撹拌した後、この混合物を25℃に温めて、5時間、更に撹拌した。この反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)によりクエンチし、次に、得られた混合物をジクロロメタン(20mL×2)により抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム(2g)により脱水してろ過した。ろ液を減圧下、回転式蒸発器を使用して濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が白色固体(163mg、78.0%)として得られた。

40

MS(ESI、陽イオン)m/z:326.0 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.32 (brs, 2H), 3.25 - 3.04 (m, 6H), 2.77 (s, 3H).

【0253】

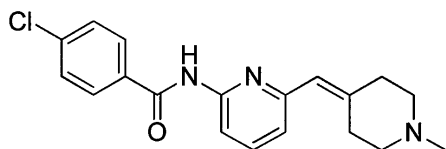
50

(実施例2)

4-クロロ-N-(6-((1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【0254】

【化20】



10

【0255】

工程1)tert-ブチル4-((6-(4-クロロベンズアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート

この工程の表題化合物は、実施例1の工程3に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-プロモピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(500mg、1.42mmol)、4-クロロベンズアミド(344mg、2.21mmol)、炭酸カリウム(1.38g、9.98mmol)、ヨウ化第一銅(280mg、1.47mmol)、(1R,2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(122mg、0.86mmol)、水(1.3mL)をトルエン(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=4/1)によって精製すると、表題化合物が白色固体(420mg、69.3%)として得られた。

20

MS(ESI、陽イオン)m/z:428.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.43 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.53 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H).

30

【0256】

工程2)4-クロロ-N-(6-(ピペリジン-4-イリデンメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程4に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-(4-クロロベンズアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(420mg、0.98mmol)及び塩化水素の酢酸エチル溶液(2M、2mL)をメタノール(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(220mg、68.6%)として得られた。

40

MS(ESI、陽イオン)m/z:328.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) (ppm) 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.06 - 2.98 (m, 4H), 2.96 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 5.6 Hz, 2H).

【0257】

工程3)4-クロロ-N-(6-((1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程5に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、4-クロロ-N-(6-(ピペリジン-4-イリデンメチル)ピリジン-2-イル)

50

ベンズアミド(220mg、0.67mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(131mg、2.18mmol)及びホルムアルデヒド(40%、0.1mL、1.38mmol)をメタノール(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=30/1)によって精製すると、表題化合物が白色固体(228mg、99.4%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:342.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.18 (br, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 4H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 2.61 (s, 3H).

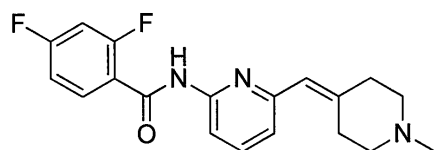
【0258】

(実施例3)

2,4-ジフルオロ-N-(6-((1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【0259】

【化21】



【0260】

工程1)tert-ブチル4-((6-(2,4-ジフルオロベンズアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程3に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-プロモピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(500mg、1.42mmol)、2,4-ジフルオロベンズアミド(363mg、2.31mmol)、炭酸カリウム(1.38g、9.98mmol)、ヨウ化第一銅(280mg、1.47mmol)、(1R,2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(122mg、0.86mmol)、水(1.3mL)をトルエン(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=4/1)によって精製すると、表題化合物が白色固体(501mg、82.2%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:430.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.89 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 8.23 - 8.12 (m, 2H), 7.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).

【0261】

工程2)2,4-ジフルオロ-N-(6-(ピペリジン-4-イリデンメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程4に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-(2,4-フルオロベンズアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(481mg、1.12mmol)及び塩化水素の酢酸エチル溶液(2M、4mL)をメタノール(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(315mg、85.4%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:330.0 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) (ppm) 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.76 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.27 - 3.23 (m, 2H), 3.22 - 3.18 (m, 2H), 3.17 - 3.11 (m, 2H), 2.55 (t, J = 5.6 Hz, 2H).

【 0 2 6 2 】

工程3)2,4-ジフルオロ-N-(6-((1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程5に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、2,4-ジフルオロ-N-(6-(ピペリジン-4-イリデンメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(295mg、0.90mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(177mg、2.81mmol)及びホルムアルデヒド(40%、0.13mL、1.82mmol)をメタノール(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=30/1)によって精製すると、表題化合物が白色固体(136mg、44.2%)として得られた。

10

MS(ESI、陽イオン)m/z:344.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.21 - 8.10 (m, 2H), 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.26 (br, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 6H), 2.67 (s, 3H).

【 0 2 6 3 】

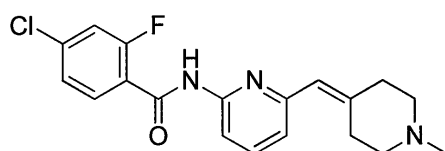
(実施例4)

4-クロロ-2-フルオロ-N-(6-((1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【 0 2 6 4 】

【 化 2 2 】

20



30

【 0 2 6 5 】

工程1)tert-ブチル4-((6-(4-クロロ-2-フルオロベンズアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート

の合成
この工程の表題化合物は、実施例1の工程3に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-プロモピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(500mg、1.42mmol)、4-クロロ-2-フルオロ-ベンズアミド(344mg、1.98mmol)、炭酸カリウム(1.38g、9.98mmol)、ヨウ化第一銅(280mg、1.47mmol)、(1R,2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(122mg、0.86mmol)、水(1.3mL)をトルエン(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=4/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(470mg、74.5%)として得られた。

40

MS(ESI、陽イオン)m/z:446.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.90 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.37 (t,

50

$J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.48 (s, 9H).

【0266】

工程2)4-クロロ-2-フルオロ-N-(6-(ピペリジン-4-イリデンメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程4に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-(4-クロロ-2-フルオロベンズアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(453mg、1.02mmol)及び塩化水素の酢酸エチル溶液(2M、4mL)をメタノール(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(345mg、98.2%)として得られた。

10

MS(ESI、陽イオン)m/z:346.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) (ppm) 8.00 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 6H), 2.48 (brs, 2H).

【0267】

工程3)4-クロロ-2-フルオロ-N-(6-((1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程5に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、4-クロロ-2-フルオロ-N-(6-(ピペリジン-4-イリデンメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(336mg、0.97mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(147mg、2.34mmol)及びホルムアルデヒド(40%、0.19mL、2.72mmol)をメタノール(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=30/1)によって精製すると、表題化合物が白色固体(182mg、52.1%)として得られた。

20

MS(ESI、陽イオン)m/z:360.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.15 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.07 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.69 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.4, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J = 11.6, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.20 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.98 - 2.93 (m, 2H), 2.88 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.68 - 2.63 (m, 2H), 2.58 (s, 3H).

【0268】

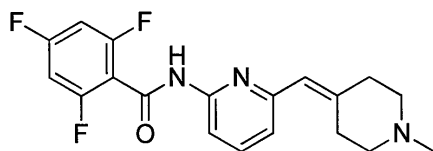
30

(実施例5)

2,4,6-トリフルオロ-N-(6-((1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【0269】

【化23】



40

【0270】

工程1)tert-ブチル4-((6-(2,4,6-トリフルオロベンズアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程3に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-プロモピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(500mg、1.42mmol)、2,4,6-トリフルオロベンズアミド(390mg、2.23mmol)、炭酸カリウム(1.38g、9.98mmol)、ヨウ化第一銅(280mg、1.47mmol)

50

、(1R,2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(122mg、0.86mmol)、水(1.3mL)をトルエン(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=4/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(241mg、38%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:448.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 3.52 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H).

【0271】

工程2)2,4,6-トリフルオロ-N-(6-(ピペリジン-4-イリデンメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程4に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-(2,4,6-トリフルオロベンズアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(825mg、1.84mmol)及び塩化水素の酢酸エチル溶液(2M、4mL)をメタノール(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(490mg、76.5%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:348.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.75 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.31 - 3.12 (m, 4H), 2.70 (brs, 2H).

【0272】

工程3)2,4,6-トリフルオロ-N-(6-((1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程5に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、2,4,6-トリフルオロ-N-(6-(ピペリジン-4-イリデンメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(471mg、1.36mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(246mg、3.9mmol)及びホルムアルデヒド(40%、0.19mL、2.72mmol)をメタノール(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=30/1)によって精製すると、表題化合物が白色固体(427mg、87.1%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:362.3 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 6H), 2.76 - 2.70 (m, 2H), 2.67 (s, 3H).

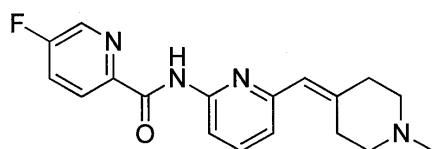
【0273】

(実施例6)

5-フルオロ-N-(6-((1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ピコリンアミドの合成

【0274】

【化24】



10

20

30

40

50

【0275】

工程1)tert-ブチル4-((6-(5-フルオロピコリンアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程3に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-プロモピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(500mg、1.42mmol)、5-フルオロ-ピコリンアミド(439mg、3.13mmol)、炭酸カリウム(1.38g、9.98mmol)、ヨウ化第一銅(280mg、1.47mmol)、(1R,2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(122mg、0.86mmol)、水(1.3mL)をトルエン(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=4/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(372mg、63.4%)として得られた。

10

MS(ESI、陽イオン)m/z:413.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 10.23 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).

【0276】

工程2)5-フルオロ-N-(6-(ピペリジン-4-イリデンメチル)ピリジン-2-イル)ピコリンアミドの合成

20

この工程の表題化合物は、実施例1の工程4に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-(5-フルオロピコリンアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(355mg、0.86mmol)及び塩化水素の酢酸エチル溶液(2M、2mL)をメタノール(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(252mg、93.8%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:313.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.52 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (td, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.52 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.49 - 3.45 (m, 2H), 2.94 (t, J = 5.4 Hz, 2H).

30

【0277】

工程3)5-フルオロ-N-(6-((1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ピコリンアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程5に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、5-フルオロ-N-(6-(ピペリジン-4-イリデンメチル)ピリジン-2-イル)ピコリンアミド(242mg、0.77mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(147mg、2.34mmol)及びホルムアルデヒド(40%、0.16mL、2.31mmol)をメタノール(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が白色固体(221mg、87.4%)として得られた。

40

MS(ESI、陽イオン)m/z:327.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.49 (brs, 2H), 3.25 - 3.13 (m, 4H), 2.81 (brs, 2H), 2.79 (s, 3H).

【0278】

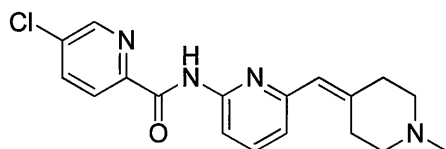
(実施例7)

5-クロロ-N-(6-((1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ピコリンアミドの合成

50

【 0 2 7 9 】

【 化 2 5 】



10

【 0 2 8 0 】

工程1)tert-ブチル4-((6-(5-クロロピコリンアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート

この工程の表題化合物は、実施例1の工程3に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-ブロモピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(500mg、1.42mmol)、5-クロロ-ピコリンアミド(451mg、2.88mmol)、炭酸カリウム(1.38g、9.98mmol)、ヨウ化第一銅(280mg、1.47mmol)、(1R,2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(122mg、0.86mmol)、水(1.3mL)をトルエン(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=4/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(200mg、32.9%)として得られた。

20

MS(ESI、陽イオン)m/z:429.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 10.25 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 3.48 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.41 - 2.34 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

【 0 2 8 1 】

工程2)5-クロロ-N-(6-(ピペリジン-4-イリデンメチル)ピリジン-2-イル)ピコリンアミドの合成

30

この工程の表題化合物は、実施例1の工程4に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-(5-クロロ-ピコリンアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(188mg、0.44mmol)及び塩化水素の酢酸エチル溶液(2M、2mL)をメタノール(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(139mg、96.5%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:329.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) 10.22 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.42 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 5.4 Hz, 2H).

40

【 0 2 8 2 】

工程3)5-クロロ-N-(6-((1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ピコリンアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程5に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、5-クロロ-N-(6-(ピペリジン-4-イリデンメチル)ピリジン-2-イル)ピコリンアミド(134mg、0.41mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(79mg、1.25mmol)及びホルムアルデヒド(40%、0.08mL、1.2mmol)をメタノール(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が白色固体(108mg、77.

50

3%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:343.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.21 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H).

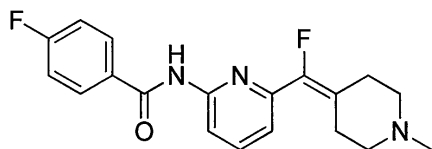
【0283】

(実施例8)

4-フルオロ-N-(6-(フルオロ(1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【0284】

【化26】



10

20

【0285】

工程1)ジエチル((6-プロモピリジン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル)ホスホネートの合成

6-プロモピリジンアルデヒド(4.0g、21.5mmol)及びジエチルホスファイト(3.6mL、28mmol)を100mLの一口丸底フラスコに加え、次に、エタノール(20mL)及びトリエチルアミン(1.5mL、11mmol)を加えた。この混合物を65℃で2時間、撹拌した。反応の完了後、この混合物を減圧下、回転式蒸発器を使用して濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=2/1)によって精製すると、表題化合物が白色固体(6.2g、89%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:324.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) 7.56 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.5, 5.2 Hz, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 2H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0286】

工程2)ジエチル((6-プロモピリジン-2-イル)フルオロメチル)ホスホネートの合成

工程1)の下、ジエチル((6-プロモピリジン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル)ホスホネート(3.72g、11.5mmol)、フッ化水素ピリジン(1.2mL)及びジクロロメタン(30mL)を100mLの一口丸底フラスコに加え、次に、三フッ化ジエチルアミノ硫黄(2.0mL、14.9mmol)を滴下して加えた。この混合物を、25℃で1時間、更に撹拌した。混合物の撹拌を停止した後、この反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)によりクエンチした。得られた混合物を分離した。有機層を回収して、無水硫酸ナトリウム(2g)により脱水してろ過した。ろ液を減圧下、回転式蒸発器を使用して濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=2/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色油状物(1.56g、41.7%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:326.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 44.8, 9.1 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 - 4.11 (m, 2H), 1.35 - 1.32 (m, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0287】

工程3)tert-ブチル4-((6-プロモピリジン-2-イル)フルオロメチレン)ピペリジン-1-カルボ

30

40

50

キシレートの合成

0 下、ジエチル((6-プロモピリジン-2-イル)フルオロメチル)ホスホネート(927mg、2.84mmol)、tert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(0.8g、4.0mmol)及びテトラヒドロフラン(10mL)を100mLの一口丸底フラスコに加え、次に水素化ナトリウム(160mg、4.0mmol)を加えた。この混合物を15分間、攪拌し、次に、この混合物を25で8時間、更に攪拌した。この混合物の攪拌を停止した後、水(20mL)を加え、次に、得られた混合物をジクロロメタン(30mL×2)により抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム(2g)により脱水してろ過した。ろ液を減圧下、回転式蒸発器を使用して濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=10/1)によって精製すると、表題化合物が白色固体(950mg、90%)として得られた。

10

MS(ESI、陽イオン)m/z:271.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 13.1, 6.9 Hz, 4H), 2.98 (br, 2H), 2.56 (br, 2H), 1.51 (s, 9H).

【0288】

工程4)tert-ブチル4-(フルオロ(6-(4-フルオロベンズアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程3に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-プロモピリジン-2-イル)フルオロメチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(360mg、0.97mmol)、4-フルオロベンズアミド(300mg、2.2mmol)、炭酸カリウム(0.95g、6.8mmol)、ヨウ化第一銅(410mg、2.2mmol)、(1R,2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.16mL、0.94mmol)、水(0.87mL)をトルエン(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=5/1)によって精製すると、表題化合物が白色固体(330mg、79%)として得られた。

20

MS(ESI、陽イオン)m/z:430.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 2H), 7.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 2.81 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.56 (br, 2H), 1.50 (s, 9H).

30

【0289】

工程5)4-フルオロ-N-(6-(フルオロ(ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程4に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-(フルオロ(6-(4-フルオロベンズアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(330mg、0.77mmol)及び塩化水素の酢酸エチル溶液(2M、2mL)をメタノール(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(210mg、83%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:330.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.49 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 2H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.01 (brs, 2H), 2.95 (brs, 2H), 2.77 (br, 2H), 2.55 (brs, 2H).

40

【0290】

工程6)4-フルオロ-N-(6-(フルオロ(1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程5に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、4-フルオロ-N-(6-(フルオロ(ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(205mg、0.62mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(120mg、1.9mmol)及びホルムアルデヒド(40%、0.46mL、6.2mmol)をメタノール(5mL)中

50

で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物がオフホワイト色固体(150mg、70.2%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:344.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.45 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 2H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).

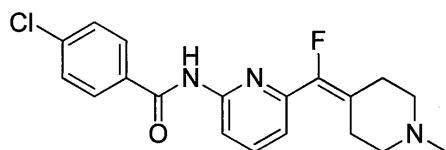
【0291】

(実施例9)

4-クロロ-N-(6-(フルオロ(1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【0292】

【化27】



【0293】

工程1)tert-ブチル4-(フルオロ(6-(4-クロロベンズアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート

の合成
この工程の表題化合物は、実施例1の工程3に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-プロモピリジン-2-イル)フルオロメチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(360mg、0.97mmol)、4-クロロベンズアミド(300mg、1.9mmol)、炭酸カリウム(0.95g、6.8mmol)、ヨウ化第一銅(410mg、2.2mmol)、(1R, 2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.16mL、0.94mmol)、水(0.87mL)をトルエン(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=5/1)によって精製すると、表題化合物が白色固体(220mg、51%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:446.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.44 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.84 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.57 (brs, 2H), 1.51 (s, 9H).

【0294】

工程2)4-クロロ-N-(6-(フルオロ(ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程4に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-(フルオロ(6-(4-クロロベンズアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(200mg、0.45mmol)及び塩化水素の酢酸エチル溶液(2M、2mL)をメタノール(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(140mg、90%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:346.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.49 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.8

9 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 3.02 (brs, 2H), 2.97 (brs, 2H), 2.76 (brs, 2H), 2.55 (brs, 2H).

【0295】

工程3)4-クロロ-N-(6-(フルオロ(1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程5に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、4-クロロ-N-(6-(フルオロ(ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(150mg、0.43mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(90mg、1.43mmol)及びホルムアルデヒド(40%、0.32mL、4.3mmol)をメタノール(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(106mg、67.9%)として得られた。

10

MS(ESI、陽イオン)m/z:360.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.49 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 2H), 2.48 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H).

【0296】

(実施例10)

2,4-ジフルオロ-N-(6-(フルオロ(1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

20

【0297】

【化28】



30

【0298】

工程1)tert-ブチル4-(フルオロ(6-(2,4-ジフルオロベンズアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程3に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-プロモピリジン-2-イル)フルオロメチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.0g、2.69mmol)、2,4-ジフルオロベンズアミド(700mg、4.46mmol)、炭酸カリウム(2.6g、18.8mmol)、ヨウ化第一銅(400mg、2.1mmol)、(1R,2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.3mL、1.76mmol)、水(2.5mL)をトルエン(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=10/1)によって精製すると、表題化合物が白色固体(802mg、66%)として得られた。

40

MS(ESI、陽イオン)m/z:448.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.89 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 15.5, 9.0 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 4H), 2.88 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.54 (brs, 2H), 1.57 (s, 9H).

【0299】

工程2)2,4-ジフルオロ-N-(6-(フルオロ(ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)

50

ベンズアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程4に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-(フルオロ(6-(2,4-ジフルオロベンズアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(800mg、1.79mmol)及び塩化水素の酢酸エチル溶液(2M、2mL)をメタノール(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(310mg、49.9%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:348.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.91 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 4H), 2.90 (br, 2H), 2.59 (br, 2H).

【0300】

工程3)2,4-ジフルオロ-N-(6-(フルオロ(1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程5に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、2,4-ジフルオロ-N-(6-(フルオロ(ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(300mg、0.86mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(200mg、3.17mmol)及びホルムアルデヒド(40%、0.64mL、8.6mmol)をメタノール(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(240mg、76.9%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:362.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.89 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 15.5, 8.9 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 1H), 2.92 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 2.55 - 2.50 (m, 2H), 2.48 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

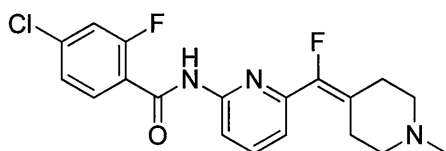
【0301】

(実施例11)

4-クロロ-2-フルオロ-N-(6-(フルオロ(1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【0302】

【化29】



【0303】

工程1)tert-ブチル4-(フルオロ(6-(4-クロロ-2-フルオロベンズアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程3に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-プロモピリジン-2-イル)フルオロメチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.6g、1.62mmol)、4-クロロ-2-フルオロベンズアミド(400mg、2.3mmol)、炭酸カリウム(2.0g、14.5mmol)、ヨウ化第一銅(200mg、1.05mmol)、(1R,2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.2mL、1.17mmol)、水(1.0mL)をトルエン(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカ

10

20

30

40

50

ゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=10/1)によって精製すると、表題化合物が白色固体(543mg、72.2%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:464.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.90 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 4H), 2.87 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.49 (s, 9H).

【0304】

工程2)4-クロロ-2-フルオロ-N-(6-(フルオロ(ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程4に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-(フルオロ(6-(4-クロロ-2-フルオロベンズアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(520mg、1.12mmol)及び塩化水素の酢酸エチル溶液(2M、2mL)をメタノール(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が白色のスライム様物質(340mg、83.3%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:364.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.92 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.3, 3.7 Hz, 1H), 8.13 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.83 (td, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 3.01 (br, 2H), 2.89 (brs, 2H), 2.56 (brs, 2H).

【0305】

工程3)4-クロロ-2-フルオロ-N-(6-(フルオロ(1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程5に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、4-クロロ-2-フルオロ-N-(6-(フルオロ(ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(310mg、0.85mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(200mg、3.17mmol)及びホルムアルデヒド(40%、0.64mL、8.6mmol)をメタノール(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(272mg、84.5%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:378.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.92 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 2.49 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H).

【0306】

(実施例12)

2,4,6-トリフルオロ-N-(6-(フルオロ(1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【0307】

10

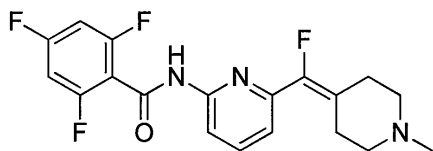
20

30

40

50

【化30】



10

【0308】

工程1)tert-ブチル4-(フルオロ(6-(2,4,6-トリフルオロベンズアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート

の合成
この工程の表題化合物は、実施例1の工程3に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-ブロモピリジン-2-イル)フルオロメチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.6g、1.62mmol)、2,4,6-トリフルオロベンズアミド(400mg、2.28mmol)、炭酸カリウム(2.0g、14.5mmol)、ヨウ化第一銅(200mg、1.05mmol)、(1R,2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.2mL、1.17mmol)、水(1.0mL)をトルエン(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=10/1)によって精製すると、表題化合物が白色固体(330mg、43.7%)として得られた。

20

MS(ESI、陽イオン)m/z:466.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.78 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 3.45 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.52 (br, 2H), 1.47 (s, 9H).

【0309】

工程2)2,4,6-トリフルオロ-N-(6-(フルオロ(ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド

の合成
この工程の表題化合物は、実施例1の工程4に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-(フルオロ(6-(2,4,6-トリフルオロベンズアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(330mg、0.71mmol)及び塩化水素の酢酸エチル溶液(2M、2mL)をメタノール(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(151mg、57.9%)として得られた。

30

MS(ESI、陽イオン)m/z:366.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.52 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.98 (br, 2H), 2.91 (br, 2H), 2.79 (br, 2H), 2.52 (br, 2H).

【0310】

工程3)2,4,6-トリフルオロ-N-(6-(フルオロ(1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド

の合成
この工程の表題化合物は、実施例1の工程5に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、2,4,6-トリフルオロ-N-(6-(フルオロ(ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(150mg、0.41mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(100mg、1.58mmol)及びホルムアルデヒド(40%、0.32mL、4.3mmol)をメタノール(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(101mg、64.2%)として得られた。

40

MS(ESI、陽イオン)m/z:380.2 [M+H]⁺;

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (ppm) 8.66 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.73 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.59 (br, 2H), 2.54 - 2.49 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

【0311】

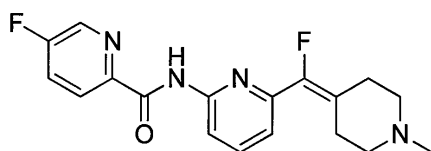
(実施例13)

5-フルオロ-N-(6-(フルオロ(1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ピコリンアミドの合成

【0312】

【化31】

10



【0313】

20

工程1)tert-ブチル4-(フルオロ(6-(5-フルオロピコリンアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート

この工程の表題化合物は、実施例1の工程3に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-プロモピリジン-2-イル)フルオロメチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.31g、0.84mmol)、5-フルオロピリジン-2-ホルムアミド(250mg、1.80mmol)、炭酸カリウム(0.82g、5.9mmol)、ヨウ化第一銅(350mg、1.8mmol)、(1R,2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.14mL、0.82mmol)、水(1.0mL)をトルエン(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=10/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色油状物(0.26g、72%)として得られた。

30

MS(ESI、陽イオン)m/z:431.2 [M+H]⁺;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (ppm) 10.26 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.39 - 8.34 (m, 2H), 7.83 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (td, $J = 8.3, 2.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 4H), 2.93 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

【0314】

工程2)5-フルオロ-N-(6-(フルオロ(ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ピコリンアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程4に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-(フルオロ(6-(5-フルオロピコリンアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(250mg、0.58mmol)及び塩化水素の酢酸エチル溶液(2M、2mL)をメタノール(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(0.12g、62.5%)として得られた。

40

MS(ESI、陽イオン)m/z:331.2 [M+H]⁺;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (ppm) 10.24 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J = 11.0, 6.1$ Hz, 2H), 7.82 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.06 (br, 6H), 2.80 (s, 1H), 2.65 (brs, 2H).

【0315】

工程3)5-フルオロ-N-(6-(フルオロ(1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-

50

イル)ピコリンアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程5に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、5-フルオロ-N-(6-(フルオロ(ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ピコリンアミド(0.22g、0.67mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(130mg、2.0mmol)及びホルムアルデヒド(40%、0.49mL、6.6mmol)をメタノール(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=50/1)によって精製すると、表題化合物がオフホワイト色固体(0.12g、52.3%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:345.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 10.28 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.40 - 8.32 (m, 2H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 2.97 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 2.60 - 2.46 (m, 4H), 2.35 (s, 3H).

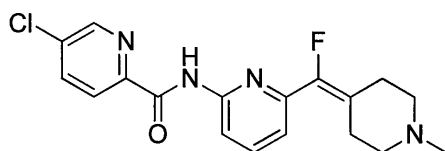
【0316】

(実施例14)

5-クロロ-N-(6-(フルオロ(1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ピコリンアミドの合成

【0317】

【化32】



【0318】

工程1)tert-ブチル4-((6-(5-クロロピコリンアミド)ピリジン-2-イル)フルオロメチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.33g、0.89mmol)の合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程3に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-プロモピリジン-2-イル)フルオロメチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.33g、0.89mmol)、5-クロロピリジン-2-ホルムアミド(280mg、2.2mmol)、炭酸カリウム(0.87g、6.2mmol)、ヨウ化第一銅(500mg、2.6mmol)、(1R,2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.15mL、0.88mmol)、水(1.0mL)をトルエン(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=10/1)によって精製すると、表題化合物が白色固体(0.29g、73%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:447.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 10.27 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.58 - 3.52 (m, 4H), 2.93 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.58 (brs, 2H), 1.52 (s, 9H).

【0319】

工程2)5-クロロ-N-(6-(フルオロ(ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ピコリンアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程4に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-(5-クロロピコリンアミド)ピリジン-2-イル)フルオロメチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(100mg、0.22mmol)及び塩化水素の酢

10

20

30

40

50

酸エチル溶液(2M、2mL)をメタノール(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(0.07g、90.2%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:347.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 10.28 (s, 1H), 8.63 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 4H), 2.87 (s, 2H), 2.56 (s, 2H).

【0320】

工程3)5-クロロ-N-(6-(フルオロ(1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ピコリンアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程5に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、5-クロロ-N-(6-(フルオロ(ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ピコリンアミド(0.2g、0.58mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(110mg、1.7mmol)及びホルムアルデヒド(40%、0.43mL、5.8mmol)をメタノール(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=50/1)によって精製すると、表題化合物がオフホワイト色固体(0.17g、80.7%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:361.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 10.27 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 2.57 - 2.48 (m, 4H), 2.34 (s, 3H).

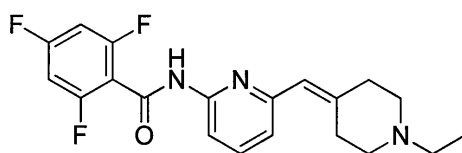
【0321】

(実施例15)

2,4,6-トリフルオロ-N-(6-((1-エチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【0322】

【化33】



【0323】

工程1)2-ブromo-6-(ピペリジン-4-イリデンメチル)ピリジンの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程4に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-ブromoピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(5.0g、14.16mmol)及び塩化水素の酢酸エチル溶液(2M、20mL)をメタノール(20mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(3.5g、98%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:253.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 2.91 - 2.86 (m, 2H), 2.83 (brs, 4H), 2.30 (t, J = 5.6 Hz, 2H).

【0324】

10

20

30

40

50

工程2)2-ブromo-6-((1-エチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジンの合成

25 下、2-ブromo-6-(ピペリジン-4-イリデンメチル)ピリジン(800mg、3.2mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.0mL、6.05mmol)及びアセトニトリル(10mL)を100mLの一口丸底フラスコに加え、次にヨードエタン(0.38mL、4.75mmol)を加えた。この混合物を16時間、攪拌した。この混合物の攪拌を停止した後、水(20mL)を加え、得られた混合物をジクロロメタン(30mL×2)により抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム(2g)により脱水してろ過した。ろ液を減圧下、回転式蒸発器を使用して濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色油状物(0.87g、96.7%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:281.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.46 (brs, 2H), 3.23 - 3.16 (m, 4H), 3.07 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0325】

工程3)2,4,6-トリフルオロ-N-(6-((1-エチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程3に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、2-ブromo-6-((1-エチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン(0.2g、1.1mmol)、2,4,6-トリフルオロ-ベンズアミド(351mg、2.0mmol)、炭酸カリウム(1.1g、7.98mmol)、ヨウ化第一銅(220mg、1.2mmol)、(1R,2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.2mL、1.17mmol)、水(1.0mL)をトルエン(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(methano)(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(220mg、51.3%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:376.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 11.14 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.41 (brs, 2H), 3.22 - 3.13 (m, 4H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.87 - 2.82 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

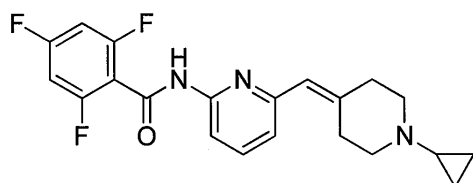
【0326】

(実施例16)

N-(6-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)-2,4,6-トリフルオロベンズアミドの合成

【0327】

【化34】



【0328】

工程1)2-ブromo-6-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジンの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程5に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、2-ブromo-6-(ピペリジン-4-イリデンメチル)ピリジン(800mg、3.2mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(600mg、9.48mmol)、1-エトキシ-1-トリメチルシロキシシクロプロパン(1.0mL、5.0mmol)及び酢酸(0.1mL)をメタノール(5mL)中

10

20

30

40

50

で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=100/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(110mg、11.9%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:293.1 [M+H]⁺;

【0329】

工程2)N-(6-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)-2,4,6-トリフルオロベンズアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程3に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、2-ブロモ-6-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン(0.41g、1.4mmol)、2,4,6-トリフルオロベンズアミド(200mg、1.1mmol)、炭酸カリウム(1.1g、7.98mmol)、ヨウ化第一銅(220mg、1.2mmol)、(1R,2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.2mL、1.17mmol)、水(1.0mL)をトルエン(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(139mg、31.4%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:388.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.94 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 2.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.61 - 1.53 (m, 1H), 0.43 (m, 4H).

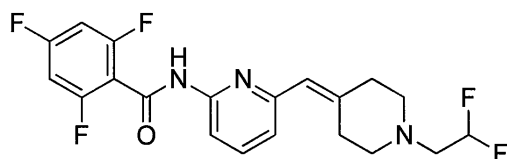
【0330】

(実施例17)

N-(6-((1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)-2,4,6-トリフルオロベンズアミドの合成

【0331】

【化35】



【0332】

工程1)2-ブロモ-6-((1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジンの合成

2-ブロモ-6-((1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン(600mg、2.4mmol)、2,2-ジフルオロエチル4-メチルベンゼンスルホネート(900mg、3.8mmol)、ヨウ化ナトリウム(400mg、2.7mmol)、炭酸カリウム(370mg、2.7mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)を100mLの一口丸底フラスコに加えた。この混合物を、油浴中、70℃で24時間、撹拌した。この混合物の撹拌を停止した後、水(40mL)を加え、得られた混合物をジクロロメタン(30mL×2)により抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム(2g)により脱水してろ過した。ろ液を減圧下、回転式蒸発器を使用して濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=100/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色油状物(0.74g、98.4%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:317.0 [M+H]⁺;

工程2)N-(6-((1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)-2,4,6-トリフルオロベンズアミドの合成

【0333】

この工程の表題化合物は、実施例1の工程3に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、2-ブromo-6-((1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン(0.74g、2.3mmol)、2,4,6-トリフルオロ-ベンズアミド(200mg、1.1mmol)、炭酸カリウム(1.1g、7.98mmol)、ヨウ化第一銅(220mg、1.2mmol)、(1R,2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.2mL、1.17mmol)、水(1.0mL)をトルエン(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=50/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(103mg、21.9%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:412.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.61 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.88 (tt, J = 56.0, 4.4 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.76 (dd, J = 15.2, 4.4 Hz, 2H), 2.69 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H).

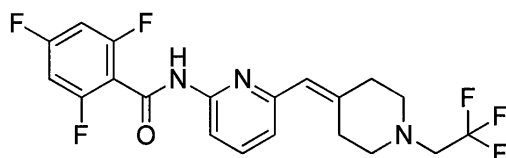
【0334】

(実施例18)

N-(6-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)-2,4,6-トリフルオロベンズアミドの合成

【0335】

【化36】



【0336】

工程1)2-ブromo-6-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジンの合成

25 下、2-ブromo-6-(ピペリジン-4-イリデンメチル)ピリジン(500mg、2.0mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.0mL、6.1mmol)、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(0.7mL、3.9mmol)及びジクロロメタン(10mL)を100mLの一口丸底フラスコに加え、この混合物を16時間、攪拌した。この混合物の攪拌を停止した後、水(30mL)を加え、得られた混合物をジクロロメタン(30mL×2)により抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム(2g)により脱水してろ過した。ろ液を減圧下、回転式蒸発器を使用して濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=100/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色油状物(0.61g、92.1%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:335.0 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.01 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H).

【0337】

工程2)N-(6-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)-2,4,6-トリフルオロベンズアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程3に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、2-ブromo-6-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン(0.6g、1.8mmol)、2,4,6-トリフルオロ-ベンズアミド(200mg、1.1mmol)、炭酸カリウム(1.1g、7.98mmol)、ヨウ化第一銅(220mg、1.2mmol)、(1R,2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.2mL、1.17mmol)、水(1.0mL)をトルエン(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=50/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(277mg、56.5%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:430.3 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.20 (q, J = 10.4 Hz, 2H), 2.95 (brs, 2H), 2.74 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.32 (brs, 2H).

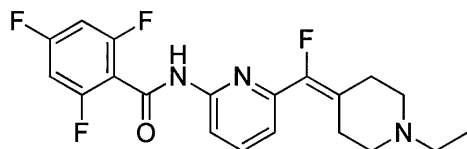
【0338】

(実施例19)

2,4,6-トリフルオロ-N-(6-(フルオロ(1-エチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【0339】

【化37】



【0340】

工程1)2-ブromo-6-(フルオロ(ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジンの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程4に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-ブromoピリジン-2-イル)フルオロメチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.6g、4.3mmol)及びメタンスルホン酸(0.84mL、13.0mmol)をジクロロメタン(15mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が黄色固体(1.15g、95.8%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:271.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 6H), 2.53 (dd, J = 7.6, 3.4 Hz, 2H).

【0341】

工程2)2-ブromo-6-((1-エチルピペリジン-4-イリデン)フルオロメチル)ピリジンの合成

25 下、2-ブromo-6-(フルオロ(ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン(0.38g、1.4mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.69mL、4.2mmol)及びアセトニトリル(5mL)を100mLの一口丸底フラスコに加え、次に、ヨードエタン(0.44g、2.8mmol)を加えた。この混合物を5時間、攪拌した。この混合物の攪拌を停止した後、水(20mL)を加え、得られた混合物をジクロロメタン(30mL x 2)により抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム(2g)により脱水してろ過した。ろ液を減圧下、回転式蒸発器を使用して濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(0.4g、95.4%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:299.0 [M+H]⁺;

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) (ppm) 7.60 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.21 (brs, 2H), 2.76 (brs, 6H), 2.67 - 2.62 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

【0342】

工程3)2,4,6-トリフルオロ-N-(6-(フルオロ(1-エチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程3に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、2-ブロモ-6-((1-エチルピペリジン-4-イリデン)フルオロメチル)ピリジン(0.38g、1.27mmol)、2,4,6-トリフルオロ-ベンズアミド(330mg、1.9mmol)、炭酸カリウム(0.53g、3.8mmol)、ヨウ化第一銅(240mg、1.3mmol)、(1R,2R)- N^1, N^2 -ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.21mL、1.3mmol)、水(1.0mL)をトルエン(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(0.2g、40%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:394.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (ppm) 8.79 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.73 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 2.59 (br, 2H), 2.56 (br, 2H), 2.44 (br, 4H), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

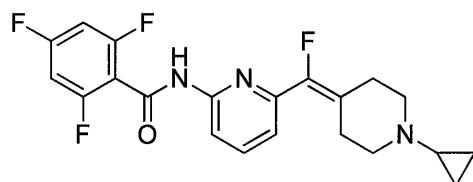
【0343】

(実施例20)

2,4,6-トリフルオロ-N-(6-(フルオロ(1-シクロプロピルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【0344】

【化38】



【0345】

工程1)2-ブロモ-6-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イリデン)フルオロメチル)ピリジンの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程5に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、2-ブロモ-6-(フルオロ(ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン(1.1g、4.06mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.04g、16.2mmol)、1-エトキシ-1-トリメチルシロキシシクロプロパン(2.44mL、12.2mmol)及び酢酸(0.7mL)をメタノール(15mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=100/1)によって精製すると、表題化合物が白色固体(1.2g、95.0%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:311.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (ppm) 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.74 - 2.69 (m, 4H), 2.57 - 2.54 (m, 2H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 0.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H).

【0346】

工程2)2,4,6-トリフルオロ-N-(6-(フルオロ(1-シクロプロピルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

10

20

30

40

50

この工程の表題化合物は、実施例1の工程3に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、2-ブromo-6-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イリデン)フルオロメチル)ピリジン(1.2g、3.9mmol)、2,4,6-トリフルオロ-ベンズアミド(1.0g、5.7mmol)、炭酸カリウム(1.6g、11.0mmol)、ヨウ化第一銅(0.73g、3.8mmol)、(1R,2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.63mL、3.9mmol)、水(1.0mL)をトルエン(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=5/1)によって精製すると、表題化合物が白色固体(0.99g、63.0%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:406.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.50 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 1.61 - 1.58 (m, 1H), 0.49 - 0.42 (m, 4H).

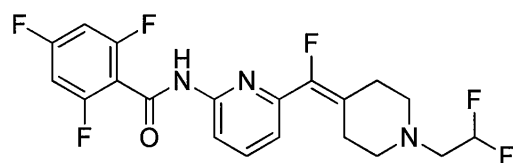
【0347】

(実施例21)

N-(6-((1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イリデン)フルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,4,6-トリフルオロベンズアミドの合成

【0348】

【化39】



【0349】

工程1)2-ブromo-6-((1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イリデン)フルオロメチル)ピリジンの合成

2-ブromo-6-(フルオロ(ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン(1.0g、3.69mmol)、2,2-ジフルオロエチル4-メチルベンゼンスルホネート(1.31g、5.55mmol)、ヨウ化ナトリウム(550mg、3.7mmol)、炭酸カリウム(770mg、5.5mmol)及びアセトニトリル(15mL)を100mLの一口丸底フラスコに加え、この混合物を油浴中、90℃で12時間、攪拌した。この混合物の攪拌を停止した後、水(40mL)を加え、得られた混合物をジクロロメタン(30mL×2)により抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム(2g)により脱水してろ過した。ろ液を減圧下、回転式蒸発器を使用して濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=40/1)によって精製すると、表題化合物が黄色油状物(1.1g、89%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:335.0 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.19 (td, J = 12.7, 4.1 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.79 (td, J = 15.0, 4.3 Hz, 2H), 2.72 - 2.67 (m, 4H), 2.63 - 2.57 (m, 2H).

【0350】

工程2)N-(6-((1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イリデン)フルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,4,6-トリフルオロベンズアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程3に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、2-ブromo-6-((1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イリデン)フルオロメチル)ピリジン(1.05g、3.13mmol)、2,4,6-トリフルオロ-ベンズアミド(0.83

10

20

30

40

50

g、4.7mmol)、炭酸カリウム(1.31g、9.38mmol)、ヨウ化第一銅(0.6g、3.2mmol)、(1R,2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.51mL、3.1mmol)、水(1.0mL)をトルエン(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=5/1)によって精製すると、表題化合物が白色固体(0.92g、68%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:430.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.39 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 5.92 (t, J = 55.9, 4.2 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.77 (td, J = 15.0, 4.3 Hz, 2H), 2.72 - 2.67 (m, 2H), 2.64 - 2.59 (m, 4H).

10

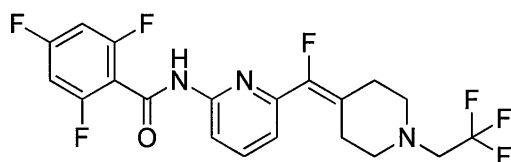
【0351】

(実施例22)

N-(6-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イリデン)フルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,4,6-トリフルオロベンズアミドの合成

【0352】

【化40】



20

【0353】

工程1)2-プロモ-6-(フルオロ(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジンの合成

25 下、2-プロモ-6-(フルオロ(ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン(250mg、0.92mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.22mL、7.36mmol)、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(0.8mL、4.4mmol)及びジクロロメタン(5mL)を100mLの一口丸底フラスコに加え、この混合物を16時間、撹拌した。この混合物の撹拌を停止した後、水(30mL)を加え、得られた混合物をジクロロメタン(30mL×2)により抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム(2g)により脱水してろ過した。ろ液を減圧下、回転式蒸発器を使用して濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=50/1)によって精製すると、表題化合物が無色油状物(0.27g、82.9%)として得られた。

30

MS(ESI、陽イオン)m/z:353.0 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 4H), 2.82 - 2.77 (m, 4H), 2.65 - 2.54 (m, 2H).

40

【0354】

工程2)N-(6-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イリデン)フルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,4,6-トリフルオロベンズアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程3に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、2-プロモ-6-(フルオロ(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン(0.5g、1.42mmol)、2,4,6-トリフルオロ-ベンズアミド(0.49g、2.8mmol)、炭酸カリウム(0.6g、4.3mmol)、ヨウ化第一銅(0.4g、2.1mmol)、(1R,2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.23mL、1.4mmol)、水(1.0mL)をトルエン(10mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラ

50

ムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=5/1)によって精製すると、表題化合物が白色固体(0.35g、55.3%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:448.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.51 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.01 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 2H).

【0355】

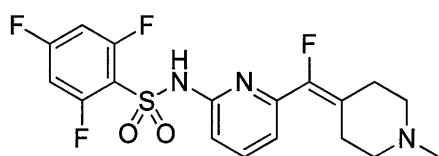
(実施例23)

2,4,6-トリフルオロ-N-(6-(フルオロ(1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

10

【0356】

【化41】



20

【0357】

工程1)tert-ブチル4-(フルオロ(6-(2,4,6-トリフルオロベンゼンスルホンアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート

の合成
この工程の表題化合物は、実施例1の工程3に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-((6-プロモピリジン-2-イル)フルオロメチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.2g、0.54mmol)、2,4,6-トリフルオロベンゼンスルホンアミド(170mg、0.81mmol)、炭酸カリウム(0.23g、1.6mmol)、ヨウ化第一銅(100mg、0.53mmol)、(1R,2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.09mL、0.6mmol)、水(0.5mL)をトルエン(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル(v/v)=10/1)によって精製すると、表題化合物が黄色油状物(0.24g、88.8%)として得られた。

30

MS(ESI、陽イオン)m/z:446.2 [M+H-56]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 7.72 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 6.78 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.55 - 3.51 (m, 2H), 3.49 - 3.45 (m, 2H), 2.80 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.52 (brs, 2H), 1.51 (s, 9H).

【0358】

工程2)2,4,6-トリフルオロ-N-(6-(フルオロ(ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

40

この工程の表題化合物は、実施例1の工程4に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、tert-ブチル4-(フルオロ(6-(2,4,6-トリフルオロベンゼンスルホンアミド)ピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.23g、0.46mmol)及びメタンスルホン酸(0.13g、1.4mmol)をジクロロメタン(5mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=20/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(0.11g、59.7%)として得られた。

MS(ESI、陽イオン)m/z:402.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.82 - 2.75

50

(m, 4H), 2.51 (br, 4H).

【0359】

工程3)2,4,6-トリフルオロ-N-(6-(フルオロ(1-メチルピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

この工程の表題化合物は、実施例1の工程5に記載されている方法を参照することによって調製した。すなわち、2,4,6-トリフルオロ-N-(6-(フルオロ(ピペリジン-4-イリデン)メチル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.09g、0.22mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(50mg、0.8mmol)及びホルムアルデヒド(40%、0.17mL、2.3mmol)をメタノール(4mL)中で反応させて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=50/1)によって精製すると、表題化合物が明黄色固体(0.085g、91.2%)として得られた。

10

MS(ESI、陽イオン)m/z:416.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H).

【0360】

生物アッセイ

(実施例A)

CHO-K1細胞によってトランスフェクトしたヒト5-HT_{1F}受容体に対する本発明の化合物の活性化効果の評価

20

【0361】

実験目的:HitHunter cAMP検出キットを使用することによって、ヒト5-HT_{1F}受容体をトランスフェクトしたCHO-K1細胞に対する化合物の活性化効果を評価すること。

【0362】

実験の大まかな方法:CHO-K1細胞を、384マイクロ多孔質プレート中で培養した。細胞培養培地(Assay Complete(商標)Cell Plating Reagent、DiscoverX社)の量は20 μLとし、細胞密度を10,000/ウェルとした。細胞を37 °C及び5%CO₂で一晩、培養した。次に、培養培地を取り除き、15 μLのcAMPアッセイ用緩衝液(DiscoverX社)を各ウェルに加え、次に、4X試料(試験化合物又は5-HT)及び4Xフォルスコリン(フォルスコリンの最終濃度は15 μMである)を含有する試験試料5 μLを加えた。このマイクロ多孔質プレートを37 °Cで30分間、置いた。次に、5 μLのcAMP抗体試薬(DiscoverX社)及び20 μLのcAMP作業検出溶液(DiscoverX社)を加え、暗所中、1時間、インキュベートし、次に20 μLのcAMP溶液Aを加え、暗所中で3時間、インキュベートした。Perkin Elmer Envision(商標)にマイクロ多孔質プレートを置き、光学シグナルの強度を読み取った。活性化比は、様々な濃度を有する化合物を試験して得られた光学シグナルの強度によって計算した((1-(Y/Z))*100%=活性化比であり、式中、Yは、試験試料を加えた光学シグナルの強度を表し、Zは、フォルスコリンのみを加えた光学シグナルの強度を表す)。化合物の用量-効果曲線は、Prismソフトウェアによって計算し、最大半数応答でのアゴニストの濃度を計算して、EC₅₀値により表した。結果をTable A(表2)に示した。5-HTをポジティブ対照薬として使用し、この実験における正常な実験システムを確実にした。

30

40

【0363】

【表 2】

Table A: CHO-K1 細胞によってトランスフェクトしたヒト 5-HT_{1F} 受容体に対する本発明の化合物の活性化効果の試験結果

実施例番号	EC ₅₀ (nM)
実施例 3	5.9
実施例 5	1.9
実施例 10	3.0
実施例 12	1.5
実施例 19	6.8

10

【0364】

実験結果は、本発明の化合物が5-HT_{1F}受容体に対して強力な活性化活性を有することを示している。

20

【0365】

(実施例B)

ラット及びイヌへの静脈内投与又は強制投与によってある量の本発明の化合物を投与した後の薬物動態評価

発明者らは、ラット及びイヌにおいて、本発明の化合物の薬物動態を評価した。動物情報がTable1(表3)に詳述されている。

【0366】

【表 3】

30

Table 1: 本発明の動物対象の情報

生殖系	グレード	性別	体重	年齢	入手元
SD ラット	SPF	雄	180~350g	6~11 週間	Hunan SJA Laboratory Animal Co.,Ltd.社
ビーグル犬	従来体	雄	8~12kg	6~12 か月	Beijing Marshall Biotechnology Co.,Ltd.社

40

【0367】

試験方法:

化合物を、5% DMSO+60% PEG400+35%生理食塩水溶液又は10% DMSO+10% Kolliphor HS15+30% PEG400+50%生理食塩水溶液の形態で、動物対象に投与した。これらの動物を投与前の12時間、絶食させたが、飲料水は自由に摂取させた。静脈内投与の群に関しては、投与用量は、0.5mg/kg又は1mg/kgであり、薬物投与して0.083、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0及び24時間後(イヌ)、又は0.083、0.25、0.5、1.0、2.0

50

、5.0、7.0及び24時間後(ラット)の時間点に、静脈血液試料(0.15mL)を回収した。抗血液凝固剤としてEDTA-K₂を血管に事前に与えた。各血液試料を12,000rpmで2分間、遠心分離することにより血漿溶液を回収し、-20℃又は-70℃に維持した。強制投与の群に関しては、投与用量は、2.5mg/kg又は5mg/kgであり、薬物投与して0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0及び24時間後(イヌ)、又は0.25、0.5、1.0、2.0、5.0、7.0及び24時間後(ラット)の時間点に、静脈血液試料(0.15mL)を回収した。抗血液凝固剤としてEDTA-K₂を血管に事前に与えた。各血液試料を12,000rpmで2分間、遠心分離することにより血漿溶液を回収し、-20℃又は-70℃に維持した。

【0368】

上記の血漿試料を処理した後(凍結血漿を室温で融解し、次に、15秒間、渦を巻くように回転させた。10~20µLの血漿を抜き取り、内部標準を含有する120~150µLのアセトニトリル溶液と共に5分間、渦を巻くように回転させた。この混合物を4,000rpmで5分間、遠心分離にかけた。100µLの上清を抜き取り、120~150µLのメタノール-水(v/v=1/1)と混合した)、血漿中の化合物濃度をLC-MS/MSにより分析した。分析結果により、本発明の化合物は、ラット、イヌにおいて良好な薬物動態特性を有することが示される。本発明の化合物は、良好な薬物特性を有し、良好な臨床的用途が見込まれる。ラットにおける実施例12及び19の薬物動態パラメータを、Table B1(表4)に詳述し、イヌにおける実施例12及び19の薬物動態パラメータを、Table B2(表5)に詳述した。

【0369】

【表4】

Table B1: ラットにおける本発明の化合物の薬物動態パラメータ

群	試験物質	用量 (mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (h*ng/mL)	AUC _{INF} (h*ng/mL)	MRT _{INF} (h)	T _{1/2} (h)	Cl (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	F (%)
静脈投与群	実施例12	1	0.083	80.5	111	114	1.66	1.38	146	14.6	ND
	実施例19	1	0.5	67.7	240	259	2.95	2.1	64.4	11.4	ND
胃内投与群	実施例12	5	2	71.8	296	354	4.05	2.31	ND	ND	62
	実施例19	5	3.67	169	1260	1320	5.01	3.06	ND	ND	105

NDは、試験データがないことを意味する。

【0370】

Table B1(表4)の結果により、本発明の化合物は、ラットにおいて、良好な薬物動態特性を有することが示される。

【0371】

10

20

30

40

50

【表 5】

Table B2: イヌにおける本発明の化合物の薬物動態パラメータ

群	試験物質	用量 (mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (h*ng/mL)	AUC _{INF} (h*ng/mL)	MRT _{INF} (h)	T _{1/2} (h)	Cl (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	F (%)
静脈 投与群	実施例 12	1	0.25	170	652	660	4.11	3.52	25.2	6.22	ND
	実施例 19	0.5	0.083	442	632	634	1.39	1.06	13.1	1.1	ND
胃内 投与群	実施例 12	5	1.67	82.8	691	705	5.98	4.28	ND	ND	21.4
	実施例 19	2.5	1	126	356	392	3.26	1.96	ND	ND	12.4

ND は、試験データがないことを意味する。

【0372】

Table B2(表5)の結果により、本発明の化合物は、イヌにおいて、良好な薬物動態特性を有することが示される。

【0373】

本明細書全体を通じて、「実施形態」、「一部の実施形態」、「一実施形態」、「別の例」、「例」、「具体例」又は「一部の例」は、実施形態又は例に連携して記載されている特定の機構、構造、物質又は特徴が、本開示の少なくとも一実施形態又は例に含まれることを意味する。したがって、本明細書全体を通じて、様々な位置における「一部の実施形態では」、「一実施形態では」、「実施形態では」、「別の例では」、「例では」、「具体例では」又は「一部の例では」等の言い回しが現れても、必ずしも、本開示の同じ実施形態も例も言及しているわけではない。更に、特定の機構、構造、物質又は特徴は、1つ若しくは複数の実施形態又は例において、任意の好適な方法で組み合わせられてもよい。更に、様々な実施形態、実施例、又はそれらの特徴が互いに矛盾しない限り、当業者は、それらを統合して組み合わせることができる。

【0374】

説明的な実施形態が示され、記載されているが、上記の実施形態は、当業者により本開示を限定するものと解釈することはできず、実施形態において、本開示の趣旨、原理及び範囲から逸脱することなく、変更、代替及び修正を行うことができる。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/32
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/02
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	3/02	(2006.01)	A 6 1 P	3/02
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/10
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	1/14	(2006.01)	A 6 1 P	1/14
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 チュアンフェイ・ジン

中華人民共和国・5 2 3 8 7 1・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・シャン・シャ
・ゼン・アン・ロード・ナンバー・3 6 8・ドンヤングアン・ハイ・テク・パーク

(72)発明者 ウェンヘ・ジョン

中華人民共和国・5 2 3 8 7 1・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・シャン・シャ
・ゼン・アン・ロード・ナンバー・3 6 8・ドンヤングアン・ハイ・テク・パーク

(72)発明者 ヤピン・シュエ

中華人民共和国・5 2 3 8 7 1・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・シャン・シャ
・ゼン・アン・ロード・ナンバー・3 6 8・ドンヤングアン・ハイ・テク・パーク

審査官 松澤 優子

(56)参考文献 特表2005-530722(JP,A)

特表2010-506896(JP,A)

特表2007-505105(JP,A)

特表2011-522845(JP,A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 P

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)