

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005年11月10日 (10.11.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/105743 A1

(51) 国際特許分類: C07D 211/82, A61K 31/438, 31/4418, 31/443, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/55, 45/00, A61P 3/00, 5/00, 9/00, 11/00, 13/00, 19/02, 19/08, 25/28, 29/00, 31/00, 35/00, 43/00, C07D 213/64, 213/75, 213/89, 401/12, 405/12, 413/12, 417/12, 471/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/008065

(22) 国際出願日: 2005年4月27日 (27.04.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-134631 2004年4月28日 (28.04.2004) JP
特願2004-330260
2004年11月15日 (15.11.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町二丁目1番5号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中井 久郎 (NAKAI, Hisao) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 山本 真吾 (YAMAMOTO, Shingo) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 杉谷 正文 (SUGITANI, Masafumi) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 岩谷 龍 (IWATANI, Ryo); 〒5300003 大阪府大阪市北区堂島2丁目1番31号 O R I X堂島ビル3階 Osaka (JP).

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

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

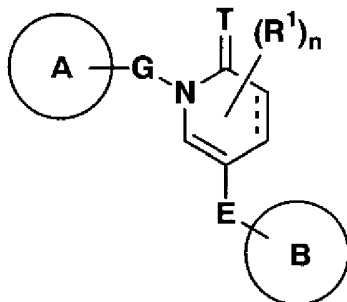
規則4.17に規定する申立て:

— AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)の指定のための出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て (規則4.17(ii))
— USのみのための発明者である旨の申立て (規則4.17(iv))

[続葉有]

(54) Title: NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: 含窒素複素環化合物およびその医薬用途



(I)

(57) Abstract: It is intended to compounds having a p38MAP kinase inhibitory activity. Because of having a p38MAP kinase inhibitory activity, compounds represented by the general formula (I), salts thereof, N-oxide derivatives thereof, solvates thereof or prodrugs thereof are useful in preventing and/or treating diseases the occurrence or worsening of the pathological conditions of which seemingly relates to abnormal production of cytokines such as inflammatory cytokines and chemokines or overresponses thereto, that is, cytokine-mediated diseases such as inflammatory diseases, respiratory diseases, circulatory diseases and bone diseases. General formula (I) [Chemical formula 1] (I) [wherein each symbol is as defined in the description.]

[続葉有]

WO 2005/105743 A1



添付公開書類：
— 国際調査報告書

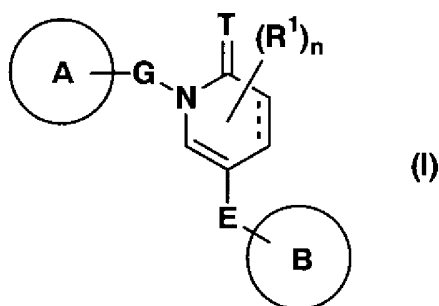
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、p38MAPキナーゼ阻害活性を有する化合物の提供する。一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、p38MAPキナーゼ阻害活性を有しており、炎症性サイトカインやケモカイン等のサイトカイン産生異常、あるいはそれらに対する過剰反応が病態の成因および増悪に関与すると考えられる疾患、すなわちサイトカイン介在性疾患である、炎症性疾患、呼吸器系疾患、循環器系疾患、呼吸器系疾患および骨疾患等の予防および/または治療に有用である。

一般式(I)

【化1】



[式中、すべての記号は明細書に記載の通り。]

明 細 書

含窒素複素環化合物およびその医薬用途

技術分野

[0001] 本発明は、医薬品として有用な、p38MAPキナーゼ阻害作用を有する含窒素複素環化合物、その製造方法およびその用途に関する。

背景技術

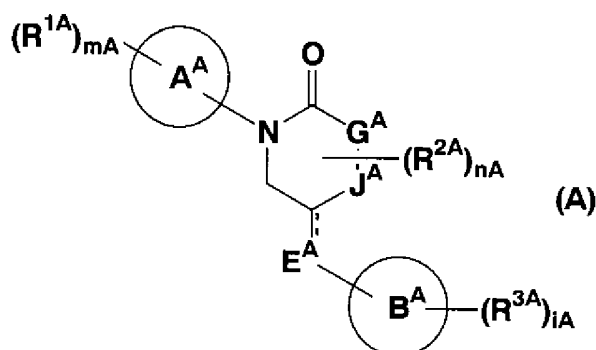
[0002] p38 Mitogen-activated protein キナーゼ (p38 α /Mpk2/RK/SAPK2a/CSBP) (以下、p38MAPキナーゼと略記する。)は、リポポリサッカライド(LPS)刺激後のモノサイトにおいてチロシンリン酸化を誘導する酵素としてクローニングされた(ネイチャー(Nature)、372、739 (1994))、種々の細胞外刺激[物理的刺激(浸透圧ショック、熱ショック、紫外線照射等)、化学的刺激(エンドトキシン、過酸化水素、亜硫酸、炎症性サイトカイン、成長因子等)]により活性化を受けるキナーゼである。また、p38MAPキナーゼは、サイトカイン(例えば、腫瘍壊死因子- α (TNF- α)、インターロイキン-1 (IL-1)、IL-6、IL-8等の炎症性サイトカインやケモカイン)等の産生に関与することから、本酵素の活性化と疾患との関連性が強く示唆されている。従って、p38MAPキナーゼの活性化を抑制することにより、炎症性疾患を代表とする種々の病態に対する改善効果が期待される。

[0003] 以上のことから、p38MAPキナーゼ阻害剤は、炎症性サイトカインやケモカイン等のサイトカイン産生異常、あるいはそれらに対する過剰反応が病態の成因および増悪に関与すると考えられる疾患、すなわちサイトカイン介在性疾患である、例えば、炎症性疾患[例えば、炎症、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、肝炎、腎炎、糸球体腎炎、膵炎、乾癬、痛風、アジソン病(Addison's disease)、関節炎(例えば、関節リウマチ、変形性関節症、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、滑膜炎等)、炎症性眼疾患、炎症性肺疾患(例えば、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、重症急性呼吸器症候群(SARS)等)、炎症性腸疾患(例えば、クローン病(Crohn's disease)、潰瘍性大腸炎等)、アレルギー疾患(例えば、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎等)、自己免疫性疾患、自己免疫性溶血性貧血、全

身性エリテマトーデス、リウマチ、キャッスルマン病、移植に伴う免疫拒絶(例えば、対宿主性移植片拒絶反応等)等]、中枢神経系疾患[例えば、中枢神経障害(例えば、脳出血および脳梗塞等の脳血管障害、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症等)、神経変性疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、エイズ脳症等)、髄膜炎、クロイツフェルトーヤコブ病等]、呼吸器系疾患[例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)等]、循環器系疾患[例えば、狭心症、心不全(例えば、鬱血性心不全、急性心不全、慢性心不全等)、心筋梗塞(例えば、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後等)、心房内粘液腫、動脈硬化症、高血圧、透析低血圧、血栓症、汎発性血管内凝固症候群(DIC)、再灌流障害、PTCA後再狭窄等]、泌尿器系疾患[例えば、腎不全等]、代謝系疾患や内分泌系疾患[例えば、糖尿病等]、骨疾患[例えば、骨粗鬆症等]、癌疾患[例えば、悪性腫瘍(例えば、悪性腫瘍の増殖および転移等)、多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、癌性悪液質等]、感染症[例えば、ウイルス感染(例えば、サイトメガロウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス、コロナウイルス等のウイルス感染等)、感染に伴う悪液質、後天性免疫不全症候群(AIDS)による悪液質、毒血症(例えば、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシックショック症候群、ウイルス感染に伴う重症急性呼吸器症候群(SARS)等)等]等の予防および/または治療に有用であることが期待される。

[0004] 一方、一般式(A)

[化1]



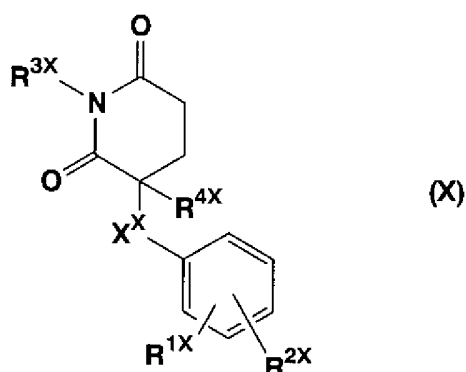
[式中、 A^A 環はC5～10の単環または多環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または多環式複素環を表し; R^{1A} は(1)C1～8アルキル基、(2)C2～8アルケニル基、(3)C2～8アルキニル基、(4)ハロゲン原子、(5) $-OR^{4A}$ 、(6) $-NR^{5A}R^{6A}$ 、(7) $-NR^{7A}COR^{8A}$ 、(8) $-CONR^{9A}R^{10A}$ 、(9) $-COOR^{11A}$ 、(10) $-SO_2NR^{12A}R^{13A}$ 、(11) $-NR^{14A}SO_2R^{15A}$ 、(12) $-SR^{16A}$ 、(13) $-S(O)R^{17A}$ 、(14) $-SO_2R^{18A}$ 、(15) $-NR^{22A}COOR^{23A}$ 、(16) $-NR^{24A}CONR^{25A}R^{26A}$ 、(17) $-COR^{27A}$ 、(18)ニトロ基、(19)シアノ基、(20)トリフルオロメチル基、(21)トリフルオロメキシ基、(22) $Cyc1^A$ 等を表し; $R^{4A} \sim R^{18A}$ および $R^{22A} \sim R^{27A}$ はそれぞれ独立して水素原子、C1～8アルキル基、 $Cyc1^A$ 等を表し; $Cyc1^A$ はC5～10の単環または多環式炭素環等を表し(ただし該炭素環等は1～5個の R^{48A} で置換されていてもよい。); R^{48A} はC1～8アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基等を表し; R^{2A} はC1～8アルキル基、 $-OR^{20A}$ 、 $-NR^{64A}R^{65A}$ 、 $-COOR^{66A}$ 、 $-CONR^{67A}R^{68A}$ 、 $-NR^{69A}COR^{70A}$ 、 $-SO_2R^{71A}$ 、 $-SO_2NR^{72A}R^{73A}$ 、 $-NR^{74A}SO_2R^{75A}$ 、 $-NR^{76A}COOR^{77A}$ 、 $Cyc2^A$ 等を表し; R^{20A} および $R^{64A} \sim R^{77A}$ はそれぞれ独立して水素原子、C1～8アルキル基、 $Cyc2^A$ 等を表し; $Cyc2^A$ はC5～6の単環炭素環等を表し(ただし該炭素環等は1～5個のC1～8アルコキシ基、ハロゲン原子等で置換されていてもよい。); G^A および J^A はそれぞれ独立して炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表し; E^A はC1～4アルキレン基、 $-O-$ 、 $-S-$ 等を表し(ただしC1～4アルキレン基は1～5個のC1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基等で置換されていてもよい。); B^A 環はC5～10の単環または多環式炭素環、または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または多環式複素環を表し; R^{3A} はC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基、ハロゲン原子、 $-OR^{81A}$ 、 $-NR^{82A}R^{83A}$ 、 $-NR^{84A}COR^{85A}$ 、 $-CONR^{86A}R^{87A}$ 、 $-COOR^{88A}$ 、 $-SO_2NR^{89A}R^{90A}$ 、 $-NR^{91A}SO_2R^{92A}$ 、 $-SR^{93A}$ 、 $-S(O)R^{94A}$ 、 $-SO_2R^{95A}$ 、 $-NR^{96A}COOR^{97A}$ 、 $-NR^{98A}CONR^{99A}R^{100A}$ 、 $-OCONR^{101A}R^{102A}$ 、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメキシ基、 $Cyc4^A$ 等を表し; $R^{81A} \sim R^{102A}$ はそれぞれ独立して水素原子、C1～8アルキル基、 $Cyc4^A$ 等を表し; $Cyc4^A$ はC5～10の単環または多環式炭素環

等を表し(ただし該炭素環等は1~5個のC1~8アルコキシ基、ハロゲン原子等で置換されていてもよい。);mAは0または1~5の整数を表し;nAは0または1~7の整数を表し;iAは0または1~12の整数を表す。ただし式中の記号は必要な部分のみ抜粋した。]

で示される化合物またはそれらの非毒性塩が、p38MAPキナーゼ阻害剤として有用であることが記載されている(特許文献1参照)。

[0005] また、一般式(X)

[化2]

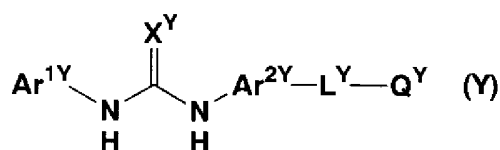


[式中、 R^{1X} および R^{2X} は水素原子、塩素原子、フッ素原子または水酸基等を表し; R^3 ^xは水素原子、水酸基または $-\text{CH}_2\text{NR}^{6X}\text{R}^{7X}$ (R^{6X} と R^{7X} は一緒になってピロリジン、ピペリジンまたはモルホリン環等を形成する。)を表し; R^{4X} は水素原子、C1~3アルキル基、フッ素原子、トリフルオロメチル基またはジフルオロメチル基を表し; X^x は $-(\text{CH}_2)_{2nX}-\text{NR}^{8X}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2nX}-\text{S}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2qX}-$ 等を表す。ただし式中の記号は必要な部分のみ抜粋した。]

で示される化合物が、IL-12阻害剤として有用であることが記載されている(特許文献2参照)。

[0006] さらに、一般式(Y)

[化3]

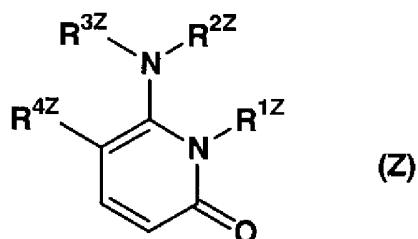


[式中、 Ar^{1Y} は置換基を有していてもよい複素環等を表し; Ar^{2Y} は置換基を有していてもよいフェニル基等を表し; L^Y はC1~10のアルキレン基等を表し; Q^Y はハロゲン原子等で置換されていてもよいフェニル基等を表し; X^Y は酸素原子または硫黄原子を表す。ただし式中の記号は必要な部分のみ抜粋した。]

で示される化合物が、抗炎症剤として有用であることが記載されている(特許文献3参照)。

[0007] また、一般式(Z)

[化4]

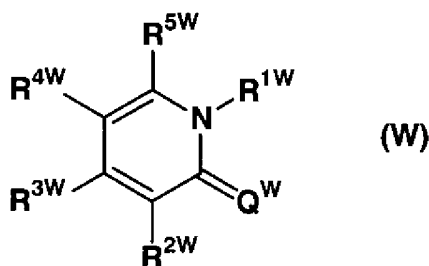


[式中、 R^{1Z} は水素原子、C1~8アルキル基、C6~10アリル基、ヘテロアリル、C3~8シクロアルキル基またはヘテロ環(式中、C1~8アルキル基、C6~10アリル基、ヘテロアリル、C3~8シクロアルキル基、ヘテロ環は、 R^{1-1Z} で0~3個置換されていてもよい。)を表し; R^{2Z} は水素原子、アミノ基、モノまたはジ-C1~6アルキルアミノ基、C3~8シクロアルキルアミノ基、C6~10アリルアミノ基、C1~8アルキル基、C6~10アリル基、ヘテロアリル、C3~8シクロアルキル基またはヘテロ環(式中、モノまたはジ-C1~6アルキルアミノ基、C3~8シクロアルキルアミノ基、C6~10アリルアミノ基、C1~8アルキル基、C6~10アリル基、ヘテロアリル、C3~8シクロアルキル基またはヘテロ環は、 R^{2-1Z} で0~3個置換されていてもよい。)を表し; R^{3Z} は水素原子またはC1~6アルキル基を表し; R^{4Z} は $-\text{COR}^{4-1Z}$ (式中、 R^{4-1Z} はC6~10アリル基またはヘテロアリルを表す。)を表す。ただし R^{1Z} 、 R^{2Z} および R^{3Z} は同時に水素原子を表さない。ただし式中の記号は必要な部分のみ抜粋した。]

で示される化合物が、p38MAPキナーゼ阻害剤として有用であることが記載されている(特許文献4参照)。

[0008] さらに、一般式(W)

[化5]



[式中、 Q^W はNH、OまたはSを表し; R^{1W} 、 R^{2W} 、 R^{3W} 、 R^{4W} および R^{5W} は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、C1~6アルキル基または式 $-X^W-A^W$ (式中、 X^W は結合手、置換基を有していてもよいC1~6アルキレン基、置換基を有していてもよいC2~6アルケニレン基、置換基を有していてもよいC2~6アルキニレン基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^{6W})-$ 、 $-N(R^{7W})-CO-$ 、 $-CO-N(R^{8W})-$ 、 $-N(R^{9W})-CH_2-$ 、 $-CH_2-N(R^{10W})-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-CO-CH_2-$ 、 $-N(R^{11W})-S(O)_{mW}$ 、 $-S(O)_{nW}-N(R^{12W})-$ 、 $-CH_2-S(O)_{pW}$ 、 $-S(O)_{qW}-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-N(R^{13W})-CO-N(R^{14W})-$ または $-N(R^{15W})-CS-N(R^{16W})-$ (式中、 R^{6W} 、 R^{7W} 、 R^{8W} 、 R^{9W} 、 R^{10W} 、 R^{11W} 、 R^{12W} 、 R^{13W} 、 R^{14W} 、 R^{15W} および R^{16W} は水素原子、C1~6アルキル基またはC1~6アルコキシ基を表し; mW 、 nW 、 pW および qW はそれぞれ独立して0または1もしくは2の整数を表す。))を表し; A^W はそれぞれ置換基を有していてもよいC3~8シクロアルキル基、C3~8シクロアルケニル基、5~14員非芳香族複素環式基、C6~14芳香族炭化水素環式基または5~14員芳香族複素環式基を表す。)で表される基を表す(ただし、 R^{1W} 、 R^{2W} 、 R^{3W} 、 R^{4W} および R^{5W} のうち3つの基は常に同一または相異なって $-X^W-A^W$ を表し、残る2つの基は常に水素原子、ハロゲン原子またはC1~6アルキル基を表す。);ただし、上記定義において、(1)QがOで、 R^{1W} および R^{5W} が水素原子で、かつ、 R^{2W} 、 R^{3W} および R^{4W} がフェニル基である場合、(2)QがOで、 R^{1W} および R^{4W} が水素原子で、かつ、 R^{2W} 、 R^{3W} および R^{5W} がフェニル基である場合、ならびに、(3)QがOで、 R^{1W} および R^{2W} が水素原子で、かつ、 R^{3W} 、 R^{4W} および R^{5W} がフェニル基である場合は除かれる。]

で示される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物がAMPA受容体阻害作用

および／またはカイン酸受容体阻害作用を有することが記載されている(特許文献5参照)。

特許文献1:国際公開第03/043988号パンフレット

特許文献2:独国特許出願公開第10002509号明細書

特許文献3:国際公開第00/043384号パンフレット

特許文献4:国際公開第03/076405号パンフレット

特許文献5:国際公開第01/096308号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0009] 炎症性疾患を代表とする種々の疾患の予防および／または治療薬として有用であり、経口吸収性に優れ、安全性の高いp38MAPキナーゼ阻害薬の開発が切望されている。

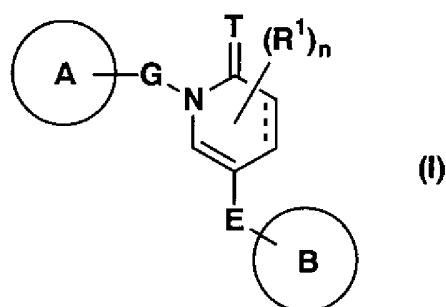
課題を解決するための手段

- [0010] 本発明者らは、p38MAPキナーゼの活性化を抑制し、炎症性疾患を代表とする種々の疾患の安全な治療薬となり得る化合物を見出すべく鋭意研究した結果、後述の一般式(I)で示される新規な含窒素複素環化合物がこの目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

- [0011] すなわち、本発明は、

[1] 一般式(I)

[化6]



(式中、環Aまたは環Bはそれぞれ独立して置換基を有していてもよい環状基を、Eは主鎖の原子数1～4のスペーサーを、Gは結合手、酸素原子、酸化されていてもよ

い硫黄原子または置換基を有していてもよいメチレン基を、 R^1 は置換基を、Tは酸素原子または硫黄原子を、

[化7]

は、一重結合または二重結合を、nは0または1～5の整数を表し、nが2以上のとき、それぞれの R^1 は同じでも異なってもよい。）

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

- [0012] [2] 環Aが置換基を有していてもよいベンゼン環である前項[1]記載の化合物；
 [3] 環Bが置換基を有していてもよいベンゼン環である前項[1]記載の化合物；
 [4] 環Bの置換基がフッ素原子である前項[3]記載の化合物；
 [5] EがC1～4アルキレン基、水酸基で置換されたC1～4アルキレン基、オキシ基で置換されたC1～4アルキレン基、C1～4アルキル基で置換されたC1～4アルキレン基、C1～4アルコキシ基で置換されたC1～4アルキレン基、 $-S-$ 、 $-C(=N-NH_2)-$ または $-C(=N-OR^2)-$
 (式中、 R^2 は水素原子または置換基を表す。)
 である前項[1]記載の化合物；
 [6] Eが $-C(=N-OR^2)-$
 (式中、 R^2 は前項[5]記載の記号 R^2 と同じ意味を表す。)
 である前項[1]記載の化合物；

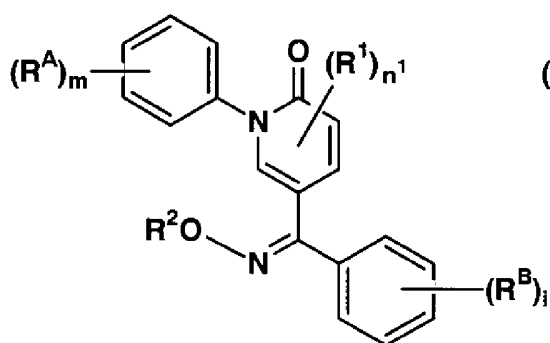
[7]

[化8]

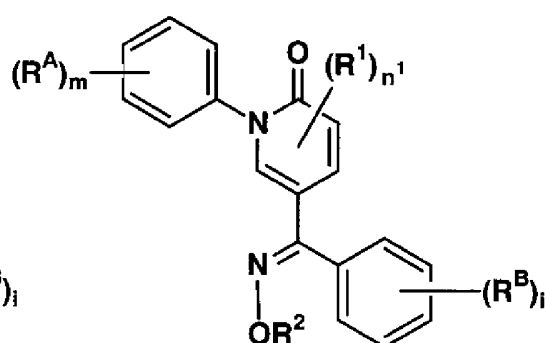
が二重結合である前項[1]記載の化合物；

- [8] Tが酸素原子である前項[1]記載の化合物；
 [9] Gが結合手である前項[1]記載の化合物；
 [0013] [10] 一般式(Ia-2)または一般式(Ia-3)

[化9]



(Ia-2)



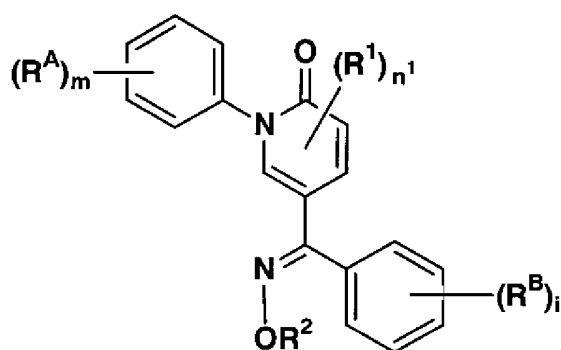
(Ia-3)

(式中、 R^A および R^B はそれぞれ独立して置換基を、 m および i はそれぞれ独立して0または1~5の整数を表し、 m が2以上のとき、それぞれの R^A は同じでも異なってもよく、 i が2以上のとき、それぞれの R^B は同じでも異なってもよく、 n^1 は0または1~3の整数を表し、 n^1 が2以上のとき、それぞれの R^1 は同じでも異なってもよく、 R^1 および R^2 は、前項[1]および[5]記載の記号 R^1 および R^2 と同じ意味を表す。)

で示される化合物、あるいは一般式(Ia-2)で示される化合物および一般式(Ia-3)で示される化合物の任意の割合の混合物である前項[1]記載の化合物；

[0014] [11] 一般式(Ia-3)

[化10]



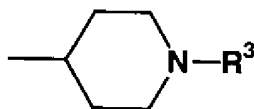
(Ia-3)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 m 、 i および n^1 は前項[1]、[5]および[10]記載の記号 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 m 、 i および n^1 と同じ意味を表す。)

で示される前項[10]記載の化合物；

[0015] [12] R^2 が

[化11]



(式中、 R^3 は水素原子または置換基を表す。)

である前項[10]または[11]記載の化合物；

[13] R^3 が水素原子、メチル基、エチル基またはジメチルアミノエチル基である前項[12]記載の化合物；

[14] R^A がメチル基、エチル基、メキシ基またはハロゲン原子で、かつmが1～5の整数であり、mが2以上の場合は、それぞれの R^A は同じでも異なってもよい前項[10]乃至[13]記載の化合物；

[15] R^B がメチル基またはハロゲン原子であって、かつiが1～5の整数であり、iが2以上の場合は、それぞれの R^B は同じでも異なってもよい前項[10]乃至[13]記載の化合物；

[0016] [16] 5-((2, 4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2, 6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-((2, 4-ジフルオロフェニル){[(1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2, 6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-((Z)-(2, 4-ジフルオロフェニル){[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-1-(4-フルオロ-2, 6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-((Z)-(2, 4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(4-フルオロ-2, 6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-((Z)-(2, 4-ジフルオロフェニル){[(1-エチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(4-フルオロ-2, 6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-((E)-(2, 4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(4-フルオロ-2, 6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、1-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-((2, 4-ジフルオロフェニル){[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン、5-((2, 4-ジフルオロフェニル){[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-1-(2-メキシ-6-メチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、1-(2,

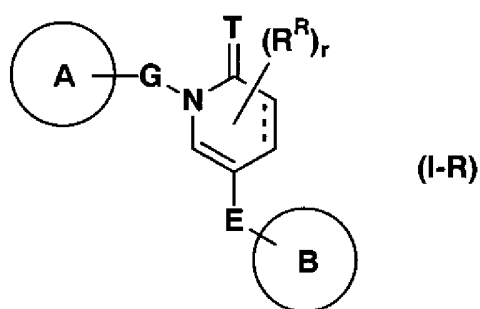
6-ジエチルフェニル)-5-{(2,4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン、1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-{(2,4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン、5-{(2,4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-1-(2-エチル-6-メチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-{(2,4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-1-(2,6-ジメトキシフェニル)-2(1H)-ピリジノン、1-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-((Z)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン、1-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-((E)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン、5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、1-(2,6-ジエチルフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン、1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン、5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2-エチル-6-メチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2,6-ジメトキシフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-((Z)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-エチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-{(2,4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルメトキシ)イミノ]メチル}-1-(2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)メトキシ]イミノ}メチル)-1-(2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、1-(2,6-ジクロロフェニル)-

5-{(2-フルオロ-4-メチルフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノンまたは1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-{(4-フルオロ-2-メチルフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノンである前項[1]記載の化合物;

[0017] [17] 5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-((Z)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、1-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-((Z)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン、5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-メシチル-2(1H)-ピリジノンまたは5-((Z)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-エチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノンである前項[1]記載の化合物;

[0018] [18] 一般式(I-R)

[化12]



(式中、 R^R は置換基を、 r は2~5の整数を表し、それぞれの R^R は同じでも異なってもよく、その他の記号は前項[1]記載の記号と同じ意味を表す。ただし、少なくとも2つの R^R とそれらが結合する炭素が一緒になって置換基を有していてもよい環を形成するものとする。)

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

- [0019] [19] 前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物；
- [20] p38MAPキナーゼ阻害剤および／またはTNF- α 産生阻害剤である前項[19]記載の組成物；
- [21] サイトカイン介在性疾患の予防および／または治療剤である前項[19]記載の組成物；
- [22] サイトカイン介在性疾患が炎症性疾患、循環器系疾患、呼吸器系疾患および／または骨疾患である前項[21]記載の組成物；
- [23] 炎症性疾患が関節リウマチである前項[22]記載の組成物；
- [0020] [24] 前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、非ステロイド性抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬、抗サイトカイン性蛋白質製剤、抗サイトカイン薬、免疫調節薬、ステロイド薬、接着分子阻害薬、エラスターゼ阻害薬、カンナビノイド-2受容体刺激薬、プロスタグランジン類、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬およびメタロプロテイナーゼ阻害薬から選ばれる1種または2種以上とを組み合わせるてなる医薬；
- [0021] [25] 前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるp38MAPキナーゼの阻害方法および／またはTNF- α 産生の阻害方法；
- [0022] [26] 前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるサイトカイン介在性疾患の予防および／または治療方法；
- [27] p38MAPキナーゼ阻害剤および／またはTNF- α 産生阻害剤を製造するための前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用；
- [28] サイトカイン介在性疾患の予防および／または治療剤を製造するための前

- 項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用;
- [0023] [29] 前項[18]記載の一般式(I-R)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物;
- [30] p38MAPキナーゼ阻害剤および/またはTNF- α 産生阻害剤である前項[29]記載の組成物;
- [31] サイトカイン介在性疾患の予防および/または治療剤である前項[29]記載の組成物;
- [32] サイトカイン介在性疾患が炎症性疾患、循環器系疾患、呼吸器系疾患および/または骨疾患である前項[31]記載の組成物;
- [33] 炎症性疾患が関節リウマチである前項[32]記載の組成物;
- [0024] [34] 前項[18]記載の一般式(I-R)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、非ステロイド性抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬、抗サイトカイン性蛋白質製剤、抗サイトカイン薬、免疫調節薬、ステロイド薬、接着分子阻害薬、エラスターゼ阻害薬、カンナビノイド-2受容体刺激薬、プロスタグランジン類、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬およびメタロプロテインナーゼ阻害薬から選ばれる1種または2種以上とを組み合わせてなる医薬;
- [0025] [35] 前項[18]記載の一般式(I-R)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるp38MAPキナーゼの阻害方法および/またはTNF- α 産生の阻害方法;
- [36] 前項[18]記載の一般式(I-R)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるサイトカイン介在性疾患の予防および/または治療方法;
- [0026] [37] p38MAPキナーゼ阻害剤および/またはTNF- α 産生阻害剤を製造するための前項[18]記載の一般式(I-R)で示される化合物、その塩、そのN-オキ

シド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用；

[38] サイトカイン介在性疾患の予防および／または治療剤を製造するための前項[18]記載の一般式(I-R)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用；および

[39] 前項[1]記載の一般式(I)および前項[18]記載の一般式(I-R)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの製造方法等に関する。

発明の効果

[0027] 本発明化合物は、p38MAPキナーゼ阻害活性を有し、また低毒性であるため、例えば、サイトカイン介在性疾患(例えば、炎症性疾患、中枢神経系疾患、呼吸器系疾患、循環器系疾患、泌尿器系疾患、代謝系疾患、内分泌系疾患、骨疾患、癌疾患、感染症等)等の予防および／または治療剤として非常に有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0028] 本明細書中、環Aまたは環Bで表される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば、炭素環または複素環等が挙げられる。該「炭素環」としては、炭素環であればよく、環の員数に限定されない。好ましい炭素環としては、例えば、「C5~10の単環または多環式炭素環」等が挙げられ、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレンまたはパーヒドロナフタレン環等が挙げられる。また、該「C5~10の単環または多環式炭素環」にはスピロ結合した多環式炭素環および架橋した多環式炭素環も含まれ、例えば、スピロ[4. 4]ノナン、スピロ[4. 5]デカン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプター2-エン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプター2-エン、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン、ビスクロ[2. 2. 2]オクター2-エン、アダマンタンまたはノルアダマンタン環等が挙げられる。また、該「複素環」としては、複素環であればよく、環の員

数に限定されない。好ましい複素環としては、例えば、「5～10員の単環または多環式複素環」が挙げられる。該「5～10員の単環または多環式複素環」としては、「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環または多環式複素環、スピロ結合した多環式複素環および架橋した多環式複素環」等が挙げられ、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒド

ロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジオキサラン、ジオキサン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、アザスピロ[4. 4]ノナン、オキサザスピロ[4. 4]ノナン、ジオキサスピロ[4. 4]ノナン、アザスピロ[4. 5]デカン、チアスピロ[4. 5]デカン、ジチアスピロ[4. 5]デカン、ジオキサスピロ[4. 5]デカン、オキサザスピロ[4. 5]デカン、アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、オキサビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン、アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、オキサビシクロ[3. 2. 1]オクタン、アザビシクロ[2. 2. 2]オクタンまたはジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン環等が挙げられる。これらのうち、「ヘテロ原子として1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5~10員の単環または多環式芳香族複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピ

ラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾールまたはベンゾトリアゾール環等が挙げられる。

[0029] 本明細書中、環Aまたは環Bで表される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」、(2) 下記第一群から選択される置換基、(3)「置換基を有していてもよいC5～10の炭素環」または(4)「置換基を有していてもよい5～10員の複素環」等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～12個、好ましくは1～3個置換していてもよい。

[0030] 「置換基を有していてもよいC5～10の炭素環」、または「置換基を有していてもよい5～10員の複素環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 下記第一群から選択される置換基または(2) 下記「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

[0031] 「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、「C1～8の直鎖状または分枝状脂肪族炭化水素基」等が挙げられ、該「C1～8の直鎖状または分枝状脂肪族炭化水素基」としては、例えば、C1～8アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等)、C2～8アルケニル基(例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル基等)またはC2～8アルキニル基(エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ブタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オク

タジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル基等)等が挙げられる。

[0032] 「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 下記第一群から選択される置換基、(2) 置換基を有していてもよいC5～10の炭素環または(3) 置換基を有していてもよい5～10員の複素環等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。該「置換基を有していてもよいC5～10の炭素環」、または「置換基を有していてもよい5～10員の複素環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 下記第一群から選択される置換基または(2) 下記「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

[0033] <第一群>

(a) ハロゲン原子(塩素、臭素、フッ素またはヨウ素原子)、(b) $-OR^{a1}$ 基、(c) $-NR^{a1}R^{a2}$ 基、(d) $-NR^{a1}COR^{a2}$ 基、(e) $-CONR^{a1}R^{a2}$ 基、(f) $-COOR^{a1}$ 基、(g) $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 基、(h) $-NR^{a1}SO_2R^{a2}$ 基、(i) $-SR^{a1}$ 基、(j) $-S(O)R^{a1}$ 基、(k) $-SO_2R^{a1}$ 基、(l) $-NR^{a1}COOR^{a2}$ 基、(m) $-NR^{a1}CONR^{a2}R^{a3}$ 基、(n) $-COR^{a1}$ 基、(o) ニトロ基、(p) シアノ基、(q) トリフルオロメチル基、(r) トリフルオロメキシ基、(s) $-OCONR^{a1}R^{a2}$ 基、(t) $-CONR^{a1}NR^{a2}R^{a3}$ 基および(u) オキソ基[式中、 R^{a1} 、 R^{a2} および R^{a3} はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいC1～8アルキル基、置換基を有していてもよいC5～10の炭素環または置換基を有していてもよい5～10員の複素環を表す。]。ここで、 R^{a1} 、 R^{a2} および R^{a3} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「C1～8アルキル基」は、前記と同じ意味を表す。また、 R^{a1} 、 R^{a2} および R^{a3} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」、「置換基を有していてもよいC5～10の炭素環」および「置換基を有していてもよい5～10員の複素環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 下記第二群から選択される置換基、(2) 置換基を有していてもよいC5～10の炭素環または(3) 置換基を有していてもよい5～10員の複素環等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい

。該「置換基を有していてもよいC5～10の炭素環」、または「置換基を有していてもよい5～10員の複素環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 下記第二群から選択される置換基または(2) 下記「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

[0034] <第二群>

(a) $-OR^{b1}$ 、(b) $-NR^{b1}R^{b2}$ 、(c) $-NR^{b1}COR^{b2}$ 、(d) $-CONR^{b1}R^{b2}$ 、(e) $-COOR^{b1}$ 、(f) $-SO_2NR^{b1}R^{b2}$ 、(g) $-NR^{b1}SO_2R^{b2}$ 、(h) $-CONR^{b1}NR^{b2}R^{b3}$ および (i) $-CONR^{b1}OR^{b2}$ [式中、 R^{b1} 、 R^{b2} および R^{b3} はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC1～8アルキル基、置換基を有していてもよいC5～10の炭素環または置換基を有していてもよい5～10員の複素環を表す。]。ここで、 R^{b1} 、 R^{b2} および R^{b3} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「C1～8アルキル基」は、前記と同じ意味を表す。また、 R^{b1} 、 R^{b2} および R^{b3} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 下記第三群から選択される置換基、(2) 置換基を有していてもよいC5～10の炭素環または(3) 置換基を有していてもよい5～10員の複素環等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。該「置換基を有していてもよいC5～10の炭素環」、または「置換基を有していてもよい5～10員の複素環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1) 下記第三群から選択される置換基または(2) 下記「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

[0035] <第三群>

(a) $-OR^{c1}$ 、(b) $-NR^{c1}R^{c2}$ [式中、 R^{c1} および R^{c2} はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいC1～8アルキル基、置換基を有していてもよいC5～10の炭素環または置換基を有していてもよい5～10員の複素環を表す。]。ここで、 R^{c1} および R^{c2} で表される「置換基を有していてもよいC1～8アルキル基」における「C1～8アルキル基」は、前記と同じ意味を表す。また、 R^{c1} および R^{c2} で表される「置換基を有

していてもよいC1～8アルキル基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)置換基を有していてもよいC5～10の炭素環または(2)置換基を有していてもよい5～10員の複素環等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。該「置換基を有していてもよいC5～10の炭素環」、または「置換基を有していてもよい5～10員の複素環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)下記第四群から選択される置換基または(2)下記「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

[0036] 環Aまたは環Bの「置換基」中の「置換基を有していてもよいC5～10の炭素環」における「C5～10の炭素環」は、前記した「C5～10の単環または多環式炭素環」と同じ意味を表す。また、「置換基を有していてもよい5～10員の複素環」における「5～10員の複素環」は、前記した「5～10員の単環または多環式複素環」と同じ意味を表す。

[0037] <第四群>

(a) C1～8アルキル基(前記と同じ意味を表す。)、(b)ハロゲン原子(前記と同じ意味を表す。)、(c)ニトロ基、(d)シアノ基、(e) $-OR^{d1}$ 基、(f) $-NR^{d1}R^{d2}$ 基、(g) $-COOR^{d1}$ 基、(h) $-COR^{d1}$ 基、(i) $-CONR^{d1}R^{d2}$ 基、(j) $-NR^{d1}COR^{d2}$ 基、(k) $-SO_2NR^{d1}R^{d2}$ 基、(l) $-NR^{d1}SO_2R^{d2}$ 基、(m) $-SR^{d1}$ 基、(n) $-SO_2R^{d1}$ 基、(o)オキソ基および(p)チオキソ基[式中、 R^{d1} および R^{d2} はそれぞれ独立して水素原子またはC1～8アルキル基(前記と同じ意味を表す。)を表す。]。

[0038] 環Aまたは環Bの「置換基」中の「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」における「5～6員の環状基」としては、例えば、「C5～6の単環式炭素環」または「5～6員の単環式複素環」等が挙げられる。該「C5～6の単環式炭素環」としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエンまたはベンゼン環等が挙げられる。一方、「5～6員の単環式複素環」としては、例えば、「1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環」等が挙げられ、該「1～4個の窒素原

子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフェン、チオピラン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソランまたはジオキサン環等が挙げられる。ここで、該「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」における「5～6員の環状基」として好ましくは、例えば、「C5～6の単環式炭素環」または「5～6員の単環式複素環」等であり、より好ましくは、例えば、「C5～6の単環式炭素環」等であり、特に好ましくは、例えば、ベンゼン環等である。

[0039] 環Aまたは環Bの「置換基」中の「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)C1～8アルキル基(前記と同じ意味を表す。)、(2)C1～8アルコキシ基(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブト

キシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基等)、(3)ハロゲン原子(前記と同じ意味を表す。)、(4)トリフルオロメチル基または(5)トリフルオロメトキシ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~5個置換していてもよい。

[0040] 環Aまたは環Bで表される「置換基を有していてもよいベンゼン環」における「置換基」は、前記した環Aまたは環Bで表される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表す。

本明細書中、 R^A および R^B で表される「置換基」は、前記した環Aまたは環Bで表される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表す。

[0041] 本明細書中、 R^1 で表される「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)置換基を有していてもよいC1~8アルキル基、(2)前記「置換基を有していてもよい5~6員の環状基」または(3)下記第五群から選択される置換基が挙げられる。ここで、「置換基を有していてもよいC1~8アルキル基」における「C1~8アルキル基」は前記と同じ意味を表す。また「置換基」としての「置換基を有していてもよいC1~8アルキル基」における置換基は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)前記「置換基を有していてもよい5~6員の環状基」または(2)下記第五群から選択される置換基等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1~5個置換していてもよい。

[0042] <第五群>

(a) $-OR^{e1}$ 基、(b) $-NR^{e1}R^{e2}$ 基、(c) $-COOR^{e1}$ 基、(d) $-CONR^{e1}R^{e2}$ 基、(e) $-NR^{e1}COR^{e2}$ 基、(f) $-SO_2R^{e1}$ 基、(g) $-SO_2NR^{e1}R^{e2}$ 基、(h) $-NR^{e1}SO_2R^{e2}$ 基および(i) $-NR^{e1}COOR^{e2}$ 基[式中 R^{e1} および R^{e2} はそれぞれ独立して、水素原子または置換基を有していてもよいC1~8アルキル基を表す。]。ここで、 R^{e1} および R^{e2} で表される「置換基を有していてもよいC1~8アルキル基」における「C1~8アルキル基」は前記と同じ意味を表す。また、 R^{e1} および R^{e2} で表される「置換基を有していてもよいC1~8アルキル基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい5~6員の環状基」等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~5個置換していてもよい。

[0043] 本明細書中、 R^R で表される「置換基」は、前記した R^1 で表される「置換基」と同じ意味を表す。

本明細書中、2つの R^R とそれらが結合する炭素が一緒になって形成される「置換基を有しているもよい環」は、前記した環Aまたは環Bで表される「置換基を有しているもよい環状基」と同じ意味を表す。

[0044] 本明細書中、Eで表される「主鎖の原子数1~4のスペーサー」は、主鎖の原子が1~4個連なっている間隔を意味する。ここで「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。該「主鎖の原子数1~4のスペーサー」としては、例えば、置換基を有しているもよいC1~4アルキレン基、置換基を有しているもよいC2~4アルケニレン基または置換基を有しているもよいC2~4アルキニレン基等が挙げられる。ここで、「C1~4アルキレン基」としては、例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ または $-(\text{CH}_2)_4-$ 等が挙げられ、「C2~4アルケニレン基」としては、例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-$ または $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 等が挙げられ、「C2~4アルキニレン基」としては、例えば、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_2-$ または $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 等が挙げられる。また、上記C1~4アルキレン基、C2~4アルケニレン基およびC2~4アルキニレン基の式中の任意の炭素原子は、酸素原子、硫黄原子または置換基を有しているもよい窒素原子に置き換わっているもよい。ここで「置換基を有しているもよい窒素原子」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、置換基を有しているもよいC1~8アルキル基等が挙げられる。該「置換基を有しているもよいC1~8アルキル基」における「C1~8アルキル基」は、前記と同じ意味を表す。また、「置換基を有しているもよいC1~8アルキル基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)水酸基、(2)前記「置換基を有しているもよい5~6員の環状基」または(3)保護されていてもよいアミノ基(式中、「保護されていてもよいアミノ基」は、水素原子の1個または2個が、任意の置換基によって置換されていてもよいアミノ基を表し、該「置換基」としては、例えば、(1)前記「置換基を有しているもよい環状基」ま

たは(2)前記「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」等が挙げられる。)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~5個置換していてもよい。

[0045] 本明細書中、Eで表される「主鎖の原子数1~4のスペーサー」としての、「置換基を有していてもよいC1~4アルキレン基」、「置換基を有していてもよいC2~4アルケニレン基」および「置換基を有していてもよいC2~4アルキニレン基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)C1~8アルキル基(前記と同じ意味を表す。)、(2)C1~8アルコキシ基(前記と同じ意味を表す。)、(3)ハロゲン原子(前記と同じ意味を表す。)、(4)水酸基、(5)オキシ基、(6)チオキシ基、(7)アミノ基、(8)=N-CN基、(9)=N-OR²基[式中、R²は水素原子または置換基を表し、R²で表される「置換基」は、前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表す。]、(10)=CR⁴R⁵[R⁴およびR⁵はそれぞれ独立して、水素原子、前記「保護されていてもよいアミノ基」によって置換されていてもよいC1~8アルキル基(前記と同じ意味を表す。)またはC1~8アルコキシ基(前記と同じ意味を表す。)を表すか、あるいはR⁴およびR⁵はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよいシクロヘキサン環または置換基を有していてもよいピペリジン環を表す。「置換基を有していてもよいシクロヘキサン環」または「置換基を有していてもよいピペリジン環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(a)前記「置換基を有していてもよい5~6員の環状基」または(b)前記「置換基を有していてもよい5~6員の環状基」によって置換されていてもよいC1~8アルキル基を表す。]または(11)=N-NR⁶R⁷基[式中、R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC1~8アルキル基(式中、「C1~8アルキル基」は前記と同じ意味を表し、「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい窒素原子」における「置換基」と同じ意味を表す。)を表す。]等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~5個置換していてもよい。

[0046] 本明細書中、R³で表される「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「

置換基」としては、例えば、(1) 上記第一群から選択される置換基または(2) 上記「置換基を有していてもよい5～6員の環状基」等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

本明細書中、Gで表される「置換基を有していてもよいメチレン基」における「置換基」は、前記した「置換基を有していてもよいC1～4アルキレン基」における「置換基」と同じ意味を表す。

本発明において、環A、環B、 R^A 、 R^B 、 R^1 、 R^R 、E、 R^2 、 R^3 、GおよびTが表すそれぞれの環、基および原子はいずれも好ましい。特に実施例に記載されたものが好ましい。以下に好ましい基、好ましい環および好ましい原子を列記するが、ここで用いられる記号はすべて前記の記号と同じ意味を表す。

[0047] 本発明において、環Aで表される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」として好ましくは、例えば、「C5～10の単環または多環式炭素環」、「5～10員の単環または多環式複素環」等であり、より好ましくは、例えば、「C5～6の単環式芳香族炭素環」または「1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環式芳香族複素環」等であり、特に好ましくは、例えば、ベンゼン、ピリジンまたはチオフェン等である。また、環Aで表される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として好ましくは、例えば、置換基を有していてもよい5～10員の複素環、C1～8アルキル基、ハロゲン原子、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 基、 $-NR^{a1}COR^{a2}$ 基、 $-COOR^{a2}$ 基、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 基、 $-COR^{a1}$ 基、 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 基、 $-NR^{a1}SO_2R^{a2}$ 基、または $-OR^{a1}$ 基によって置換されたC1～4アルキル基等であり、より好ましくは、例えば、C1～4アルキル基、ハロゲン原子、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 基、 $-NR^{a1}COR^{a2}$ 基、または $-OR^{a1}$ 基によって置換されたC1～4アルキル基等であり、特に好ましくは、例えば、メチル基、エチル基、フッ素原子、塩素原子または臭素原子等である。

[0048] 本発明において、環Bで表される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」として好ましくは、例えば、「C5～10の単環または多環式炭素環」、「5～10員の単環または多環式複素環」等であり、より好ましくは、例えば、「C5～10の単環または多環式芳香族炭素環」、「5～10員の単環または多環式芳香族複素環」等であり、

特に好ましくは、例えば、ベンゼンまたはナフタレン等である。また、環Bで表される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として好ましくは、例えば、C1～8アルキル基、ハロゲン原子、 $-OR^{a1}$ 基、 $-NR^{a1}COR^{a2}$ 基、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 基、 $-NR^{a1}COOR^{a2}$ 基、 $-NR^{a1}CONR^{a2}R^{a3}$ 基、 $-OCONR^{a1}R^{a2}$ 基、 $-NR^{a1}COR^{a2}$ 基によって置換されたC1～8アルキル基、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 基によって置換されたC1～8アルキル基、 $-NR^{a1}COOR^{a2}$ 基によって置換されたC1～8アルキル基、 $-NR^{a1}CONR^{a2}R^{a3}$ 基によって置換されたC1～8アルキル基、 $-OCONR^{a1}R^{a2}$ 基によって置換されたC1～8アルキル基等であり、より好ましくは、例えば、C1～4アルキル基、ハロゲン原子、メキシ基、 $-NR^{a1}CONR^{a2}R^{a3}$ 基、 $-OCONR^{a1}R^{a2}$ 基、 $-NR^{a1}CONR^{a2}R^{a3}$ 基によって置換されたC1～4アルキル基、 $-OCONR^{a1}R^{a2}$ 基によって置換されたC1～4アルキル基、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 基によって置換されたC1～4アルキル基等であり、特に好ましくはメチル基、エチル基、フッ素原子、塩素原子、メキシ基、 $-OCONR^{a1}R^{a2}$ 基、 $-CH_2-COR^{a1}R^{a2}$ 基、 $-CH_2-NR^{a1}CONR^{a2}R^{a3}$ 基または $-CH_2-OCONR^{a1}R^{a2}$ 基等である。

[0049] 本発明において、 R^A として好ましくは、例えば、C1～8アルキル基、ハロゲン原子、 $-OR^{a1}$ 基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 基、 $-NR^{a1}COR^{a2}$ 基、 $-COOR^{a2}$ 基、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 基、 $-COR^{a1}$ 基、 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 基、 $-NR^{a1}SO_2R^{a2}$ 基、または $-OR^{a1}$ 基によって置換されたC1～4アルキル基等であり、より好ましくは、例えば、C1～4アルキル基、ハロゲン原子、メキシ基、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 基、 $-NR^{a1}COR^{a2}$ 基、または $-OR^{a1}$ 基によって置換されたC1～4アルキル基等であり、特に好ましくは、例えば、メチル基、エチル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはメキシ基等である。

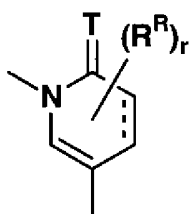
[0050] 本発明において、 R^B として好ましくは、例えば、C1～8アルキル基、ハロゲン原子、 $-OR^{a1}$ 基、 $-NR^{a1}COR^{a2}$ 基、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 基、 $-NR^{a1}COOR^{a2}$ 基、 $-NR^{a1}CONR^{a2}R^{a3}$ 基、 $-OCONR^{a1}R^{a2}$ 基、 $-NR^{a1}COR^{a2}$ 基によって置換されたC1～8アルキル基、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 基によって置換されたC1～8アルキル基、 $-NR^{a1}COOR^{a2}$ 基によって置換されたC1～8アルキル基、 $-NR^{a1}CONR^{a2}R^{a3}$ 基によって置換されたC1～8アルキル基、 $-OCONR^{a1}R^{a2}$ 基によって置換されたC1～8アルキル基等であり、より好ましくは、例えば、C1～4アルキル基、ハロゲン原子、 $-NR^{a1}CONR^{a2}$

R^{a3} 基、 $-\text{OCONR}^{a1}\text{R}^{a2}$ 基、 $-\text{NR}^{a1}\text{CONR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 基によって置換されたC1~4アルキル基、 $-\text{OCONR}^{a1}\text{R}^{a2}$ 基によって置換されたC1~4アルキル基、 $-\text{CONR}^{a1}\text{R}^{a2}$ 基によって置換されたC1~4アルキル基等であり、特に好ましくはメチル基、フッ素原子、塩素原子、 $-\text{OCONR}^{a1}\text{R}^{a2}$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{CONR}^{a1}\text{R}^{a2}$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{NR}^{a1}\text{CONR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 基または $-\text{CH}_2-\text{OCONR}^{a1}\text{R}^{a2}$ 基等であり、とりわけ好ましくはメチル基、フッ素原子または塩素原子である。

[0051] 本発明において、 R^1 として好ましくは、例えば、C1~8アルキル基、 $-\text{OR}^{e1}$ 基、 $-\text{COOR}^{e1}$ 基、または置換基を有していてもよい5~6員の環状基によって置換されたC1~4アルキル基等であり、より好ましくはC1~4アルキル基、 $-\text{OR}^{e1}$ 基または $-\text{COOR}^{e1}$ 基であり、特に好ましくはメチル基、エチル基、 $-\text{OH}$ 基、 $-\text{OCH}_3$ 基、 $-\text{COOH}$ 基または $-\text{COOCH}_3$ 基等である。

[0052] 本発明において、2つの R^R とそれらが結合する炭素が一緒になって形成される「置換基を有していてもよい環」における「環」として好ましくは、「C5~10の単環または多環式炭素環」または「5~10員の単環または多環式複素環」であり、より好ましくは、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール環等である。また、一般式(I-R)中の

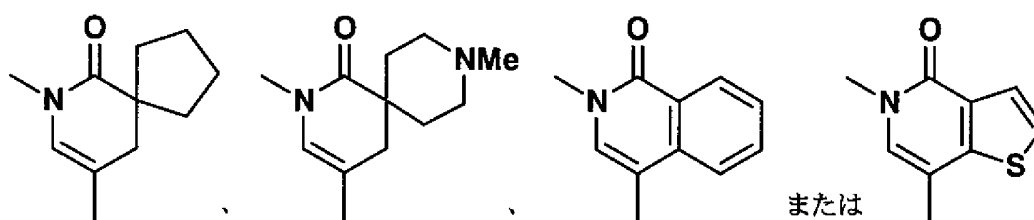
[化13]



[式中、すべての記号は前記の記号と同じ意味を表す。ただし、少なくとも2つの R^R とそれらが結合する炭素が一緒になって置換基を有していてもよい環を形成するものとする。]

として好ましくは、

[化14]



等が挙げられる。

[0053] 本発明において、Eで表される「主鎖の原子数1～4のスペーサー」として好ましくは、例えば、C1～4アルキレン基、水酸基で置換されたC1～4アルキレン基、オキソ基で置換されたC1～4アルキレン基、C1～4アルキル基で置換されたC1～4アルキレン基、C1～4アルコキシ基で置換されたC1～4アルキレン基、 $-S-$ 、 $-C(=N-NH_2)-$ または $-C(=N-OR^2)-$ 等であり、特に好ましくは、例えば、メチレン基、ヒドロキシメチレン基、メキシメチレン基、カルボニル基または $-C(=N-OR^2)-$ 等であり、最も好ましくは $-C(=N-OR^2)-$ である。

[0054] 本発明において、 R^2 として好ましくは、例えば、水素原子、C1～8アルキル基、 $-OR^{a1}$ 基によって置換されたC1～8アルキル基、置換基を有しているもよい環状基、置換基を有しているもよい環状基によって置換されたC1～8アルキル基であり、より好ましくは、水素原子、 $-OR^{a1}$ 基によって置換されたC1～4アルキル基、置換基を有しているもよい環状基、置換基を有しているもよい環状基によって置換されたC1～4アルキル基であり、最も好ましくは、置換基を有しているもよい環状基であり、とりわけ好ましくは、置換基を有しているもよいピペリジン環である。

[0055] 本発明において、 R^3 として好ましくは、例えば、水素原子、C1～8アルキル基、 $-OR^{a1}$ 基によって置換されたC1～8アルキル基または $-NR^{a1}R^{a2}$ 基によって置換されたC1～8アルキル基であり、より好ましくは、水素原子、C1～8アルキル基またはジメチルアミノエチル基であり、最も好ましくは水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基またはジメチルアミノエチル基である。

[0056] 本発明において、Gとして好ましくは、置換基を有しているもよいメチレン基または結合手であり、より好ましくは結合手である。

本発明において、Tとして好ましくは酸素原子である。

本発明において、 n として好ましくは0または1~2である。

本発明において、 n^1 として好ましくは0または1であり、より好ましくは0である。

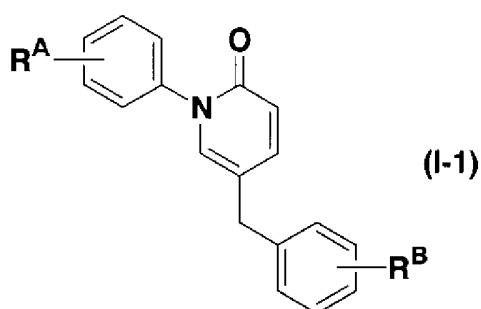
本発明において、 r として好ましくは2である。

本発明において、 m として好ましくは0または1~3であり、より好ましくは2または3である。

本発明において、 i として好ましくは0または1~3であり、より好ましくは2である。

[0057] 本発明においては、好ましい基、好ましい環および好ましい原子として上に列挙した意味の組み合わせを含む一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキソ体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグが好ましい。より好ましくは、例えば一般式(I-1)

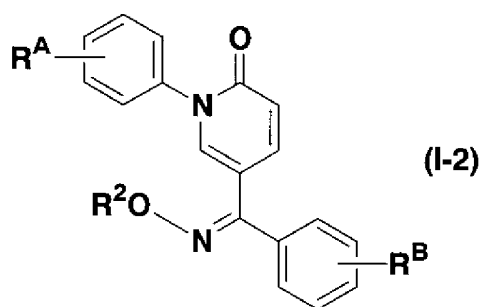
[0058] [化15]



[0059] [式中、 R^A および R^B は、前記環Aまたは環Bで表される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表す。]

、一般式(I-2)

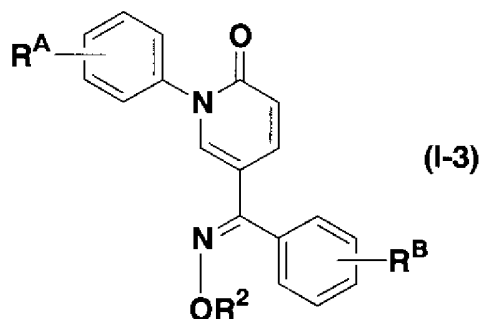
[0060] [化16]



[式中、すべての記号は前記の記号と同じ意味を表す。]

、一般式(I-3)

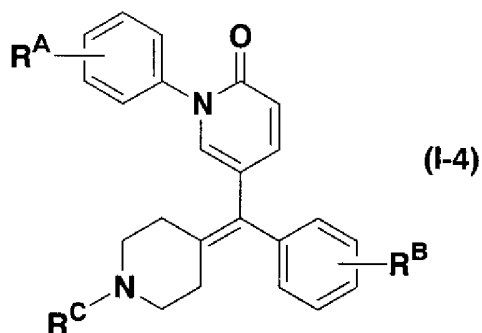
[0061] [化17]



[式中、すべての記号は前記の記号と同じ意味を表す。]

、一般式(I-4)

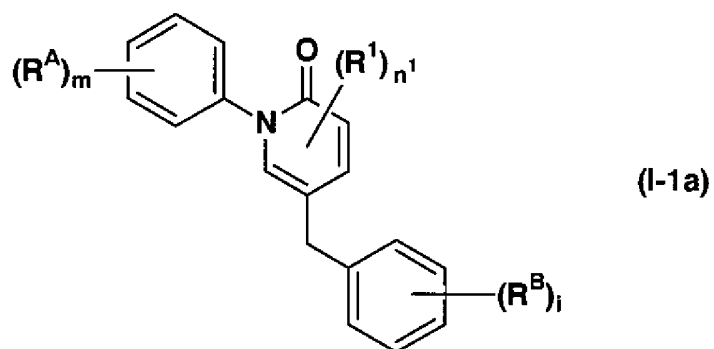
[0062] [化18]



[式中、R^Cは前記R⁴およびR⁵がそれらが結合する炭素原子と一緒に表す「置換基を有していてもよいピペリジン環」における「置換基」と同じ意味を表し、R^AおよびR^Bは前記と同じ意味を表す。]

、一般式(I-1a)

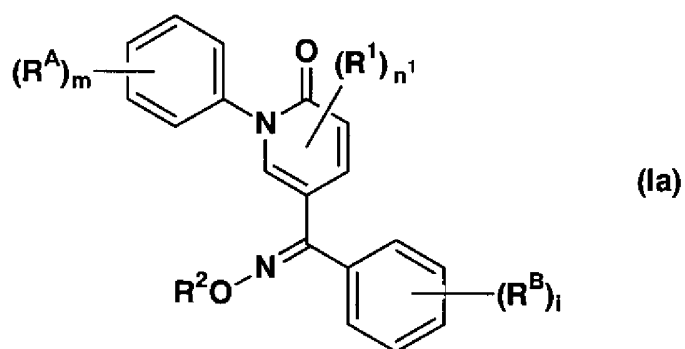
[0063] [化19]



[式中、すべての記号は前記の記号と同じ意味を表す。]

、一般式(Ia)

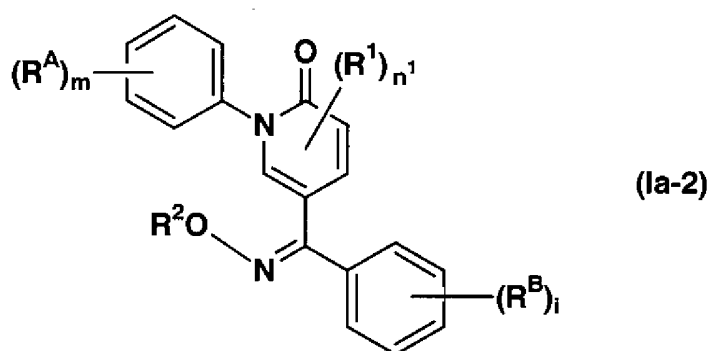
[0064] [化20]



[式中、すべての記号は前記の記号と同じ意味を表す。]

、一般式(Ia-2)

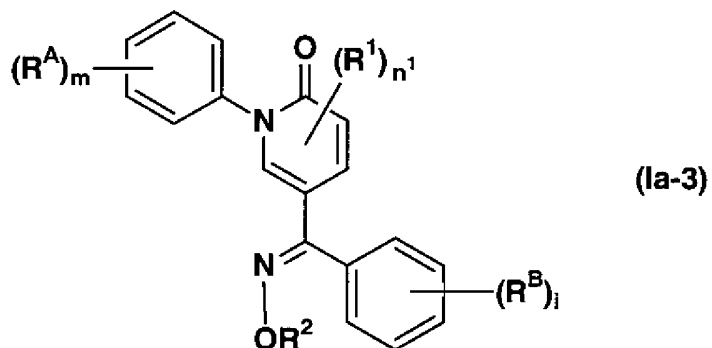
[0065] [化21]



[式中、すべての記号は前記の記号と同じ意味を表す。]

、一般式(Ia-3)

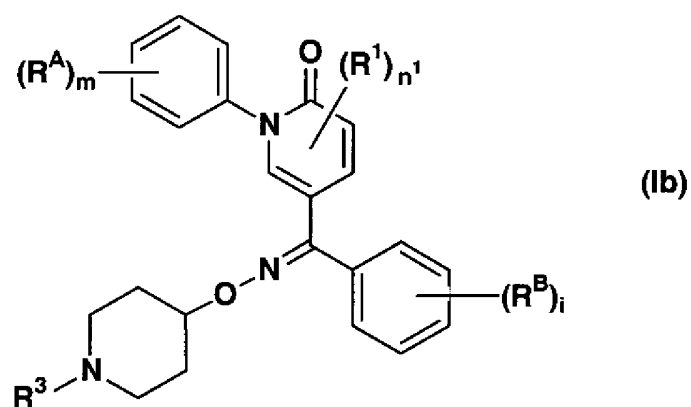
[0066] [化22]



[式中、すべての記号は前記の記号と同じ意味を表す。]

、一般式(Ib)

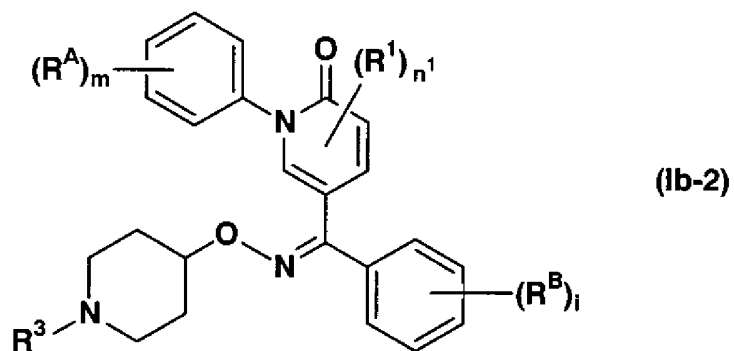
[0067] [化23]



[式中、すべての記号は前記の記号と同じ意味を表す。]

、一般式(Ib-2)

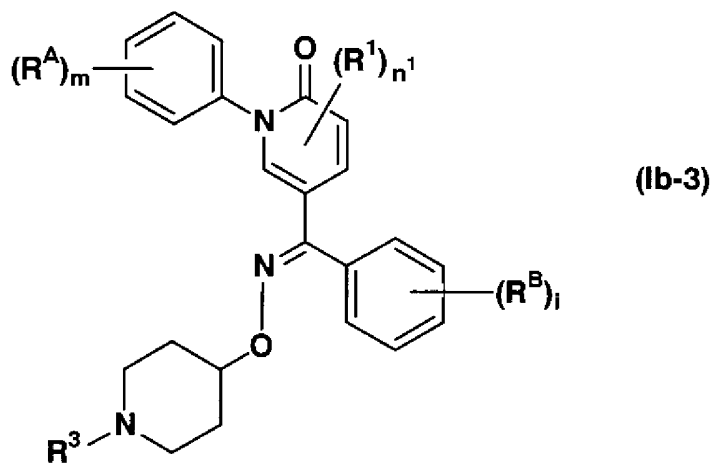
[0068] [化24]



[式中、すべての記号は前記の記号と同じ意味を表す。]

、一般式(Ib-3)

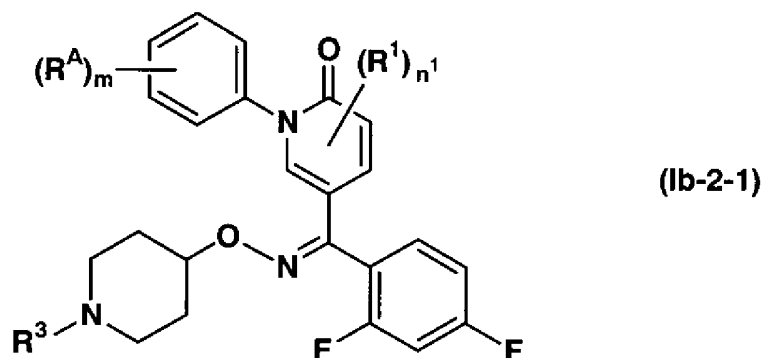
[0069] [化25]



[式中、すべての記号は前記の記号と同じ意味を表す。]

、一般式(Ib-2-1)

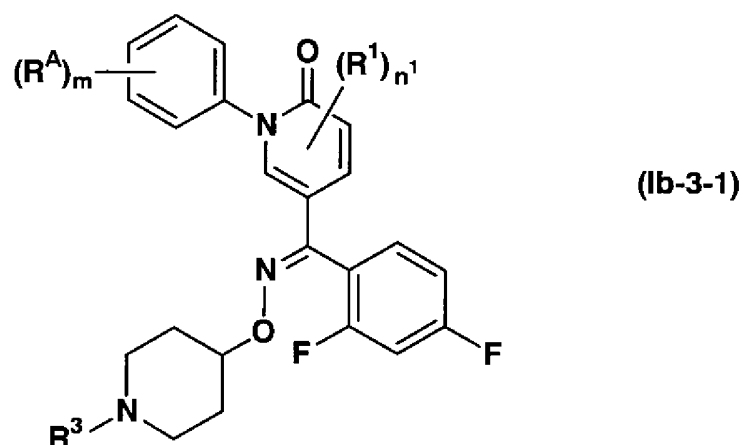
[0070] [化26]



[式中、すべての記号は前記の記号と同じ意味を表す。]

または一般式(Ib-3-1)

[0071] [化27]



[式中、すべての記号は前記の記号と同じ意味を表す。]

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグが挙げられ、とりわけ好ましくは、例えば前記した一般式(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ib)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-2-1)または(Ib-3-1)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ等が挙げられ、最も好ましくは、例えば前記した一般式(I-3)、(Ia-3)、(Ib-3)または(Ib-3-1)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

[0072] また、本発明において、実施例に記載された本発明化合物はすべて好ましい。特

に5-((2, 4-ジフルオロフェニル) [(1-メチル-4-ピペリジニル) オキシ] イミノ
 メチル) -1-(2, 6-ジメチルフェニル) -2(1H) -ピリジノン、5-{(2, 4-ジフル
 オロフェニル) [(1-[2-(ジメチルアミノ) エチル]-4-ピペリジニル) オキシ] イミノ
]メチル} -1-(2, 6-ジメチルフェニル) -2(1H) -ピリジノン、5-{(Z) - (2, 4
 -ジフルオロフェニル) [(4-ピペリジニルオキシ) イミノ]メチル} -1-(4-フルオロ
 -2, 6-ジメチルフェニル) -2(1H) -ピリジノン、5-((Z) - (2, 4-ジフルオロフ
 エニル) [(1-メチル-4-ピペリジニル) オキシ] イミノ)メチル} -1-(4-フルオロ
 -2, 6-ジメチルフェニル) -2(1H) -ピリジノン、5-((Z) - (2, 4-ジフルオロフ
 エニル) [(1-エチル-4-ピペリジニル) オキシ] イミノ)メチル} -1-(4-フルオロ
 -2, 6-ジメチルフェニル) -2(1H) -ピリジノン、5-((E) - (2, 4-ジフルオロフ
 エニル) [(1-メチル-4-ピペリジニル) オキシ] イミノ)メチル} -1-(4-フルオロ
 -2, 6-ジメチルフェニル) -2(1H) -ピリジノン、1-(2, 6-ジフルオロフェニル)
 -5-{(2, 4-ジフルオロフェニル) [(4-ピペリジニルオキシ) イミノ]メチル} -2(1
 H) -ピリジノン、5-{(2, 4-ジフルオロフェニル) [(4-ピペリジニルオキシ) イミノ]
 メチル} -1-(2-メトキシ-6-メチルフェニル) -2(1H) -ピリジノン、1-(2, 6-
 ジエチルフェニル) -5-{(2, 4-ジフルオロフェニル) [(4-ピペリジニルオキシ) イ
 ミノ]メチル} -2(1H) -ピリジノン、1-(2-クロロ-6-メチルフェニル) -5-{(2,
 4-ジフルオロフェニル) [(4-ピペリジニルオキシ) イミノ]メチル} -2(1H) -ピリジ
 ノン、5-{(2, 4-ジフルオロフェニル) [(4-ピペリジニルオキシ) イミノ]メチル} -1
 -(2-エチル-6-メチルフェニル) -2(1H) -ピリジノン、5-{(2, 4-ジフルオロ
 フェニル) [(4-ピペリジニルオキシ) イミノ]メチル} -1-(2, 6-ジメトキシフェニル)
 -2(1H) -ピリジノン、1-(2, 6-ジフルオロフェニル) -5-((Z) - (2, 4-ジフ
 ルオロフェニル) [(1-メチル-4-ピペリジニル) オキシ] イミノ)メチル} -2(1H) -
 ピリジノン、1-(2, 6-ジフルオロフェニル) -5-((E) - (2, 4-ジフルオロフェニ
 ル) [(1-メチル-4-ピペリジニル) オキシ] イミノ)メチル} -2(1H) -ピリジノン、5
 -((2, 4-ジフルオロフェニル) [(1-メチル-4-ピペリジニル) オキシ] イミノ)メチ
 ル} -1-(2-メトキシ-6-メチルフェニル) -2(1H) -ピリジノン、1-(2, 6-ジ
 エチルフェニル) -5-((2, 4-ジフルオロフェニル) [(1-メチル-4-ピペリジニ

ル)オキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン、1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン、5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2-エチル-6-メチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-メシチル-2(1H)-ピリジノン、5-((E)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-エチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-((Z)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-エチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-((2,4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルメトキシ)イミノ]メチル)-1-(2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)メトキシ]イミノ}メチル)-1-(2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-((2-フルオロ-4-メチルフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル)-2(1H)-ピリジノンまたは1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-((4-フルオロ-2-メチルフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル)-2(1H)-ピリジノンが好ましく、とりわけ5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-((Z)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、1-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-((Z)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン、5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-メシチル-2(1H)-ピリジノンまたは5-((Z)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-エチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノンが好ましい。

[0073] 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。構造異性体としては、例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基等には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、軸不斉を有する化合物(アトロプ異性体等)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合[例えば、約95:5~55:45(重量比)]の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。また、本発明においては、互変異性による異性体をもすべて包含する。

[0074] [塩、N-オキシド体、溶媒和物およびプロドラッグ]

一般式(I)で示される化合物の塩には薬理的に許容されるものすべてが含まれる。薬理的に許容される塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えば、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム、リチウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩(テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン(トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩または酸付加物塩[無機酸塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩(酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等)]が挙げられる。

さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、 R^0 基によって四級化されたものを表す。 R^0 基は、C1~8アルキル基、フェニル基によって置換されたC1~8アルキル基を表す。

[0075] 一般式(I)で示される化合物のN-オキシド体とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表す。また、本発明化合物のN-オキシド体は、さら

に上記のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩となってもよい。

[0076] 一般式(I)で示される化合物の適当な溶媒和物としては、例えば、水またはアルコール系溶媒(エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。溶媒和物是非毒性かつ水溶性であることが好ましい。また、本発明化合物の溶媒和物には、上記本発明化合物のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩、N-オキシド体の溶媒和物も含まれる。

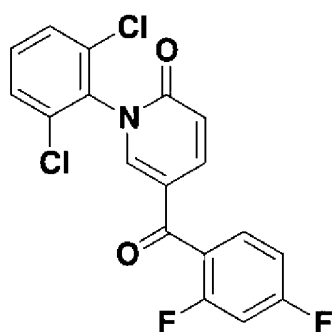
一般式(I)で示される化合物は、公知の方法で上記の塩、N-オキシド体または溶媒和物に変換することができる。

[0077] 一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式(I)で示される化合物に変換される化合物をいう。一般式(I)で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば、一般式(I)で示される化合物がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、エイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等);一般式(I)で示される化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、アセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等);一般式(I)で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、エチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等)等が挙げられる。これらの化合物は公知の方法によって製造することができる。また、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは溶媒和物および非溶媒和物のいずれであってもよい。また、一般式(I)で示される

化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163～198頁に記載されているような、生理的条件下で一般式(I)で示される化合物に変化するものであってもよい。さらに、一般式(I)で示される化合物は同位元素(例えば³H、¹⁴C、³⁵S、¹²⁵I等)等で標識されていてもよい。

[0078] 本発明化合物の命名は、IUPAC名を機械的に生成するコンピュータープログラムである、Advanced Chemistry Development 社の ACD/NAME(商品名)を用いて行った。例えば以下に示す化合物は、1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピリジン-2(1H)-オンと命名された。

[化28]



[0079] [本発明化合物の製造方法]

一般式(I)で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば、以下に示す(A)～(G)の方法、これらに準ずる方法、実施例に示す方法、またはコンプレヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations、第2版)(Richard C.Larock著、John Wiley & Sons Inc、1999年刊)に記載された方法等を適宜改良し、組み合わせることによって製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式(I)で示される本発明化合物の塩として記載したものが用いられる。

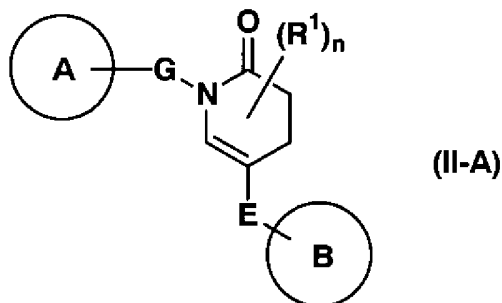
[0080] (A) 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、Tが酸素原子を表し、

[化29]

=====

が、一重結合を表す化合物、すなわち一般式(II-A)

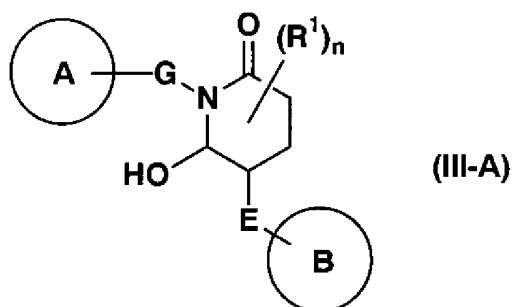
[化30]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される本発明化合物は、一般式(III-A)

[化31]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物を脱水反応に付すことにより製造することができる。

- [0081] この脱水反応は公知であり、例えば、一般式(III-A)で示される化合物を有機溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えば、酢酸エチル等のエステル類等)が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば、約1:1~1:10の割合で混合して用いてもよい。)中または無溶媒で、塩基(例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、例えばn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等のアルキルリチウム類、例えば

ナトリウムメキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属のアルコキシド、例えば金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類、例えばN, N-ジメチルアニリン、ピリジン、ルチジン、コリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の芳香族アミン類、DBU(1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセン-7)等の有機塩基、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド等)、および酸ハライド(例えば、p-トルエンスルホンクロリド、メタンスルホンクロリド、アセチルクロリド等)を加え、約-78~100°Cで反応させることにより行われる。

[0082] また、当業者にとっては容易に考えられることではあるが、一般式(II-A)で示される本発明化合物および一般式(III-A)で示される出発原料が、構造式に表示した以外のアミノ基、水酸基、メルカプト基またはカルボキシル基を有する場合、それらの官能基をあらかじめ適切に保護した後、反応に付し、引き続き、保護基の脱保護反応を行なうことにより目的とする本発明化合物を製造することができる。

[0083] アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル(Bpoc)基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメキシカルボニル基、ベンジル(Bn)基、p-メキシベンジル基、ベンジルオキシメチル(BOM)基または2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基等が挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メキシエトキシメチル(MEM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TEOS)基、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、tert-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、p-メキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基または2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)基等が挙げられる。

[0084] メルカプト基の保護基としては、例えば、ベンジル基、メキシベンジル基、メキシメチル(MOM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、ジフェニルメチル基またはアセ

チル(Ac)基等が挙げられる。

[0085] カルボキシ基の保護基としては、例えば、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、アリル基、フェナシル基またはベンジル基等が挙げられる。

[0086] アミノ基、水酸基、メルカプト基またはカルボキシル基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis: T.W. Greene著、John Wiley & Sons Inc、1999年刊)に記載されたものも用いられる。

[0087] アミノ基、水酸基、メルカプト基またはカルボキシル基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) 金属錯体を用いた脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、または
- (6) シリル基の脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応(例えば、トリフルオロアセチル基等)は、例えば、有機溶媒(メタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)または炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、約0~40℃の温度で行なわれる。

[0088] (2) 酸条件下での脱保護反応(例えば、tert-ブトキシカルボニル基、トリチル基等の脱保護反応)は、例えば、水または有機溶媒(ジクロロメタン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等)中、有機酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等)または無機酸(塩酸、硫酸等)もしくはこれらの混合物(臭化水素/酢酸等)中、約0~100℃の温度で行なわれる。

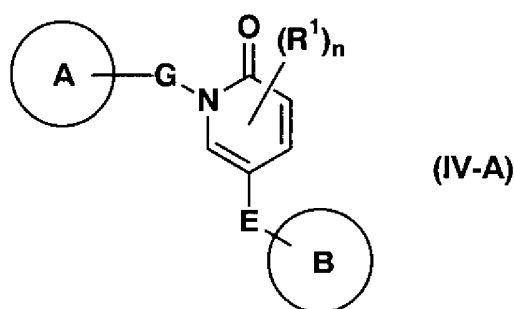
- [0089] (3)加水素分解による脱保護反応(例えば、ベンジル基、ベンズヒドリル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基等の脱保護反応)は、例えば、溶媒[エーテル系(テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(N, N-ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等]中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、約0~200℃の温度で行なわれる。
- [0090] (4)金属錯体を用いる脱保護反応(例えば、アリルオキシカルボニル基等の脱保護反応)は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、1, 4-ジオキサン、エタノール等)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等)および/または有機酸塩(2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(トリフェニルホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、約0~40℃の温度で行なわれる。
- [0091] (5)金属を用いる脱保護反応は、例えば、酸性溶媒(酢酸、pH約4. 2~7. 2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、約0℃~40℃の温度で行なわれる。
- (6)シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒(テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、約0~40℃の温度で行なわれる。
- 当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。
- さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の非毒性塩

に変換する操作を行なってもよい。

[0092] (B) 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、Tが酸素原子を表し、
[化32]

が、二重結合を表す化合物、すなわち一般式(IV-A)

[化33]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される本発明化合物は、前記した一般式(II-A)で示される化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。またその際必要に応じて官能基の保護/脱保護反応を行なってもよい。

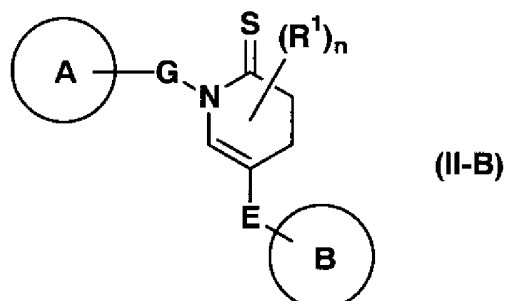
この酸化反応は公知であり、例えば、一般式(II-A)で示される化合物を有機溶媒[例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類等が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば約1:1~1:10(v/v)の割合で混合して用いてもよい。]中、二酸化マンガンを加え、約50~150°Cで反応させることにより行われる。

保護基の脱保護反応は、前記と同様の方法により行われる。

[0093] (C) 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、Tが硫黄原子を表し、
[化34]

が、一重結合を表す化合物、すなわち一般式(II-B)

[化35]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される本発明化合物は、前記した一般式(II-A)で示される化合物をチオカルボニル化反応に付すことによって製造することができる。またその際必要に応じて官能基の保護/脱保護反応を行なってもよい。

このチオカルボニル化反応は公知の方法または公知の方法に準じた方法により行われる。例えば、有機溶媒(トルエン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等)中、チオン化剤(ローソン試薬(2,4-ビス(4-メキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド)、五硫化二リン等)の存在下、約0~150°Cで反応させることにより行うことができる。

保護基の脱保護反応は、前記と同様の方法により行われる。

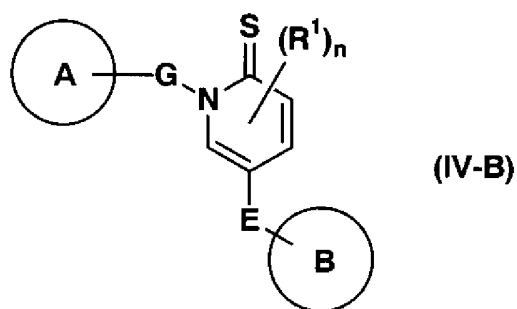
[0094] (D) 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、Tが硫黄原子を表し、

[化36]

=====

が、二重結合を表す化合物、すなわち一般式(IV-B)

[化37]



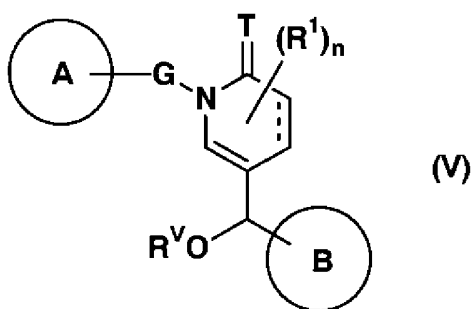
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される本発明化合物は、前記した一般式(IV-A)で示される化合物をチオカルボニル化反応に付すことによって製造することができる。またその際必要に応じて官能基の保護/脱保護反応を行なってもよい。

このチオカルボニル化反応および保護基の脱保護反応は前記した方法により行うことができる。

[0095] (E) 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、Eが $-C(-OR^V)-$ を表す化合物、すなわち一般式(V)

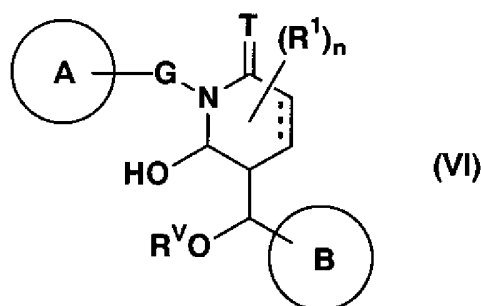
[化38]



[0096] (式中、 R^V はC1~8アルキル基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される本発明化合物は、一般式(VI)

[化39]



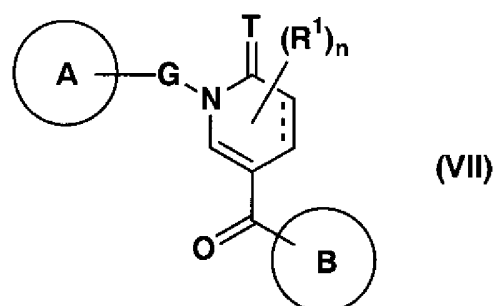
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物を脱水反応に付すことにより製造することができる。またその際必要に応じて官能基の保護／脱保護反応を行なってもよい。

この脱水反応および保護基の脱保護反応は、前記と同様の方法により行われる。

[0097] (F) 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、Eが $-C(=O)-$ を表す化合物、すなわち一般式(VII)

[化40]



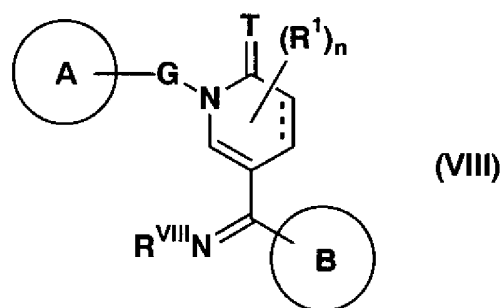
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される本発明化合物は、前記した一般式(V)で示される化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。またその際必要に応じて官能基の保護／脱保護反応を行なってもよい。

この酸化反応および保護基の脱保護反応は、前記と同様の方法により行われる。

[0098] (G) 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、Eが $-C(=NR^{VIII})-$ を表す化合物、すなわち一般式(VIII)

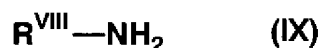
[化41]



(式中、 R^{VIII} は NR^6R^7 、 OR^2 または CN を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される本発明化合物は、前記した一般式(VII)で示される化合物と、一般式(IX)

[化42]



(式中、 R^{VIII} は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物あるいはその塩酸塩とを反応に付すことにより製造することができる。またその際必要に応じて官能基の保護/脱保護反応を行なってもよい。

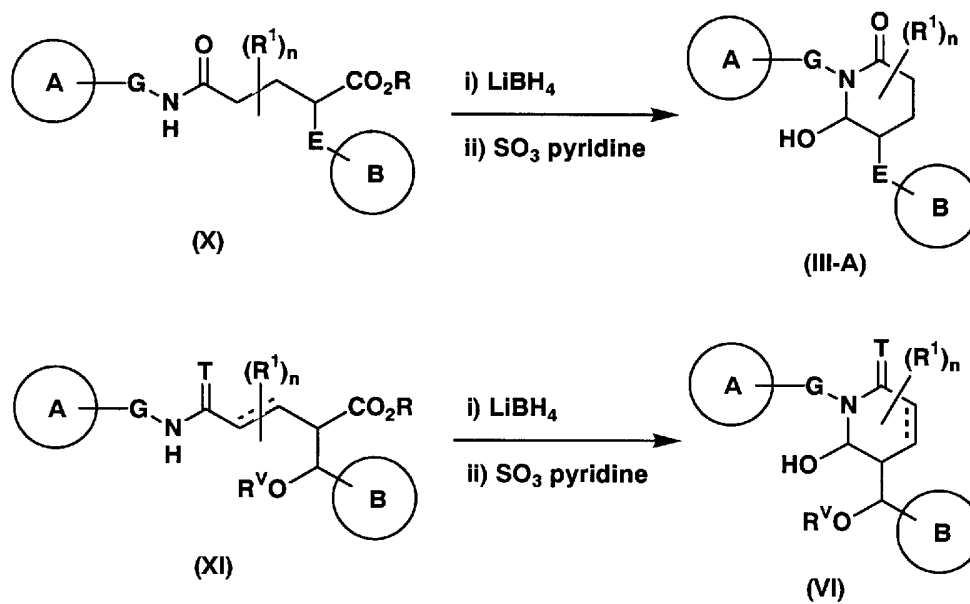
[0099] この反応は公知であり、例えば、一般式(VII)で示される化合物と一般式(IX)で示される化合物あるいはその塩酸塩とを有機溶媒[例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類等]が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば約1:1~1:10(v/v)の割合で混合して用いてもよい。]中または無溶媒で、塩基(例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類、例えばN,N-ジメチルアニリン、ピリジン、ルチジン、コリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の芳香族アミン類等)を加えるか加えないで、約50~150°Cで反応させることにより行われる。

保護基の脱保護反応は、前記と同様の方法により行われる。

[0100] 出発原料または試薬として用いる一般式(III-A)、(VI)および(IX)で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは下記反応工程式1および2に示す方法や

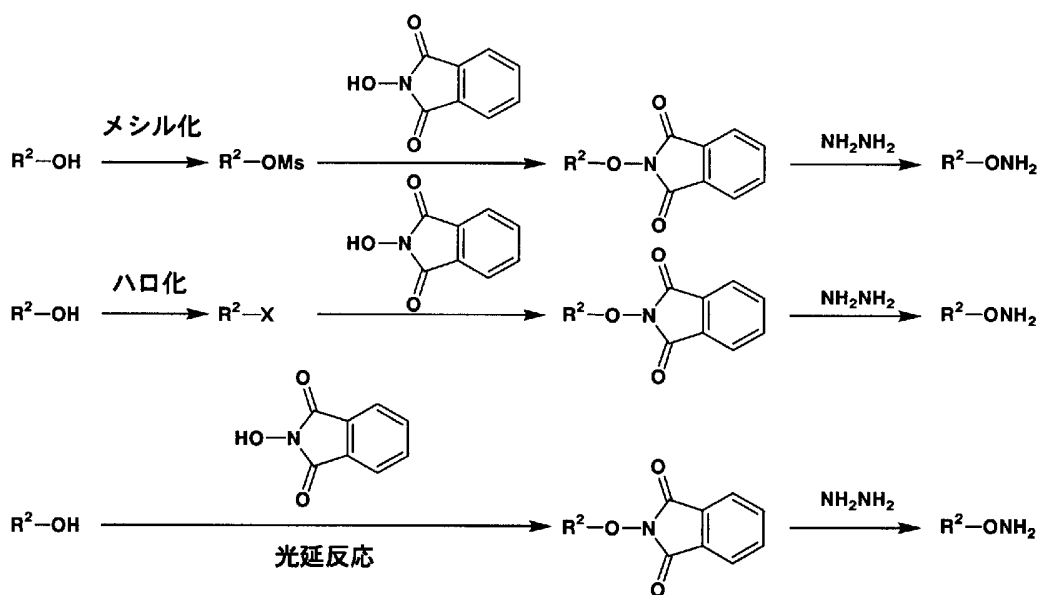
公知の方法、例えば、コンプレヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations、第2版)(Richard C.Larock著、John Wiley & Sons Inc、1999)に記載された方法等を組み合わせて用いることで容易に製造することができる。

[0101] [化43]



反応工程式 1

[0102] [化44]



反応工程式 2

[0103] 本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

本発明中の最終反応の生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により前製することができる。前製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[0104] また、後記する実施例を含む本明細書中のすべての反応において得られる化合物に二重結合に基づく幾何異性体（例えば、E体あるいはZ体）が存在する場合、通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法によりそれぞれの異性体を単離前製することができる。

本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかなよう

に、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブ等を用いて行なうことができる。

[0105] [本発明化合物の薬理活性]

一般式(I)で示される本発明化合物、その塩、そのN-オキソ体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ(以下「本発明化合物」と略記することがある。)が、薬理活性を持つことを証明する実施例記載以外の薬理試験として、例えば、以下に示す方法がある。これらの方法により例えば、本発明化合物のp38MAPキナーゼ阻害活性を証明することができる。

[0106] (a) p38 α MAPキナーゼ阻害活性の検討

p38 α MAPキナーゼの基質であるATF-2(activating transcription factor 2; Cell Signaling社, #9224L)を用いて、リコンビナント・ヒトp38 α MAPキナーゼ(Upstate Biotechnology社, #14-251)によるATF-2のリン酸化に対する本発明化合物の抑制作用を、抗リン酸化ATF-2抗体(Cell Signaling社, #9221L)を用いたウェスタンブロットリング法で検討することができる。すなわち、リコンビナント・ヒトp38 α MAPキナーゼ(100ng/tube)を含有する10 μ Lのキナーゼ緩衝液(Cell Signaling社, #9802)に既知濃度の本発明化合物を10 μ L添加し、30 $^{\circ}$ Cで10分間プレインキュベーションする。次に、20 μ Lのアデノシン三リン酸(ATP)/ATF-2混液を加え、30 $^{\circ}$ Cで30分間インキュベーションし、20 μ LのSDSバッファー(187.5mM Tris/6% SDS/30%グリセロール/150mM DTT/0.03%プロモフェノールブルー)添加により酵素反応を停止する。100 $^{\circ}$ Cで5分間加熱し、攪拌、遠心分離を行ない、再攪拌の後、20 μ LのサンプルをSDS-PAGEゲル[10-20%, 第一化学薬品(株)]にて電気泳動する。泳動後、常法によりPVDF膜(Sequi-Blot(商品名), 0.2 μ m, BIO-RAD)にブロットリングを行う。その後、PVDF膜をブロックエース(雪印乳業(株))にて処理し(室温, 1時間)、抗リン酸化ATF-2抗体を1.5時間反応させた後、TBS-T溶液(0.02M Tris/0.137M NaCl/0.05% Tween 20, pH7.6)にて洗浄する。さらに2次抗体(抗ウサギIgG, horseradish peroxidase linked whole antibody, Amersham LIFE SCIENCE)を1時間反応させ、TBS-T溶液で洗浄した後、ウェスタンブロットリング検出薬(Western blotting detection reagent; Amersham Pharmacia Biotech)を用いてリン酸化ATF-2を検出する。

[0107] (b) マウス・サイトカイン産生モデル

以下に示す方法により、本発明化合物の経口投与による in vivo での効果を証明することができる。本発明化合物を動物へ経口投与するために用いる媒体は、安全かつ化合物を投与可能な状態に懸濁または溶解できるものであればよく、例えば当業者が化合物を動物に投与するために用いる媒体、例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、糖、糖アルコール、食用油、蒸留水、生理食塩水およびこれらの混合物等を用いることができる。

[0108] [実験方法]

雄性Balb/cマウス(日本チャールスリバー(株))に0.5%メチルセルロース(MC)に懸濁あるいは溶解した本発明化合物を経口投与し、0.5時間後にリポポリサッカライド(LPS, 055:B5, Difco)を1mg/kgの用量で腹腔内投与する(各群5例)。対照群(コントロール)には0.5%MCを経口投与する(5例)。LPS処置90分後にエーテル麻酔下、腹部大静脈よりヘパリン加採血をおこない、遠心分離(12,000rpm, 3min, 4°C)により血漿を得る。得られた血漿サンプルは使用時まで-80°Cで保存する。血漿中のTNF- α およびIL-6は、それぞれR&D社(#MTA00)およびEndogen社(#EM2IL6)のELISAキットを用いて定量する。

[0109] [毒性]

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

[0110] [医薬品への適用]

ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、本発明化合物は、p38MAPキナーゼの活性化を抑制するので、サイトカイン介在性疾患、例えば、炎症性疾患[例えば、炎症、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、肝炎、腎炎、糸球体腎炎、膵炎、乾癬、痛風、アジソン病(Addison's disease)、関節炎(例えば、関節リウマチ、変形性関節症、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、滑膜炎等)、炎症性眼疾患、炎症性肺疾患(例えば、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、重症急性呼吸器症候群(SARS)等)、炎症性腸疾患(例えば、クローン病(Crohn's disease)、

潰瘍性大腸炎等)、アレルギー疾患(例えば、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎等)、自己免疫性疾患、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリテマトーデス、リウマチ、キャッスルマン病、移植に伴う免疫拒絶(例えば、対宿主性移植片拒絶反応等)等]、中枢神経系疾患[例えば、中枢神経障害(例えば、脳出血および脳梗塞等の脳血管障害、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症等)、神経変性疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、エイズ脳症等)、髄膜炎、クロイツフェルトーヤコブ病等]、呼吸器系疾患[例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)等]、循環器系疾患[例えば、狭心症、心不全(例えば、鬱血性心不全、急性心不全、慢性心不全等)、心筋梗塞(例えば、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後等)、心房内粘液腫、動脈硬化症、高血圧、透析低血圧、血栓症、汎発性血管内凝固症候群(DIC)、再灌流障害、PTCA後再狭窄等]、泌尿器系疾患(例えば、腎不全等)、代謝系疾患や内分泌系疾患(例えば、糖尿病等)、骨疾患(例えば、骨粗鬆症等)、癌疾患[例えば、悪性腫瘍(例えば、悪性腫瘍の増殖および転移等)、多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、癌性悪液質等]、感染症[例えば、ウイルス感染(例えば、サイトメガロウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス、コロナウイルス等のウイルス感染等)、感染に伴う悪液質、後天性免疫不全症候群(AIDS)による悪液質、毒血症(例えば、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシックショック症候群、ウイルス感染に伴う重症急性呼吸器症候群(SARS)等)等]等の予防および/または治療に有用である。

[0111] また、本発明化合物は、p38MAPキナーゼのサブタイプ(α 、 β 、 β_2 、 γ 、 δ)のうち、 α を特異的に阻害するもの、および α 以外も阻害するものを含む。

[0112] 本発明化合物を前記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

本発明化合物は、安全で低毒性であるので、例えばヒトやヒト以外の哺乳動物(例えばラット、マウス、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サル等)に対して投与することができる。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、約1mgから約1000mgの範囲で、1日1回から

数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、約1mgから約100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与(好ましくは、静脈内投与)されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

[0113] 本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

これらの組成物の製造に用いられる本発明化合物は、実質的に純粋で単一な物質であるものに限定されず、不純物(例えば、製造工程に由来する副生成物、溶媒、原料等、または分解物等)を、医薬品原薬として許容される範囲であれば含有していてもよい。

[0114] 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

[0115] 経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(例えば、精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤(例えば、グリセリン、プロピレングリコール等)、懸濁化剤(例えば、カルメロース、寒天、ゼラチン、メチルセルロース等)、乳化剤(例えば、アラビアゴム、ポピドン、モノステアリン酸グリ

セリン等)、甘味剤(例えば、果糖、ブドウ糖等)、風味剤(例えば、コーヒー、茶、ココア等)、芳香剤(例えば、オレンジ油、チモール等)、保存剤(例えば、安息香酸、安息香酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等)、緩衝剤(例えば、クエン酸、リン酸水素二ナトリウム、クエン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸、乳酸等)等を含含有していてもよい。

[0116] 非経口投与のための注射剤としては、すべての注射剤を含み、点滴剤をも包含する。例えば、筋肉への注射剤、皮下への注射剤、皮内への注射剤、動脈内への注射剤、静脈内への注射剤、腹腔内への注射剤、脊髄腔への注射剤、静脈内への点滴剤等を含む。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤[例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等]、懸濁化剤(例えば、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等)、乳化剤(例えば、ポリソルベート80等)、無痛化剤(例えば、プロカイン、塩酸リドカイン等)、緩衝剤(例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸水素二ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム等)、保存剤(例えば、ベンジルアルコール等)等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

[0117] 非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムある

いはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。

[0118] 本発明化合物は、

- 1) 該化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 2) 該化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または
- 3) 該化合物の副作用の低減

のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

また、併用する他の薬剤の、(1) 予防および／または治療効果の補完および／または増強、(2) 動態・吸収改善、投与量の低減、および／または(3) 副作用の低減のために本発明化合物を組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差をおいての投与が含まれる。また、時間差をおいての投与は、本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

本発明化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせて投与してもよい。

また、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

[0119] 例えば、本発明化合物の関節リウマチ、変形性関節症、関節炎等に対する予防および／または治療効果に対して補完および／または増強するための他の薬剤としては、例えば、ステロイド薬、エラスターゼ阻害薬、カンナビノイド-2受容体刺激薬、プロスタグランジン類、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、メタロプロテイナーゼ阻害薬、接着分子阻害薬、抗サイトカイン性蛋白質製剤(例

えば、抗TNF- α 製剤、抗IL-1製剤、抗IL-6製剤等)、抗サイトカイン薬、免疫調節薬、疾患修飾性抗リウマチ剤、非ステロイド性抗炎症薬またはc-Jun N末端キナーゼ阻害薬等が挙げられる。

[0120] 本発明化合物の炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎に対する予防および/または治療効果に対して補完および/または増強するための他の薬剤としては、例えば、ステロイド薬、エラスターゼ阻害薬、カンナビノイド-2受容体刺激薬、プロスタグランジン類、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、メタロプロテイナーゼ阻害薬、接着分子阻害薬、抗サイトカイン性蛋白質製剤、抗サイトカイン薬、免疫調節薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、抗コリン薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、一酸化窒素合成酵素阻害薬、IL-8拮抗薬、ポリ(ADP)-リボースポリメラーゼ阻害薬、ミトコンドリアルベンゾジアゼピン受容体作動薬、抗酸化薬、局所麻酔薬、消化管潰瘍用薬、防御因子増強薬、メサラジンまたはサラゾスルファピリジン等が挙げられる。

[0121] 本発明化合物の喘息、慢性肺炎症性疾患、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)に対する予防および/または治療効果に対して補完および/または増強するための他の薬剤としては、例えば、ステロイド薬、エラスターゼ阻害薬、カンナビノイド-2受容体刺激薬、プロスタグランジン類、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、メタロプロテイナーゼ阻害薬、接着分子阻害薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、抗コリン薬、トロンボキササン₂受容体拮抗薬、トロンボキササン合成酵素阻害薬、 β_2 アドレナリン受容体刺激薬、キサンチン誘導體、去痰薬、抗生物質、抗ヒスタミン薬、抗サイトカイン性蛋白質製剤、抗サイトカイン薬、フォルスコリン製剤またはメディエーター遊離抑制薬等が挙げられる。

[0122] ステロイド薬としては例えば、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、

フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、フルドロキシコルチド、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネートまたはメチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

[0123] エラスターゼ阻害薬としては、例えば、ONO-5046、ONO-6818、MR-889、PBI-1101、EPI-HNE-4、R-665、ZD-0892、ZD-8321、GW-311616、DMP-777、L-659286、L-658758、L-680833、L-683845またはAE-3763等が挙げられる。

[0124] プロスタグランジン類(以下、PGと略記する。)としては、PG受容体アゴニストまたはPG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。

PG受容体としては、PGE受容体(EP_1 、 EP_2 、 EP_3 、 EP_4)、PGD受容体(DP、CRTH2)、PGF受容体(FP)、PGI受容体(IP)またはTX受容体(TP)等が挙げられる。

[0125] プロスタグランジン合成酵素阻害薬としては、例えば、サラゾスルファピリジン、メサラジン、オルサラジン、4-アミノサリチル酸、JTE-522、オーラノフィン、カルプロフェン、ジフェンピラミド、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、メロキシカム、オキサプロジン、パーサルミド、ピプロキセン、ピロキシカム、ピロキシカムベータデックス、ピロキシカムシナメート、トロピンインドメタシネート、ザルトプロフェンまたはプラノプロフェン等が挙げられる。

- [0126] カンナビノイド-2受容体刺激薬としては、例えば、N-アラキドノイルエタノールアミン(アナンダミド)または2-アラキドノイルグリセロール(2-AG)等が挙げられる。
- [0127] ホスホジエステラーゼ阻害薬としては、例えば、PDE4阻害薬であるロリプラム、シロミラスト(商品名アリフロ)、Bay19-8004、NIK-616、ロフルミラスト(BY-217)、シパムフィリン(BRL-61063)、アチゾラム(CP-80633)、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485等、またはPDE5阻害薬である、シルデナフィル等が挙げられる。
- [0128] メタロプロテイナーゼ阻害薬としては、例えば、BB94、ONO-4817等が挙げられる。
- 接着分子阻害薬としては、例えば、 α_4 インテグリン等の拮抗剤等が挙げられる。
- 抗TNF- α 製剤としては、TNF- α に対する抗体、可溶性TNF- α 受容体、TNF- α 受容体に対する抗体、可溶性TNF- α 結合蛋白等も含まれ、例えば、インフリキシマブまたはエタネルセプト等が挙げられる。
- [0129] 抗IL-1製剤としては、IL-1に対する抗体、可溶性IL-1受容体、IL-1RaまたはIL-1受容体に対する抗体等も含まれ、例えば、アナキンラ等が挙げられる。
- 抗IL-6製剤としては、IL-6に対する抗体、可溶性IL-6受容体またはIL-6受容体に対する抗体等も含まれ、例えばMRA等が挙げられる。
- 免疫調節薬としては、例えば、メトレキサート、シクロスポリン、アスコマイシン、レフルノミド、ブシラミン、サラゾスルファピリジン、アザチオプリン、タクロリムスまたはシクロフォスファミド等が挙げられる。
- 疾患修飾性抗リウマチ薬としては、例えば、金チオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、クロロキン、アクタリット、D-ペニシラミン製剤、ロベンザリット二ナトリウム、ブシラミン、ヒドロキシクロロキンまたはサラゾスルファピリジン等が挙げられる。
- [0130] 非ステロイド性抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプメトン、プログルメタシ

ン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合薬または非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

[0131] ロイコトリエン受容体拮抗薬としては、例えば、プラシルカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、BIIL-284またはONO-4057等が挙げられる。

[0132] 抗コリン薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウムまたはレバトロペート(UK-112166)等が挙げられる。

局所麻酔薬としては、例えば、塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブカインまたは塩酸テトラカイン等が挙げられる。

防御因子増強薬としては、例えば、スクラルファート、アルジオキサ、テプレノン、塩酸セトラキサートまたはオルノプロスチル等が挙げられる。

トロンボキサン₂受容体拮抗薬としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物またはKT-2-962等が挙げられる。

トロンボキサン合成酵素阻害薬としては、例えば、塩酸オザグレルまたはイミトロダストナトリウム等が挙げられる。

[0133] β_2 アドレナリン受容体刺激薬としては、例えば、臭化水素酸フェノテロール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、フマル酸フォルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、硫酸イソプロテレノール、硫酸オルシプレナリン、硫酸クロルプレナリン、エピ

ネフリン、塩酸トリメキノール、硫酸ヘキソプレナリンメシル、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドペキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、レボサルブタモール、R、R-フォルモテロール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855またはS-1319等が挙げられる。

[0134] キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキシフィリン、シパムフィリンまたはジプロフィリン等が挙げられる。

去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、塩酸ブロムヘキシン、カルボシステイン、塩酸アンブロキシソール、塩酸アンブロキゾール徐放剤、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸L-エチルシステインまたはチロキサポール等が挙げられる。

[0135] 抗生物質としては、例えば、セフロキシムナトリウム、メロペネム三水和物、硫酸ネチルマイシン、硫酸シソマイシン、セフチブテン、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキシソルビシン、硫酸アストロマイシンまたは塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。吸入剤の抗生物質としては、例えば、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキシソルビシン、硫酸アストロマイシンまたは塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。

[0136] 抗ヒスタミン薬としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベポタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィンまたはアクリバスチン等が挙げられる。

[0137] 抗サイトカイン薬としては、非蛋白質製剤であって、サイトカインの作用を遮断するのはすべて含み、例えば、MAPキナーゼ阻害薬、遺伝子調節薬、サイトカイン産生抑制薬、TNF- α 変換酵素阻害薬、IL-1 β 変換酵素阻害薬、IL-6拮抗薬、IL-8拮抗薬、ケモカイン拮抗薬、遺伝子治療薬またはアンチセンス化合物等が挙げられる。MAPキナーゼ阻害薬としては、例えばPD-98059等が挙げられる。遺伝

子調節薬としては、例えば、NF- κ B、IKK-1、IKK-2、AP-1等シグナル伝達に関係する分子の阻害薬等が挙げられる。サイトカイン産生抑制薬としては、例えば、トシル酸スプラタスト(商品名アイピーディ)、T-614、SR-31747またはソナチモド等が挙げられる。ケモカイン拮抗薬としては例えばONO-4128等が挙げられる。遺伝子治療薬としては、例えば、IL-4、IL-10、可溶性IL-1受容体、可溶性TNF- α 受容体等抗炎症作用を有する遺伝子の発現を亢進させることを目的とした遺伝子治療薬等が挙げられる。

[0138] メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラストまたはペミロラストカリウム等が挙げられる。

c-Jun N末端キナーゼ阻害薬としては、例えば、WO00/35906、WO00/35909、WO00/35921、WO00/64872またはWO00/75118パンフレットに記載の化合物等が挙げられる。

抗酸化薬としては、例えば、ビタミンE、エダラボン等が挙げられる。

[0139] 以下、実施例によって本発明を詳述するが本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。またアンモニア水は市販の28%アンモニア水を用いた。

¹H-NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示し、特に記載のない場合は、重クロロホルム(CDCI₃)を用いて測定した。

実施例

[0140] 実施例1:エチル 5-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-2-[(2,4-ジフルオロフェニル)(メキシメキシ)メチル]-5-オキソペンタノアート WO03/043988の参考例20で製造した化合物(3.4g)のジクロロメタン(20mL)溶液に、アルゴン下、0°Cで、ジイソプロピルエチルアミン(1.66 mL)およびメキシメチルクロリド(1.73mL)を加え、50°Cで1時間攪拌した。反応液に氷冷した0.5N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水に

て順次洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（2.7g）を得た。

TLC:Rf 0.47（ヘキサン：酢酸エチル＝3：2）；

¹H-NMR: δ 7.50-7.30 (m, 3H), 7.25-6.95 (m, 2H), 6.95-6.75 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 4.60-4.40 (m, 2H), 4.35-4.00 (m, 2H), 3.33-3.25 (m, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.70-1.65 (m, 4H), 1.40-1.00 (m, 3H)。

[0141] 実施例2:N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-5-(メキシメキシ)ペンタンアミド

実施例1で製造した化合物（2.6g）のテトラヒドロフラン（20mL）溶液に、アルゴン下、室温で、水素化ホウ素リチウム（2.32g）を加え、40°Cで1昼夜攪拌した。反応液に氷冷した1N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（870mg）を得た。

TLC:Rf 0.25（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

¹H-NMR: δ 7.50-7.30 (m, 3H), 7.25-7.05 (m, 2H), 6.95-6.70 (m, 2H), 5.03 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 2H), 3.95-3.20 (m, 5H), 2.90-1.70 (m, 6H)。

[0142] 実施例3:1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)(メキシメキシ)メチル]-6-ヒドロキシピペリジン-2-オン

実施例2で製造した化合物（840mg）の酢酸エチル（4mL）溶液に、ジメチルスルホキシド（4mL）、トリエチルアミン（1.57mL）および三酸化硫黄・ピリジン錯体（898mg）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて順次洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（低極性ジアステレオマー：345mgおよび高極性ジアステレオマー：357mg）を得た。

低極性ジアステレオマー:TLC:Rf 0.31（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）。

高極性ジアステレオマー：TLC：Rf 0.22（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）。

[0143] 実施例4：1－（2，6－ジクロロフェニル）－5－〔（2，4－ジフルオロフェニル）（メキシメチル）メチル〕－3，4－ジヒドロピリジン－2（1H）－オン

実施例3で製造した化合物（低極性ジアステレオマー：335mg）のジクロロメタン（3 mL）溶液に、アルゴン下、0℃で、トリエチルアミン（0.32mL）およびメタンスルホンクロリド（175 μ L）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて順次洗浄し、乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物（268mg）を得た。

TLC：Rf 0.68（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

$^1\text{H-NMR}$ ： δ 7.50 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.75 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.41-2.21 (m, 2H)。

[0144] 実施例5：1－（2，6－ジクロロフェニル）－5－〔（2，4－ジフルオロフェニル）（メキシメチル）メチル〕－3，4－ジヒドロピリジン－2（1H）－オン

実施例4で製造した化合物（260mg）のメタノール（3mL）溶液に、触媒量の濃塩酸を加え、室温で15分間、次いで50℃で1時間攪拌した。反応液に氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物（180mg）を得た。

TLC：Rf 0.34（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）；

$^1\text{H-NMR}$ ： δ 7.50-7.40 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H)。

[0145] 実施例6(1)および6(2)：1－（2，6－ジクロロフェニル）－5－（2，4－ジフルオロベンゾイル）ピリジン－2（1H）－オン〔実施例6(1)〕および1－（2，6－ジクロロフェニル）－5－〔（2，4－ジフルオロフェニル）（メキシメチル）ピリジン－2（1H）－オン〔実施例6(2)〕

実施例5で製造した化合物(175mg)のベンゼン(5mL)溶液に、二酸化マンガン(870mg)を加え、7時間加熱還流した。触媒をセライト(商品名)にてろ去し、酢酸エチルにて洗浄した。ろ液および洗液を合わせ、飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物[実施例6(1):86mgおよび実施例6(2):31mg]を得た。

[0146] 実施例6(1):

TLC:Rf 0.30(ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 8.02 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.76 (m, 1H)。

実施例6(2):

TLC:Rf 0.16(ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 7.52-7.29 (m, 5H), 7.10 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.37 (s, 3H)。

[0147] 実施例7:1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシイミノ)メチル]ピリジン-2(1H)-オン(E体、Z体の混合物)

1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピリジン-2(1H)-オン(79 mg:本品は前記で製造した実施例6(1))のピリジン(2 mL)溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(115mg)を加え、90°Cで1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を氷冷した1N塩酸および飽和食塩水にて順次洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→3:2)で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(60mg)を得た。

TLC:Rf 0.24(ヘキサン:酢酸エチル=3:2);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8.20-6.60 (m, 9H)。

[0148] 実施例8:5-(2,4-ジフルオロベンジル)-1-(2,6-ジメチルフェニル)-3,4-ジヒドロピリジン-2(1H)-オン

実施例1で製造した化合物の代わりにエチル 2-(2,4-ジフルオロベンジル)-

5-[(2,6-ジメチルフェニル)アミノ]-5-オキソペンタノアートをを用いて、実施例2→実施例3→実施例4と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.59(ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

¹H-NMR: δ 7.20-7.07 (m, 4H), 6.87-6.75 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H)。

[0149] 実施例9:5-(2,4-ジフルオロベンジル)-1-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジノン-2(1H)-オン

実施例5で製造した化合物の代わりに実施例8で製造した化合物を用いて、実施例6と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.33(ヘキサン:酢酸エチル=3:2);

¹H-NMR: δ 2.08 (s, 6 H), 3.71 (s, 2 H), 6.68 (dd, J=9.43, 0.64 Hz, 1 H), 6.85 (m, 3 H), 7.21 (m, 5 H)。

[0150] 実施例10:1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-(2,4-ジフルオロベンジル)-2(1H)-ピリジノン

実施例1で製造した化合物の代わりにエチル 2-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-5-オキソペンタノアートをを用いて、実施例2→実施例3→実施例4→実施例6と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.11 (酢酸エチル:ヘキサン=3:7);

¹H-NMR: δ 3.73 (s, 2H), 6.59-6.71 (m, 1H), 6.76-6.93 (m, 3H), 7.06-7.23 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 2H), 7.43-7.53 (m, 2H)。

[0151] 実施例11:1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)(メトキシイミノ)メチル]-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

ヒドロキシルアミン塩酸塩の代わりにO-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて、実施例7と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.43 (酢酸エチル:トルエン=1:4);

¹H-NMR: δ 3.96 & 4.04 (s & s, 3H), 6.66 & 6.74 (d & d, J=9.79Hz & 9.79Hz, 1H)

, 6.77–7.03 (m, 3H), 7.09–7.56 (m, 4H), 7.66 & 8.05 (dd & dd, J=9.79, 2.65Hz & 9.79, 2.65Hz, 1H)。

[0152] 実施例11(1)～実施例11(59)

ヒドロキシルアミン塩酸塩の代わりに相当するアミンあるいはアミン塩酸塩を用いて、実施例7と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。ただし、生成する二重結合に基づく幾何異性体をそれぞれ単離した場合でも、E体かZ体かの決定は行っていない。

実施例11(1): 1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)(エトキシイミノ)メチル]-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC: Rf 0.36 (酢酸エチル:ヘキサン=3:7);

¹H-NMR: δ 1.27 & 1.34 (t & t, J=6.96Hz & J=7.14Hz, 3H), 4.21 & 4.29 (q & q, J=6.96Hz, & J=7.14Hz, 2H), 6.63–7.54 (m, 8H), 7.67 & 8.07 (dd & dd, J=9.79, 2.65Hz & J=9.89, 2.56Hz, 1H)。

[0153] 実施例11(2): 1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)(イソプトキシイミノ)メチル]-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC: Rf 0.45 (酢酸エチル:ヘキサン=3:7);

¹H-NMR: δ 0.87 & 0.93 (d & d, J=6.59Hz & J=6.77Hz, 6H), 1.86–2.16 (m, 1H), 3.93 & 4.01 (d & d, J=6.77Hz & J=6.77Hz, 2H), 6.54–7.59 (m, 8H), 7.63 & 8.07 (dd & dd, J=9.70, 2.75Hz & J=9.89, 2.56Hz, 1H)。

実施例11(3): 1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)[(2-ヒドロキシエトキシ)イミノ]メチル]-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体: 実施例11(4)の幾何異性体)

TLC: Rf 0.28 (酢酸エチル:ヘキサン=3:2);

¹H-NMR: δ 1.93–2.07 (m, 1H), 3.77–4.00 (m, 2H), 4.23–4.36 (m, 2H), 6.71–6.78 (m, 1H), 6.81–6.84 (m, 1H), 6.87–7.02 (m, 2H), 7.17–7.27 (m, 1H), 7.30–7.38 (m, 1H), 7.42–7.49 (m, 2H), 8.00 (dd, J=9.89, 2.56Hz, 1H)。

[0154] 実施例11(4): 1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)[(2-ヒドロキシエトキシ)イミノ]メチル]-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体: 実施

例11(3)の幾何異性体)

TLC:Rf 0.20 (酢酸エチル:ヘキサン=3:2);

$^1\text{H-NMR}$: δ 2.22 (t, $J=5.95\text{Hz}$, 1H), 3.83-4.10 (m, 2H), 4.31-4.42 (m, 2H),
6.65-6.70 (m, 1H), 6.79-7.06 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.41-7.56 (m, 4H), 7.68
(dd, $J=9.89, 2.56\text{Hz}$, 1H)。

[0155] 実施例11(5):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル)[
(2-メトキシエトキシ)イミノ]メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体)

TLC:Rf 0.37 (酢酸エチル:ヘキサン=2:3);

$^1\text{H-NMR}$: δ 3.34 (s, 3H), 3.57-3.70 (m, 2H), 4.22-4.39 (m, 2H), 6.70-6.77 (m,
1H), 6.80 (d, $J=2.65\text{Hz}$, 1H), 6.84-7.02 (m, 2H), 7.16-7.28 (m, 1H), 7.29-7.38 (m,
1H), 7.41-7.51 (m, 2H), 8.04 (dd, $J=9.79, 2.65\text{Hz}$, 1H)。

[0156] 実施例11(6):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル){
[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体
:実施例11(7)の幾何異性体)

TLC:Rf 0.37 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 2.24 (s, 6H), 2.64 (t, $J=6.04\text{Hz}$, 2H), 4.29 (t, $J=6.04\text{Hz}$, 2H), 6.74 (d,
 $J=9.89\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=2.56\text{Hz}$, 1H), 6.83-7.04 (m, 2H), 7.14-7.28 (m, 1H),
7.28-7.38 (m, 1H), 7.41-7.51 (m, 2H), 8.06 (dd, $J=9.89, 2.56\text{Hz}$, 1H)。

実施例11(7):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル){
[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体
:実施例11(6)の幾何異性体)

TLC:Rf 0.39 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 2.23 (s, 6H), 2.67 (t, $J=5.68\text{Hz}$, 2H), 4.34 (t, $J=5.68\text{Hz}$, 2H),
6.56-6.70 (m, 1H), 6.77-7.04 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 1H), 7.41-7.54 (m, 3H),
7.55-7.64 (m, 1H), 7.75-7.85 (m, 1H)。

[0157] 実施例11(8):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル){
[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ
体:実施例11(9)の幾何異性体)

TLC:Rf 0.37 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR: δ 1.69–1.84 (m, 4H), 2.37–2.66 (m, 4H), 2.80 (t, J=6.22Hz, 2H), 4.32 (t, J=6.22Hz, 2H), 6.70–6.77 (m, 1H), 6.78 (d, J=2.65Hz, 1H), 6.83–7.01 (m, 2H), 7.15–7.26 (m, 1H), 7.29–7.38 (m, 1H), 7.40–7.50 (m, 2H), 8.06 (dd, J=9.79, 2.65Hz, 1H)。

実施例11(9):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル){[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体:実施例11(8)の幾何異性体)

TLC:Rf 0.40 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR: δ 1.60–1.76 (m, 4H), 2.39–2.63 (m, 4H), 2.82 (t, J=5.77Hz, 2H), 4.37 (t, J=5.77Hz, 2H), 6.60–6.69 (m, 1H), 6.79–7.04 (m, 2H), 7.31–7.41 (m, 1H), 7.41–7.53 (m, 3H), 7.56–7.66 (m, 1H), 7.67–7.77 (m, 1H)。

[0158] 実施例11(10):1-[2-({[[1-(2,6-ジクロロフェニル)-6-オキシ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル](2,4-ジフルオロフェニル)メチレン]アミノ}オキシ)エチル]-2,2,6,6-テトラメチル-4-ピペリジニル メタンスルホナート (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.28 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

¹H-NMR: δ 8.06–6.66 (m, 9H), 4.97 (m, 1H), 4.15–4.02 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.84–2.73 (m, 2H), 2.02–1.97 (m, 2H), 1.66–1.57 (m, 2H), 1.16 (s, 6H), 1.10 (s, 6H)。

実施例11(11):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル){[2-(2,2,6,6-テトラメチル-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジニル)エトキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.53 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

¹H-NMR: δ 8.09–6.65 (m, 9H), 5.55–5.39 (m, 2H), 4.21–4.07 (m, 2H), 2.95–2.85 (m, 2H), 2.00–1.90 (m, 2H), 1.12 (s, 6H), 1.10 (s, 6H)。

[0159] 実施例11(12):2-({[[1-(2,6-ジクロロフェニル)-6-オキシ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル](2,4-ジフルオロフェニル)メチレン]アミノ}オキシ)アセトアミド

(E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.59 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 4.60-4.74 (m, 2H), 5.44-5.61 (m, 1H), 6.13-6.27 (m, 1H), 6.67-7.24 (m, 4H), 7.30-7.68 (m, 4H), 7.96-8.05 (m, 1H)。

実施例11(13):2-({[[1-(2,6-ジクロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル](2,4-ジフルオロフェニル)メチレン]アミノ}オキシ)-N-メチルアセトアミド (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.60 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 2.85-2.91 (m, 3H), 4.60-4.73 (m, 2H), 6.09-7.24 (m, 5H), 7.30-7.66 (m, 4H), 7.97-8.03 (m, 1H)。

[0160] 実施例11(14):2-({[[1-(2,6-ジクロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル](2,4-ジフルオロフェニル)メチレン]アミノ}オキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.48 (酢酸エチル:メタノール=19:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 2.96 & 2.97 (s & s, 6H), 4.80 & 4.90 (s & s, 2H), 6.61-6.76 (m, 1H), 6.78-7.04 (m, 3H), 7.28-7.38 (m, 1H), 7.38-7.57 (m, 3H), 7.89-8.10 (m, 1H)。

実施例11(15):2-({[[1-(2,6-ジクロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル](2,4-ジフルオロフェニル)メチレン]アミノ}オキシ)-N',N'-ジメチルアセトヒドラジド (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.50 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 2.50-2.62 (m, 6H), 4.62-4.73 (m, 2H), 6.64-7.25 (m, 5H), 7.31-7.68 (m, 4H), 7.93-8.02 (m, 1H)。

[0161] 実施例11(16):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル){[2-オキソ-2-(1-ピロリジニル)エトキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.58 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.79-2.01 (m, 4H), 3.33-3.56 (m, 4H), 4.70-4.82 (m, 2H), 6.66-7.01 (m, 4H), 7.28-7.58 (m, 4H), 7.96-8.03 (m, 1H)。

[0162] 実施例11(17):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル){[2-オキシ-2-(1-ピペリジニル)エトキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.69 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

¹H-NMR: δ 1.45-1.70 (m, 6H), 3.26-3.37 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.78-4.92 (m, 2H), 6.66-7.02 (m, 4H), 7.29-7.53 (m, 4H), 7.97-8.04 (m, 1H)。

[0163] 実施例11(18):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル){[2-(4-モルホリニル)-2-オキシエトキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.61 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

¹H-NMR: δ 3.37-3.72 (m, 8H), 4.78-4.90 (m, 2H), 6.66-7.03 (m, 4H), 7.29-7.50 (m, 4H), 7.91-8.04 (m, 1H)。

実施例11(19):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル){[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-オキシエトキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.40 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=8:1:1);

¹H-NMR: δ 2.23-2.42 (m, 7H), 3.36-3.69 (m, 4H), 4.78-4.92 (m, 2H), 6.66-7.02 (m, 4H), 7.29-7.51 (m, 4H), 7.93-8.04 (m, 1H)。

[0164] 実施例11(20):5-[[(ベンジロキシ)イミノ](2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.36 (酢酸エチル:ヘキサン=3:7);

¹H-NMR: δ 5.19 & 5.26 (s & s, 2H), 6.61-6.68 & 6.69-6.74 (m & m, 1H), 6.75-6.77 & 7.52-7.56 (m & m, 1H), 6.80-7.02 (m, 2H), 7.14-7.39 (m, 6H), 7.40-7.51 (m, 3H), 7.61 & 8.03 (dd & dd, J=9.89, 2.56Hz & J=9.89, 2.56Hz, 1H)。

実施例11(21):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-[(2,4-ジフルオロフェニル){[3-(メチルアミノ)ベンジル]オキシ}イミノ]メチル]-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.42 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 8.06–6.52 (m, 13H), 5.20–5.13 (m, 2H), 3.75 (br s, 1H), 2.82–2.81 (m, 3H)。

[0165] 実施例11(22): 1-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-[(2, 4-ジフルオロフェニル)({[3-(ジメチルアミノ)ベンジル]オキシ}イミノ)メチル]-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC: Rf 0.56 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 8.06–6.62 (m, 13H), 5.23–5.16 (m, 2H), 2.93–2.92 (m, 6H)。

[0166] 実施例11(23): 1-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-{(2, 4-ジフルオロフェニル)[({3-[(ジメチルアミノ)メチル]ベンジル}オキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC: Rf 0.59 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=8:1:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 2.18–2.27 (m, 6H), 3.37–3.47 (m, 2H), 5.16–5.27 (m, 2H), 6.59–7.24 (m, 6H), 7.27–7.66 (m, 6H), 7.98–8.08 (m, 1H)。

[0167] 実施例11(24): 1-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-{(2, 4-ジフルオロフェニル)[(2-ピリジニルメトキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC: Rf 0.44 (酢酸エチル:ヘキサン=3:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 5.31–5.42 (m, 2H), 6.62–8.59 (m, 13H)。

実施例11(25): 1-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-{(2, 4-ジフルオロフェニル)[(3-ピリジニルメトキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC: Rf 0.33 (酢酸エチル:ヘキサン=3:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 5.15–5.31 (m, 2H), 6.59–8.66 (m, 13H)。

[0168] 実施例11(26): 1-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-{(2, 4-ジフルオロフェニル)[(4-ピリジニルメトキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC: Rf 0.23 (酢酸エチル:ヘキサン=3:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 5.17–5.29 (m, 2H), 6.63–7.26 (m, 6H), 7.28–7.68 (m, 4H), 7.94–8.04 (m, 1H), 8.54–8.63 (m, 2H)。

実施例11(27): 1-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-((2, 4-ジフルオロフェニル)[{(6-メチル-2-ピリジニル)メトキシ}イミノ]メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体

またはZ体:実施例11-28の幾何異性体)

TLC:Rf 0.60 (酢酸エチル);

$^1\text{H-NMR}$: δ 2.51 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.70-6.75 (m, 1H), 6.76 (d, J=2.56Hz, 1H), 6.86-6.99 (m, 2H), 7.09-7.22 (m, 2H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.54 (dd, J=7.69, 1.74Hz, 1H), 8.01 (dd, J=9.89, 2.56Hz, 1H), 8.44 (dd, J=5.03, 1.74Hz, 1H)。

[0169] 実施例11(28):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル){{(6-メチル-2-ピリジニル)メキシ}イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体
またはZ体:実施例11-27の幾何異性体)

TLC:Rf 0.51 (酢酸エチル);

$^1\text{H-NMR}$: δ 2.55 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.65 (dd, J=9.70, 0.73Hz, 1H), 6.81-6.98 (m, 2H), 7.13 (dd, J=7.69, 4.85Hz, 1H), 7.31-7.63 (m, 7H), 8.46 (dd, J=4.85, 1.74Hz, 1H)。

実施例11(29):5-[[{(6-クロロ-3-ピリジニル)メキシ}イミノ](2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.44 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 5.16 & 5.23 (s & s, 2H), 6.65 & 6.73 (dd & dd, J=9.89, 0.73Hz & 9.79, 0.64Hz, 1H), 6.77 (d, J=2.56Hz, 1H), 6.81-7.01 (m, 2H), 7.10-7.22 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.67 & 7.98 (dd & dd, J=9.79, 2.38Hz & 9.89, 2.56Hz, 1H), 8.28-8.46 (m, 1H)。

[0170] 実施例11(30):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-[(2,4-ジフルオロフェニル){{(6-(ジメチルアミノ)-2-ピリジニル)メキシ}イミノ}メチル]-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.52 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 8.06-6.38 (m, 12H), 5.23-5.16 (m, 2H), 3.06-3.04 (m, 6H)。

実施例11(31):N-{6-[[{1-(2,6-ジクロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル](2,4-ジフルオロフェニル)メチレン]アミノ}オキシ}メチ

ル]-2-ピリジニル}-2, 2-ジメチルプロパンアミド (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.21 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

¹H-NMR: δ 8.20-6.65 (m, 12H), 7.98 (br s, 1H), 5.25-5.17 (m, 2H), 1.57 (s, 9H)。

[0171] 実施例11(32):1-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-((2, 4-ジフルオロフェニル) [(5-メチル-3-イソキサゾリル)メキシ]イミノ)メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.50 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

¹H-NMR: δ 2.36-2.49 (m, 3H), 5.18 & 5.26(s & s, 2H), 5.99 & 6.04 (s & s, 1H), 6.66 & 6.73 (d & d, J=9.89Hz & 9.89Hz, 1H), 6.79-7.05 (m, 3H), 7.14-7.24 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 1H), 7.40-7.52 (m, 2H), 7.63 & 8.03 (dd & dd, J=9.70, 2.38Hz & 9.79, 2.47Hz, 1H)。

[0172] 実施例11(33):1-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-((2, 4-ジフルオロフェニル) [(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メキシ]イミノ)メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体:実施例11-34の幾何異性体)

TLC:Rf 0.37 (酢酸エチル:ヘキサン=2:1);

¹H-NMR: δ 2.25 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.73 (d, J=9.79Hz, 1H), 6.78 (d, J=2.47Hz, 1H), 6.82-6.97 (m, 2H), 7.15-7.26 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 1H), 7.39-7.48 (m, 2H), 8.07 (dd, J=9.79, 2.47Hz, 1H)。

[0173] 実施例11(34):1-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-((2, 4-ジフルオロフェニル) [(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メキシ]イミノ)メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体:実施例11-33の幾何異性体)

TLC:Rf 0.34 (酢酸エチル:ヘキサン=2:1);

¹H-NMR: δ 2.25 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 6.63 (dd, J=9.79, 0.73Hz, 1H), 6.80-6.89 (m, 1H), 6.89-6.98 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.67 (dd, J=9.79, 2.11Hz, 1H)。

実施例11(35):1-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-((2, 4-ジフルオロフェニル) [(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メキシ]イミノ)メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.11 (酢酸エチル:ヘキサン=5:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 3.63 & 3.69 (s & s, 3H), 5.25 & 5.29 (s, 2H), 6.63 & 6.72 (d & d, $J=10.25\text{Hz}$ & 9.70Hz , 1H), 6.78 (d, $J=2.20\text{Hz}$, 1H), 6.82-6.97 (m, 3H), 6.97-7.04 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.54-7.62 & 8.01(m & dd, $J=9.79$, 2.20Hz , 1H)。

[0174] 実施例11(36):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル)[(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ)イミノ]メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.38 (酢酸エチル:ヘキサン=3:2);

$^1\text{H-NMR}$: δ 5.37-5.45 (m, 2H), 6.62-7.00 (m, 3H), 7.18-8.81 (m, 8H)。

実施例11(37):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル)[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)イミノ]メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.42 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.61-1.87 (m, 2H), 1.89-2.20 (m, 2H), 3.28-3.66 (m, 2H), 3.69-4.01 (m, 2H), 4.31-4.54 (m, 1H), 6.62-7.02 (m, 3H), 7.15-8.13 (m, 6H)。

[0175] 実施例11(38):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.34 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.70-1.92 (m, 2H), 1.92-2.14 (m, 2H), 2.19-2.40 (m, 5H), 2.42-2.74 (m, 2H), 4.18-4.38 (m, 1H), 6.66 & 6.74 (d & d, $J=9.79\text{Hz}$ & $J=9.89\text{Hz}$, 1H), 6.79 & 7.68 (d & d, $J=2.56\text{Hz}$ & $J=2.65\text{Hz}$, 1H), 6.82-7.01 (m, 2H), 7.13-7.52 (m, 4H), 7.56 & 8.06 (dd & dd, $J=9.79$, 2.65Hz & $J=9.89$, 2.56Hz , 1H)。

実施例11(39):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-エチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体:実施例11-40の幾何異性体)

TLC:Rf 0.34 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.10 (t, $J=7.14\text{Hz}$, 3H), 1.77-1.94 (m, 2H), 2.01-2.15 (m, 2H), 2.28-2.49 (m, 4H), 2.58-2.74 (m, 2H), 4.25-4.39 (m, 1H), 6.65 (d, $J=9.79\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.99 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.55 (dd, $J=9.79$, 2.65Hz, 1H), 7.67 (d, $J=2.65\text{Hz}$, 1H)。

[0176] 実施例11(40): 1-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-((2, 4-ジフルオロフェニル) [(1-エチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ)メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体: 実施例11-39の幾何異性体)

TLC: Rf 0.32 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.13 (t, $J=7.14\text{Hz}$, 3H), 1.77-2.15 (m, 4H), 2.36-2.70 (m, 6H), 4.26-4.36 (m, 1H), 6.74 (d, $J=9.89\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=2.56\text{Hz}$, 1H), 6.84-7.00 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.29-7.37 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 8.06 (dd, $J=9.89$, 2.56Hz, 1H)。

実施例11(41): 1-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-((2, 4-ジフルオロフェニル) [(1-イソプロピル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ)メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC: Rf 0.37 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.00 & 1.03 (d & d, $J=6.59\text{Hz}$ & $J=6.59\text{Hz}$, 6H), 1.69-1.89 (m, 2H), 1.92-2.15 (m, 2H), 2.29-2.46 (m, 2H), 2.53-2.83 (m, 3H), 4.18-4.36 (m, 1H), 6.64 & 6.74 (d & d, $J=9.43\text{Hz}$ & $J=9.79\text{Hz}$, 1H), 6.79 & 7.70 (d & d, $J=2.65\text{Hz}$ & $J=2.29\text{Hz}$, 1H), 6.81-7.00 (m, 2H), 7.12-7.26 (m, 1H), 7.27-7.40 (m, 1H), 7.41-7.52 (m, 2H), 7.56 & 8.07 (dd & dd, $J=9.43$, 2.29Hz & $J=9.79$, 2.65Hz, 1H)。

[0177] 実施例11(42): 5-[[[(1-tert-ブチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ](2, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-1-(2, 6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体: 実施例11-43の幾何異性体)

TLC: Rf 0.32 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.05 (s, 9H), 1.70-1.91 (m, 2H), 1.94-2.16 (m, 2H), 2.26-2.57 (m, 2H), 2.63-2.94 (m, 2H), 4.17-4.37 (m, 1H), 6.64 (d, $J=9.70\text{Hz}$, 1H), 6.79-7.01 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 1H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.53-7.61 (m, 1H), 7.64-7.74 (m,

1H)。

実施例11(43):5-[{(1-tert-ブチル-4-ピペリジニル)オキシ}イミノ}(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体:実施例11-42の幾何異性体)

TLC:Rf 0.30 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.08 (s, 9H), 1.52-1.85 (m, 2H), 1.86-2.10 (m, 2H), 2.25-2.51 (m, 2H), 2.62-2.83 (m, 2H), 4.19-4.34 (m, 1H), 6.74 (d, J=9.89Hz, 1H), 6.79 (d, J=2.56Hz, 1H), 6.82-7.01 (m, 2H), 7.10-7.25 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 8.07 (dd, J=9.89, 2.56Hz, 1H)。

[0178] 実施例11(44):5-[{(1-(シクロプロピルメチル)-4-ピペリジニル)オキシ}イミノ}(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 0.03-0.23 (m, 2H), 0.37-0.62 (m, 2H), 0.72-0.97 (m, 1H), 1.71-1.91 (m, 2H), 1.92-2.11 (m, 2H), 2.14-2.43 (m, 4H), 2.60-2.78 (m, 2H), 4.08-4.42 (m, 1H), 6.64 & 6.74 (d & d, J=9.98Hz & J=9.89Hz, 1H), 6.79 & 7.73 (d & d, J=2.56Hz & J=2.65Hz, 1H), 6.81-7.00 (m, 2H), 7.14-7.50 (m, 4H), 7.54 & 8.07 (dd & dd, J=9.98, 2.65Hz & J=9.89, 2.56Hz, 1H)。

実施例11(45):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-[(2,4-ジフルオロフェニル){(1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ピペリジニル)オキシ}イミノ]メチル]-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.29 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.68-1.89 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.31-2.44 (m, 2H), 2.47-2.56 (m, 2H), 2.57-2.76 (m, 3H), 3.56-3.65 (m, 2H), 4.21-4.39 (m, 1H), 6.66 & 6.72-6.76 (dd & m, J=9.61, 0.82Hz, 1H), 6.79 & 7.62-7.64 (d & m, J=2.56Hz, 1H), 6.82-6.99 (m, 2H), 7.16-7.52 (m, 4H), 7.55-7.62 & 8.07 (m & dd, J=9.70, 2.56Hz, 1H)。

[0179] 実施例11(46):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)

({[1-(2-メトキシエチル)-4-ピペリジニル]オキシ}イミノ)メチル]-2(1H)-ピ
リジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.35 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.73-1.90 (m, 2H), 1.91-2.11 (m, 2H), 2.25-2.41 (m, 2H), 2.49-2.76
(m, 4H), 3.34 & 3.35 (s & s, 3H), 3.45-3.55 (m, 2H), 4.19-4.35 (m, 1H), 6.65 &
6.73 (d & d, J=9.70 Hz & J=9.89Hz, 1H), 6.79 & 7.68 (d & d, J=2.75 Hz & 2.56Hz,
1H), 6.82-6.98 (m, 2H), 7.13-7.52 (m, 4H), 7.56 & 8.06 (dd & dd, J=9.70, 2.56Hz
& 9.89, 2.75Hz, 1H)。

実施例11(47):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)
({[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-ピペリジニル]オキシ}イミノ)メチ
ル]-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.38 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.15 & 1.16 (s & s, 6H), 1.66-2.09 (m, 4H), 2.28 & 2.29 (s & s, 2H),
2.42-2.58 (m, 2H), 2.65-2.84 (m, 2H), 4.17-4.36 (m, 1H), 6.63-8.11 (m, 9H)。

[0180] 実施例11(48):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル)
{[(1-エタンイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジ
ノン 塩酸塩 (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.35 (ジクロロメタン:メタノール:酢酸=10:2:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 1.86-2.23 (m, 4H), 2.30 & 2.33 (s & s, 3H), 3.43-3.79 (m,
4H), 4.54-4.66 (m, 1H), 6.69 & 6.75 (d & d, J=9.70Hz & J=9.89Hz, 1H), 6.99-7.12
(m, 2H), 7.15 & 7.74 (d & d, J=2.56Hz & J=2.56Hz, 1H), 7.25-7.64 (m, 4H), 7.83
& 8.17 (dd & dd, J=9.70, 2.56Hz & J=9.89, 2.56Hz, 1H), 8.37-8.49 (m, 1H),
8.96-9.10 (m, 1H)。

実施例11(49):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-{(2,4-ジフルオロフェニル)
[({1-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-4-ピペリジニル}オキシ)
イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.40 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=50:10:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.64-1.88 (m, 2H), 1.91-2.02 (m, 2H), 2.53-3.00 (m, 7H), 3.51-3.67

(m, 4H), 4.29 (m, 1H), 6.66 & 6.73 (d & d, J=9.70 Hz & 9.89Hz, 1H), 6.78 & 7.56(d & d, J=2.38Hz & 2.56Hz, 1H), 6.80-7.01 (m, 2H), 7.12-7.52 (m, 4H), 7.64 & 8.06(dd & dd, J=9.70, 2.38Hz & 9.89, 2.56Hz, 1H)。

[0181] 実施例11(50):2-(ジメチルアミノ)エチル 4-({[[1-(2,6-ジクロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル](2,4-ジフルオロフェニル)メチレン]アミノ}オキシ)-1-ピペリジンカルボキシラート (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.53 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.54-2.10 (m, 4H), 2.35 (s, 6H), 2.60-2.74 (m, 2H), 3.22-3.42 (m, 2H), 3.44-3.57 (m, 1H), 3.61-3.83 (m, 1H), 4.15-4.32 (m, 2H), 4.34-4.49 (m, 1H), 6.66 & 6.75 (dd & dd, J=9.6, 0.6Hz & J=9.9, 0.6Hz, 1H), 6.80-7.00 (m, 2H), 7.15-7.50 (m, 4H), 6.79 & 7.54 (br.d & dd, J=2.7Hz & J=2.7, 0.6Hz, 1H), 7.60 & 8.06 (dd & dd, J=9.6, 2.7Hz & J=9.9, 2.7Hz, 1H)。

実施例11(51):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-{(2,4-ジフルオロフェニル)[({1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-ピペリジニル}オキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.46 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.66-1.89 (m, 2H), 1.88-2.11 (m, 2H), 2.16-2.53 (m, 12H), 2.52-2.74 (m, 2H), 4.04-4.49 (m, 1H), 6.65 & 6.73 (dd & dd, J=9.9, 0.6Hz & J=9.9, 0.6Hz, 1H), 6.82-7.00 (m, 2H), 7.15-7.55 (m, 4H), 6.78 & 7.66 (br.d & dd, J=2.7Hz & J=2.7, 0.6Hz, 1H), 7.58 & 8.06 (dd & dd, J=9.9, 2.7Hz & J=9.9, 2.7Hz, 1H)。

[0182] 実施例11(52):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-{(2,4-ジフルオロフェニル)[({1-[2-(4-ホルホルニル)エチル]-4-ピペリジニル}オキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.50 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.66-1.85 (m, 2H), 1.85-2.14 (m, 2H), 2.18-2.38 (m, 2H), 2.40-2.82 (m, 10H), 3.64-3.78 (m, 4H), 4.15-4.38 (m, 1H), 6.65 & 6.73 (d & d, J=9.9Hz & 9.9Hz, 1H), 6.80-7.00 (m, 2H), 7.15-7.55 (m, 4H), 6.78 & 7.63 (d & d, J=2.7Hz & 2.7Hz, 1H), 7.58 & 8.06 (dd & dd, J=9.9, 2.7Hz, & 9.9, 2.7Hz 1H)。

実施例11(53):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)({[1-(2-オキソプロピル)-4-ピペリジニル]オキシ}イミノ)メチル]-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.45 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR: δ 1.73-2.10 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.25-2.39 (m, 2H), 2.49-2.69 (m, 2H), 3.14 & 3.14 (s & s, 2H), 4.21-4.35 (m, 1H), 6.66 & 6.74 (d & d, J=9.89Hz & J=9.70Hz, 1H), 6.78 & 7.65 (d & d, J=2.56Hz & J=2.56Hz, 1H), 6.82-6.99 (m, 2H), 7.15-7.51 (m, 4H), 7.58 & 8.06 (dd & dd, J=9.89, 2.56Hz & J=9.70, 2.56Hz, 1H)。

[0183] 実施例11(54):2-[4-({[[1-(2,6-ジクロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル](2,4-ジフルオロフェニル)メチレン]アミノ}オキシ)-1-ピペリジニル]-N,N-ジメチルアセトアミド (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.30 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.66-1.88 (m, 2H), 1.89-2.10 (m, 2H), 2.28-2.43 (m, 2H), 2.53-2.74 (m, 2H), 2.92-2.96 (m, 3H), 3.04-3.08 (m, 3H), 3.12 (s, 2H), 4.19-4.33 (m, 1H), 6.65 & 6.73 (dd & m, J=9.15, 1.28Hz & J=9.89Hz, 1H), 6.77-6.99 (m, 2H), 7.15-8.10 (m, 6H)。

実施例11(55):ジエチル 2-[4-({[[1-(2,6-ジクロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル](2,4-ジフルオロフェニル)メチレン]アミノ}オキシ)-1-ピペリジニル]マロナート (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.46 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

¹H-NMR: δ 1.19-1.34 (m, 6H), 1.72-2.14 (m, 4H), 2.52-3.02 (m, 4H), 4.02 & 4.03(s & s, 1H), 4.17-4.33 (m, 5H), 6.66 & 6.73 (d & d, J=9.70Hz & 9.89Hz, 1H), 6.78 & 7.55 (d & d, J=2.56Hz & 2.56Hz, 1H), 6.81-6.98 (m, 2H), 7.15-7.51 (m, 4H), 7.64 & 8.05 (dd & dd, J=9.89, 2.56Hz & 9.70, 2.56Hz, 1H)。

[0184] 実施例11(56):5-[[[1-(2,6-ジクロロフェニル)-4-ピペリジニル]オキシ]イミノ](2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.39 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.63–2.04 (m, 4H), 2.08 & 2.10 (s & s, 3H), 3.22–3.96 (m, 4H), 4.33–4.60 (m, 1H), 6.64 & 6.74 (m & d, $J=9.89\text{Hz}$, 1H), 6.80 & 7.54 (d & m, $J=2.56\text{Hz}$, 1H), 6.82–7.00 (m, 2H), 7.14–7.51 (m, 4H), 7.60 & 8.06 (m & dd, $J=9.89, 2.56\text{Hz}$, 1H)。

実施例11(57):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)({[1-(3,4-ジヒドロ-2H-ピロール-5-イル)-4-ピペリジニル]オキシ}イミノ)メチル]-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.1 (ジクロロメタン:メタノール:トリエチルアミン=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.74–2.15 (m, 6H), 2.39–2.70 (m, 2H), 3.21–3.80 (m, 6H), 4.40–4.50 (m, 1H), 6.66 & 6.74 (d & d, $J=9.70\text{Hz}$ & 9.79Hz , 1H), 6.80 & 7.51 (d & d, $J=2.56\text{Hz}$ & 2.56Hz , 1H), 6.83–7.01 (m, 2H), 7.13–7.49 (m, 4H), 7.60 & 8.04 (dd & dd, $J=9.70, 2.56\text{Hz}$ & $9.79, 2.56\text{Hz}$, 1H)。

[0185] 実施例11(58):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)({[1-(2-ピリジニル)-4-ピペリジニル]オキシ}イミノ)メチル]-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.53 (酢酸エチル:ヘキサン=2:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.70–1.92 (m, 2H), 1.93–2.20 (m, 2H), 3.27–3.47 (m, 2H), 3.64–3.95 (m, 2H), 4.39–4.57 (m, 1H), 6.54–7.01 (m, 5H), 7.15–7.66 (m, 7H), 8.04–8.22 (m, 1H)。

実施例11(59):3-({[1-(2,6-ジクロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル](2,4-ジフルオロフェニル)メチレン]アミノ}オキシ)-6-アゾニアスピロ[5.5]ウンデカン クロリド (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.29 (n-プロパノール:酢酸:水=4:2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1.71 (m, 2H), 2.02–2.38 (m, 8H), 3.24–3.60 (m, 8H), 4.47–4.57 (m, 1H), 6.65–6.78 (m, 1H), 7.00–7.17 (m, 2H), 7.20 & 7.77 (d & d, $J=2.65\text{Hz}$ & 2.20Hz , 1H), 7.28–7.65 (m, 4H), 7.86 & 8.16 (dd & dd, $J=9.52, 2.20\text{Hz}$ & $9.79, 2.65\text{Hz}$, 1H)。

[0186] 実施例12:tert-ブチル 4-({[[1-(2,6-ジクロロフェニル)-6-オキシ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル](2,4-ジフルオロフェニル)メチレン]アミノ}オキシ)-1-ピペリジンカルボキシラート (E体、Z体の混合物)

ヒドロキシルアミン塩酸塩の代わりにtert-ブチル 4-(アミノオキシ)-1-ピペリジンカルボキシラート塩酸塩を用いて、実施例7と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.21 (酢酸エチル:ヘキサン=3:7);

¹H-NMR: δ 1.45 & 1.46 (s & s, 9H), 1.60-2.04 (m, 4H), 2.85-3.93 (m, 4H), 4.28-4.53 (m, 1H), 6.65 & 6.74 (m & m, 1H), 6.79 (d, J=2.65Hz, 1H), 6.82-7.03 (m, 2H), 7.14-7.53 (m, 4H), 7.60 & 8.06 (dd & dd, J=10.07, 2.38Hz & J=9.79, 2.65Hz, 1H)。

[0187] 実施例13:1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-{(2,4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

実施例12で製造した化合物(130mg)の酢酸エチル(1mL)溶液に、0°Cにて4N塩化水素/酢酸エチル溶液(1mL)を加えた。室温で2時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する本発明化合物(85mg)を得た。

TLC:Rf 0.29 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.53-1.71 (m, 2H), 1.89-2.12 (m, 2H), 2.54-2.80 (m, 2H), 2.90-3.16 (m, 2H), 4.22-4.44 (m, 1H), 6.56-6.77 (m, 1H), 6.77-7.01 (m, 2H), 7.09-7.54 (m, 4H), 7.55-7.68 (m, 1H), 8.06 (dd, J=9.70, 2.56Hz, 1H)。

[0188] 実施例14:5-[[[(3-アゼチジニルオキシ)イミノ](2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

ヒドロキシルアミン塩酸塩の代わりにtert-ブチル 3-(アミノオキシ)-1-アゼチジンカルボキシラート塩酸塩を用いて、実施例7→実施例13と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.33 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=8:1:1);

¹H-NMR: δ 3.74-3.96 (m, 4H), 5.07-5.20 (m, 1H), 6.65-7.02 (m, 4H), 7.16-8.10

(m, 6H)。

[0189] 実施例14(1)～実施例14(10)

ヒドロキシルアミン塩酸塩の代わりに相当するアミンあるいはアミン塩酸塩を用いて、実施例7→実施例13と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例14(1): 1-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-((2, 4-ジフルオロフェニル){[(3S)-3-ピロリジニルオキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC: Rf 0.35 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.90-2.20 (m, 2H), 2.84-3.37 (m, 4H), 4.84-4.98 (m, 1H), 6.65 & 6.74 (m & m, 1H), 6.80 & 7.52 (d & m, J=2.56Hz, 1H), 6.82-7.01 (m, 2H), 7.13-7.50 (m, 4H), 7.60 & 8.05 (dd & dd, J=9.98, 2.84Hz & J=9.89, 2.56Hz, 1H)。

実施例14(2): 1-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-((2, 4-ジフルオロフェニル){[(3R)-3-ピロリジニルオキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC: Rf 0.35 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.85-2.12 (m, 2H), 2.78-3.13 (m, 3H), 3.15-3.32 (m, 1H), 4.83-4.96 (m, 1H), 6.65 & 6.72-6.77 (dd & m, J=9.70, 0.73Hz, 1H), 6.79 & 7.52-7.54 (d & m, 1H), 6.82-6.99 (m, 2H), 7.13-7.51 (m, 4H), 7.59 & 8.05 (dd & dd, J=9.70, 2.56Hz & J=9.89, 2.56Hz, 1H)。

[0190] 実施例14(3): 1-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-((2, 4-ジフルオロフェニル){[(3S)-3-ピペリジニルオキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC: Rf 0.37 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.37-1.54 (m, 1H), 1.55-2.07 (m, 3H), 2.64-2.76 (m, 1H), 2.76-2.95 (m, 2H), 3.06-3.20 (m, 1H), 4.11-4.30 (m, 1H), 6.64-6.68 & 6.74 (m & d, J=9.89Hz, 1H), 6.79 & 7.66-7.69 (d & m, J=2.56Hz, 1H), 6.82-7.00 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 1H), 7.29-7.39 (m, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.60-7.65 & 8.05 (m &

dd, J=9.89, 2.56Hz, 1H)。

実施例14(4): 1-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-((2, 4-ジフルオロフェニル){[(3R)-3-ピペリジニルオキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC: Rf 0.37 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.36-1.54 (m, 1H), 1.54-1.82 (m, 2H), 1.85-2.08 (m, 1H), 2.64-2.74 (m, 1H), 2.74-2.93 (m, 2H), 3.06-3.21 (m, 1H), 4.08-4.30 (m, 1H), 6.64-6.68 & 6.74 (m & d, J=9.89Hz, 1H), 6.79 & 7.67-7.69 (d & m, J=2.56Hz, 1H), 6.82-7.00 (m, 2H), 7.16-7.26 (m, 1H), 7.29-7.39 (m, 1H), 7.41-7.53 (m, 2H), 7.63 & 8.06 (dd & dd, J=9.61, 2.65Hz & J=9.89, 2.56Hz, 1H)。

[0191] 実施例14(5): 5-[[(4-アゼパニルオキシ)イミノ](2, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-1-(2, 6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール=3:1);

¹H-NMR: δ 1.44-2.26 (m, 6H) 2.64-3.04 (m, 4H) 4.40-4.57 (m, 1H) 6.53-8.26 (m, 9H)。

実施例14(6): 1-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-{(2, 4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルメトキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC: Rf 0.28 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.13-1.37 (m, 2H), 1.61-1.78 (m, 2H), 1.84-2.19 (m, 1H), 2.54-2.72 (m, 2H), 3.10-3.21 (m, 2H), 4.01 & 4.08 (d & d, J=6.59 Hz & J=6.77Hz, 2H), 6.62-7.08 (m, 3H), 7.09-8.16 (m, 6H)。

[0192] 実施例14(7): 5-[[(2-アミノベンジル)オキシ]イミノ](2, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-1-(2, 6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC: Rf 0.43 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

¹H-NMR: δ 3.97 (br.s, 2H), 5.15 & 5.21 (s & s, 2H), 6.56-7.05 (m, 6H), 7.07-7.52 (m, 6H), 7.59 & 8.01 (dd & dd, J=9.70, 2.56Hz & J=9.89, 2.56Hz, 1H)。

実施例14(8):5-[{(3-アミノベンジル)オキシ}イミノ}(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノ (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.30 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

¹H-NMR: δ 3.65 (br.s, 2H), 5.10 & 5.17 (s & s, 2H), 6.54-7.03 (m, 6H), 7.06-7.57 (m, 6H), 7.63 & 8.04 (dd & dd, J=9.43, 2.29Hz & J=9.79, 2.65Hz, 1H)。

[0193] 実施例14(9):5-[{(6-アミノ-2-ピリジニル)メトキシ}イミノ}(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.30 (酢酸エチル:ヘキサン=2:1);

¹H-NMR: δ 8.05-6.38 (m, 12H), 5.19-5.13 (m, 2H), 4.40 (s, 2H)。

実施例14(10):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル){[2-(1-ピペラジニル)エトキシ}イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.19 (ジクロロメタン:メタノール=10:1);

¹H-NMR: δ 8.07-6.64 (m, 9H), 4.37-4.28 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 4H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.56-2.42 (m, 4H), 1.77 (br s, 1H)。

[0194] 実施例15:1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-オキシド-2-ピリジニル)メトキシ}イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

実施例11(24)で製造した化合物(30mg)のジクロロメタン(2.2mL)溶液に、メタクロロ過安息香酸(18mg)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルにより抽出した。有機層を水および飽和食塩水を用いて順次洗浄後、乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトン:ヘキサン:メタノール=1:1:0→2:1:0→1:0:0→9:0:1)により精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(26mg)を得た。

TLC:Rf 0.36 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

¹H-NMR: δ 5.42-5.57 (m, 2H), 6.67-7.08 (m, 3H), 7.19-8.28 (m, 10H)。

[0195] 実施例15(1)～実施例15(2)

実施例11(24)で製造した化合物の代わりに実施例11(31)で製造した化合物を用いて、実施例15と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例15(1): N- {6- [({ [[1- (2, 6-ジクロロフェニル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル] (2, 4-ジフルオロフェニル)メチレン] アミノ) オキシ) メチル] -1-オキシド-2-ピリジニル} -2, 2-ジメチルプロパンアミド (E体またはZ体: 実施例15(2)の幾何異性体)

TLC: Rf 0.37 (酢酸エチル:ヘキサン=2:1);

¹H-NMR: δ 10.4 (br s, 1H), 8.39 (m, 1H), 7.98 (dd, J=9.9, 2.4Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.38-7.24 (m, 3H), 7.06-6.93 (m, 3H), 6.82 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 1.37 (s, 9H)。

実施例15(2): N- {6- [({ [[1- (2, 6-ジクロロフェニル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル] (2, 4-ジフルオロフェニル)メチレン] アミノ) オキシ) メチル] -1-オキシド-2-ピリジニル} -2, 2-ジメチルプロパンアミド (E体またはZ体: 実施例15(1)の幾何異性体)

TLC: Rf 0.28 (酢酸エチル:ヘキサン=2:1);

¹H-NMR: δ 10.4 (br s, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.71 (dd, J=9.9, 2.4Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.52-7.30 (m, 5H), 7.05 (m, 1H), 6.98-6.82 (m, 2H), 6.71 (d, J=9.9Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 1.36 (s, 9H)。

[0196] 実施例16: 1- (2, 6-ジクロロフェニル) -5- [(2, 4-ジフルオロフェニル) (ヒドラゾノ)メチル] -2(1H) -ピリジノン (E体またはZ体)

実施例6(1)で製造した化合物(33mg)のエタノール(1.0mL)溶液に、ヒドラジーン一水和物(54mg)と酢酸(50 μL)を加え、5時間加熱還流した。酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥し、濃縮した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(7.2mg)を得た。

TLC: Rf 0.34 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 5.79 (br s, 2H), 6.65–7.01 (m, 3H), 7.20–7.29 (m, 1H), 7.31–7.41 (m, 1H), 7.42–7.67 (m, 4H)。

[0197] 実施例17: 5-(2-クロロ-4-フルオロベンゾイル)-1-(2,6-ジクロロフェニル)ピリジン-2(1H)-オン

WO03/043988の参考例20で製造した化合物の代わりにエチル 5-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-2-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-オキソペンタノアートをを用いて、実施例1→実施例2→実施例3→実施例4→実施例6と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

$^1\text{H-NMR}$: δ 8.03 (dd, J=9.6, 2.4Hz, 1H), 7.52–7.36 (m, 5H), 7.20 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.76 (d, J=9.6Hz, 1H)。

[0198] 実施例18: 5-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)(ヒドロキシイミノ)メチル]-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

実施例6(1)で製造した化合物の代わりに実施例17で製造した化合物を用いて、実施例7と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.20 (酢酸エチル:ヘキサン=2:3);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8.20–6.64 (m, 9H)。

実施例18(1)～実施例18(19)

実施例6(1)で製造した化合物の代わりに実施例17で製造した化合物を、ヒドロキシルアミン塩酸塩の代わりに相当するアミンあるいはアミン塩酸塩を用いて、実施例7と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

[0199] 実施例18(1): 5-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)(メキシイミノ)メチル]-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC: Rf 0.30 (酢酸エチル:トルエン=1:9);

$^1\text{H-NMR}$: δ 3.94 & 4.04 (s & s, 3H), 6.61–6.78 (m, 2H), 6.97–7.52 (m, 6H), 7.64 & 8.07 (dd & dd, J=9.89, 2.56Hz & J=9.70, 2.56Hz, 1H)。

実施例18(2): 5-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)(プロポキシイミノ)メチル]-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.45 (酢酸エチル:ヘキサン=1:3);

$^1\text{H-NMR}$: δ 8.11-6.63 (m, 9H), 4.21-4.07 (m, 2H), 1.81-1.61 (m, 2H), 0.98-0.85 (m, 3H)。

[0200] 実施例18(3):5-{(2-クロロ-4-フルオロフェニル)[(2-ヒドロキシエトキシ)イミノ]メチル}-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体:実施例18(4)の幾何異性体)

TLC:Rf 0.27 (酢酸エチル:ヘキサン=3:2);

$^1\text{H-NMR}$: δ 8.04 (dd, J=9.9, 2.4Hz, 1H), 7.50-7.05 (m, 6H), 6.75 (dd, J=9.9, 0.6Hz, 1H), 6.67 (dd, J=2.4,0.6Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 2H), 1.98 (m, 1H)。

実施例18(4):5-{(2-クロロ-4-フルオロフェニル)[(2-ヒドロキシエトキシ)イミノ]メチル}-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体:実施例18(3)の幾何異性体)

TLC:Rf 0.18 (酢酸エチル:ヘキサン=3:2);

$^1\text{H-NMR}$: δ 7.66 (dd, J=9.9, 2.4Hz, 1H), 7.52 (dd, J=2.4,0.6Hz, 1H), 7.50-7.32 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.66 (dd, J=9.9, 0.6Hz, 1H), 4.38-4.33 (m, 2H), 3.98-3.92 (m, 2H), 2.13 (m, 1H)。

[0201] 実施例18(5):5-{(2-クロロ-4-フルオロフェニル)[(3-ヒドロキシプロポキシ)イミノ]メチル}-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体:実施例18(6)の幾何異性体)

TLC:Rf 0.48 (酢酸エチル:ヘキサン=3:2);

$^1\text{H-NMR}$: δ 8.07 (dd, J=9.6, 2.7Hz, 1H), 7.47-7.03 (m, 6H), 6.75 (dd, J=9.6, 0.6Hz, 1H), 6.65 (dd, J=2.7, 0.6Hz, 1H), 4.30 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.70 (q, J=6.0Hz, 2H), 1.92 (quint, J=6.0Hz, 2H), 1.50 (t, J=6.0Hz, 1H)。

実施例18(6):5-{(2-クロロ-4-フルオロフェニル)[(3-ヒドロキシプロポキシ)イミノ]メチル}-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体:実施例18(5)の幾何異性体)

TLC:Rf 0.34 (酢酸エチル:ヘキサン=3:2);

$^1\text{H-NMR}$: δ 7.61 (dd, $J=9.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.54–7.03 (m, 7H), 6.65 (dd, $J=9.6, 0.6\text{Hz}$, 1H), 4.38 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.77 (q, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 1.99 (quint, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 1.62 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H)。

[0202] 実施例18(7): 5-{(2-クロロ-4-フルオロフェニル)[(4-ヒドロキシブトキシ)イミノ]メチル}-1-(2, 6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体: 実施例18(8)の幾何異性体)

TLC: R_f 0.59 (酢酸エチル:ヘキサン=3:2);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.50–1.66 (m, 2H), 1.67–1.82 (m, 2H), 3.62 (t, $J=6.41\text{Hz}$, 2H), 4.18 (t, $J=6.41\text{Hz}$, 2H), 6.64 (d, $J=2.56\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J=9.89\text{Hz}$, 1H), 7.00–7.12 (m, 1H), 7.13–7.24 (m, 2H), 7.28–7.37 (m, 1H), 7.40–7.50 (m, 2H), 8.08 (dd, $J=9.89, 2.56\text{Hz}$, 1H)。

実施例18(8): 5-{(2-クロロ-4-フルオロフェニル)[(4-ヒドロキシブトキシ)イミノ]メチル}-1-(2, 6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体: 実施例18(7)の幾何異性体)

TLC: R_f 0.50 (酢酸エチル:ヘキサン=3:2);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.55–1.73 (m, 2H), 1.75–1.91 (m, 2H), 3.67 (t, $J=6.41\text{Hz}$, 2H), 4.27 (t, $J=6.41\text{Hz}$, 2H), 6.64 (d, $J=9.70\text{Hz}$, 1H), 7.01–7.11 (m, 1H), 7.18 (dd, $J=8.42, 2.56\text{Hz}$, 1H), 7.31–7.40 (m, 1H), 7.41–7.52 (m, 3H), 7.53–7.65 (m, 2H)。

[0203] 実施例18(9): 5-((2-クロロ-4-フルオロフェニル){[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]イミノ}メチル)-1-(2, 6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体: 実施例18(10)の幾何異性体)

TLC: R_f 0.44 (ジクロロメタン:メタノール=10:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 8.08 (dd, $J=9.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.46–7.02 (m, 6H), 6.74 (dd, $J=9.6, 0.6\text{Hz}$, 1H), 6.64 (dd, $J=2.7, 0.6\text{Hz}$, 1H), 4.18 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.31 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.84 (quint, $J=6.3\text{Hz}$, 2H)。

実施例18(10): 5-((2-クロロ-4-フルオロフェニル){[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]イミノ}メチル)-1-(2, 6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体: 実施例18(9)の幾何異性体)

TLC:Rf 0.35 (ジクロロメタン:メタノール=10:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 7.62 (dd, $J=2.7, 0.6\text{Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=9.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.50–7.03 (m, 6H), 6.64 (dd, $J=9.6, 0.6\text{Hz}$, 1H), 4.28 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.39 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.92 (quint, $J=6.3\text{Hz}$, 2H)。

[0204] 実施例18(11):5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル){[4-(ジメチルアミノ)ブトキシ]イミノ}メチル}-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体:実施例18(12)の幾何異性体)

TLC:Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール=6:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.40–1.54 (m, 2H), 1.59–1.74 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.24 (t, $J=6.50\text{Hz}$, 2H), 4.15 (t, $J=6.50\text{Hz}$, 2H), 6.63 (dd, $J=2.56, 0.64\text{Hz}$, 1H), 6.74 (dd, $J=9.89, 0.64\text{Hz}$, 1H), 6.98–7.11 (m, 1H), 7.12–7.24 (m, 2H), 7.28–7.38 (m, 1H), 7.39–7.49 (m, 2H), 8.08 (dd, $J=9.89, 2.56\text{Hz}$, 1H)。

実施例18(12):5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル){[4-(ジメチルアミノ)ブトキシ]イミノ}メチル}-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体:実施例18(11)の幾何異性体)

TLC:Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール=6:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.47–1.64 (m, 2H), 1.69–1.83 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.31 (t, $J=6.59\text{Hz}$, 2H), 4.25 (t, $J=6.59\text{Hz}$, 2H), 6.64 (d, $J=9.89\text{Hz}$, 1H), 7.00–7.11 (m, 1H), 7.17 (dd, $J=8.42, 2.56\text{Hz}$, 1H), 7.30–7.39 (m, 1H), 7.41–7.54 (m, 4H), 7.63 (dd, $J=9.89, 2.56\text{Hz}$, 1H)。

[0205] 実施例18(13):5-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル){[6-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジニル]メトキシ}イミノ]メチル}-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.31 (酢酸エチル:ヘキサン=3:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 3.60–3.82 (m, 1H), 4.70–4.79 (m, 2H), 5.26–5.44 (m, 2H), 6.62–8.08 (m, 12H)。

実施例18(14):5-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル){[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ピリジニル]メトキシ}イミノ]メチル}-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2

(1H) -ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.57 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=8:1:1);

¹H-NMR: δ 2.24-2.33 (m, 6H), 3.52-3.60 (m, 2H), 5.26-5.44 (m, 2H), 6.62-8.08 (m, 12H)。

[0206] 実施例18(15):5-{(2-クロロ-4-フルオロフェニル)[(2-ピラジニルメトキシ)イミノ]メチル}-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体:実施例18(16)の幾何異性体)

TLC:Rf 0.48 (酢酸エチル:ヘキサン=3:1);

¹H-NMR: δ 5.34 (s, 2H), 6.62-6.76 (m, 2H), 7.03-7.49 (m, 6H), 7.96-8.05 (m, 1H), 8.49-8.65 (m, 3H)。

実施例18(16):5-{(2-クロロ-4-フルオロフェニル)[(2-ピラジニルメトキシ)イミノ]メチル}-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体:実施例18(15)の幾何異性体)

TLC:Rf 0.42 (酢酸エチル:ヘキサン=3:1);

¹H-NMR: δ 5.42 (s, 2H), 6.63-6.72 (m, 1H), 7.00-7.72 (m, 9H), 8.50-8.58 (m, 2H)。

[0207] 実施例18(17):5-{(2-クロロ-4-フルオロフェニル)[(2-ピリミジニルメトキシ)イミノ]メチル}-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.34 (酢酸エチル:ヘキサン=3:1);

¹H-NMR: δ 5.32-5.53 (m, 2H), 6.60-6.74 (m, 2H), 7.00-7.51 (m, 7H), 7.77-8.02 (m, 1H), 8.63-8.80 (m, 2H)。

実施例18(18):5-{(2-クロロ-4-フルオロフェニル)[(1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)イミノ]メチル}-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体)

TLC:Rf 0.51 (酢酸エチル:ヘキサン=2:1);

¹H-NMR: δ 5.42 (s, 2H), 6.62-6.70 (m, 1H), 7.00-7.20 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 5H), 7.71-7.78 (m, 1H), 8.73 (s, 1H)。

実施例18(19):5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル){[(1-エチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル}-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.39 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.07 (t, J=7.14Hz, 3H), 1.65-1.87 (m, 2H), 1.91-2.09 (m, 2H), 2.20-2.33 (m, 2H), 2.33-2.45 (m, 2H), 2.51-2.68 (m, 2H), 4.18-4.34 (m, 1H), 6.60-8.13 (m, 9H)。

[0208] 実施例19:5-{(2-クロロ-4-フルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

実施例6(1)で製造した化合物の代わりに実施例17で製造した化合物を、ヒドロキシルアミン塩酸塩の代わりにtert-ブチル 4-(アミノオキシ)-1-ピペリジニルカルボキシレート塩酸塩を用いて、実施例7→実施例13と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.25 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.52-1.73 (m, 2H), 1.87-2.11 (m, 2H), 2.56-2.76 (m, 2H), 2.90-3.11 (m, 2H), 4.23-4.39 (m, 1H), 6.62-8.14 (m, 9H)。

[0209] 実施例20:5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-1-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2(1H)-オン

実施例5で製造した化合物の代わりに実施例8で製造した化合物を用いて、実施例6と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.35 (酢酸エチル:ヘキサン=35:65);

¹H-NMR: δ 2.10 (s, 6H), 6.76 (d, J=9.70Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.01 (m, 1H) 7.15-7.23 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.01 (m, 1H)。

[0210] 実施例21:5-[(2,4-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシイミノ)メチル]-1-(2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

実施例6(1)で製造した化合物の代わりに実施例20で製造した化合物を用いて、実施例7と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.26 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

¹H-NMR: δ 2.06 & 2.11 (s & s, 6H), 6.63-6.80 (m, 1H), 6.81-7.04 (m, 2H),
7.06-7.34 (m, 3H), 7.39-7.78 (m, 2H), 7.98 (dd, J=9.70, 2.56Hz, 1H)。

実施例21(1)～実施例21(7)

実施例6(1)で製造した化合物の代わりに実施例20で製造した化合物を、ヒドロキシルアミン塩酸塩の代わりに相当するアミンあるいはアミン塩酸塩を用いて、実施例7と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

[0211] 実施例21(1):5-{(2,4-ジフルオロフェニル)[(2-ピリジニルメトキシ)イミノ]メチル}-1-(2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.34 (酢酸エチル:ヘキサン=3:1);

¹H-NMR: δ 1.99-2.10 (m, 6H), 5.27-5.40 (m, 2H), 6.63-8.60 (m, 13H)。

実施例21(2):5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-エチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.47 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=8:1:1);

¹H-NMR: δ 1.06 (t, J=7.23Hz, 3H), 1.68-1.83 (m, 2H), 1.89-2.02 (m, 2H),
2.03-2.13 (m, 6H), 2.15-2.29 (m, 2H), 2.30-2.43 (m, 2H), 2.48-2.70 (m, 2H),
4.18-4.33 (m, 1H), 6.62-8.08 (m, 9H)。

[0212] 実施例21(3):5-((E)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2(1H)-オン (E体:実施例21(4)の幾何異性体)

TLC:Rf 0.41 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.00 (d, J=6.59Hz, 6H), 1.71-2.14 (m, 10H), 2.31-2.42 (m, 2H),
2.62-2.77 (m, 3H), 4.20-4.32 (m, 1H), (d, J=9.70Hz, 1H), 6.80-6.89 (m, 1H),
6.90-6.98 (m, 1H), 7.14-7.28 (m, 3H), 7.43-7.53 (m, 1H), 7.57 (dd, J=9.70,
2.38Hz, 1H), 7.68 (d, J=2.38Hz, 1H)。

実施例21(4):5-((Z)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2(

1H)－オン (Z体:実施例21(3)の幾何異性体)

TLC:Rf 0.38 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.05 (d, J=6.59Hz, 6H), 1.69–1.90 (m, 2H), 1.93–2.17 (m, 8H), 2.34–2.50 (m, 2H), 2.58–2.70 (m, 2H), 2.72–2.86 (m, 1H), 4.21–4.31 (m, 1H), 6.75 (d, J=9.79Hz, 1H), 6.81–6.97 (m, 3H), 7.11–7.28 (m, 4H), 8.04 (dd, J=9.79, 2.65Hz, 1H)。

[0213] 実施例21(5):5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-ピリジン-2-イルピペリジン-4-イル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2(1H)－オン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.41 (酢酸エチル:ヘキサン=2:1);

¹H-NMR: δ 1.70–1.88 (m, 2H), 1.91–2.15 (m, 8H), 3.25–3.47 (m, 2H), 3.65–3.99 (m, 2H), 4.37–4.55 (m, 1H), 6.54–8.23 (m, 13H)。

実施例21(6):5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)－ピリジノン (E体、Z体の混合物)

白色アモルファス

TLC:Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.43–1.74 (m, 2H), 1.76–1.99 (m, 2H), 2.02–2.72 (m, 13H), 4.24–4.38 (m, 1H), 6.67 & 6.75 (d & d, J=9.70Hz & J=9.70Hz, 1H), 6.81–8.05 (m, 8H)。

[0214] 実施例21(7):5-((2,4-ジフルオロフェニル)[(1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ]メチル)-1-(2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)－ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC:Rf 0.29 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.70–1.87 (m, 2H), 1.91–2.15 (m, 8H), 2.16–2.84 (m, 14H), 4.21–4.33 (m, 1H), 6.66 & 6.75 (d & d, J=9.70Hz & J=9.70Hz, 1H), 6.81–8.06 (m, 8H)。

[0215] 実施例22:5-((2,4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル)-1-(2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)－ピリジノン (E体、Z体の混合物)

実施例6(1)で製造した化合物の代わりに実施例20で製造した化合物を、ヒドロキ

シルアミン塩酸塩の代わりにtert-ブチル 4-(アミノオキシ)-1-ピペリジンカルボキシレート塩酸塩を用いて、実施例7→実施例13と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.33 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=7:2:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.52-1.70 (m, 2H), 1.89-2.01 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 6H), 2.62-2.76 (m, 2H), 2.91-3.11 (m, 2H), 4.25-4.37 (m, 1H), 6.64-8.06 (m, 9H)。

[0216] 実施例23:1-(4-ブロモ-2,6-ジクロロフェニル)-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピリジン-2(1H)-オン

実施例1で製造した化合物の代わりにエチル 5-[(2,6-ジクロロ-4-ブロモフェニル)アミノ]-2-[(2,4-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-オキソペンタノアートをを用いて、実施例2→実施例3→実施例4→実施例6と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.48 (酢酸エチル:ヘキサン=3:7);

$^1\text{H-NMR}$: δ 8.00 (m, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.75 (d, J=9.7Hz, 1H)。

[0217] 実施例24:1-(4-ブロモ-2,6-ジクロロフェニル)-5-{(2,4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

実施例6(1)で製造した化合物の代わりに実施例23で製造した化合物を、ヒドロキシシルアミン塩酸塩の代わりにtert-ブチル 4-(アミノオキシ)-1-ピペリジンカルボキシレート塩酸塩を用いて、実施例7→実施例13と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.22 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.71-1.92 (m, 2H), 2.01-2.20 (m, 2H), 2.76-3.18 (m, 4H), 4.32-4.47 (m, 1H), 6.62-8.08 (m, 8H)。

[0218] 実施例25:メチル 3,5-ジクロロ-4-[5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]ベンゾアート

実施例23で製造した化合物(1.1g)のメタノール(5mL)-N,N-ジメチルホルム

アミド(5mL)混合溶液に、トリエチルアミン(1.66mL)を加え脱気、アルゴン置換し、ここに、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(137 mg)および酢酸パラジウム(54mg)を加え、一酸化炭素ガス雰囲気下90°Cで3時間攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4→3:7→2:3)で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(666mg)を得た。

TLC:Rf 0.22 (酢酸エチル:ヘキサン=1:4);

¹H-NMR: δ 8.14 (s, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.67-7.55 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.75 (d, J=9.9Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

[0219] 実施例26:4-[5-[[[(ベンジロキシ)イミノ](2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]-3,5-ジクロロ安息香酸 (E体、Z体の混合物)

実施例25で製造した化合物(55mg)のピリジン(1.5mL)溶液に、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩(100mg)を加え、100°Cで6時間攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥し、濃縮した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)で精製し、エステル体(55mg)を得た。得られたエステル体(52mg)のテトラヒドロフラン(1mL)-メタノール(0.5mL)混合溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液(143 μL)を加え、室温で1時間攪拌した。2N塩酸で中和後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する本発明化合物(50mg)を得た。

TLC:Rf 0.13 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR: δ 5.20 & 5.26 (s & s, 2H), 6.67-7.03 (m, 4H), 7.09-7.58 (m, 6H), 8.01 & 8.02 (s & s, 2H), 7.67 & 8.11 (dd & dd, J=9.70, 2.56Hz & J=9.89, 2.56Hz, 1H)。

[0220] 実施例27:5-[[(ベンジロキシ)イミノ](2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-1-[2,6-ジクロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

実施例26で製造した化合物(325 mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液に、N-ヒドロキシスクシンイミド(106 mg)と1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)塩酸塩(340mg)を加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥し、濃縮した。得られた残渣のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(70mg)の水(0.5mL)溶液を0°Cで加えた。0°Cで1時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4→3:7→2:3)で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(306mg)を得た。

TLC:Rf 0.60 (酢酸エチル:ヘキサン=4:1);

¹H-NMR: δ 2.20-2.42 (m, 1H), 4.65 & 4.67 (s & s, 2H), 5.19 & 5.26 (s & s, 2H), 6.59-6.99 (m, 3H), 7.10-7.55 (m, 9H), 7.64 & 8.04 (m & m, 1H)。

[0221] 実施例28:5-[[(ベンジロキシ)イミノ](2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-1-{2,6-ジクロロ-4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

実施例27で製造した化合物(61mg)のジクロロメタン(1mL)溶液にトリエチルアミン(33 μL)およびメタンスルホニルクロリド(18 μL)を0°Cで加えた。1時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥し、濃縮した。得られた残渣のテトラヒドロフラン(0.5 mL)溶液に、50%ジメチルアミン水溶液(531 μL)を室温で加え、30分攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥し、濃縮した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=19:1)で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(55mg)を得た。

TLC:Rf 0.33 (酢酸エチル);

¹H-NMR: δ 2.26 & 2.27 (s & s, 6H), 3.39 & 3.41 (s & s, 2H), 5.19 & 5.26 (s & s, 2H), 6.63 & 6.71 (d & d, J=9.70Hz & J=9.89Hz, 1H), 6.76 & 7.54 (d & d, J=2.56Hz & J=2.56Hz, 1H), 6.80-7.02 (m, 2H), 7.12-7.39 (m, 6H), 7.39-7.51 (m, 2H), 7.61

& 8.02 (dd & dd, J=9.70, 2.56Hz & J=9.89, 2.56Hz, 1H)。

[0222] 実施例28(1):5-[[(ベンジロキシ)イミノ](2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-1-{2,6-ジクロロ-4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]フェニル}-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

50%ジメチルアミン水溶液の代わりにN-メチルピペラジンをを用いて、実施例28と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.28 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR: δ 2.30 & 2.31 (s & s, 3H), 2.39-2.59 (m, 8H), 3.47 & 3.48 (s & s, 2H), 5.19 & 5.26 (s & s, 2H), 6.63 & 6.71 (d & d, J=9.79Hz & J=9.79Hz, 1H), 6.75 & 7.52 (d & d, J=2.65Hz & J=2.47Hz, 1H), 6.79-7.01 (m, 3H), 7.12-7.50 (m, 7H), 7.62 & 8.03 (dd & dd, J=9.79, 2.47Hz & J=9.79, 2.65Hz, 1H)。

[0223] 実施例29:tert-ブチル 4-({[1-[2,6-ジクロロ-4-(メキシカルボニル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル](2,4-ジフルオロフェニル)メチレン]アミノ)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート

実施例6(1)で製造した化合物の代わりに実施例25で製造した化合物を、ヒドロキシルアミン塩酸塩の代わりにtert-ブチル 4-(アミノオキシ)-1-ピペリジンカルボキシラート塩酸塩を用いて、実施例7と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.31 (酢酸エチル:ヘキサン=3:7);

¹H-NMR: δ 8.15-6.64 (m, 8H), 4.39 (m, 1H), 3.97 & 3.95 (s & s, 3H), 3.75-3.15 (m, 4H), 2.04-1.80 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.46 & 1.45 (s & s, 9H)。

[0224] 実施例30:メチル 3,5-ジクロロ-4-[5-{(2,4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-2-オキソ-1(2H)-ピリジニル]ベンゾアート (E体、Z体の混合物)

実施例12で製造した化合物の代わりに実施例29で製造した化合物を用いて、実施例13と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.25 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.61-1.76 (m, 2H), 1.94-2.12 (m, 2H), 2.68-2.83 (m, 2H), 2.93-3.13

(m, 2H), 3.95 & 3.97 (s & s, 3H), 4.28-4.40 (m, 1H), 6.63-8.14 (m, 8H)。

[0225] 実施例31: 4-[5-[[[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]オキシ]イミノ](2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジクロロ安息香酸

実施例29で製造した化合物(258mg)のテトラヒドロフラン(2mL)-メタノール(1mL)混合溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液(609 μ L)を加え、室温で1時間攪拌した。2N塩酸で中和後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する本発明化合物(252mg)を得た。

TLC:Rf 0.13 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 8.13 & 7.64 (dd & dd, J=9.9, 2.4Hz & 9.5, 2.4Hz, 1H), 8.07 & 8.04 (s & s, 2H), 7.61-6.71 (m, 5H), 4.40 (m, 1H), 3.73-3.17 (m, 4H), 2.05-1.80 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.46 & 1.45 (s & s, 9H)。

[0226] 実施例32: tert-ブチル 4-([1-[2,6-ジクロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル](2,4-ジフルオロフェニル)メチレン]アミノ)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート

実施例26で製造した化合物の代わりに実施例31で製造した化合物を用いて、実施例27と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.31 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 8.10-6.63 (m, 8H), 4.72 & 4.69 (s & s, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.69-3.17 (m, 4H), 2.03-1.80 (m, 2H), 1.79-1.60 (m, 2H), 1.46 & 1.45 (s & s, 9H)。

[0227] 実施例33: 1-[2,6-ジクロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-5-((2,4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

実施例12で製造した化合物の代わりに実施例32で製造した化合物を用いて、実施例13と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.17 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.63-1.82 (m, 2H), 1.93-2.33 (m, 2H), 2.71-2.85 (m, 2H), 2.92-3.11 (m, 2H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.69 & 4.71 (s & s, 2H), 6.65 & 6.74 (d & d, J=9.79Hz)

& J=9.79Hz, 1H), 6.77 & 7.66 (d & d, J=2.47Hz & J=2.65Hz, 1H), 6.82-6.99 (m, 2H), 7.15-7.52 (m, 3H), 7.56 & 8.07 (dd & dd, J=9.79, 2.65Hz & J=9.79, 2.47Hz, 1H)。

[0228] 実施例34: 1-[2, 6-ジクロロ-4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル]-5-[(2, 4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル]-2(1H)-ピリジノン 二塩酸塩 (E体、Z体の混合物)

実施例27で製造した化合物の代わりに実施例32で製造した化合物を用いて、実施例28→実施例13と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.41 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=40:10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1.93-2.30 (m, 4H), 2.89 & 2.91 (s & s, 6H), 3.04-3.34 (m, 4H), 4.36 & 4.38 (s & s, 2H), 4.50-4.59 (m, 1H), 6.73 & 6.78 (d & d, J=9.70Hz & J=9.70Hz, 1H), 7.00-7.15 (m, 2H), 7.23 & 7.70 (d & d, J=2.56Hz & J=2.56Hz, 1H), 7.29-7.39 & 7.52-7.63 (m & m, 1H), 7.77 & 7.81 (s & s, 2H), 7.95 & 8.23 (dd & dd, J=9.70, 2.56Hz & J=9.70, 2.56Hz, 1H)。

[0229] 実施例35: 1-[2, 6-ジクロロ-4-(メキシメチル)フェニル]-5-[(2, 4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル]-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

実施例32で製造した化合物(53mg)のアセトニトリル(1mL)溶液に、ヨウ化メチル(605 μL)および酸化銀(300mg)を加え、遮光して3日間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:3)で精製し、エーテル体(49mg)を得た。得られたエーテル体の酢酸エチル(1mL)溶液に、室温で4N塩化水素/酢酸エチル溶液(1mL)を加え、室温で2時間攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する本発明化合物(33mg)を得た。

TLC: Rf 0.42 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.62-1.81 (m, 2H), 1.94-2.13 (m, 2H), 2.68-2.84 (m, 2H), 2.94-3.14

(m, 2H), 3.43 & 3.45 (s & s, 3H), 4.28-4.40 (m, 1H), 4.43 & 4.46 (s & s, 2H), 6.63-8.10 (m, 8H)。

- [0230] 実施例36: 1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ブタン-1, 3-ジオン
水素化ナトリウム(60% in オイル, 600mg)の酢酸エチル(1.47mL)-テトラヒドロフラン(16 mL)懸濁液に、2-クロロ-4-フルオロアセトフェノン(1.73g)のテトラヒドロフラン(8mL)溶液、次いでジベンゾ-18-クラウン-6(50mg)のテトラヒドロフラン(8mL)溶液を加え、4時間加熱還流した。反応液を1N塩酸-氷に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、中圧自動分取装置:W-prep 2XY(カラム:メインカラム3L, インジェクトカラムL;自動条件設定:ヘキサン:酢酸エチル=19:1, Rf 0.40, 分取モードGR)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(431mg)を得た。

TLC:Rf 0.26 (酢酸エチル:ヘキサン=1:19);

¹H-NMR: δ 7.62 (dd, J=8.7, 6.0Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 7.05 (ddd, J=8.7, 7.5, 2.4Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 2.19 (s, 3H)。

- [0231] 実施例37: 1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]ブト-2-エン-1-オン

実施例36で製造した化合物(431mg)のトルエン(5mL)溶液に、2,6-ジクロロアニリン(326mg)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(4mg)を室温に加え7時間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣を、中圧自動分取装置:W-prep2XY(カラム:メインカラム2L, インジェクトカラムL;自動条件設定:ヘキサン:酢酸エチル=19:1, Rf 0.20, 分取モードGR)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(440mg)を得た。

TLC:Rf 0.18 (酢酸エチル:ヘキサン=1:19);

¹H-NMR: δ 12.35 (s, 1H), 7.59 (dd, J=8.7, 6.0Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.15 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 7.02 (ddd, J=8.7, 7.8, 2.4Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 1.87 (s, 3H)。

- [0232] 実施例38: 5-(2-クロロ-4-フルオロベンゾイル)-1-(2,6-ジクロロフェニル)-6-メチルピリジン-2(1H)-オン

実施例37で製造した化合物(200mg)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、水酸化ナトリウム(220mg)を加え50°Cで2時間攪拌した。ここにプロピオール酸メチル(75 μ L)を加え、50°Cで4時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を1N塩酸および飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(23mg)を得た。

TLC:Rf 0.32 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

$^1\text{H-NMR}$: δ 7.57-7.48 (m, 3H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.21 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.17-7.08 (m, 1H), 6.51 (d, J=9.6Hz, 1H), 2.29 (s, 3H)。

- [0233] 実施例39:5-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)(ヒドロキシイミノ)メチル]-1-(2,6-ジクロロフェニル)-6-メチル-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)
実施例6(1)で製造した化合物の代わりに実施例38で製造した化合物を用いて、実施例7と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.33 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1.92 & 2.11 (s & s, 3H), 6.44-6.57 (m, 1H), 7.13-7.72 (m, 7H)。

実施例39(1)~実施例39(2)

実施例6(1)で製造した化合物の代わりに実施例38で製造した化合物を、ヒドロキシルアミン塩酸塩の代わりに相当するアミンあるいはアミン塩酸塩を用いて、実施例7と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- [0234] 実施例39(1):5-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)[(2-ヒドロキシエトキシ)イミノ]メチル]-1-(2,6-ジクロロフェニル)-6-メチル-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体:実施例39(2)の幾何異性体)

TLC:Rf 0.40 (酢酸エチル:ヘキサン=2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2.13 (s, 3H), 3.72-3.80 (m, 2H), 4.18-4.25 (m, 2H), 6.51 (d, J=9.52Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.33 (dd, J=8.70, 2.47Hz, 1H), 7.38 (d, J=9.52Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.70, 6.13Hz, 1H), 7.53 (dd, J=9.15, 7.14Hz, 1H), 7.61-7.69 (m, 2H)。

実施例39(2):5-{(2-クロロ-4-フルオロフェニル)[(2-ヒドロキシエトキシ)イミノ]メチル}-1-(2,6-ジクロロフェニル)-6-メチル-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体:実施例39(1)の幾何異性体)

TLC:Rf 0.33 (酢酸エチル:ヘキサン=2:1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 1.93 (s, 3H), 3.77-3.87 (m, 2H), 4.24-4.34 (m, 2H), 6.51 (d, $J=9.52\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.25 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.53 (dd, $J=9.06$, 7.23Hz, 1H), 7.61-7.71 (m, 3H)。

[0235] 実施例40:5-{(2-クロロ-4-フルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-1-(2,6-ジクロロフェニル)-6-メチル-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

実施例6(1)で製造した化合物の代わりに実施例38で製造した化合物を、ヒドロキシルアミン塩酸塩の代わりにtert-ブチル 4-(アミノオキシ)-1-ピペリジニルカルボキシレート塩酸塩を用いて、実施例7→実施例13と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.51 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.75-1.95 (m, 2H), 1.90 & 2.05 (s & s, 3H), 2.00-2.25 (m, 2H), 2.80-2.99 (m, 2H), 2.99-3.18 (m, 2H), 4.30-4.42 (m, 1H), 6.45-7.60 (m, 8H)。

[0236] 実施例41:メチル (4S)-5-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-4-メチル-5-オキソペンタノアート

(R)-(-)-4-メチルグルタル酸 1-モノメチルエステル(10.0g)のジクロロメタン(200mL)溶液に、オキサリルクロリド(5.99mL)および触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを室温に加え、3時間攪拌した。反応液を濃縮し、目的とする酸クロリドを得た。得られた酸クロリドのN,N-ジメチルホルムアミド(200mL)溶液に、2,6-ジクロロアニリン(21.2g)を室温に加え、2時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、中圧自動分取装置:W-prep 2XY(カラム:メインカラム4L,インジェクトカラムL;自動条件設定:ヘキサン:酢酸エチル=2:1, Rf 0.35, 分取モードGR)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(6.62g)を得た。

TLC: Rf 0.28 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

$^1\text{H-NMR}$: δ 7.37 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.10 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.75-2.55 (m, 1H), 2.51 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.31 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

[0237] 実施例42:メチル (4S)-2-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-5-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-4-メチル-5-オキソペンタノアト

実施例41で製造した化合物(4.56g)のテトラヒドロフラン(70mL)溶液に、 -78°C で、1Mリチウムヘキサメチルジシラジド/テトラヒドロフラン溶液(31.5mL)を滴下し、20分攪拌した後、2-クロロ-4-フルオロベンジルブロミド(4.02g)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を滴下し、さらに -78°C で30分攪拌した。反応液を 0°C まで徐々に昇温させた後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、中圧自動分取装置:W-prep 2XY(カラム:メインカラム4L, インジェクトカラムL;自動条件設定:ヘキサン:酢酸エチル=2:1, Rf 0.65, 分取モードGR)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(5.75g)を得た。

TLC: Rf 0.20 (酢酸エチル:ヘキサン=1:4);

$^1\text{H-NMR}$: δ 7.37 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.03 (m, 4H), 6.90 (td, $J=8.4, 2.7\text{Hz}$, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.10-2.90 (m, 3H), 2.60-2.42 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.27 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0238] 実施例43(1)および43(2):5-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)(ヒドロキシイミノ)メチル]-1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-メチル-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体)

実施例1で製造した化合物の代わりに実施例42で製造した化合物を用いて、実施例2→実施例3→実施例4→実施例6→実施例7と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例43(1):

TLC: Rf 0.39 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2.17-2.24 (m, 3H), 6.66-6.72 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 1H),

7.21-7.34 (m, 2H), 7.43 (dd, J=9.15, 6.96Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 8.02-8.09 (m, 1H)。

実施例43(2):

TLC:Rf 0.33 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

¹H-NMR(CD₃OD): δ 2.10-2.16 (m, 3H), 7.10-7.21 (m, 1H), 7.29 (dd, J=8.60, 2.56Hz, 1H), 7.43-7.54 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 3H), 7.67-7.72 (m, 1H)。

[0239] 実施例44:1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-{(4-フルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

実施例1で製造した化合物の代わりにエチル 2-(4-フルオロベンジル)-5-[(2,6-ジメチルフェニル)アミノ]-5-オキソペンタノアートを、ヒドロキシルアミン塩酸塩の代わりにtert-ブチル 4-(アミノオキシ)-1-ピペリジンカルボキシラート塩酸塩を用いて、実施例2→実施例3→実施例4→実施例6→実施例7→実施例13と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.50 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.67-1.88 (m, 2H), 1.92-2.24 (m, 2H), 2.73-2.92 (m, 2H), 2.92-3.18 (m, 2H), 4.23-4.44 (m, 1H), 6.74 & 6.70 (d & d, J=6.0Hz & 5.7Hz, 1H), 6.62-8.09 (m, 9H)。

[0240] 実施例44(1):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-{(2-フルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

実施例1で製造した化合物の代わりにエチル 2-(2-フルオロベンジル)-5-[(2,6-ジメチルフェニル)アミノ]-5-オキソペンタノアートを、ヒドロキシルアミン塩酸塩の代わりにtert-ブチル 4-(アミノオキシ)-1-ピペリジンカルボキシラート塩酸塩を用いて、実施例2→実施例3→実施例4→実施例6→実施例7→実施例13と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.58-1.82 (m, 2H), 1.85-2.26 (m, 2H), 2.65-2.88 (m, 2H), 2.89-3.16 (m, 2H), 4.29-4.43 (m, 1H), 6.65 & 6.74 (dd & dd, J=9.9, 0.6Hz & J=9.3, 1.2Hz, 1H), 6.77-8.16 (m, 9H)。

[0241] 実施例45: 5-(2, 4-ジフルオロベンゾイル)-2H-ピラン-2-オン

クマリン酸(24. 2g)に塩化チオニル(50mL)を加えて4時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、乾燥し、酸クロリド(27. 0g)を得た。この酸クロリド(25. 8g)と1, 3-ジフルオロベンゼン(160mL)の混合物に、塩化アルミニウム(42. 7g)を攪拌しながら加え、3. 5時間加熱還流した。放冷後、反応液を冷希塩酸中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水を用いて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をtert-ブチルメチルエーテル:ヘキサン=1:1で洗浄後、乾燥し、以下の物性値を有する標題化合物(15. 4g)を得た。

TLC : Rf 0.34 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

¹H-NMR : δ 6.43 (d, J=9.7Hz, 1H), 6.89-7.10 (m, 2H), 7.54-7.67 (m, 1H), 7.83-7.91 (m, 1H), 7.98-8.06 (m, 1H)。

[0242] 実施例46: 5-(2, 4-ジフルオロベンゾイル)-1-(4-フルオロ-2, 6-ジメチルフェニル)ピリジン-2(1H)-オン

実施例45で製造した化合物(2. 50g)のN, N-ジメチルホルムアミド(21mL)溶液に4-フルオロ-2, 6-ジメチルアニリン(3. 68g)を加えて80°Cで30分間攪拌した。放冷後、反応液を冷希塩酸中に注ぎ、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒(約19:1)にて抽出した。有機層を水、飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサン混合溶媒(1:3)を用いて洗浄後、乾燥し、以下の物性値を有する本発明化合物(3. 12g)を得た。

TLC : Rf 0.58 (酢酸エチル:ヘキサン=3:2);

¹H-NMR : δ 2.09 (s, 6H), 6.75 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.84-6.94 (m, 3H), 6.98-7.07 (m, 1H), 7.55-7.69 (m, 2H), 7.96-8.05 (m, 1H)。

[0243] 実施例47: (Z体) 5-{(Z)-(2, 4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-1-(4-フルオロ-2, 6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン; (E体) 5-{(E)-(2, 4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-1-(4-フルオロ-2, 6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン

実施例46で製造した化合物(2.17g)のピリジン(24mL)溶液に、tert-ブチル4-(アミノオキシ)-1-ピペリジンカルボキシレート(1.71g)および4N塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(1.5 mL)を加えて100°Cで8時間攪拌した。放冷後、反応液を冷希塩酸中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:6-1:2)にて精製し、以下の物性値を有する本発明化合物のN-Boc体(Z体:1.25g、E体:0.34g)を得た。

[0244] N-Boc体(Z体):

TLC : Rf 0.32 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.45 (s, 9H), 1.62-1.75 (m, 2H), 1.79-1.94 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 3.20-3.33 (m, 2H), 3.40-3.54 (m, 2H), 4.31-4.46 (m, 1H), 6.75 (d, J=9.70Hz, 1H), 6.79-6.99 (m, 5H), 7.13-7.23 (m, 1H), 8.03 (dd, J=9.70, 2.74Hz, 1H)。

N-Boc体(E体):

TLC : Rf 0.36 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.46 (s, 9H), 1.61-1.77 (m, 2H), 1.93-2.03 (m, 2H), 2.06-2.11 (m, 6H), 3.08-3.29 (m, 2H), 3.63-3.81 (m, 2H), 4.30-4.45 (m, 1H), 6.67 (d, J=9.70Hz, 1H), 6.81-7.00 (m, 4H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.56-7.66 (m, J=9.33, 2.38Hz, 1H)。

[0245] ついで、得られたN-Boc体(Z体:1.25g、E体:0.34g)の酢酸エチル(4.5mL)溶液に、氷浴下4N塩化水素/酢酸エチル溶液(4.5mL)を加えて室温で1.5時間攪拌した。反応液を冷炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物(Z体:0.97g、E体:0.25g)を得た。

(Z体):

TLC : Rf 0.11 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.38-1.84 (m, 3H), 1.87-2.01 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 2.63-2.77 (m, 2H), 2.91-3.05 (m, 2H), 4.22-4.38 (m, 1H), 6.74 (d, J=9.79Hz, 1H), 6.80 (d,

J=2.65Hz, 1H), 6.82–7.00 (m, 4H), 7.13–7.25 (m, 1H), 8.03 (dd, J=9.79, 2.65Hz, 1H)。

(E体) :

TLC : Rf 0.26 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=6:3:1) ;

¹H-NMR : δ 1.59–1.78 (m, 2H), 1.89–2.22 (m, 8H), 2.69–2.86 (m, 2H), 2.90–3.19 (m, 3H), 4.23–4.44 (m, 1H), 6.67 (d, J=9.70Hz, 1H), 6.79–7.02 (m, 4H), 7.35–7.66 (m, 3H)。

[0246] 実施例48:5-(Z)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン

実施例47で製造した化合物(Z体)(410mg)のメタノール(9.0mL)溶液に、37%ホルムアルデヒド水溶液(0.13mL)を加えて水浴下攪拌した。この溶液中に水素化ホウ素ナトリウム(68mg)を加えて10分間攪拌した。反応液を冷水中に注ぎ、1N塩酸で中和後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=1:0:0-20:1:1)にて精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(82mg)を得た。

白色結晶(融点:172–173°C)

TLC : Rf 0.35 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1) ;

¹H-NMR : δ 1.70–1.86 (m, 2H), 1.89–2.10 (m, 8H), 2.18–2.38 (m, 5H), 2.44–2.62 (m, 2H), 4.17–4.31 (m, 1H), 6.74 (d, J=9.70Hz, 1H), 6.80 (d, J=2.56Hz, 1H), 6.82–6.99 (m, 4H), 7.13–7.26 (m, 1H), 8.03 (dd, J=9.70, 2.56Hz, 1H)。

[0247] 実施例49:5-(Z)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-エチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン

実施例47で製造した化合物(Z体)(105mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)溶液に、臭化エチル(21 μL)および炭酸カリウム(159mg)を加えて4時間攪拌した。反応液を冷水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩

水を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣を分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール：アンモニア水＝90：10：1）により精製し、以下の物性値を有する本発明化合物（58mg）を得た。

TLC : Rf 0.35 (ジクロロメタン：メタノール：アンモニア水＝90：10：1)；

¹H-NMR : δ 1.08 (t, J=7.14Hz, 3H), 1.68-1.84 (m, 2H), 1.90-2.08 (m, 8H), 2.13-2.31 (m, 2H), 2.39 (q, J=7.14Hz, 2H), 2.51-2.66 (m, 2H), 4.19-4.31 (m, 1H), 6.74 (d, J=9.70Hz, 1H), 6.80 (d, J=2.56Hz, 1H), 6.82-6.98 (m, 4H), 7.12-7.25 (m, 1H), 8.03 (dd, J=9.70, 2.56Hz, 1H)。

[0248] 実施例50:5-(E)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン

実施例47で製造した化合物(Z体)の代わりに実施例47で製造した化合物(E体)を用いて、実施例48と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.53 (酢酸エチル：メタノール：トリエチルアミン＝8：1：1)；

¹H-NMR : δ 1.72-1.89 (m, 2H), 1.97-2.15 (m, 8H), 2.17-2.34 (m, 5H), 2.50-2.67 (m, 2H), 4.20-4.34 (m, 1H), 6.65 (d, J=8.97Hz, 1H), 6.78-6.98 (m, 4H), 7.41-7.57 (m, 2H), 7.66 (d, J=2.38Hz, 1H)。

実施例51(1)～実施例51(16)

4-フルオロ-2,6-ジメチルアニリンまたは4-フルオロ-2,6-ジメチルアニリンの代わりに相当するアミンを、tert-ブチル 4-(アミノオキシ)-1-ピペリジニルカルボキシレートまたはtert-ブチル 4-(アミノオキシ)-1-ピペリジニルカルボキシレートの代わりに相当するアミンを用いて、実施例46→実施例47と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。ただし、生成する二重結合に基づく幾何異性体についてE/Zの決定は行っていない。

[0249] 実施例51(1):1-(2-クロロフェニル)-5-{(2,4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC : Rf 0.30 (ジクロロメタン：メタノール：アンモニア水＝90：10：1)；

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.77-2.01 (m, 2H), 2.06-2.26 (m, 2H), 2.73-3.26 (m, 4H), 4.27-4.53 (m, 1H), 6.65 & 6.72 (dd & dd, $J=9.6, 0.9\text{Hz}$ & $9.9, 0.6\text{Hz}$, 1H), 6.78-8.11 (m, 9H)

。

実施例51(2) : 1-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-{(2, 4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC : Rf 0.36 (ジクロロメタン:メタノール:酢酸=10:2:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 8.02-6.84 (m, 8H), 6.68 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.15-2.70 (m, 4H), 2.40-1.40 (m, 4H), 1.80 (br s, 1H)。

[0250] 実施例51(3) : 5-{(2, 4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-1-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC : Rf 0.10 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.53-2.06 (m, 4H), 2.08 & 2.12 (s & s, 3H), 2.64-2.79 (m, 2H), 2.91-3.15 (m, 2H), 3.74 & 3.77 (s & s, 3H), 4.23-4.37 (m, 1H), 6.64 & 6.71 (dd & dd, $J=9.70, 0.73\text{Hz}$ & $J=9.70, 0.55\text{Hz}$, 1H), 6.80-8.04 (m, 8H)。

実施例51(4) : 1-(2, 6-ジエチルフェニル)-5-{(2, 4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC : Rf 0.27 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=6:3:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.05-1.18 (m, 6H), 1.49-1.68 (m, 3H), 1.89-2.11 (m, 2H), 2.24-2.50 (m, 4H), 2.57-2.75 (m, 2H), 2.92-3.11 (m, 2H), 4.22-4.36 (m, 1H), 6.63-8.09 (m, 9H)。

[0251] 実施例51(5) : 1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-{(2, 4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC : Rf 0.24 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=6:3:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.49-1.72 (m, 3H), 1.87-2.10 (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 3H), 2.59-2.77

(m, 2H), 2.92-3.13 (m, 2H), 4.24-4.38 (m, 1H), 6.63-8.09 (m, 9H)。

実施例51(6) : 5-((2, 4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル)-1-(2-エチル-6-メチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC : Rf 0.24 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1) ;

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.06-1.18 (m, 3H), 1.53-1.81 (m, 2H), 1.95-2.17 (m, 5H), 2.19-2.59 (m, 3H), 2.68-2.85 (m, 2H), 2.93-3.14 (m, 2H), 4.24-4.41 (m, 1H), 6.67 & 6.75 (dd & dd, J=9.61, 0.82Hz & J=9.70, 0.55Hz, 1H), 6.82-8.07 (m, 8H)。

[0252] 実施例51(7) : 5-((2, 4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル)-1-(2, 6-ジメトキシフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC : Rf 0.22 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1) ;

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.66-1.86 (m, 2H), 1.95-2.17 (m, 2H), 2.72-2.91 (m, 2H), 2.93-3.16 (m, 2H), 3.76 & 3.79 (s & s, 6H), 4.28-4.42 (m, 1H), 6.57-8.01 (m, 9H)。

実施例51(8) : 5-((2, 4-ジフルオロフェニル){[(4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2-イソプロピル-6-メチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

[0253] 実施例51(9) : 5-((2, 4-ジフルオロフェニル){[(4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-メシチル-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC : Rf 0.22 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1) ;

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.64-1.86 (m, 2H), 1.92-2.45 (m, 12H), 2.69-3.18 (m, 4H), 4.30-4.41 (m, 1H), 6.64-8.07 (m, 8H)。

実施例51(10) : 5-((2, 4-ジフルオロフェニル){[(4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

[0254] 実施例51(11) : 5-((2, 4-ジフルオロフェニル){[(4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2-メトキシフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

実施例51(12): 2'-クロロ-5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-4'-メチル-2H-1,3'-ビピリジン-2-オン (E体、Z体の混合物)

実施例51(13): 5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(1-フェニルエチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

実施例51(14): 5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-フェニル-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体)

TLC : Rf 0.30 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.51-1.75 (m, 2H), 1.90-2.04 (m, 2H), 2.61-2.82 (m, 2H), 2.86-3.07 (m, 2H), 4.21-4.39 (m, 1H), 6.68 (d, J=9.70Hz, 1H), 6.83-7.00 (m, 2H), 7.09-7.36 (m, 4H), 7.35-7.57 (m, 3H), 7.92 (dd, J=9.70, 2.56Hz, 1H)。

[0255] 実施例51(15): 5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2-メチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体またはZ体)

TLC : Rf 0.25 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.60-1.79 (m, 2H), 1.91-2.07 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.71-2.86 (m, 2H), 2.90-3.06 (m, 2H), 4.26-4.40 (m, 1H), 6.70 (d, J=9.70Hz, 1H), 6.82-7.04 (m, 3H), 7.09-7.24 (m, 2H), 7.23-7.40 (m, 3H), 7.97 (dd, J=9.70, 2.56Hz, 1H)。

実施例51(16): 5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(2-ピリジニル)メトキシ]イミノ}メチル)-1-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC : Rf 0.39 (酢酸エチル);

$^1\text{H-NMR}$: δ 2.03 (s, 6H), 5.26-5.38 (m, 2H), 6.61-7.02 (m, 5H), 7.14-8.01 (m, 6H), 8.48-8.61 (m, 1H)。

[0256] 実施例52(1)~実施例52(13)

実施例47で製造した化合物(Z体)の代わりに実施例51(1)~実施例51(13)で製造した化合物を用いて、実施例48と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。ただし、二重結合に基づく幾何異性体についてE/Zの決定

は明記したもの以外行っていない。

実施例52(1): 1-(2-クロロフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC: Rf 0.50 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.61-2.62 (m, 11H), 4.10-4.36 (m, 1H), 6.63 & 6.70 (d & d, J=9.6 & 9.9Hz, 1H), 6.78-8.08 (m, 9H)。

[0257] 実施例52(2): (Z体) 1-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-((Z)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン; (E体) 1-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-((E)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン

(Z体): 白色アモルファス

TLC: Rf 0.52 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=8:1:1);

¹H-NMR: δ 1.70-1.84 (m, 2H), 1.89-2.01 (m, 2H), 2.15-2.33 (m, 5H), 2.43-2.61 (m, 2H), 4.18-4.31 (m, 1H), 6.70 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.83-7.09 (m, 5H), 7.14-7.24 (m, 1H), 7.30-7.48 (m, 1H), 7.99 (dd, J=9.9, 2.6Hz, 1H)。

(E体): 白色アモルファス

TLC: Rf 0.50 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=8:1:1);

¹H-NMR: δ 1.76-1.91 (m, 2H), 1.98-2.11 (m, 2H), 2.19-2.35 (m, 5H), 2.51-2.66 (m, 2H), 4.23-4.35 (m, 1H), 6.64 (d, J=9.7Hz, 1H), 6.82-6.98 (m, 2H), 7.02-7.12 (m, 2H), 7.36-7.59 (m, 3H), 7.83-7.89 (m, 1H)。

実施例52(3): 5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC: Rf 0.35 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR: δ 1.69-1.89 (m, 2H), 1.90-2.15 (m, 5H), 2.18-2.38 (m, 5H), 2.44-2.65 (m, 2H), 3.74 & 3.77 (s & s, 3H), 4.17-4.32 (m, 1H), 6.63 & 6.71 (dd & dd, J=9.70

, 0.73Hz & J=9.79, 0.64Hz, 1H), 6.80–8.04 (m, 8H)。

[0258] 実施例52(4) : 1-(2,6-ジエチルフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC : Rf 0.57 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=7:2:1);

¹H-NMR : δ 1.02–1.21 (m, 6H), 1.63–1.85 (m, 2H), 1.86–2.10 (m, 2H), 2.13–2.64 (m, 11H), 4.15–4.33 (m, 1H), 6.61–8.11 (m, 9H)。

実施例52(5) : 1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC : Rf 0.56 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=7:2:1);

¹H-NMR : δ 1.49–1.66 (m, 2H), 1.69–1.87 (m, 2H), 1.88–2.08 (m, 2H), 2.09–2.30 (m, 6H), 2.39–2.68 (m, 2H), 4.17–4.33 (m, 1H), 6.61–8.10 (m, 9H)。

[0259] 実施例52(6) : 5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2-エチル-6-メチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC : Rf 0.40 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR : δ 1.04–1.19 (m, 3H), 1.49–2.14 (m, 7H), 2.19–2.66 (m, 9H), 4.18–4.35 (m, 1H), 6.66 & 6.75 (d & d, J=9.70Hz & J=9.70Hz, 1H), 6.80–8.08 (m, 8H)。

実施例52(7) : 5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2,6-ジメトキシフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC : Rf 0.37 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR : δ 1.55–2.12 (m, 4H), 2.14–2.40 (m, 5H), 2.43–2.66 (m, 2H), 3.76 & 3.79 (s & s, 6H), 4.16–4.34 (m, 1H), 6.56–8.00 (m, 9H)。

[0260] 実施例52(8) : 5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2-イソプロピル-6-メチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC : Rf 0.37 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=18:1:1);

¹H-NMR : δ 1.01-1.26 (m, 6H), 1.68-1.86 (m, 2H), 1.87-2.11 (m, 5H), 2.13-2.30 (m, 5H), 2.41-2.75 (m, 3H), 4.15-4.32 (m, 1H), 6.61-8.12 (m, 9H)。

実施例52(9) : 5-((2, 4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-メシチル-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)
白色アモルファス

TLC : Rf 0.48 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR : δ 1.69-1.88 (m, 2H), 1.90-2.12 (m, 8H), 2.18-2.38 (m, 8H), 2.43-2.67 (m, 2H), 4.16-4.32 (m, 1H), 6.66 & 6.74 (d & d, J=9.70Hz & J=9.70Hz, 1H), 6.80-8.07 (m, 7H)。

[0261] 実施例52(10) : 5-((2, 4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC : Rf 0.54 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=8:1:1);

¹H-NMR : δ 0.97-1.27 (m, 12H), 1.58-1.86 (m, 2H), 1.88-2.09 (m, 2H), 2.10-2.32 (m, 5H), 2.40-2.71 (m, 4H), 4.15-4.32 (m, 1H), 6.60-8.14 (m, 9H)。

実施例52(11) : 5-((2, 4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2-メトキシフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC : Rf 0.31 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=18:1:1);

¹H-NMR : δ 1.71-1.87 (m, 2H), 1.89-2.09 (m, 2H), 2.15-2.37 (m, 5H), 2.41-2.69 (m, 2H), 3.74-3.85 (m, 3H), 4.16-4.36 (m, 1H), 6.55-7.99 (m, 10H)。

[0262] 実施例52(12) : (Z体) 2'-クロロ-5-((Z)-(2, 4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-4'-メチル-2H-1, 3'-ビピリジン-2-オン; (E体) 2'-クロロ-5-((E)-(2, 4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-4'-メチル-2H-1, 3'-ビピリジン-2-オン

(Z体):

TLC : Rf 0.47 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=8:1:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.71-1.85 (m, 2H), 1.88-2.03 (m, 2H), 2.14-2.31 (m, 8H), 2.42-2.59 (m, 2H), 4.17-4.32 (m, 1H), 6.74 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.77-6.82 (m, 1H), 6.84-7.02 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 2H), 8.08 (dd, J=9.9, 2.6Hz, 1H), 8.32 (d, J=4.9Hz, 1H).

(E体):

TLC : Rf 0.43 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=8:1:1);

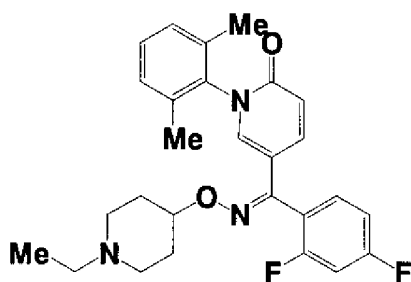
$^1\text{H-NMR}$: δ 1.8 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.2 (m, 8H), 2.6 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 6.6 (d, J=9.7Hz, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.5 (m, 4H), 8.3 (d, J=5.1Hz, 1H).

[0263] 実施例52(13): 5-((2, 4-ジフルオロフェニル) {[(1-メチル-4-ピペリジニル) オキシ] イミノ}メチル)-1-(1-フェニルエチル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

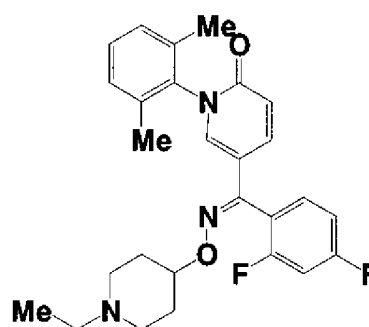
TLC : Rf 0.35 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=18:1:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.56-1.77 (m, 5H), 1.82-2.03 (m, 2H), 2.08-2.40 (m, 5H), 2.40-2.72 (m, 2H), 4.07-4.24 (m, 1H), 6.24-8.00 (m, 12H).

[0264] 実施例53: (E体) 5-((E)-(2, 4-ジフルオロフェニル) {[(1-エチル-4-ピペリジニル) オキシ] イミノ}メチル)-1-(2, 6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン; (Z体) 5-((Z)-(2, 4-ジフルオロフェニル) {[(1-エチル-4-ピペリジニル) オキシ] イミノ}メチル)-1-(2, 6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン
[化45]



(E)-form



(Z)-form

実施例46で製造した化合物の代わりに実施例20で製造した化合物を用いて、実施例47→実施例49と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を

得た。

(E体):

TLC : Rf 0.35 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.06-1.16 (m, 3H), 1.44-1.71 (m, 2H), 1.74-1.96 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 2.23-2.56 (m, 4H), 2.57-2.77 (m, 2H), 4.23-4.38 (m, 1H), 6.66 (d, J=10.25Hz, 1H), 6.79-6.90 (m, 1H), 6.90-7.01 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.21-7.31 (m, 1H), 7.40-7.53 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.63-7.69 (m, 1H)。

(Z体): 白色結晶(融点:175-178°C)

TLC : Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.08-1.31 (m, 3H), 1.45-1.65 (m, 4H), 1.73-2.03 (m, 2H), 2.06 (s, 6H), 2.41-2.79 (m, 4H), 4.35 (m, 1H), 6.75 (d, J=9.70Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.56Hz, 1H), 6.87-6.93 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.11-7.28 (m, 4H), 8.02 (dd, J=9.70, 2.56Hz, 1H)。

[0265] 実施例54: 5-((2, 4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルメチル)イミノ]メチル)-1-(2, 6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

実施例46で製造した化合物の代わりに実施例20で製造した化合物を、tert-ブチル 4-(アミノオキシ)-1-ピペリジニルカルボキシラートの代わりにtert-ブチル 4-(アミノオキシメチル)-1-ピペリジニルカルボキシラートを用いて、実施例47と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。ただし、生成する二重結合に基づく幾何異性体についてE/Zの決定は行っていない。

TLC : Rf 0.15 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.42-2.28 (m, 11H), 2.64-2.94 (m, 2H), 3.31-3.45 (m, 2H), 4.03 & 4.09 (d & d, J=6.41Hz & J=6.96Hz, 2H), 6.69 & 6.76 (d & d, J=9.89Hz & J=9.70Hz, 1H), 6.81-8.04 (m, 8H)。

[0266] 実施例55: 5-((2, 4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]イミノ}メチル)-1-(2, 6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

実施例47で製造した化合物(Z体)の代わりに実施例54で製造した化合物を用い

て、実施例48と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。ただし、二重結合に基づく幾何異性体についてE/Zの決定は行っていない。

TLC : Rf 0.41 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=90:10:1);

¹H-NMR : δ 1.29-2.12 (m, 13H), 2.33 (s, 3H), 2.86-3.00 (m, 2H), 4.01 & 4.08 (d & d, J=6.41Hz & J=6.59Hz, 2H), 6.67 & 6.75 (d & d, J=9.70Hz & J=9.70Hz, 1H), 6.81-8.06 (m, 8H)。

- [0267] 実施例56:化合物(56a) 1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-(2-フルオロ-4-メチルベンゾイル)ピリジン-2(1H)-オン;化合物(56b) 1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-(4-フルオロ-2-メチルベンゾイル)ピリジン-2(1H)-オン
- 1,3-ジフルオロベンゼンの代わりに1-フルオロ-3-メチルベンゼンを、4-フルオロ-2,6-ジメチルアニリンの代わりに2,6-ジクロロアニリンを用いて、実施例45→実施例46と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物をそれぞれ得た。

化合物(56a):

TLC : Rf 0.41 (ヘキサン:酢酸エチル=3:2);

¹H-NMR : δ 2.40 (s, 3H), 6.74 (d, J=9.89Hz, 1H), 6.97 (d, J=10.98Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 1H), 7.42-7.53 (m, 3H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.99-8.07 (m, 1H)。

化合物(56b):

TLC : Rf 0.47 (ヘキサン:酢酸エチル=3:2);

¹H-NMR : δ 2.38 (s, 3H), 6.77 (dd, J=9.70, 0.64Hz, 1H), 6.89-7.05 (m, 2H), 7.31-7.44 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 3H), 8.06 (dd, J=9.70, 2.56Hz, 1H)。

- [0268] 実施例57(1)~実施例57(2)

実施例46で製造した化合物の代わりに実施例56で製造した化合物(56a)または化合物(56b)を用いて、実施例47と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。ただし、生成する二重結合に基づく幾何異性体についてE/Zの決定は行っていない。

実施例57(1):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-{(2-フルオロ-4-メチルフ

エニル) [(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC : Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=60:10:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.50-1.84 (m, 2H), 1.88-2.13 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.57-2.79 (m, 2H), 2.89-3.16 (m, 2H), 4.23-4.39 (m, 1H), 6.64 & 6.73 (d, $J=10.80$ & 9.70Hz , 1H), 6.78-8.17 (m, 8H)。

実施例57(2):1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル) [(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル]-2(1H)-ピリジノン (E体、Z体の混合物)

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=60:10:1);

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.45-1.73 (m, 2H), 1.84-2.13 (m, 2H), 2.18 & 2.25 (s, 3H), 2.55-2.78 (m, 2H), 2.91-3.13 (m, 2H), 4.15-4.39 (m, 1H), 6.54-8.21 (m, 9H)。

[0269] [生物学的実施例]

本発明化合物が、p38 α MAPキナーゼ阻害活性およびTNF- α 産生阻害活性を有することは、例えば、以下の実験によって証明された。

全体の操作は、基本的な生物学的手法に基づき、常法となっている方法を活用した。また、本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上および/または測定感度の改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示した。

(1) p38 α MAPキナーゼ阻害活性の検討

p38 α MAPキナーゼの基質であるATF-2 (activating transcription factor 2) を用いて、リコンビナント・ヒトp38 α MAPキナーゼによるATF-2のリン酸化に対する本発明化合物の抑制作用を検討した。

[0270] [実験方法]

リコンビナント・ヒトp38 α MAPキナーゼ (Upstate Biotechnology、#14-251) を含有するキナーゼ緩衝液 (25mM Tris-HCl (pH7.5)、5mM β -グリセリン酸、2mMジチオスレイトール、0.1mM Na_3VO_4 、10mM MgCl_2) を、蛍光測定用384 wellプレートに添加した (5 μL) (6.25ng protein/well)。さらに本発明化合物を

有するキナーゼ緩衝液(5 μ L)を添加し、室温で20分間インキュベーションを行った。別途、キナーゼ緩衝液を用いて調製した基質混合液(ビオチン化ATF2(5 μ g/mL)(Upstate Biotechnology, #14-432)、アデノシン三リン酸(90 μ mol/L)(Sigma, #FL-AAS)、抗リン酸化ATF2抗体(20倍希釈)(Cell Signaling Technology, #9221L))を5 μ L添加し、30°Cで30分間の酵素反応を行った。反応終了後、0.25%BSA、100mM EDTAを含有するHepes緩衝液を5 μ L添加することにより、酵素反応を停止させた。この反応により生成された、リン酸化ATF2と抗リン酸化ATF2の複合体量をAlpha Screen(商品名)、Rabbit Detectionキット(Packard, #6760607)を用いて測定した。

[0271] 本発明化合物の効果である、p38MAPキナーゼの酵素阻害活性は、以下の式により、阻害率(%)として算出した。

$$\text{阻害率(\%)} = \left\{ \frac{(A_C - A_X)}{(A_C - A_B)} \right\} \times 100$$

A_B : 酵素非添加での測定値

A_C : 酵素添加、化合物非存在下での測定値

A_X : 酵素添加、化合物存在下での測定値

各濃度の化合物における抑制率を計算し、阻害曲線から抑制率50%を示す値(IC₅₀値)を決定した。

その結果、本発明化合物は、p38MAPキナーゼの阻害活性を有することが分かった。例えば、実施例7、48、52(9)の化合物はそれぞれ4.9nM、34nM、7.1nMのIC₅₀値を示した。

[0272] (2)ヒト細胞株を用いたTNF- α 産生阻害活性

ヒト単球系細胞株であるTHP-1を用いた、リポポリサッカライド(LPS)刺激によるTNF- α 産生系における、本発明化合物の抑制作用を検討した。

[実験方法]

細胞培養用96wellプレートに、10%ウシ胎児血清を含むRPMI-1640培地(以下、RPMI-1640と略記する。)を用いて、40ng/mLに調製したリポポリサッカライド(LPS; Difco, #3120-25-0)、および本発明化合物を含有するRPMI-1640を、共に50 μ L添加した。RPMI-1640を用いて、 2×10^6 cells/mLに調製したTHP-

1(大日本製薬、#06-202)細胞懸濁液を、100 μ L 添加し、90分間、37°Cのインキュベーター(5%CO₂、95%Air)内で培養を行った。反応終了後、培養上清を回収し、産生されたTNF- α 量をELISAキット(Invitrogen、#850090192)を用いて測定した。

本発明化合物の効果である、TNF- α の産生阻害活性は、以下の式により、阻害率(%)として算出した。

$$\text{阻害率(\%)} = \left\{ \frac{(A_C - A_X)}{(A_C - A_B)} \right\} \times 100$$

各濃度の化合物における抑制率を計算し、阻害曲線から抑制率50%を示す値(IC₅₀値)を決定した。

A_B: LPS非惹起下での測定値

A_C: LPS惹起下、化合物非存在下での測定値

A_X: LPS惹起下、化合物存在下での測定値

その結果、本発明化合物は、TNF- α の産生阻害作用を有することが分かった。例えば、実施例48、52(9)の化合物はそれぞれ2.4nM、7.1nMのIC₅₀値を示した。

[0273] (3)ラット・サイトカイン産生モデル

ラットを用いたリポポリサッカライド(LPS)刺激によるTNF- α 産生系により、本発明化合物のin vivoでの効果を検討した。

[実験方法]

雌性Lewisラット(日本チャールスリバー(株))に、本発明化合物を含む媒体を経口投与し、2時間後にリポポリサッカライド(LPS, O55:B5, Difco)を10 μ g/kgの用量で静脈内投与した(各群5例)。対照群(コントロール)には媒体のみを経口投与した(5例)。LPS処置90分後にエーテル麻酔下に腹部大静脈よりヘパリン加採血をおこない、遠心分離(12,000rpm, 3min, 4°C)により血漿を得た。得られた血漿サンプルは使用時まで-80°Cで保存した。血漿中のTNF- α は、Genzyme/Techne社(#10516)のELISAキットを用いて定量した。

本発明化合物の効果である、TNF- α の産生阻害活性は、以下の式により、阻害率(%)として算出した。

$$\text{阻害率(\%)} = \{(A_c - A_x) / A_c\} \times 100$$

A_c : LPS惹起下、化合物非投与下での測定値

A_x : LPS惹起下、化合物投与下での測定値

その結果、本発明化合物は、TNF- α の産生阻害活性を有することが分かった。例えば、実施例48、52(9)の化合物は、3mg/kgの用量で、それぞれ78%、91%の阻害率を示した。

[0274] [製剤例]

製剤例1

1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシイミノ)メチル]ピリジン-2(1H)-オン(E体、Z体の混合物)(5.0 kg)、カルボキシメチルセルロースカルシウム(崩壊剤)(0.2 kg)、ステアリン酸マグネシウム(潤滑剤)(0.1 kg)、微結晶セルロース(4.7 kg)の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50 mgの活性成分を含有する錠剤10万錠を得た。

[0275] 製剤例2

1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシイミノ)メチル]ピリジン-2(1H)-オン(E体、Z体の混合物)(2.0 kg)、マンニトール(20 kg)、蒸留水(500L)の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5 mLずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル10万本を得た。

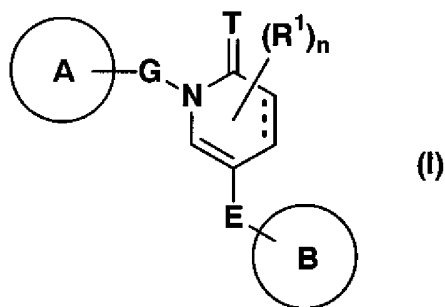
産業上の利用可能性

[0276] 一般式(I)で示される本発明化合物、その塩、そのN-オキソ体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは低毒性で、医薬品原薬として利用可能であり、またp38MAPキナーゼ阻害活性を有するため、関節リウマチ等のサイトカイン介在性疾患の予防および/または治療剤として有用である。

請求の範囲

[1] 一般式(I)

[化1]



[式中、環Aまたは環Bはそれぞれ独立して置換基を有していてもよい環状基を、Eは主鎖の原子数1~4のスペーサーを、Gは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよいメチレン基を、R¹は置換基を、Tは酸素原子または硫黄原子を、

[化2]

は、一重結合または二重結合を、nは0または1~5の整数を表し、nが2以上のとき、それぞれのR¹は同じでも異なってもよい。]

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

- [2] 環Aが置換基を有していてもよいベンゼン環である請求の範囲第1項記載の化合物。
- [3] 環Bが置換基を有していてもよいベンゼン環である請求の範囲第1項記載の化合物。
- [4] 環Bの置換基がフッ素原子である請求の範囲第3項記載の化合物。
- [5] EがC1~4アルキレン基、水酸基で置換されたC1~4アルキレン基、オキシ基で置換されたC1~4アルキレン基、C1~4アルキル基で置換されたC1~4アルキレン基、C1~4アルコキシ基で置換されたC1~4アルキレン基、-S-、-C(=N-NH₂)
-または-C(=N-OR²)-

[式中、 R^2 は水素原子または置換基を表す。]

である請求の範囲第1項記載の化合物。

[6] Eが $-C(=N-OR^2)-$

[式中、 R^2 は請求の範囲第5項記載の記号 R^2 と同じ意味を表す。]

である請求の範囲第1項記載の化合物。

[7] [化3]

====

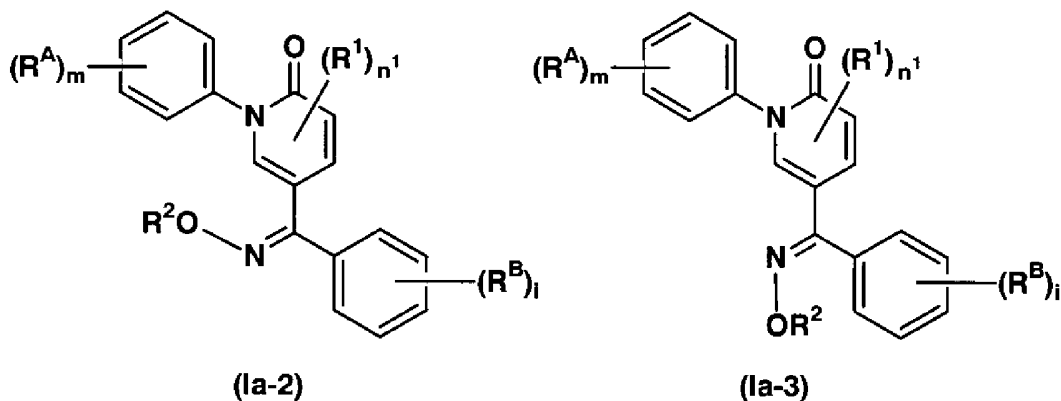
が二重結合である請求の範囲第1項記載の化合物。

[8] Tが酸素原子である請求の範囲第1項記載の化合物。

[9] Gが結合手である請求の範囲第1項記載の化合物。

[10] 一般式(Ia-2)または一般式(Ia-3)

[化4]

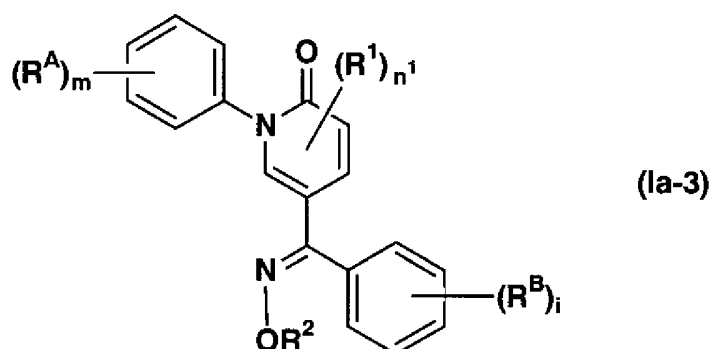


[式中、 R^A および R^B はそれぞれ独立して置換基を、 m および i はそれぞれ独立して0または1~5の整数を表し、 m が2以上のとき、それぞれの R^A は同じでも異なってもよく、 i が2以上のとき、それぞれの R^B は同じでも異なってもよく、 n^1 は0または1~3の整数を表し、 n^1 が2以上のとき、それぞれの R^1 は同じでも異なってもよく、 R^1 および R^2 は請求の範囲第1および5項記載の記号 R^1 および R^2 と同じ意味を表す。]

で示される化合物、あるいは一般式(Ia-2)で示される化合物および一般式(Ia-3)で示される化合物の任意の割合の混合物である請求の範囲第1項記載の化合物。

[11] 一般式(Ia-3)

[化5]

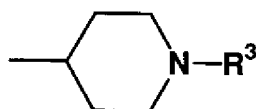


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 m 、 i および n^1 は請求の範囲第1、5および10項記載の記号
 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 m 、 i および n^1 と同じ意味を表す。]

で示される請求の範囲第10項記載の化合物。

[12] R^2 が

[化6]



[式中、 R^3 は水素原子または置換基を表す。]

である請求の範囲第10または11項記載の化合物。

[13] R^3 が水素原子、メチル基、エチル基またはジメチルアミノエチル基である請求の範囲第12項記載の化合物。

[14] R^A がメチル基、エチル基、メキシ基またはハロゲン原子で、かつ m が1~5の整数であり、 m が2以上の場合は、それぞれの R^A は同じでも異なってもよい請求の範囲第10乃至13項記載の化合物。

[15] R^B がメチル基またはハロゲン原子であって、かつ i が1~5の整数であり、 i が2以上の場合は、それぞれの R^B は同じでも異なってもよい請求の範囲第10乃至13項記載の化合物。

[16] 5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-{(2,4-ジフル

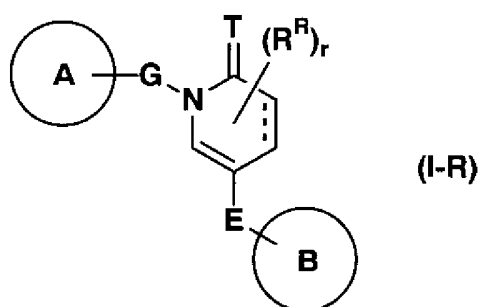
オロフェニル) [(1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-ピペリジニル}オキシ)イミノ]メチル}-1-(2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-{(Z)-(2,4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-1-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-((Z)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-((Z)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-エチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-((E)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、1-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-{(2,4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン、5-{(2,4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-1-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、1-(2,6-ジエチルフェニル)-5-{(2,4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン、1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-{(2,4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-2(1H)-ピリジノン、5-{(2,4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-1-(2-エチル-6-メチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、5-{(2,4-ジフルオロフェニル)[(4-ピペリジニルオキシ)イミノ]メチル}-1-(2,6-ジメトキシフェニル)-2(1H)-ピリジノン、1-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-((Z)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン、1-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-((E)-(2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン、5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-1-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)-2(1H)-ピリジノン、1-(2,6-ジエチルフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}メチル)-2(1H)-ピリジノン、1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-((2,4-ジフルオロフェニル){[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]イミノ}

メチル) - 2(1H) - ピリジノン、5 - ((2, 4-ジフルオロフェニル) {[(1-メチル-4-ピペリジニル) オキシ] イミノ}メチル) - 1 - (2-エチル-6-メチルフェニル) - 2(1H) - ピリジノン、5 - ((2, 4-ジフルオロフェニル) {[(1-メチル-4-ピペリジニル) オキシ] イミノ}メチル) - 1 - (2, 6-ジメチルフェニル) - 2(1H) - ピリジノン、5 - ((2, 4-ジフルオロフェニル) {[(1-メチル-4-ピペリジニル) オキシ] イミノ}メチル) - 1 - (2, 6-ジメチルフェニル) - 2(1H) - ピリジノン、5 - ((E) - (2, 4-ジフルオロフェニル) {[(1-エチル-4-ピペリジニル) オキシ] イミノ}メチル) - 1 - (2, 6-ジメチルフェニル) - 2(1H) - ピリジノン、5 - ((Z) - (2, 4-ジフルオロフェニル) {[(1-エチル-4-ピペリジニル) オキシ] イミノ}メチル) - 1 - (2, 6-ジメチルフェニル) - 2(1H) - ピリジノン、5 - ((2, 4-ジフルオロフェニル) [(4-ピペリジニルメトキシ) イミノ]メチル) - 1 - (2, 6-ジメチルフェニル) - 2(1H) - ピリジノン、5 - ((2, 4-ジフルオロフェニル) {[(1-メチル-4-ピペリジニル) メトキシ] イミノ}メチル) - 1 - (2, 6-ジメチルフェニル) - 2(1H) - ピリジノン、1 - (2, 6-ジクロロフェニル) - 5 - ((2-フルオロ-4-メチルフェニル) [(4-ピペリジニルオキシ) イミノ]メチル) - 2(1H) - ピリジノンまたは1 - (2, 6-ジクロロフェニル) - 5 - ((4-フルオロ-2-メチルフェニル) [(4-ピペリジニルオキシ) イミノ]メチル) - 2(1H) - ピリジノンである請求の範囲第1項記載の化合物。

[17] 5 - ((2, 4-ジフルオロフェニル) {[(1-メチル-4-ピペリジニル) オキシ] イミノ}メチル) - 1 - (2, 6-ジメチルフェニル) - 2(1H) - ピリジノン、5 - ((Z) - (2, 4-ジフルオロフェニル) {[(1-メチル-4-ピペリジニル) オキシ] イミノ}メチル) - 1 - (4-フルオロ-2, 6-ジメチルフェニル) - 2(1H) - ピリジノン、1 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - 5 - ((Z) - (2, 4-ジフルオロフェニル) {[(1-メチル-4-ピペリジニル) オキシ] イミノ}メチル) - 2(1H) - ピリジノン、5 - ((2, 4-ジフルオロフェニル) {[(1-メチル-4-ピペリジニル) オキシ] イミノ}メチル) - 1 - (2, 6-ジメチルフェニル) - 2(1H) - ピリジノンまたは5 - ((Z) - (2, 4-ジフルオロフェニル) {[(1-エチル-4-ピペリジニル) オキシ] イミノ}メチル) - 1 - (2, 6-ジメチルフェニル) - 2(1H) - ピリジノンである請求の範囲第1項記載の化合物。

[18] 一般式(I-R)

[化7]



[式中、 R^R は置換基を、 r は2～5の整数を表し、それぞれの R^R は同じでも異なってもよく、その他の記号は請求の範囲第1項記載の記号と同じ意味を表す。ただし、少なくとも2つの R^R とそれらが結合する炭素が一緒になって置換基を有していてもよい環を形成するものとする。]

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

- [19] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。
- [20] p38MAPキナーゼ阻害剤および/またはTNF- α 産生阻害剤である請求の範囲第19項記載の組成物。
- [21] サイトカイン介在性疾患の予防および/または治療剤である請求の範囲第19項記載の組成物。
- [22] サイトカイン介在性疾患が炎症性疾患、循環器系疾患、呼吸器系疾患および/または骨疾患である請求の範囲第21項記載の組成物。
- [23] 炎症性疾患が関節リウマチである請求の範囲第22項記載の組成物。
- [24] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、非ステロイド性抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬、抗サイトカイン性蛋白質製剤、抗サイトカイン薬、免疫調節薬、ステロイド薬、接着分子阻害薬、エラスターゼ阻害薬、カンナビノイド-2受容体刺激薬、プロスタグランジン類、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬およびメタロプロテインナーゼ阻害薬から選ばれる1種または2種以上とを組み

合わせてなる医薬。

- [25] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるp38MAPキナーゼの阻害方法および/またはTNF- α 産生の阻害方法。
- [26] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるサイトカイン介在性疾患の予防および/または治療方法。
- [27] p38MAPキナーゼ阻害剤および/またはTNF- α 産生阻害剤を製造するための請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用。
- [28] サイトカイン介在性疾患の予防および/または治療剤を製造するための請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/008065

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ C07D211/82, A61K31/438, 31/4418, 31/443, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/55, 45/00, A61P3/00, 5/00, 9/00, 11/00, 13/00, 19/02, 19/08, 25/28, 29/00, 31/00, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁷ C07D211/82, A61K31/438, 31/4418, 31/443, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/55, 45/00, A61P3/00, 5/00, 9/00, 11/00, 13/00, 19/02, 19/08, 25/28, 29/00, 31/00, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/076405 A1 (BAYER AG.), 18 September, 2003 (18.09.03), Full text & EP 1487794 A1	1-5, 7-9, 19-24, 27, 28 6, 10-18
Y	WO 2003/043988 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 May, 2003 (30.05.03), Particularly, examples 167, 172 & EP 1447401 A1 & US 2005/085509 A1	6, 10-18
X	WO 2003/068230 A1 (PHARMACIA CORP.), 21 August, 2003 (21.08.03), Full text & EP 1490064 A1 & US 2004/058964 A1	1-4, 7-9, 18-24, 27, 28 6, 10-17
Y		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 24 May, 2005 (24.05.05)	Date of mailing of the international search report 07 June, 2005 (07.06.05)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/008065

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/004720 A1 (Astex Technology Ltd.), 15 January, 2004 (15.01.04),	1-4, 7, 8, 19-24, 27, 28
Y	Full text (Family: none)	6, 10-18
X	WO 2004/020410 A1 (Bayer Healthcare A.-G.), 11 March, 2004 (11.03.04),	1-4, 8, 9, 18, 19
X	Full text (Family: none)	
X	WO 2004/022536 A1 (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.),	1-3, 8, 19-24, 27, 28
X	18 March, 2004 (18.03.04),	
X	Full text (Family: none)	
P,X	WO 2005/018557 A2 (Pharmacia Corp.), 03 March, 2005 (03.03.05),	1-5, 7-9, 18-24, 27, 28
P,X	Full text & NL 1026826 A1	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/008065

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 35/00, 43/00, C07D213/64, 213/75, 213/89, 401/12, 405/12,
413/12, 417/12, 471/10

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 35/00, 43/00, C07D213/64, 213/75, 213/89, 401/12, 405/12,
413/12, 417/12, 471/10

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/008065

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

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

1. Claims Nos.: 25, 26

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

Claims 25 and 26 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. Claims Nos.:

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

3. Claims Nos.:

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

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

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

As described in WO 2003/043988 A1, WO 2003/076405 A1, WO 03/068230 A1, etc., the skeleton of the compounds represented by the general formula (I) in the inventions as claimed in claim 1 had been publicly known prior to the application of the present case. Thus, there is no special technical feature exceeding prior art common to the inventions as claimed in the above claim and they cannot be considered as being so linked as to form a single general inventive concept. The same applies to the inventions as claimed in other claims depending on the above claim.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/008065

Concerning "prodrugs" as set forth in claims 1, 18, 24, 27 and 28, only a small part thereof, as cited in p. 39 of the description of the present case, are disclosed in the meaning within PCT Article 5 and thus they are not sufficiently supported in the meaning within PCT Article 6. Although the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, it is unclear to what extent of compounds are involved in the scope of "prodrugs". Thus, they do not comply with the requirement of clearness in accordance with PCT Article 6 too.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl.⁷ C07D211/82, A61K31/438, 31/4418, 31/443, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/55, 45/00, A61P3/00, 5/00, 9/00, 11/00, 13/00, 19/02, 19/08, 25/28, 29/00, 31/00, 35/00, 43/00, C07D213/64, 213/75, 213/89, 401/12, 405/12, 413/12, 417/12, 471/10</p>													
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl.⁷ C07D211/82, A61K31/438, 31/4418, 31/443, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/55, 45/00, A61P3/00, 5/00, 9/00, 11/00, 13/00, 19/02, 19/08, 25/28, 29/00, 31/00, 35/00, 43/00, C07D213/64, 213/75, 213/89, 401/12, 405/12, 413/12, 417/12, 471/10</p>													
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2005年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2005年	日本国実用新案登録公報	1996-2005年	日本国登録実用新案公報	1994-2005年			
日本国実用新案公報	1922-1996年												
日本国公開実用新案公報	1971-2005年												
日本国実用新案登録公報	1996-2005年												
日本国登録実用新案公報	1994-2005年												
<p>国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)</p>													
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td rowspan="2">WO 2003/076405 A1 (BAYER AKTIENGESELLCHAFT) 2003.09.18, 全文 & EP 1487794 A1</td> <td>1-5, 7-9, 19-24, 27, 28</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>6, 10-18</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2003/043988 A1 (小野薬品工業株式会社) 2003.05.30, 特に、実施例 167、172 & EP 1447401 A1 & US 2005/085509 A1</td> <td>6, 10-18</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X	WO 2003/076405 A1 (BAYER AKTIENGESELLCHAFT) 2003.09.18, 全文 & EP 1487794 A1	1-5, 7-9, 19-24, 27, 28	Y	6, 10-18	Y	WO 2003/043988 A1 (小野薬品工業株式会社) 2003.05.30, 特に、実施例 167、172 & EP 1447401 A1 & US 2005/085509 A1	6, 10-18
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号											
X	WO 2003/076405 A1 (BAYER AKTIENGESELLCHAFT) 2003.09.18, 全文 & EP 1487794 A1	1-5, 7-9, 19-24, 27, 28											
Y		6, 10-18											
Y	WO 2003/043988 A1 (小野薬品工業株式会社) 2003.05.30, 特に、実施例 167、172 & EP 1447401 A1 & US 2005/085509 A1	6, 10-18											
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>													
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <table border="0"> <tr> <td>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</td> <td>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</td> <td>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&」 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>			「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献	「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの												
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの												
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの												
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献												
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願													
<p>国際調査を完了した日</p> <p>24.05.2005</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>07.6.2005</p>												
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>伊藤 幸司</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>	<table border="1"> <tr> <td>4C</td> <td>9450</td> </tr> </table>	4C	9450									
4C	9450												

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO 2003/068230 A1 (PHARMACIA CORPORATION) 2003.08.21, 全文 & EP 1490064 A1 & US 2004/058964 A1	1-4, 7-9, 18-24, 27, 28 6, 10-17
X Y	WO 2004/004720 A1 (Astex Technology Limited) 2004.01.15, 全文 (ファミリーなし)	1-4, 7, 8, 19-24, 27, 28 6, 10-18
X	WO 2004/020410 A1 (Bayer Healthcare A. -G.) 2004.03.11, 全文 (ファミリーなし)	1-4, 8, 9, 18, 19
X	WO 2004/022536 A1 (Glenmark Pharmaceuticals Limited) 2004.03.18, 全文 (ファミリーなし)	1-3, 8, 19-24, 27, 28
P, X	WO 2005/018557 A2 (Pharmacia Corporation) 2005.03.03, 全文 & NL 1026826 A1	1-5, 7-9, 18-24, 27, 28

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

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

1. 請求の範囲 25, 26 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲25及び26は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

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

請求の範囲1に記載される発明における一般式(I)で表される化合物の骨格は、WO 2003/043988 A1、WO 2003/076405 A1、WO 03/068230 A1等に記載されているように、この出願前に公知であるから、前記請求の範囲に記載される発明は、先行技術を越える特別な技術的特徴を共有する関係にはなく、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。同請求の範囲を引用する他の請求の範囲に記載される発明についても同様である。

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲 1、18、24、27、及び 28 の「プロドラッグ」として、PCT 5 条の意味において開示されているのは、本願明細書第 39 頁にあるごく一部に過ぎず、PCT 6 条の意味で十分に裏付けられていない。また、「プロドラッグ」と言った場合、出願時の技術常識を参酌してもどのような化合物まで包含されるのか明確ではないところ、PCT 6 条における明確性の要件も欠いている。