

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第4948604号
(P4948604)

(45) 発行日 平成24年6月6日 (2012. 6. 6)

(24) 登録日 平成24年3月16日 (2012. 3. 16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12

(2006. 01)

C O 7 D 405/14

(2006. 01)

A 6 1 K 31/4545

(2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

(2006. 01)

A 6 1 K 31/4709

(2006. 01)

C O 7 D 401/12

C S P

C O 7 D 405/14

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/4709

請求項の数 34 (全 132 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-527776 (P2009-527776)	(73) 特許権者	591003013
(86) (22) 出願日	平成19年9月3日 (2007. 9. 3)		エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(65) 公表番号	特表2010-502758 (P2010-502758A)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(43) 公表日	平成22年1月28日 (2010. 1. 28)		E AKTIENGESELLSCHAF
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/059169		T
(87) 国際公開番号	W02008/031735		スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・
(87) 国際公開日	平成20年3月20日 (2008. 3. 20)		グレンツアーヘルストラツセ１２４
審査請求日	平成21年5月8日 (2009. 5. 8)	(74) 代理人	100078662
(31) 優先権主張番号	06120457. 4		弁理士 津国 肇
(32) 優先日	平成18年9月11日 (2006. 9. 11)	(74) 代理人	100113653
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 東田 幸四郎
		(74) 代理人	100116919
			弁理士 齋藤 房幸
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピリジン-、及びキノリン-ピリミジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 6 6】

I

10

[式中、

A は、－Ｏ－又は－NH－であり；
R¹ は、水素、C₁－7－アルコキシ及びハロゲンよりなる群から選択され；
R² は、C₂－7－アルキル、C₂－7－アルケニル、C₃－7－アルキニル、C₃－7－シクロアルキル、ハロゲン－C₁－7－アルキル、C₁－7－アルコキシ－C₁－7－アルキル及びベンジルよりなる群から選択され；
R³ は、水素、C₁－7－アルキル、ヒドロキシ、C₁－7－アルコキシ、C₂－7－アルケニルオキシ、ヒドロキシ－C₁－7－アルコキシ、C₁－7－アルコキシ－C₁－

20

7-アルコキシ、-O-ベンジル、-O-C₃-7-シクロアルキル、非置換フェニル又は置換フェニル（C₁-7-アルキル、ハロゲン及びC₁-7-アルコキシから独立に選択される1～3個の基により置換されている）、ハロゲン、ハロゲン-C₁-7-アルキル、ハロゲン-C₁-7-アルコキシ、アミノ、ピロリル及び-C(O)OR⁶（ここで、R⁶は、C₁-7-アルキルである）よりなる群から選択され；

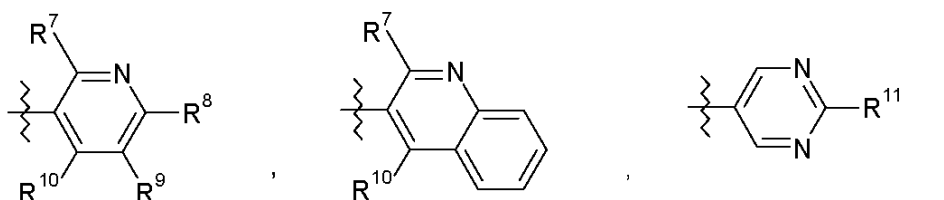
R⁴は、水素、ヒドロキシ、C₁-7-アルコキシ、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ-C₁-7-アルコキシ、C₁-7-アルコキシ-C₁-7-アルコキシ、及び-O-ベンジルよりなる群から選択されるか、あるいは

R³及びR⁴は、相互に結合して、これらが結合している炭素原子と一緒に環を形成し、かつR³及びR⁴は、一緒に-O-C(CH₃)₂-CH=CH-であり；

R⁵は、水素、ハロゲン及びC₁-7-アルコキシよりなる群から選択され；

Gは、下記式（G1）～（G5）：

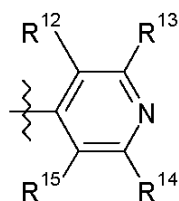
【化67】



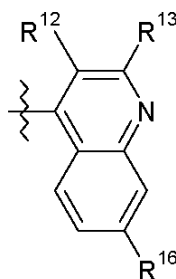
G1

G2

G3



又は



G4

G5

（式中、

R⁷、R⁹及びR¹⁰は、相互に独立に、水素又はC₁-7-アルキルであり；

R⁸は、水素、アミノ、ヘテロシクリル（ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルよりなる群から選択される）、及び-NH-C(O)-R¹⁵（ここで、R¹⁵は、C₁-7-アルキルである）よりなる群から選択され；

R¹¹は、水素、C₁-7-アルキル、フェニル、及びヘテロシクリル（ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルよりなる群から選択される）よりなる群から選択され；

R¹²、R¹³、R¹⁴及びR¹⁵は、相互に独立に、水素、C₁-7-アルキル、ハロゲン及びハロゲン-C₁-7-アルキルよりなる群から選択され；

R¹⁶は、水素又はハロゲンである）で示される基から選択される]で示される化合物、及び薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項2】

Aが、Oである、請求項1記載の式（I）の化合物。

【請求項3】

R¹が、水素である、請求項1又は請求項2記載の式（I）の化合物。

【請求項4】

R²が、C₂-7-アルキル、C₂-7-アルケニル、C₃-7-アルキニル、C₃-7-シクロアルキル及びハロゲン-C₁-7-アルキルよりなる群から選択される、請求項

10

20

30

40

50

1～3のいずれか一項記載の式（I）の化合物。

【請求項 5】

R²が、エチル、プロピル、イソプロピル、アリル、2-フルオロエチル、ブチル、イソブチル、シクロペンチル及び2-プロピニルよりなる群から選択される、請求項1～4のいずれか一項記載の式(I)の化合物。

【請求項 6】

R³が、水素、C₁ - 7 - アルキル、ヒドロキシ、C₁ - 7 - アルコキシ、C₂ - 7 - アルケニルオキシ、ヒドロキシ - C₁ - 7 - アルコキシ、-O - ベンジル、-O - C₃ - 7 - シクロアルキル、ハロゲンにより置換されているフェニル、ハロゲン、ハロゲン - C₁ - 7 - アルコキシ、アミノ、ピロリル、及び - C(O)OR⁶（ここで、R⁶は、C₁ - 7 - アルキルである）よりなる群から選択される、請求項1～5のいずれか一項記載の式（I）の化合物。

【請求項 7】

R³ が、水素、C₁ - 7 - アルコキシ、ハロゲン、ハロゲン - C₁ - 7 - アルコキシ及びピロリルよりなる群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物。

【請求項 8】

R³ が、ハロゲンである、請求項 1～7 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物。

【請求項 9】

R⁴が、水素、ヒドロキシ及びC₁ - 7 - アルコキシよりなる群から選択される、請求項1～8のいずれか一項記載の式（I）の化合物。

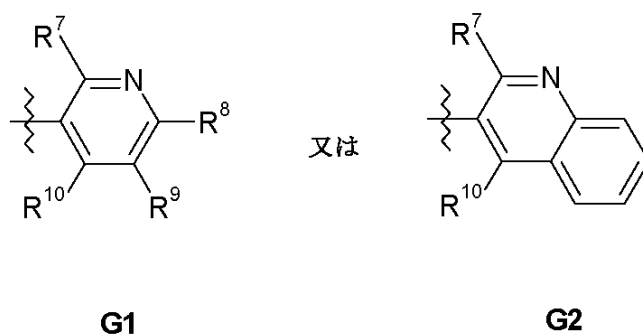
【請求項 10】

R⁵ が、水素である、請求項 1～9 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物。

【請求項 1 1】

Gが、下記式 (G1) 又は (G2) :

【化 6 8】



で示され、そしてここで、

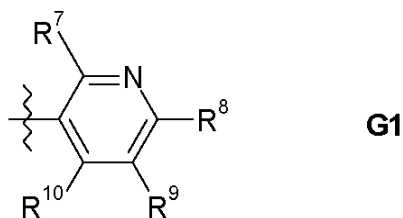
R^7 、 R^9 及び R^{10} が、相互に独立に、水素又は C_{1-7} -アルキルであり；そして

R⁸が、水素、アミノ、ヘテロシクリル（ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルよりなる群から選択される）、及び-NH-C(O)-R¹⁵（ここで、R¹⁵は、C₁₋₇-アルキルである）よりなる群から選択される、請求項1～10のいずれか一項記載の式（I）の化合物。

【請求項 12】

Gが、下記式 (G1) :

【化 6 9】



で示され、そしてここで、

R^7 、 R^9 及び R^{10} が、相互に独立に、水素又は C_{1-7} -アルキルであり；そして R^8 が、水素、アミノ、ヘテロシクリル（ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルよりなる群から選択される）、及び $-NH-C(O)-R^{15}$ （ここで、 R^{15} は、 C_{1-7} -アルキルである）よりなる群から選択される、請求項 1～11 のいずれか一項記載の式（I）の化合物。

10

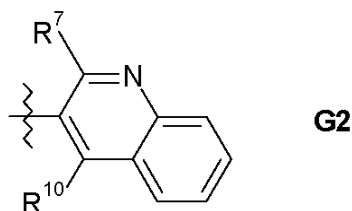
【請求項 13】

R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} が、水素である、請求項 12 記載の式（I）の化合物。

【請求項 14】

G が、下記式（G2）：

【化 7 0】



20

で示され、そしてここで、 R^7 及び R^{10} が、相互に独立に、水素又は C_{1-7} -アルキルである、請求項 1～11 のいずれか一項記載の式（I）の化合物。

【請求項 15】

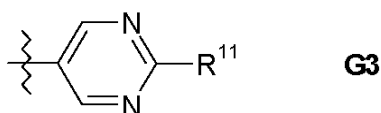
R^7 及び R^{10} が水素である、請求項 14 記載の式（I）の化合物。

30

【請求項 16】

G が、下記式（G3）：

【化 7 1】



で示され、そしてここで、 R^{11} が、水素、 C_{1-7} -アルキル、フェニル、及びヘテロシクリル（ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルよりなる群から選択される）よりなる群から選択される、請求項 1～10 のいずれか一項記載の式（I）の化合物。

40

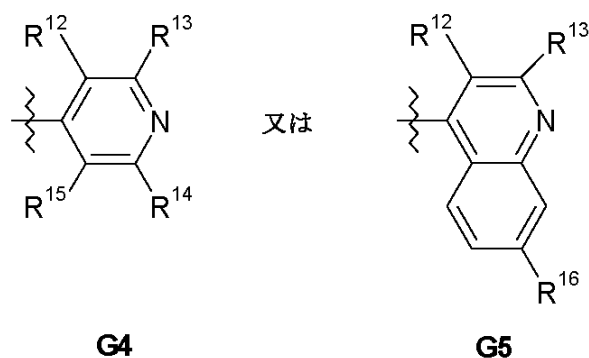
【請求項 17】

R^{11} がフェニルである、請求項 16 記載の式（I）の化合物。

【請求項 18】

G が、下記式（G4）又は（G5）：

【化 7 2】



10

で示され、そしてここで、

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} が、相互に独立に、水素、 C_{1-7} アルキル、ハロゲン及びハロゲン- C_{1-7} アルキルよりなる群から選択され；そして

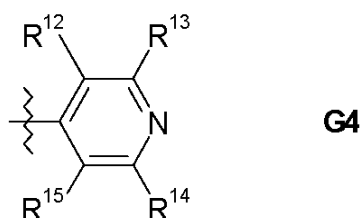
R^{16} が、水素又はハロゲンである、請求項 1～10 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物。

【請求項 19】

G が、下記式 (G4)：

【化 7 3】

20



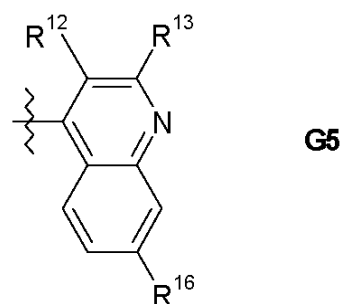
で示され、そしてここで、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} が、相互に独立に、水素、 C_{1-7} アルキル、ハロゲン及びハロゲン- C_{1-7} アルキルよりなる群から選択される、請求項 1～10 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物。

30

【請求項 20】

G が、下記式 (G5)：

【化 7 4】



40

で示され、そしてここで、 R^{12} 及び R^{13} が、相互に独立に、水素、 C_{1-7} アルキル、ハロゲン及びハロゲン- C_{1-7} アルキルよりなる群から選択され、そして R^{16} が、水素又はハロゲンである、請求項 1～10 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物。

【請求項 21】

以下：

[1-(3-エトキシ-4-メチル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、

50

[1-(3-エトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(3-エトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(4-アリルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(3-エトキシ-4-イソブトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 {1-[3-エトキシ-4-(1-エチル-プロポキシ)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(4-メトキシ-3-プロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(3-アリルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(3-ブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(8-エトキシ-2,2-ジメチル-2H-クロメン-6-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(3,5-ジイソプロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 2,6-ジエトキシ-4-[4-(ピリジン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸エチルエステル、
 [1-(3,5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(4-クロロ-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(4-ブロモ-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(3,5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(3-エトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(3-エトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、

10

20

30

40

50

[1-(4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]
]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(
 6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]
 -(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(4-メトキシ-3-プロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-
 モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(
 6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 {1-[3-(2-フルオロ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンジル]-ピペリジン-4-
 ーイル}- (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(3-アリルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-
 モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-
 モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]
]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2H-クロメン-6-イルメチル)-ピペリ
 ジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン
 -4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(3, 5-ジイソプロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モル
 ホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(3, 5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(
 6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-
 モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(4-ブromo-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-
 モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(4-アミノ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-
 モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル)-ピペリジン-4-
 ーイル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(2, 6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ピペリ
 ジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 N-{5-[1-(3-エトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イルア
 ミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド、
 N-{5-[1-(4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イルアミ
 ノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド、
 N-{5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イルア
 ミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド、
 N-{5-[1-(4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン
 -4-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド、
 N-{5-[1-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-
 ーイルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド、
 N-{5-[1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-
 4-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド、
 N-{5-[1-(4-メトキシ-3-プロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル
 アミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド、

10

20

30

40

50

N- {5- [1- (3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1- (3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1- (8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2H-クロメン-6-イルメチル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1- (3, 5-ジエトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1- (3, 5-ジイソプロポキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1- (3, 5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1- (4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1- (4-ブromo-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1- (4-アミノ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1- (3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1- (2, 6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ピフェニル-4-イルメチル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N⁵ - [1- (3-エトキシ-4-フルオロ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] -3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1- (4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] -3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1- (3-エトキシ-4-メトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] -3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1- (3-エトキシ-4-イソプロポキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] -3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1- (4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] -3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1- (4-メトキシ-3-プロポキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] -3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1- (3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] -3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1- (3-アリルオキシ-4-メトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] -3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1- (3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] -3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] -3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1- (3, 5-ジエトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] -3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1- (3, 5-ジイソプロポキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] -3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 4- [4- (6-アミノ-5-メチル-ピリジン-3-イルアミノ) -ピペリジン-1-イルメチル] -2, 6-ジエトキシ-安息香酸エチルエステル、

10

20

30

40

50

- $N^5 - [1 - (3, 5\text{-ジエトキシ}-4\text{-フルオロ}-\text{ベンジル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イル}] - 3\text{-メチル}-\text{ピリジン}-2, 5\text{-ジアミン}$ 、
 $N^5 - [1 - (3, 5\text{-ジエトキシ}-4\text{-ピロール}-1\text{-イル}-\text{ベンジル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イル}] - 3\text{-メチル}-\text{ピリジン}-2, 5\text{-ジアミン}$ 、
 $N^5 - [1 - (2, 6\text{-ジエトキシ}-4'\text{-フルオロ}-\text{ビフェニル}-4\text{-イルメチル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イル}] - 3\text{-メチル}-\text{ピリジン}-2, 5\text{-ジアミン}$ 、
 $N - \{5 - [1 - (4\text{-クロロ}-3\text{-エトキシ}-\text{ベンジル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イルアミノ}] - 6\text{-メチル}-\text{ピリジン}-2\text{-イル}\} - \text{アセトアミド}$ 、
 $N - \{5 - [1 - (3\text{-イソプロポキシ}-4\text{-メトキシ}-\text{ベンジル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イルアミノ}] - 6\text{-メチル}-\text{ピリジン}-2\text{-イル}\} - \text{アセトアミド}$ 、
 $N - \{5 - [1 - (3, 5\text{-ジイソプロポキシ}-\text{ベンジル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イルアミノ}] - 6\text{-メチル}-\text{ピリジン}-2\text{-イル}\} - \text{アセトアミド}$ 、
 $N - \{5 - [1 - (3, 5\text{-ジエトキシ}-4\text{-フルオロ}-\text{ベンジル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イルアミノ}] - 6\text{-メチル}-\text{ピリジン}-2\text{-イル}\} - \text{アセトアミド}$ 、
 $N - \{5 - [1 - (4\text{-クロロ}-3, 5\text{-ジエトキシ}-\text{ベンジル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イルアミノ}] - 6\text{-メチル}-\text{ピリジン}-2\text{-イル}\} - \text{アセトアミド}$ 、
 $N - \{5 - [1 - (4\text{-アミノ}-3, 5\text{-ジエトキシ}-\text{ベンジル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イルアミノ}] - 6\text{-メチル}-\text{ピリジン}-2\text{-イル}\} - \text{アセトアミド}$ 、
 $N - \{5 - [1 - (3, 5\text{-ジエトキシ}-4\text{-ピロール}-1\text{-イル}-\text{ベンジル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イルアミノ}] - 6\text{-メチル}-\text{ピリジン}-2\text{-イル}\} - \text{アセトアミド}$ 、
 $N - \{5 - [1 - (2, 6\text{-ジエトキシ}-4'\text{-フルオロ}-\text{ビフェニル}-4\text{-イルメチル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イルアミノ}] - 6\text{-メチル}-\text{ピリジン}-2\text{-イル}\} - \text{アセトアミド}$ 、
 $[1 - (3\text{-エトキシ}-4\text{-フルオロ}-\text{ベンジル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イル}] - \text{キノリン}-3\text{-イル}-\text{アミン}$ 、
 $[1 - (4\text{-クロロ}-3\text{-エトキシ}-\text{ベンジル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イル}] - \text{キノリン}-3\text{-イル}-\text{アミン}$ 、
 $2\text{-エトキシ}-4 - [4 - (\text{キノリン}-3\text{-イルアミノ}) - \text{ピペリジン}-1\text{-イルメチル}] - \text{フェノール}$ 、
 $[1 - (3\text{-エトキシ}-4\text{-メトキシ}-\text{ベンジル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イル}] - \text{キノリン}-3\text{-イル}-\text{アミン}$ 、
 $[1 - (3, 4\text{-ジエトキシ}-\text{ベンジル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イル}] - \text{キノリン}-3\text{-イル}-\text{アミン}$ 、
 $[1 - (4\text{-アリルオキシ}-3\text{-エトキシ}-\text{ベンジル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イル}] - \text{キノリン}-3\text{-イル}-\text{アミン}$ 、
 $[1 - (3\text{-エトキシ}-4\text{-イソプロポキシ}-\text{ベンジル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イル}] - \text{キノリン}-3\text{-イル}-\text{アミン}$ 、
 $[1 - (3\text{-エトキシ}-4\text{-イソプロポキシ}-\text{ベンジル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イル}] - \text{キノリン}-3\text{-イル}-\text{アミン}$ 、
 $\{1 - [3\text{-エトキシ}-4 - (1\text{-エチル}-\text{プロポキシ}) - \text{ベンジル}] - \text{ピペリジン}-4\text{-イル}\} - \text{キノリン}-3\text{-イル}-\text{アミン}$ 、
 $[1 - (4\text{-シクロペンチルオキシ}-3\text{-エトキシ}-\text{ベンジル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イル}] - \text{キノリン}-3\text{-イル}-\text{アミン}$ 、
 $[1 - (4\text{-ベンジルオキシ}-3\text{-エトキシ}-\text{ベンジル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イル}] - \text{キノリン}-3\text{-イル}-\text{アミン}$ 、
 $[1 - (4\text{-ジフルオロメトキシ}-3\text{-エトキシ}-\text{ベンジル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イル}] - \text{キノリン}-3\text{-イル}-\text{アミン}$ 、
 $[1 - (4\text{-メトキシ}-3\text{-プロポキシ}-\text{ベンジル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イル}] - \text{キノリン}-3\text{-イル}-\text{アミン}$ 、
 $[1 - (3\text{-イソプロポキシ}-4\text{-メトキシ}-\text{ベンジル}) - \text{ピペリジン}-4\text{-イル}] - \text{キノリン}-3\text{-イル}-\text{アミン}$ 、

10

20

30

40

50

- ノリン-3-イル-アミン、
 {1-[3-(2-フルオロ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(3-アリルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(4-メトキシ-3-プロパ-2-イニルオキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(3-ブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 2-{2-エトキシ-5-フルオロ-4-[4-(キノリン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェノキシ}-エタノール、
 [1-(8-エトキシ-2,2-ジメチル-2H-クロメン-6-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(3,5-ジイソプロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 2,6-ジエトキシ-4-[4-(キノリン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸エチルエステル、
 [1-(3,5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(4-クロロ-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(4-ブromo-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(4-アミノ-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(3,5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(2,6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(3-エトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(3-エトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(3-エトキシ-4-イソブトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(4-メトキシ-3-プロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-

- メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(8-エトキシ-2,2-ジメチル-2H-クロメン-6-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(3,5-ジイソプロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 2,6-ジエトキシ-4-[4-(2-メチル-ピリジン-4-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸エチルエステル、
 [1-(3,5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(4-クロロ-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(4-ブromo-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(4-アミノ-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(3,5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(2,6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(4-クロロ-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(4-アミノ-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(2,6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(3-エトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 2-エトキシ-4-[4-(キノリン-4-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェノール、
 [1-(3-エトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(3,4-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(4-アリルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(3-エトキシ-4-イソブトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 {1-[3-エトキシ-4-(1-エチル-プロポキシ)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-アミン、

10

20

30

40

50

- イル} -キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]
] -キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル] -キノ
 ノリン-4-イル-アミン、
 [1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]
 -キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(4-メトキシ-3-プロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル] -キノリ
 ン-4-イル-アミン、
 [1-(3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル] -キノ 10
 ノリン-4-イル-アミン、
 {1-[3-(2-フルオロ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンジル]-ピペリジン-4-
 -イル} -キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(3-アリルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル] -キノ
 リン-4-イル-アミン、
 [1-(4-メトキシ-3-プロパ-2-イニルオキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-
 イル] -キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(3-ブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル] -キノリン
 -4-イル-アミン、
 [1-(3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル] -キノ 20
 リン-4-イル-アミン、
 [1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル
] -キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2H-クロメン-6-イルメチル)-ピペリ
 ジン-4-イル] -キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル] -キノリン-4-イ
 ル-アミン、
 [1-(3, 5-ジイソプロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル] -キノリン-
 4-イル-アミン、
 2, 6-ジエトキシ-4-[4-(キノリン-4-イルアミノ)-ピペリジン-1-イル 30
 メチル] -安息香酸エチルエステル、
 [1-(3, 5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル] -キノ
 ノリン-4-イル-アミン、
 [1-(4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル] -キノ
 リン-4-イル-アミン、
 [1-(4-ブromo-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル] -キノ
 リン-4-イル-アミン、
 [1-(4-アミノ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル] -キノ
 リン-4-イル-アミン、
 [1-(3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル)-ピペリジン-4- 40
 イル] -キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(2, 6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ピペリ
 ジン-4-イル] -キノリン-4-イル-アミン、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1-(3-エトキシ-4-フルオロ-ベンジル)
] -ピペリジン-4-イル] -アミン、
 [1-(4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル] - (7-クロ
 ロ-キノリン-4-イル) -アミン、
 4-[4-(7-クロロ-キノリン-4-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]
 -2-エトキシ-フェノール、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1-(3-エトキシ-4-メトキシ-ベンジル 50

-) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 [1 - (4-アリルオキシ-3-エトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - (7-クロロ-キノリン-4-イル) - アミン、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (3-エトキシ-4-イソプロポキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (3-エトキシ-4-イソブトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - {1 - [3-エトキシ-4 - (1-エチル-プロポキシ) - ベンジル] - ピペリジン-4-イル} - アミン、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 [1 - (4-ベンジルオキシ-3-エトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - (7-クロロ-キノリン-4-イル) - アミン、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (4-メトキシ-3-プロポキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - {1 - [3 - (2-フルオロ-エトキシ) - 4-メトキシ-ベンジル] - ピペリジン-4-イル} - アミン、
 [1 - (3-アリルオキシ-4-メトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - (7-クロロ-キノリン-4-イル) - アミン、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (4-メトキシ-3-プロパー-2-イニルオキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 2 - {4 - [4 - (7-クロロ-キノリン-4-イルアミノ) - ピペリジン-1-イルメチル] - 2-エトキシ-5-フルオロ-フェノキシ} - エタノール、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2H-クロメン-6-イルメチル) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (3, 5-ジエトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (3, 5-ジイソプロポキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 4 - [4 - (7-クロロ-キノリン-4-イルアミノ) - ピペリジン-1-イルメチル] - 2, 6-ジエトキシ-安息香酸エチルエステル、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (3, 5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 [1 - (4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - (7-クロロ-キノリン-4-イル) - アミン、
 [1 - (4-ブromo-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - (7-クロロ-キノリン-4-イル) - アミン、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (2, 6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 [1 - (4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - ピリミジン

10

20

30

40

50

- 5 - イル - アミン、
 [1 - (3 - イソプロトキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリ
 ミジン - 5 - イル - アミン、
 [1 - (8 - エトキシ - 2 , 2 - ジメチル - 2 H - クロメン - 6 - イルメチル) - ピペリ
 ジン - 4 - イル] - ピリミジン - 5 - イル - アミン、
 [1 - (3 , 5 - ジエトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリミジン - 5 -
 イル - アミン、
 3 - イソプロポキシ - 5 - [4 - (ピリミジン - 5 - イルアミノ) - ピペリジン - 1 - イ
 ルメチル] - フェノール、
 [1 - (3 , 5 - ジイソプロポキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリミジン 10
 - 5 - イル - アミン、
 [1 - (3 , 5 - ジエトキシ - 4 - フルオロ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピ
 リミジン - 5 - イル - アミン、
 [1 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジエトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリ
 ミジン - 5 - イル - アミン、
 [1 - (4 - ブロモ - 3 , 5 - ジエトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリ
 ミジン - 5 - イル - アミン、
 [1 - (4 - アミノ - 3 , 5 - ジエトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリ
 ミジン - 5 - イル - アミン、
 [1 - (3 , 5 - ジエトキシ - 4 - ピロール - 1 - イル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - 20
 イル] - ピリミジン - 5 - イル - アミン、
 [1 - (3 - エトキシ - 4 - メチル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 - フェ
 ニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (3 - エトキシ - 4 - フルオロ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 - フェ
 ニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (4 - クロロ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 - フェ
 ニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 - フェ
 ニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (4 - アリルオキシ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 30
 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (3 - エトキシ - 4 - イソプロトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2
 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 { 1 - [3 - エトキシ - 4 - (1 - エチル - プロポキシ) - ベンジル] - ピペリジン - 4
 - イル } - (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (4 - シクロペンチルオキシ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル
] - (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (4 - ジフルオロメトキシ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル]
 - (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (4 - メトキシ - 3 - プロポキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 - 40
 フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (3 - イソプロポキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2
 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (3 - アリルオキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2
 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (3 - ブトキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 - フェ
 ニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (3 - イソプロトキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2
 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル 50

] - (2-フェニル-ピリミジン-5-イル) -アミン、
 [1 - (8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2H-クロメン-6-イルメチル) -ピペリ
 ジン-4-イル] - (2-フェニル-ピリミジン-5-イル) -アミン、
 [1 - (3, 5-ジエトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] - (2-フェニル-
 ピリミジン-5-イル) -アミン、
 2, 6-ジエトキシ-4 - [4 - (2-フェニル-ピリミジン-5-イルアミノ) -ピペ
 リジン-1-イルメチル] -安息香酸エチルエステル、
 [1 - (3, 5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] - (2
 -フェニル-ピリミジン-5-イル) -アミン、
 [1 - (4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] - (2 10
 -フェニル-ピリミジン-5-イル) -アミン、
 [1 - (4-ブromo-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] - (2
 -フェニル-ピリミジン-5-イル) -アミン、
 [1 - (3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル) -ピペリジン-4-
 イル] - (2-フェニル-ピリミジン-5-イル) -アミン、
 [1 - (2, 6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル) -ピペリ
 ジン-4-イル] - (2-フェニル-ピリミジン-5-イル) -アミン、
 [1 - (4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] - (2-モル
 ホリン-4-イル-ピリミジン-5-イル) -アミン、
 [1 - (4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] - (2 20
 -モルホリン-4-イル-ピリミジン-5-イル) -アミン、
 [1 - (2, 6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル) -ピペリ
 ジン-4-イル] - (2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-5-イル) -アミン
 よりなる群から選択される、請求項1記載の式(I)の化合物ならびに薬剤学的に許容し
 うるその塩。

【請求項22】

以下：

[1 - (4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル]
 -ピリジン-3-イル-アミン、
 [1 - (3, 5-ジイソプロポキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] -ピリジン- 30
 3-イル-アミン、
 [1 - (4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] -ピリ
 ジン-3-イル-アミン、
 [1 - (4-ブromo-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] -ピリ
 ジン-3-イル-アミン、
 [1 - (3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル) -ピペリジン-4-
 イル] -ピリジン-3-イル-アミン、
 N - {5 - [1 - (4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イ
 ルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N⁵ - [1 - (2, 6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル) - 40
 ピペリジン-4-イル] -3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 [1 - (3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] -キ
 ノリン-3-イル-アミン、
 2, 6-ジエトキシ-4 - [4 - (キノリン-3-イルアミノ) -ピペリジン-1-イル
 メチル] -安息香酸エチルエステル、
 [1 - (4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] -キノ
 リン-3-イル-アミン、
 [1 - (4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] - (2
 -メチル-ピリジン-4-イル) -アミン、
 [1 - (4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル 50

] - キノリン - 4 - イル - アミン、
 [1 - (4 - ジフルオロメトキシ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル]
 - キノリン - 4 - イル - アミン、
 [1 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (7 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - アミン、
 [1 - (3, 5 - ジエトキシ - 4 - フルオロ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリミジン - 5 - イル - アミン、
 [1 - (4 - クロロ - 3, 5 - ジエトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリミジン - 5 - イル - アミン、
 [1 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジエトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリミジン - 5 - イル - アミン、
 [1 - (3, 5 - ジエトキシ - 4 - ピロール - 1 - イル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリミジン - 5 - イル - アミン、
 [1 - (4 - クロロ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (4 - アリルオキシ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (4 - ジフルオロメトキシ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (4 - メトキシ - 3 - プロポキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (3 - イソプロポキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (3 - イソブトキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (3, 5 - ジエトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 2, 6 - ジエトキシ - 4 - [4 - (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イルアミノ) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸エチルエステル、
 [1 - (3, 5 - ジエトキシ - 4 - フルオロ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (4 - クロロ - 3, 5 - ジエトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジエトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (3, 5 - ジエトキシ - 4 - ピロール - 1 - イル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 [1 - (2, 6 - ジエトキシ - 4 - フルオロ - ピフェニル - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
 よりなる群から選択される、請求項 1 記載の式 (I) の化合物ならびに薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項 23】

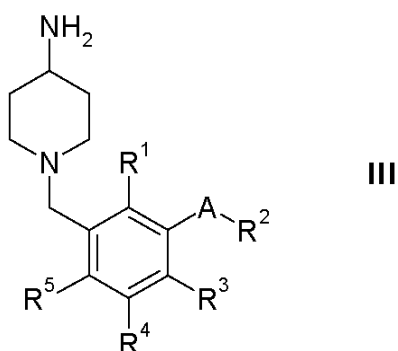
請求項 1 ~ 22 のいずれか一項記載の化合物の製造方法であって、

a) 一般式 (II) :

【化 75】

〔式中、Gは、請求項1と同義であり、そしてXは、脱離基である〕で示される化合物を、式(III)：

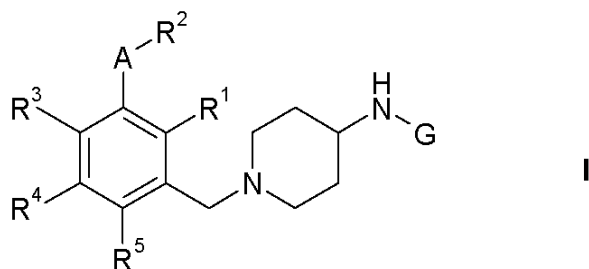
【化76】



10

〔式中、A及びR¹～R⁵は、請求項1と同義である〕で示される化合物と反応させることにより、式(I)：

【化77】



20

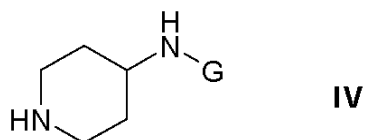
で示される化合物を得ること、そして必要に応じて、この式(I)の化合物を薬剤学的に許容しうる塩に変換することを含む方法。

【請求項24】

請求項1～22のいずれか一項記載の化合物の製造方法であって、

b) 一般式(IV)：

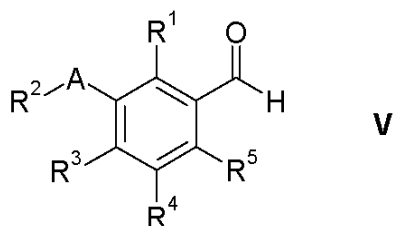
【化78】



30

〔式中、Gは、請求項1と同義である〕で示される化合物を、式(V)：

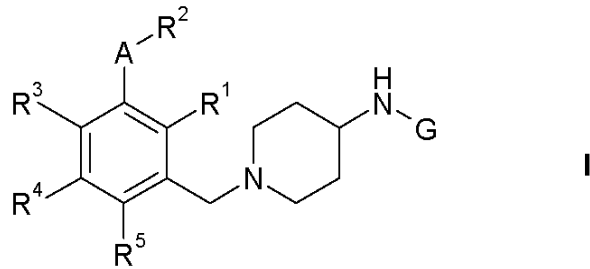
【化79】



40

〔式中、A及びR¹～R⁵は、請求項1と同義である〕で示されるアルデヒドと、還元剤を用いることによって反応させることにより、式(I)：

【化 8 0】



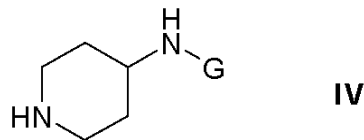
で示される化合物を得ること、そして必要に応じて、この式（I）の化合物を薬剤学的に許容しうる塩に変換することを含む方法。 10

【請求項 2 5】

請求項 1 ～ 2 2 のいずれか一項記載の化合物の製造方法であって、

c) 一般式（IV）：

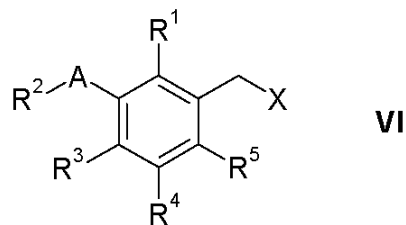
【化 8 1】



20

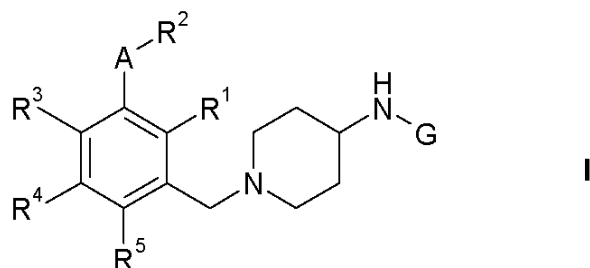
〔式中、G は、請求項 1 と同義である〕で示される化合物を、式（VI）：

【化 8 2】



〔式中、A 及び R¹ ～ R⁵ は、請求項 1 と同義であり、そして X は、脱離基である〕で示される化合物で塩基性条件下アルキル化することにより、式（I）： 30

【化 8 3】



40

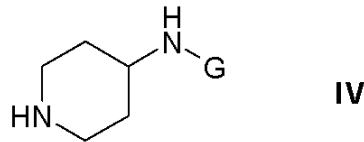
で示される化合物を得ること、そして必要に応じて、この式（I）の化合物を薬剤学的に許容しうる塩に変換することを含む方法。

【請求項 2 6】

請求項 1 ～ 2 2 のいずれか一項記載の化合物の製造方法であって、

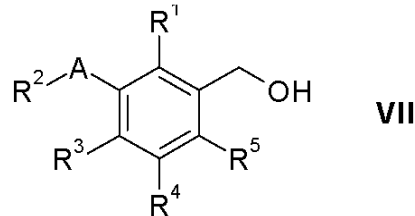
d) 一般式（IV）：

【化 8 4】



[式中、Gは、請求項1と同義である]で示される化合物を、式(VII)：

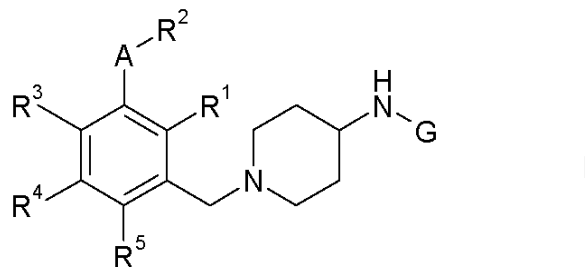
【化 8 5】



10

[式中、A及びR¹～R⁵は、請求項1と同義である]で示される化合物と、トリアルキルホスフィン及びジアゾ化合物の存在下で反応させることにより、式(I)：

【化 8 6】



20

で示される化合物を得ること、そして必要に応じて、この式(I)の化合物を薬剤学的に許容しうる塩に変換することを含む方法。

【請求項 2 7】

請求項 2 3～2 6のいずれか一項記載の方法により製造される、請求項 1～2 2のいずれか一項記載の化合物。

30

【請求項 2 8】

請求項 1～2 2のいずれか一項記載の化合物、及び薬剤学的に許容しうる担体及び／又は補助剤を含む、薬剤組成物。

【請求項 2 9】

糖尿病、II型糖尿病、空腹時血糖障害、耐糖能障害、糖尿病細小血管及び大血管合併症、I型糖尿病における移植後糖尿病、妊娠糖尿病、肥満症、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、吸収不良、自己免疫疾患、慢性関節リウマチ、変形性関節症、乾癬及び他の皮膚疾患、並びに免疫不全の治療及び／又は予防用の、請求項 2 8記載の薬剤組成物。

【請求項 3 0】

治療活性物質として使用するための、請求項 1～2 2のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項 3 1】

糖尿病、II型糖尿病、空腹時血糖障害、耐糖能障害、糖尿病細小血管及び大血管合併症、I型糖尿病における移植後糖尿病、妊娠糖尿病、肥満症、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、吸収不良、自己免疫疾患、慢性関節リウマチ、変形性関節症、乾癬及び他の皮膚疾患、並びに免疫不全の治療及び／又は予防用の治療活性物質として使用するための、請求項 1～2 2のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 3 2】

糖尿病、II型糖尿病、空腹時血糖障害、耐糖能障害、糖尿病細小血管及び大血管合併症、I型糖尿病における移植後糖尿病、妊娠糖尿病、肥満症、炎症性腸疾患、クローン病、潰

50

瘍性大腸炎、吸収不良、自己免疫疾患、慢性関節リウマチ、変形性関節症、乾癬及び他の皮膚疾患、並びに免疫不全の治療及び／又は予防のための方法であって、治療有効量の請求項 1 ～ 2 2 のいずれか一項記載の化合物を動物（ヒトを除く）に投与することを含む方法。

【請求項 3 3】

糖尿病、II型糖尿病、空腹時血糖障害、耐糖能障害、糖尿病細小血管及び大血管合併症、I型糖尿病における移植後糖尿病、妊娠糖尿病、肥満症、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、吸収不良、自己免疫疾患、慢性関節リウマチ、変形性関節症、乾癬及び他の皮膚疾患、並びに免疫不全の治療及び／又は予防用の医薬の調製のための、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか一項記載の化合物の使用。

10

【請求項 3 4】

II型糖尿病、空腹時血糖障害及び耐糖能障害の治療及び／又は予防のための、請求項 3 3 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なピリジン、キノリン及びピリミジン誘導体、その製造法、これらを含む有する薬剤組成物並びに医薬としてのその使用に関する。本発明の活性化合物は、糖尿病及び他の疾患の予防及び／又は治療に有用である。

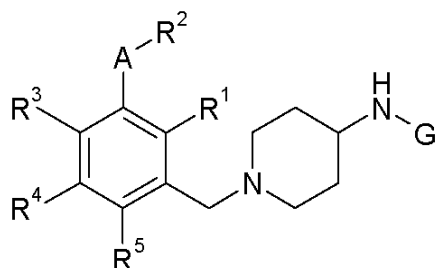
【0002】

20

詳細には、本発明は、一般式（I）：

【0003】

【化 1】



30

[式中、

A は、 $-O-$ 又は $-NH-$ であり；

R^1 は、水素、 C_{1-7} -アルコキシ及びハロゲンよりなる群から選択され；

R^2 は、 C_{2-7} -アルキル、 C_{2-7} -アルケニル、 C_{3-7} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル及びベンジルよりなる群から選択され；

R^3 は、水素、 C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-7} -アルコキシ、 C_{2-7} -アルケニルオキシ、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルコキシ、 $-O-$ ベンジル、 $-O-C_{3-7}$ -シクロアルキル、非置換フェニル又は置換フェニル（ C_{1-7} -アルキル、ハロゲン及び C_{1-7} -アルコキシから独立に選択される 1 ～ 3 個の基により置換されている）、ハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ、アミノ、ピロリル及び $-C(O)OR^6$ （ここで、 R^6 は、 C_{1-7} -アルキルである）よりなる群から選択され；

40

R^4 は、水素、ヒドロキシ、 C_{1-7} -アルコキシ、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルコキシ及び $-O-$ ベンジルよりなる群から選択されるか、あるいは

R^3 及び R^4 は、相互に結合して、これらが結合している炭素原子と一緒に環を形成し、かつ R^3 及び R^4 は、一緒に $-O-C(CH_3)_2-CH=CH-$ であり；

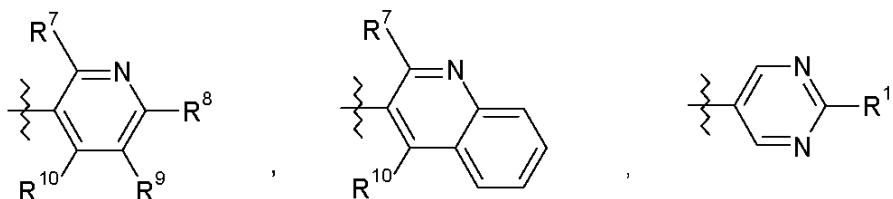
50

R^5 は、水素、ハロゲン及び C_{1-7} -アルコキシよりなる群から選択され；

G は、下記式 (G1) ~ (G5)：

【0004】

【化2】

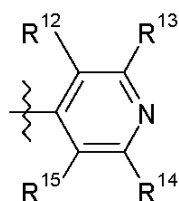


10

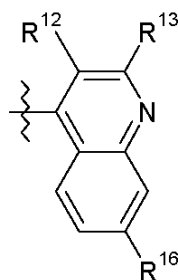
G1

G2

G3



又は



G4

G5

20

(式中、

R^7 、 R^9 及び R^{10} は、相互に独立に、水素又は C_{1-7} -アルキルであり；

R^8 は、水素、アミノ、ヘテロシクリル（ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルよりなる群から選択される）、及び $-NH-C(O)-R^{15}$ （ここで、 R^{15} は、 C_{1-7} -アルキルである）よりなる群から選択され；

R^{11} は、水素、 C_{1-7} -アルキル、フェニル、及びヘテロシクリル（ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルよりなる群から選択される）よりなる群から選択され；

30

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、相互に独立に、水素、 C_{1-7} -アルキル、ハロゲン及びハロゲン- C_{1-7} -アルキルよりなる群から選択され；

R^{16} は、水素又はハロゲンである）で示される基から選択される] で示される化合物、及び薬剤学的に許容しうるその塩に関する。

【0005】

式 (I) の化合物は、薬剤活性を有しており、特にこれらは、ソマトスタチン受容体活性のモジュレーターである。更に詳細には、本化合物は、ソマトスタチン受容体サブタイプ 5 (SSTR5) のアンタゴニストである。

【背景技術】

40

【0006】

糖尿病は、インスリン、炭水化物、脂肪及びタンパク質に関わる代謝障害、並びに血管の構造及び機能における障害を特徴とする、全身性疾患である。急性糖尿病の初発症状は、しばしば糖尿（尿中に大量のブドウ糖の存在）及び多尿（大容量の尿の排出）を伴う、高血糖である。慢性糖尿病では、血管壁の変性を包含する更なる症状が生じる。これらの血管変化により多くの異なるヒト臓器が影響を受けるが、眼及び腎臓は、最も感受性であると考えられる。このような訳で、長期の糖尿病は、インスリンで処置されているとしても、主な失明原因である。

【0007】

認められる 3 タイプの糖尿病が存在する。I 型糖尿病又はインスリン依存型糖尿病 (I

50

DDM)は、典型的には若年発症型である；年少期にケトosisがより重篤な症状で発現し、後の血管病変がほぼ確実に予想される。I型糖尿病の制御は、困難であり、外因のインスリン投与を必要とする。II型糖尿病又はインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)は、ケトosis抵抗性であり、一般には後年に発現し、より穏やかであり、そしてより緩やかに発症する。妊娠糖尿病は、II型糖尿病と関係があり、そしてこの疾患の後の発現のリスク上昇に関連している。III型糖尿病は、栄養不良関連糖尿病である。

【0008】

NIDDMは、西欧諸国の市民の健康にとって大きな脅威となる症状である。NIDDMは、全世界での糖尿病発生の85%以上を占め、約160百万人がNIDDMに罹患している。この発生率は、特に発展途上国において、次の数十年には大幅に上昇することが予想される。NIDDMは、重篤な合併症、例えば、心臓血管疾患(G.C. Weir and J.L. Leahy, Pathogenesis of non-insulin dependent (Type II) diabetes mellitus, in Joslin's Diabetes Mellitus (Eds. C.R. Kahn and G.C. Weir), 13th Edition, 1994, Lea & Febiger, Malvern, PA, pp.240-264)に由来する罹患率及び若年死に関連する。NIDDMは、インスリン分泌及びインスリン作用の異常に由来する、空腹時及び食後の両方の高血糖を特徴とする(G.C. Weirら, 上記参照)。

【0009】

NIDDMに罹患した患者の高血糖は、通常初期には食餌により処置することができるが、結局は大部分のNIDDM患者は、血糖レベルを正常にするために、経口抗糖尿病剤及び／又はインスリン注射を投与しなければならない。経口で有効な血糖降下剤の導入は、血糖レベルを低下させることによる高血糖の処置において重要な進歩であった。現在、最も広く使われる経口抗糖尿病剤は、膵臓からのインスリンの分泌を増加させることにより作用するスルホニルウレア(H.E. Lebovitz, Oral antidiabetic agents, in Joslin's Diabetes Mellitus (Eds. C.R. Kahn and G.C. Weir), 13th Edition, 1994, Lea & Febiger, Malvern, PA, pp.508- 529)、未知の機序により肝臓及び末梢に作用するビグアニド類(例えば、メトホルミン)(C.J. Bailey, M.R.C. Path and R.C. Turner, N. Engl. J. Med. 1996, 334, 574-579)並びに末梢標的部位でインスリンの効果を増強するチアゾリジンジオン類(例えば、ロシグリタゾン/Avandia(登録商標))(G.L. Plosker and D. Faulds, Drugs 1999, 57, 409-438)である。多種多様なビグアニド、スルホニルウレア及びチアゾリジンジオン誘導体を含む、これら現行の治療法が、血糖降下剤として臨床的に使用されている。しかし、3種類全ての化合物が副作用を有する。ビグアニド類、例えば、メトホルミンは、非特異的であり、ある症例では乳酸アシドーシスに関連しており、そして長期にわたっての投与が必要とされる(即ち、これらは、急性投与には適していない)(C.J. Baileyら, 上記参照)。スルホニルウレアは、良好な血糖降下活性を有するが、しばしば重篤な低血糖を起こし、約10年にわたって最も有効であるため、使用には細心の注意が必要である。チアゾリジンジオン類は、長期投与により体重増加を起こすことがあり(G.L. Plosker and D. Faulds, 上記参照)、そしてトログリタゾンは、重篤な肝機能不全の発生に関連している。

【0010】

よって、新規な作用機序を有することにより、既知の治療法により生じる副作用を回避できる、抗糖尿病薬に対するニーズは重要でありかつ高まっている。ホルモンのソマトスタチン(SST)は、主として腸管及び膵臓で産生される。更にこれは、神経伝達物質として作用する。このホルモンは、その受容体を通して、幾つかの他のホルモンの調節及び免疫調節に関与する。詳細には、SSTは、膵臓β細胞によるインスリンの分泌及びL細胞によるグルカゴン様ペプチド1(GLP-1)の分泌を抑制する。さてGLP-1は、インスリンの産生及び分泌の最も強力な刺激物質であり、β細胞の栄養因子である。β及びL細胞は、SST受容体サブタイプ5(SSTR5)を発現し、そしてこの受容体を作動させると、ヒト及び動物モデルにおいてインスリン及びGLP-1の分泌が抑制される(例えば、Y. Zambre, Z. Ling, M.-C. Chen, X. Hou, C-W. Woon, M. Culler, J.E. Taylor, D.H. Coy, C. van Schravendijk, F. Schuit, D.G. Pipeleers and D.L. Eizirik,

10

20

30

40

50

Biochem. Pharmacol. 1999, 57, 1159-1164; S.P. Fagan, A. Azizzadeh, S. Moldovan, M.K. Ray, T.E. Adrian, X. Ding, D.H. Coy and F.C. Brunicardi, Surgery 1998, 124, 254-258; M. Norman, S. Moldovan, V. Seghers, X.-P. Wang, F.J. DeMayo and F.C. Brunicardi, Ann. Surg. 2002, 235, 767-774; T.A. Tirone, M.A. Norman, S. Moldovan, F.J. DeMayo, X.-P. Wang and F.C. Brunicardi, Pancreas 2003, 26, e67-73; M.Z. Strowski, M. Koehler, H.Y. Chen, M.E. Trumbauer, Z. Li, D. Szalkowski, S. Gopal-Truter, J.K. Fisher, J.M. Schaeffer, A.D. Blake, B.B. Zhang and H.A. Wilkinson, Mol. Endocrinol. 2003, 17, 93-106)。

【0011】

結果として、SSTの作用に拮抗すると、血漿インスリン濃度は上昇するだろう。耐糖能異常及びNIDDMに罹患している患者では、血漿インスリン濃度が高いと、危険な高血糖が和らぎ、このため組織損傷のリスクが低下するだろう。このようなSSTR5アンタゴニストが、他の4種のSST受容体に対して十分に選択的であるならば、他のホルモンの分泌にはほとんど影響がないと期待される。詳細には、SST受容体サブタイプ2に対する選択性は、グルカゴン分泌に及ぼす影響を回避する (K. Cejvan, D.H. Coy and S. Efendic, Diabetes 2003, 52, 1176-1181; M.Z. Strowski, R.M. Parmar, A.D. Blake and J.M. Schaeffer, Endocrinology 2000, 141, 111-117)。確立した治療法に優る利点は、インスリン分泌を増加させる作用の二重機序である：直接の膵臓β細胞に及ぼす機序と間接的なL細胞からのGLP-1放出を介する機序。更には、SSTR5ノックアウトマウスにより、同腹仔よりも高いインスリン感受性が証明された (M.Z. Strowski, M. Koehlerら, 上記参照)。したがって、SSTR5アンタゴニストは、NIDDMの患者のインスリン抵抗性に良い影響を及ぼす可能性が望めた。要約すると、SSTR5アンタゴニストは、NIDDM、内在する空腹時血糖障害及び耐糖能障害、更には長期のコントロール不足の糖尿病の合併症に良い影響を及ぼすことが期待される。

【0012】

GLP-1は、実験室動物、健常ボランティア及びNIDDMの患者において示されるように、食欲を低下させる、胃腸運動及び食物摂取の内因性レギュレーターとして知られている (E. Naeslund, B. Barkeling, N. King, M. Gutniak, J.E. Blundell, J.J. Holst, S. Roessner and P.M. Hellstroem, Int. J. Obes. 1999, 23, 304-311; J.-P. Gutzwiller, B. Goeke, J. Drewe, P. Hildebrand, S. Ketterer, D. Handschin, R. Winterhalter, D. Conen and C. Beglinger, Gut 1999, 44, 81-88; J.-P. Gutzwiller, J. Drewe, B. Goeke, H. Schmidt, B. Rohrer, J. Lareida and C. Beglinger, Am. J. Physiol. 1999, 276, R1541-1544; M.D. Turton, D. O'Shea, I. Gunn, S.A. Beak, C.M. Edwards, K. Meeran, S.J. Choi, G.M. Taylor, M.M. Heath, P.D. Lambert, J.P. Wilding, D.M. Smith, M.A. Ghatge, J. Herbert and S. R. Bloom, Nature 1996, 379, 69-72; A. Flint, A. Raben, A. Astrup and J.J. Holst, J. Clin. Invest. 1998, 101, 515-520; M.B. Toft-Nielsen, S. Madsbad and J.J. Holst, Diabetes Care 1999, 22, 1137-1143; P. K. Cheikani, A.C. Haver and R.D. Reidelberger, Am. J. Physiol. 2005, 288, R1695-R1706; T. Miki, K. Minami, H. Shinozaki, K. Matsumura, A. Saraya, H. Ikeda, Y. Yamada, J.J. Holst and S. Seino, Diabetes 2005, 54, 1056-1063)；即ち、GLP-1上昇もまた、NIDDMに関連し、かつそれに至る典型的な症状である肥満を阻止するだろう。

【0013】

GLP-1は、GLP-2と同時分泌されるため、結果としてGLP-2もまた、SSTR5を通してSSTにより調節される (L. Hansen, B. Hartmann, T. Bisgaard, H. Mino, P.N. Jorgensen and J.J. Holst, Am. J. Phys. 2000, 278, E1010-1018)。GLP-2は、腸栄養性であり、短腸症候群のような、ある種の起源の吸収不良の患者において有益である (D.G. Burrin, B. Stoll and X. Guan, Domest. Anim. Endocrinol. 2003, 24, 103-122; K.V. Haderslev, P.B. Jeppesen, B. Hartmann, J. Thulesen, H.A. Sorensen, J. Graff, B.S. Hansen, F. Tofteng, S.S. Poulsen, J.L. Madsen, J.J. Holst, M.

10

20

30

40

50

Staun and P.B. Mortensen, Scand. J. Gastroenterol. 2002, 37, 392-398; P.B. Jeppesen, J. Nutr. 2003, 133, 3721-3724)。

【0014】

更には、免疫細胞におけるSSTの役割及び活性化Tリンパ球でのSSTR5の発現に関する証拠が増加している(T. Talme, J. Ivanoff, M. Haegglund, R.J.J. van Neerven, A. Ivanoff and K.G. Sundqvist, Clin. Exp. Immunol. 2001, 125, 71-79; D. Ferone, P.M. van Hagen, C. Semino, V.A. Dalm, A. Barreca, A. Colao, S.W.J. Lamberts, F. Minuto and L.J. Hofland, Dig. Liver Dis. 2004, 36, S68-77; C.E. Ghamrawy, C. Rabourdin-Combe and S. Krantic, Peptides 1999, 20, 305-311)。結果として、SSTR5アンタゴニストはまた、炎症性腸疾患のような、免疫系の障害を特徴とする疾患を処置するのに有用であることが判明しえた。

10

【発明の概要】

【0015】

したがって本発明の1つの目的は、選択的で直接作用するSSTR5アンタゴニストを提供することである。このようなアンタゴニストは、治療活性物質として、特にSST受容体サブタイプ5の調節に関連する疾患の治療及び／又は予防に有用である。

【0016】

本説明において「アルキル」という用語は、単独又は他の基との組合せで、1～20個の炭素原子、好ましくは1～16個の炭素原子、更に好ましくは1～10個の炭素原子の分岐又は直鎖の1価飽和脂肪族炭化水素基のことをいう。

20

【0017】

「低級アルキル」又は「C₁₋₇-アルキル」という用語は、単独又は組合せで、1～7個の炭素原子を持つ直鎖又は分岐鎖アルキル基、好ましくは1～4個の炭素原子を持つ直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味する。直鎖及び分岐C₁₋₇-アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル異性体、ヘキシル異性体及びヘプチル異性体であり、好ましくはメチル、エチル及びイソプロピルであり、そして最も好ましくは本明細書に具体的に例示される基である。

【0018】

「低級アルケニル」又は「C₂₋₇-アルケニル」という用語は、単独又は組合せで、1個のオレフィン結合及び7個以下、好ましくは6個以下、特に好ましくは4個以下の炭素原子を含む、直鎖又は分岐の炭化水素基を意味する。アルケニル基の例は、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル及びイソブテニルである。好ましい例は、2-プロペニル(アリル)である。

30

【0019】

「低級アルキニル」又は「C₃₋₇-アルキニル」という用語は、三重結合及び7個以下、好ましくは6個以下、特に好ましくは4個以下の炭素原子を含む、直鎖又は分岐の炭化水素基を意味する。アルキニル基の例は、2-プロピニル、2-ブチニル及び3-ブチニルである。好ましい例は、2-プロピニルである。

【0020】

「シクロアルキル」又は「C₃₋₇-シクロアルキル」という用語は、3～7個、好ましくは3～5個の炭素原子の1価の炭素環基のことをいう。この用語は、更にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルのような基を典型例とし、シクロブチルが特に好ましい。

40

【0021】

「アルコキシ」という用語は、R'-O-基(ここで、R'は、アルキルである)のことをいう。「低級アルコキシ」又は「C₁₋₇-アルコキシ」という用語は、R'-O-基(ここで、R'は、低級アルキルであって、この「低級アルキル」という用語は、前記と同義である)のことをいう。低級アルコキシ基の例は、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ及びtert-ブトキシであり、好ましくはメトキシ及びエトキシであり、そして最も好ましくは

50

本明細書に具体的に例示される基である。

【0022】

「低級アルコキシアルキル」又は「 C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルキル」という用語は、上記と同義の低級アルキル基の少なくとも1個の水素原子が、上記と同義のアルコキシ基により置換されている、低級アルキル基のことをいう。好ましい低級アルコキシアルキル基には、メトキシメチル、メトキシエチル及びエトキシメチルがある。

【0023】

「低級アルコキシアルコキシ」又は「 C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルコキシ」という用語は、上記と同義の低級アルコキシ基の少なくとも1個の水素原子が、上記と同義のアルコキシ基により置換されている、低級アルコキシ基のことをいう。好ましい低級アルコキシアルコキシ基には、2-メトキシ-エトキシ及び3-メトキシ-プロポキシがある。

10

【0024】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素のことをいい、フッ素、塩素及び臭素が好ましい。

【0025】

「低級ハロゲンアルキル」又は「ハロゲン- C_{1-7} -アルキル」という用語は、上記と同義の低級アルキル基の少なくとも1個の水素原子が、ハロゲン原子、好ましくはフルオロ又はクロロ、最も好ましくはフルオロにより置換されている、低級アルキル基のことをいう。好ましいハロゲン化低級アルキル基には、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、フルオロメチル及びクロロメチルがあり、トリフルオロメチル及びジフルオロエチルが特に好ましい。

20

【0026】

「低級ハロゲンアルコキシ」又は「ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ」という用語は、上記と同義の低級アルコキシ基の少なくとも1個の水素原子が、ハロゲン原子、好ましくはフルオロ又はクロロ、最も好ましくはフルオロにより置換されている、低級アルコキシ基のことをいう。好ましいハロゲン化低級アルコキシ基には、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、フルオロメトキシ及びクロロメトキシがあり、トリフルオロメトキシが特に好ましい。

【0027】

「低級ヒドロキシアルキル」又は「ヒドロキシ- C_{1-7} -アルキル」という用語は、上記と同義の低級アルキル基の少なくとも1個の水素原子が、ヒドロキシ基により置換されている、低級アルキル基のことをいう。低級ヒドロキシアルキル基の例は、ヒドロキシメチル又はヒドロキシエチルであるが、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルのような2個のヒドロキシ基を有する基も一例である。

30

【0028】

「低級ヒドロキシアルコキシ」又は「ヒドロキシ- C_{1-7} -アルコキシ」という用語は、上記と同義の低級アルコキシ基の少なくとも1個の水素原子が、ヒドロキシ基により置換されている、低級アルコキシ基のことをいう。低級ヒドロキシアルコキシ基の例は、ヒドロキシメトキシ又はヒドロキシエトキシである。

40

【0029】

「ヘテロシクリル」という用語は、一般に、窒素、酸素及び／又は硫黄から選択される1個、2個又は3個の原子を含んでもよい、飽和又は部分不飽和環のことをいう。ヘテロシクリル環の例は、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル、アゼピニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、チアジアゾリジニル、ジヒドロフリル、テトラヒドロフリル、オキシラニル、オキセタニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル及びチオモルホリニルを包含する。好ましいヘテロシクリル基は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルである。

50

【0030】

「薬剤学的に許容しうる塩」という用語は、遊離塩基又は遊離酸の生物学的有効性及び性質を保持しており、生物学的にも他の意味でも不適切でない塩のことをいう。塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など（好ましくは塩酸）のような無機酸、及び酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、サリチル酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、N-アセチルシステインなどのような有機酸と共に形成される。更にこれらの塩は、遊離酸への無機塩基又は有機塩基の付加により調製されてもよい。無機塩基から誘導される塩は、特に限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム塩などを包含する。有機塩基から誘導される塩は、特に限定されないが、第1級、第2級、及び第3級アミン、天然の置換アミンを包含する置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂（イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リシン、アルギニン、N-エチルピペリジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂など）を包含する。式（I）の化合物はまた、両性イオンの形で存在することができる。特に好ましい式（I）の化合物の薬剤学的に許容しうる塩は、塩酸塩である。

10

【0031】

式（I）の化合物はまた、溶媒和、例えば水和することができる。溶媒和は、製造過程で達成することができるか、又は例えば、当初は無水の式（I）の化合物の吸湿性の結果として起こることもある（水和）。薬剤学的に許容しうる塩という用語はまた、生理学的に許容しうる溶媒和物を包含する。

20

【0032】

「異性体」とは、同一の分子式を有するが、これらの原子の結合の性質若しくは順序、又はこれらの原子の空間配置が異なる化合物である。それらの原子の空間配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。相互に鏡像でない立体異性体は、「ジアステレオ異性体」と呼ばれ、そして重ね合わせできない鏡像である立体異性体は、「エナンチオマー」、又はときに光学異性体と呼ばれる。4種の同一でない置換基に結合した炭素原子は、「キラル中心」と呼ばれる。

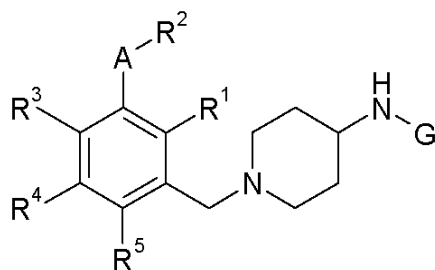
【0033】

詳細には、本発明は、一般式（I）：

30

【0034】

【化3】



I

40

[式中、

Aは、-O-又は-NH-であり；

R¹は、水素、C₁-7-アルコキシ及びハロゲンよりなる群から選択され；

R²は、C₂-7-アルキル、C₂-7-アルケニル、C₃-7-アルキニル、C₃-7-シクロアルキル、ハロゲン-C₁-7-アルキル、C₁-7-アルコキシ-C₁-7-アルキル及びベンジルよりなる群から選択され；

R³は、水素、C₁-7-アルキル、ヒドロキシ、C₁-7-アルコキシ、C₂-7-アルケニルオキシ、ヒドロキシ-C₁-7-アルコキシ、C₁-7-アルコキシ-C₁-

50

7-アルコキシ、-O-ベンジル、-O-C₃-7-シクロアルキル、非置換フェニル又は置換フェニル（C₁-7-アルキル、ハロゲン及びC₁-7-アルコキシから独立に選択される1～3個の基により置換されている）、ハロゲン、ハロゲン-C₁-7-アルキル、ハロゲン-C₁-7-アルコキシ、アミノ、ピロリル、及び-C(O)OR⁶（ここで、R⁶は、C₁-7-アルキルである）よりなる群から選択され；

R⁴は、水素、ヒドロキシ、C₁-7-アルコキシ、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ-C₁-7-アルコキシ、C₁-7-アルコキシ-C₁-7-アルコキシ及び-O-ベンジルよりなる群から選択されるか、あるいは

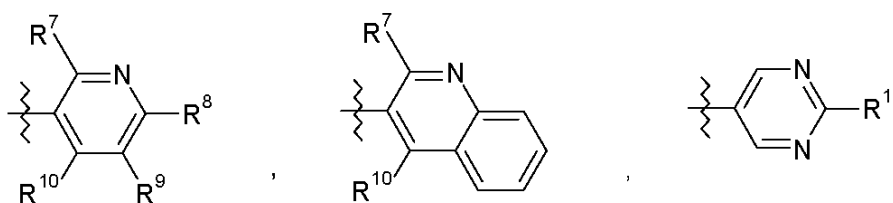
R³及びR⁴は、相互に結合して、これらが結合している炭素原子と一緒に環を形成し、かつR³及びR⁴は、一緒に-O-C(CH₃)₂-CH=CH-であり；

R⁵は、水素、ハロゲン及びC₁-7-アルコキシよりなる群から選択され；

Gは、下記式（G1）～（G5）：

【0035】

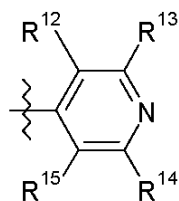
【化4】



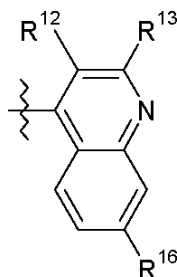
G1

G2

G3



又は



G4

G5

（式中、

R⁷、R⁹及びR¹⁰は、相互に独立に、水素又はC₁-7-アルキルであり；

R⁸は、水素、アミノ、ヘテロシクリル（ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルよりなる群から選択される）、及び-NH-C(O)-R¹⁵（ここで、R¹⁵は、C₁-7-アルキルである）よりなる群から選択され；

R¹¹は、水素、C₁-7-アルキル、フェニル、及びヘテロシクリル（ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルよりなる群から選択される）よりなる群から選択され；

R¹²、R¹³、R¹⁴及びR¹⁵は、相互に独立に、水素、C₁-7-アルキル、ハロゲン及びハロゲン-C₁-7-アルキルよりなる群から選択され；

R¹⁶は、水素又はハロゲンである）で示される基から選択される]で示される化合物、及び薬剤学的に許容しうるその塩に関する。

【0036】

好ましい本発明の式（I）の化合物はまた、AがOであるものである。

【0037】

更に別の群の式（I）の化合物は、AがNHであるものである。

【0038】

10

20

30

40

50

更には、 R^1 が水素である、本発明の式 (I) の化合物が好ましい。

【0039】

また好ましいのは、 R^2 が、 C_{2-7} -アルキル、 C_{2-7} -アルケニル、 C_{3-7} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル及びハロゲン- C_{1-7} -アルキルよりなる群から選択される、本発明の式 (I) の化合物である。特に好ましいのは、 R^2 が、エチル、プロピル、イソプロピル、アリル、2-フルオロエチル、ブチル、イソブチル、シクロペンチル及び2-プロピニルよりなる群から選択される、式 (I) の化合物であり、 R^2 が、エチル又はイソプロピルである、このような化合物が最も好ましい。

【0040】

更に別の好ましい本発明の式 (I) の化合物は、 R^3 が、水素、 C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-7} -アルコキシ、 C_{2-7} -アルケニルオキシ、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルコキシ、-O-ベンジル、-O- C_{3-7} -シクロアルキル、ハロゲンにより置換されているフェニル、ハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ、アミノ、ピロリル、及び-C(O)OR⁶ (ここで、 R^6 は、 C_{1-7} -アルキルである) よりなる群から選択されるものである。

【0041】

更に好ましいのは、 R^3 が、水素、 C_{1-7} -アルコキシ、ハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ及びピロリルよりなる群から選択される、式 (I) の化合物であり、 R^3 がハロゲンである、このような化合物が特に好ましい。最も好ましくは、 R^3 はクロロである。

【0042】

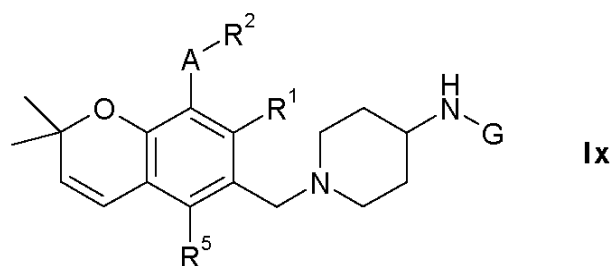
更には、 R^4 が、水素、ヒドロキシ及び C_{1-7} -アルコキシよりなる群から選択される、本発明の式 (I) の化合物が好ましい。

【0043】

別の群の好ましい本発明の式 (I) の化合物は、 R^3 及び R^4 が、相互に結合して、これらが結合している炭素原子と一緒に環を形成し、かつ R^3 及び R^4 が、一緒に-O-C(CH₃)₂-CH=CH-であるものである。これらは、式 (Ix) :

【0044】

【化5】



で示される化合物である。

【0045】

更には、 R^5 が水素である、本発明の式 (I) の化合物が好ましい。

【0046】

特に好ましいのは、G が、下記式 (G1) 又は (G2) :

【0047】

10

20

30

40




又は

G2

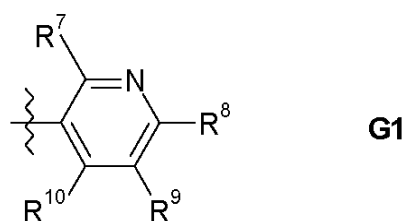
10

R⁷、R⁹及びR¹⁰が、相互に独立に、水素又はC₁ - 7 - アルキルであり；そしてR⁸が、水素、アミノ、ヘテロシクリル（ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルよりなる群から選択される）、及び-NH-C(O)-R¹⁵（ここで、R¹⁵は、C₁ - 7 - アルキルである）よりなる群から選択される、本発明の式（I）の化合物である。

この群の中で、 G が、下記式 (G1) :

20

【化 7】



30

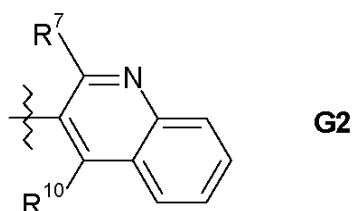
R⁷、R⁹及びR¹⁰が、相互に独立に、水素又はC₁ - 7 - アルキルであり；そしてR⁸が、水素、アミノ、ヘテロシクリル（ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルよりなる群から選択される）、及び-NH-C(O)-R¹⁵（ここで、R¹⁵は、C₁ - 7 - アルキルである）よりなる群から選択される、このような化合物が好ましい。

特に好ましいのは、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} が水素である、式 (I) の化合物である。

別の群の好ましい本発明の式（I）の化合物は、Gが、下記式（G2）：

40

【化 8】



50

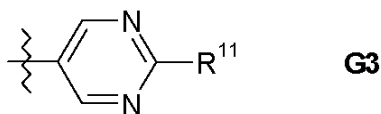
で示され、そしてここで、 R^7 及び R^{10} が、相互に独立に、水素又は C_{1-7} -アルキルであるものであり、 R^7 及び R^{10} が水素である、このような化合物が更に好ましい。

【0053】

更に別の群の好ましい式 (I) の化合物は、Gが、下記式 (G3) :

【0054】

【化9】



10

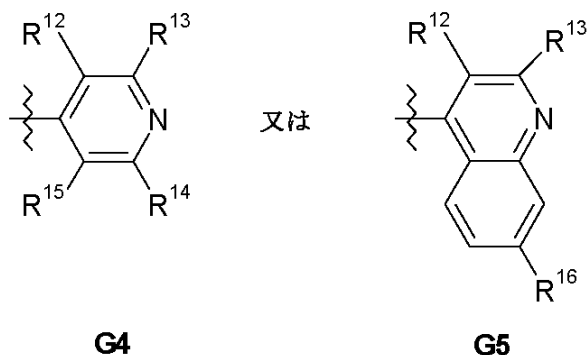
で示され、そしてここで、 R^{11} が、水素、 C_{1-7} -アルキル、フェニル、及びヘテロシクリル（ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルよりなる群から選択される）よりなる群から選択されるものである。この群の中で、 R^{11} がフェニルである、このような化合物が特に好ましい。

【0055】

また好ましいのは、Gが、下記式 (G4) 又は (G5) :

【0056】

【化10】



20

30

で示され、そしてここで、

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} が、相互に独立に、水素、 C_{1-7} -アルキル、ハロゲン及びハロゲン- C_{1-7} -アルキルよりなる群から選択され；そして

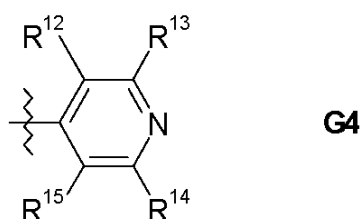
R^{16} が、水素又はハロゲンである、本発明の式 (I) の化合物である。

【0057】

この群の中で、Gが、下記式 (G4) :

【0058】

【化11】



40

で示され、そしてここで、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} が、相互に独立に、水素、

50

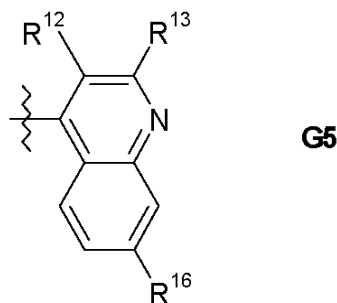
C₁ - 7 - アルキル、ハロゲン及びハロゲン - C₁ - 7 - アルキルよりなる群から選択される、式 (I) の化合物が好ましい。更に好ましくは、R^{1 2}、R^{1 3}、R^{1 4} 及び R^{1 5} のうちの 3 個は水素であり、そして R^{1 2}、R^{1 3}、R^{1 4} 及び R^{1 5} のうちの 1 個は、水素、C₁ - 7 - アルキル、ハロゲン及びハロゲン - C₁ - 7 - アルキルよりなる群から選択される。

【0059】

更には、G が、下記式 (G5) :

【0060】

【化12】



10

で示され、そしてここで、R^{1 2} 及び R^{1 3} が、相互に独立に、水素、C₁ - 7 - アルキル、ハロゲン及びハロゲン - C₁ - 7 - アルキルよりなる群から選択され、そして R^{1 6} が、水素又はハロゲンである、本発明の式 (I) の化合物が好ましい。更に好ましくは、R^{1 2} 及び R^{1 3} は水素である。

20

【0061】

好ましい式 (I) の化合物の例は、以下のもの :

[1 - (3 - エトキシ - 4 - メチル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン、

[1 - (3 - エトキシ - 4 - フルオロ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン、

[1 - (4 - クロロ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン、

30

[1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン、

[1 - (4 - アリルオキシ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン、

[1 - (3 - エトキシ - 4 - イソブトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン、

{1 - [3 - エトキシ - 4 - (1 - エチル - プロポキシ) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル} - ピリジン - 3 - イル - アミン、

[1 - (4 - シクロペンチルオキシ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン、

40

[1 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン、

[1 - (4 - ジフルオロメトキシ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン、

[1 - (4 - メトキシ - 3 - プロポキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン、

[1 - (3 - アリルオキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン、

[1 - (3 - ブトキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリジン

50

- 3-イル-アミン、
 [1-(3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2H-クロメン-6-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(3, 5-ジイソプロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 2, 6-ジエトキシ-4-[4-(ピリジン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸エチルエステル、
 [1-(3, 5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(4-ブromo-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
 [1-(3-エトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(3-エトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(4-メトキシ-3-プロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 {1-[3-(2-フルオロ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(3-アリルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2H-クロメン-6-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [1-(3, 5-ジイソプロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モル

- ホリン-4-イル-ピリジン-3-イル) -アミン、
 [1-(3, 5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] - (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル) -アミン、
 [1-(4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] - (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル) -アミン、
 [1-(4-ブromo-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] - (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル) -アミン、
 [1-(4-アミノ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] - (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル) -アミン、
 [1-(3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] - (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル) -アミン、
 [1-(2, 6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル) -ピペリジン-4-イル] - (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル) -アミン、
 N- {5- [1-(3-エトキシ-4-フルオロ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1-(4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1-(3-エトキシ-4-メトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1-(4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1-(4-メトキシ-3-プロポキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1-(3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1-(3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1-(8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2H-クロメン-6-イルメチル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1-(3, 5-ジエトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1-(3, 5-ジイソプロポキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1-(3, 5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1-(4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1-(4-ブromo-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1-(4-アミノ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1-(3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、
 N- {5- [1-(2, 6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル) -ピペリジン-4-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -アセトアミド、

-) - ピペリジン-4-イルアミノ] - ピリジン-2-イル} - アセトアミド、
 N⁵ - [1 - (3-エトキシ-4-フルオロ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - 3-
 -メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1 - (4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - 3-
 -メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1 - (3-エトキシ-4-メトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - 3-
 -メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1 - (3-エトキシ-4-イソプロポキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル
] - 3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1 - (4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - 3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1 - (4-メトキシ-3-プロポキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - 3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1 - (3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル
] - 3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1 - (3-アリルオキシ-4-メトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル]
 - 3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1 - (3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル]
 - 3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - 3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1 - (3, 5-ジエトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - 3-メチル-
 -ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1 - (3, 5-ジイソプロポキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - 3-
 -メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 4 - [4 - (6-アミノ-5-メチル-ピリジン-3-イルアミノ) - ピペリジン-1-
 -イルメチル] - 2, 6-ジエトキシ-安息香酸エチルエステル、
 N⁵ - [1 - (3, 5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル
] - 3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1 - (3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル) - ピペリジン
 - 4-イル] - 3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N⁵ - [1 - (2, 6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル) -
 -ピペリジン-4-イル] - 3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
 N - {5 - [1 - (4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イルアミ
 ノ] - 6-メチル-ピリジン-2-イル} - アセトアミド、
 N - {5 - [1 - (3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イ
 ルアミノ] - 6-メチル-ピリジン-2-イル} - アセトアミド、
 N - {5 - [1 - (3, 5-ジイソプロポキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イルアミ
 ノ] - 6-メチル-ピリジン-2-イル} - アセトアミド、
 N - {5 - [1 - (3, 5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル) - ピペリジン-4-イ
 ルアミノ] - 6-メチル-ピリジン-2-イル} - アセトアミド、
 N - {5 - [1 - (4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イ
 ルアミノ] - 6-メチル-ピリジン-2-イル} - アセトアミド、
 N - {5 - [1 - (4-アミノ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イ
 ルアミノ] - 6-メチル-ピリジン-2-イル} - アセトアミド、
 N - {5 - [1 - (3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル) - ピペリ
 ジン-4-イルアミノ] - 6-メチル-ピリジン-2-イル} - アセトアミド、
 N - {5 - [1 - (2, 6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル
) - ピペリジン-4-イルアミノ] - 6-メチル-ピリジン-2-イル} - アセトアミド、
 、

[1-(3-エトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 2-エトキシ-4-[4-(キノリン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェノール、
 [1-(3-エトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(3,4-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(4-アリルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(3-エトキシ-4-イソブトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 {1-[3-エトキシ-4-(1-エチル-プロポキシ)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(4-メトキシ-3-プロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 {1-[3-(2-フルオロ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(3-アリルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(4-メトキシ-3-プロパー-2-イニルオキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(3-ブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 2-{2-エトキシ-5-フルオロ-4-[4-(キノリン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェノキシ}-エタノール、
 [1-(8-エトキシ-2,2-ジメチル-2H-クロメン-6-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(3,5-ジイソプロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 2,6-ジエトキシ-4-[4-(キノリン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸エチルエステル、

10

20

30

40

50

[1-(3, 5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノ
 ノリン-3-イル-アミン、
 [1-(4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノ
 ノリン-3-イル-アミン、
 [1-(4-ブromo-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノ
 ノリン-3-イル-アミン、
 [1-(4-アミノ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノ
 ノリン-3-イル-アミン、
 [1-(3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル)-ピペリジン-4-
 イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(2, 6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ピペリ
 ジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン、
 [1-(3-エトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メ
 チル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチ
 ル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(3-エトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メ
 チル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(3-エトキシ-4-イソブトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2
 -メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル
]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(
 2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]
 -(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(4-メトキシ-3-プロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-
 メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2
 -メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル
]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2H-クロメン-6-イルメチル)-ピペリ
 ジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピ
 リジン-4-イル)-アミン、
 [1-(3, 5-ジイソプロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチ
 ル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 2, 6-ジエトキシ-4-[4-(2-メチル-ピリジン-4-イルアミノ)-ピペリジ
 ン-1-イルメチル]-安息香酸エチルエステル、
 [1-(3, 5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(
 2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2
 -メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(4-ブromo-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2
 -メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(4-アミノ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2
 -メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル)-ピペリジン-4-
 イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、

10

20

30

40

50

[1-(2, 6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(4-アミノ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(2, 6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-アミン、
 [1-(3-エトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 2-エトキシ-4-[4-(キノリン-4-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェノール、
 [1-(3-エトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(3, 4-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(4-アリルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(3-エトキシ-4-イソブトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 {1-[3-エトキシ-4-(1-エチル-プロポキシ)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(4-メトキシ-3-プロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 {1-[3-(2-フルオロ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(3-アリルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(4-メトキシ-3-プロパー-2-イニルオキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(3-ブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、
 [1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、

10

20

30

40

50

[1-(8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2H-クロメン-6-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、

[1-(3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、

[1-(3, 5-ジイソプロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、

2, 6-ジエトキシ-4-[4-(キノリン-4-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸エチルエステル、

[1-(3, 5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、

[1-(4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、

[1-(4-ブromo-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、

[1-(4-アミノ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、

[1-(3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、

[1-(2, 6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン、

(7-クロロ-キノリン-4-イル)-[1-(3-エトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アミン、

[1-(4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(7-クロロ-キノリン-4-イル)-アミン、

4-[4-(7-クロロ-キノリン-4-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-エトキシ-フェノール、

(7-クロロ-キノリン-4-イル)-[1-(3-エトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アミン、

[1-(4-アリルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(7-クロロ-キノリン-4-イル)-アミン、

(7-クロロ-キノリン-4-イル)-[1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アミン、

(7-クロロ-キノリン-4-イル)-[1-(3-エトキシ-4-イソブトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アミン、

(7-クロロ-キノリン-4-イル)-{1-[3-エトキシ-4-(1-エチル-プロポキシ)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-アミン、

(7-クロロ-キノリン-4-イル)-[1-(4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アミン、

[1-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(7-クロロ-キノリン-4-イル)-アミン、

(7-クロロ-キノリン-4-イル)-[1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アミン、

(7-クロロ-キノリン-4-イル)-[1-(4-メトキシ-3-プロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アミン、

(7-クロロ-キノリン-4-イル)-[1-(3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アミン、

(7-クロロ-キノリン-4-イル)-{1-[3-(2-フルオロ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-アミン、

[1-(3-アリルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(7-クロロ-キノリン-4-イル)-アミン、

10

20

30

40

50

(7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (4-メトキシ-3-プロパ-2-イニル
 オキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベン
 ジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ
 -ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 2 - {4 - [4 - (7-クロロ-キノリン-4-イルアミノ) - ピペリジン-1-イルメ
 チル] - 2-エトキシ-5-フルオロ-フェノキシ} - エタノール、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2H
 -クロメン-6-イルメチル) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (3, 5-ジエトキシ-ベンジル) - ピペ
 リジン-4-イル] - アミン、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (3, 5-ジイソプロポキシ-ベンジル)
 - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 4 - [4 - (7-クロロ-キノリン-4-イルアミノ) - ピペリジン-1-イルメチル]
 - 2, 6-ジエトキシ-安息香酸エチルエステル、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (3, 5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベ
 ンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 [1 - (4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - (7
 -クロロ-キノリン-4-イル) - アミン、
 [1 - (4-ブromo-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - (7
 -クロロ-キノリン-4-イル) - アミン、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1
 -イル-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 (7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (2, 6-ジエトキシ-4'-フルオロ-
 ビフェニル-4-イルメチル) - ピペリジン-4-イル] - アミン、
 [1 - (4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - ピリミジン
 -5-イル-アミン、
 [1 - (3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - ピリ
 ミジン-5-イル-アミン、
 [1 - (8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2H-クロメン-6-イルメチル) - ピペリ
 ジン-4-イル] - ピリミジン-5-イル-アミン、
 [1 - (3, 5-ジエトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - ピリミジン-5-
 イル-アミン、
 3-イソプロポキシ-5 - [4 - (ピリミジン-5-イルアミノ) - ピペリジン-1-イル
 メチル] - フェノール、
 [1 - (3, 5-ジイソプロポキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - ピリミジン
 -5-イル-アミン、
 [1 - (3, 5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - ピ
 リミジン-5-イル-アミン、
 [1 - (4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - ピリ
 ミジン-5-イル-アミン、
 [1 - (4-ブromo-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - ピリ
 ミジン-5-イル-アミン、
 [1 - (4-アミノ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - ピリ
 ミジン-5-イル-アミン、
 [1 - (3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル) - ピペリジン-4-
 イル] - ピリミジン-5-イル-アミン、
 [1 - (3-エトキシ-4-メチル-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - (2-フェ
 ニル-ピリミジン-5-イル) - アミン、

10

20

30

40

50

[1-(3-エトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(3-エトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(4-アリルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 {1-[3-エトキシ-4-(1-エチル-プロポキシ)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(4-メトキシ-3-プロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(3-アリルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(3-ブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(8-エトキシ-2,2-ジメチル-2H-クロメン-6-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 2,6-ジエトキシ-4-[4-(2-フェニル-ピリミジン-5-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸エチルエステル、
 [1-(3,5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(4-クロロ-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(4-ブromo-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(3,5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(2,6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(4-クロロ-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(2,6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-5-イル)-アミン、

10

20

30

40

50

及び薬剤学的に許容しうるその塩である。

【0062】

特に好ましいのは、以下の本発明の式（I）の化合物：

- [1-（4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンジル）-ピペリジン-4-イル]
-ピリジン-3-イル-アミン、
- [1-（3, 5-ジイソプロポキシ-ベンジル）-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-
3-イル-アミン、
- [1-（4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル）-ピペリジン-4-イル]-ピリ
ジン-3-イル-アミン、
- [1-（4-ブromo-3, 5-ジエトキシ-ベンジル）-ピペリジン-4-イル]-ピリ 10
ジン-3-イル-アミン、
- [1-（3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル）-ピペリジン-4-
イル]-ピリジン-3-イル-アミン、
- N- {5- [1-（4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル）-ピペリジン-4-イ
ルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド、
- N⁵- [1-（2, 6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ピフェニル-4-イルメチル）-
ピペリジン-4-イル]-3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン、
- [1-（3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンジル）-ピペリジン-4-イル]-キ
ノリン-3-イル-アミン、
- 2, 6-ジエトキシ-4- [4-（キノリン-3-イルアミノ）-ピペリジン-1-イル 20
メチル]-安息香酸エチルエステル、
- [1-（4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル）-ピペリジン-4-イル]-キノ
リン-3-イル-アミン、
- [1-（4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル）-ピペリジン-4-イル]-（2
-メチル-ピリジン-4-イル）-アミン、
- [1-（4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシ-ベンジル）-ピペリジン-4-イル
]-キノリン-4-イル-アミン、
- [1-（4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンジル）-ピペリジン-4-イル]
-キノリン-4-イル-アミン、
- [1-（4-ベンジルオキシ-3-エトキシ-ベンジル）-ピペリジン-4-イル]-（ 30
7-クロロ-キノリン-4-イル）-アミン、
- [1-（3, 5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル）-ピペリジン-4-イル]-ピ
リミジン-5-イル-アミン、
- [1-（4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル）-ピペリジン-4-イル]-ピリ
ミジン-5-イル-アミン、
- [1-（4-ブromo-3, 5-ジエトキシ-ベンジル）-ピペリジン-4-イル]-ピリ
ミジン-5-イル-アミン、
- [1-（3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル）-ピペリジン-4-
イル]-ピリミジン-5-イル-アミン、
- [1-（4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル）-ピペリジン-4-イル]-（2-フェ 40
ニル-ピリミジン-5-イル）-アミン、
- [1-（4-アリルオキシ-3-エトキシ-ベンジル）-ピペリジン-4-イル]-（2
-フェニル-ピリミジン-5-イル）-アミン、
- [1-（4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンジル）-ピペリジン-4-イル]
-（2-フェニル-ピリミジン-5-イル）-アミン、
- [1-（4-メトキシ-3-プロポキシ-ベンジル）-ピペリジン-4-イル]-（2-
フェニル-ピリミジン-5-イル）-アミン、
- [1-（3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンジル）-ピペリジン-4-イル]-（
2-フェニル-ピリミジン-5-イル）-アミン、
- [1-（3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル）-ピペリジン-4-イル]-（2 50

-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]
]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-
 ピリミジン-5-イル)-アミン、
 2,6-ジエトキシ-4-[4-(2-フェニル-ピリミジン-5-イルアミノ)-ピペ
 リジン-1-イルメチル]-安息香酸エチルエステル、
 [1-(3,5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(
 2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(4-クロロ-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2 10
 -フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(4-ブromo-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2
 -フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(3,5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル)-ピペリジン-4-
 イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 [1-(2,6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ピペリ
 ジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン、
 及び薬剤学的に許容しうるその塩である。

【0063】

更には、式(I)の化合物の薬剤学的に許容しうる塩は、個々に本発明の好ましい実施 20
 態様を構成する。

【0064】

式(I)の化合物は、1個以上の不斉炭素原子を有することができ、そして光学的に純
 粋なエナンチオマー、例えばラセミ体のようなエナンチオマーの混合物、光学的に純粋な
 ジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体のラセミ体又は
 ジアステレオ異性体のラセミ体の混合物の形で存在することができる。光学活性形は、例
 えば、ラセミ体の分割により、不斉合成又は不斉クロマトグラフィー（キラル吸着剤又は
 溶離液でのクロマトグラフィー）により入手することができる。本発明は、これら全ての
 形を包含する。

【0065】

当然のことながら、本発明における一般式(I)の化合物は、官能基で誘導体化するこ
 とにより、インビボで親化合物に変換して戻すことができる誘導体を与えてもよい。イン
 ビボで一般式(I)の親化合物を産生することができる、生理学的に許容しうる、代謝的
 に不安定な誘導体もまた、本発明の範囲に含まれる。

【0066】

本発明の更に別の態様は、上記と同義の式(I)の化合物の製造方法であり、この方法
 は、

a) 一般式(II)：

【0067】

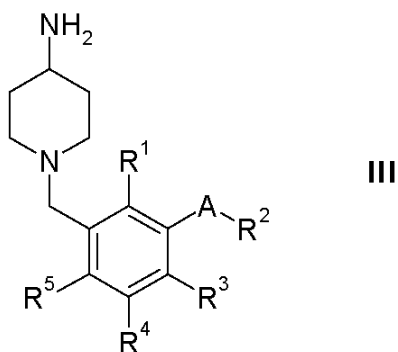
【化13】

G-X II

[式中、Gは、本明細書に前記と同義であり、そしてXは、脱離基である]で示される化
 合物を、式(III)：

【0068】

【化 1 4】

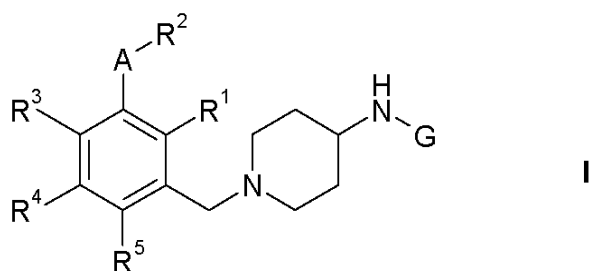


10

〔式中、A 及び $R^1 \sim R^5$ は、本明細書に前記と同義である〕で示される化合物と反応させることにより、式 (I) :

【0069】

【化 1 5】



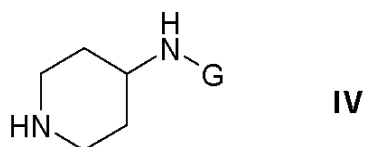
20

で示される化合物を得ること、そして必要に応じて、この式 (I) の化合物を薬剤学的に許容しうる塩に変換すること；あるいは

b) 一般式 (IV) :

【0070】

【化 1 6】

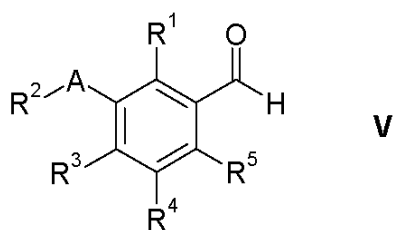


30

〔式中、G は、本明細書に前記と同義である〕で示される化合物を、式 (V) :

【0071】

【化 1 7】



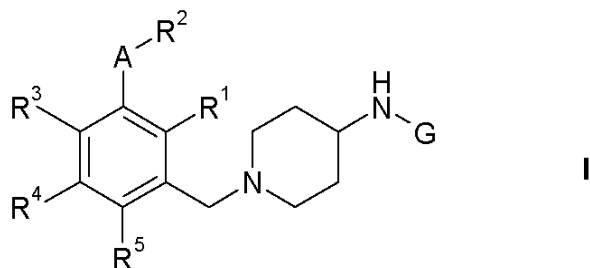
40

〔式中、A 及び $R^1 \sim R^5$ は、本明細書に前記と同義である〕で示されるアルデヒドと、還元剤を用いることによって反応させることにより、式 (I) :

【0072】

50

【化 1 8】



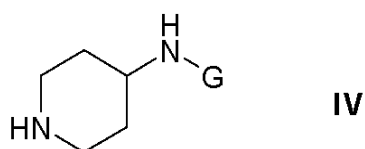
10

で示される化合物を得ること、そして必要に応じて、この式（I）の化合物を薬剤学的に許容しうる塩に変換すること；あるいは

c) 一般式（IV）：

【0073】

【化 1 9】

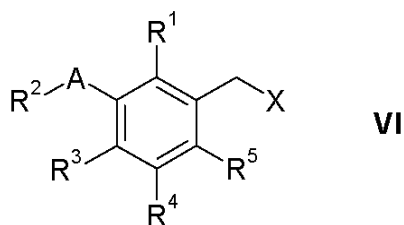


20

〔式中、Gは、本明細書に前記と同義である〕で示される化合物を、式（VI）：

【0074】

【化 2 0】

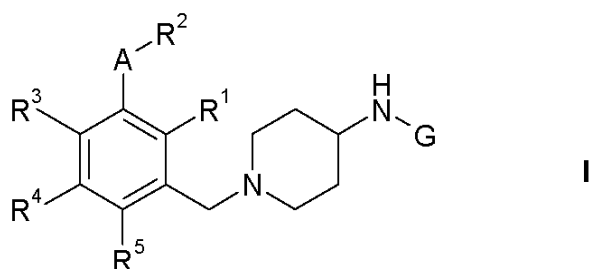


30

〔式中、A及びR¹～R⁵は、本明細書に前記と同義であり、そしてXは、脱離基である〕で示される化合物で塩基性条件下アルキル化することにより、式（I）：

【0075】

【化 2 1】



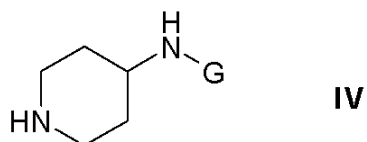
40

で示される化合物を得ること、そして必要に応じて、この式（I）の化合物を薬剤学的に許容しうる塩に変換すること；あるいは

d) 一般式（IV）：

【0076】

【化 2 2】

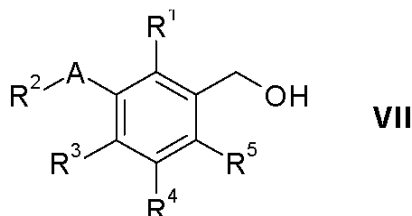


[式中、Gは、本明細書に前記と同義である]で示される化合物を、式(VII)：

【0077】

【化 2 3】

10

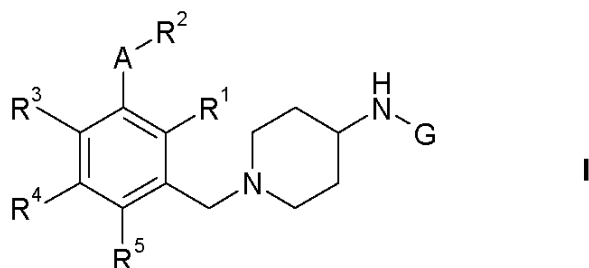


[式中、A及びR¹～R⁵は、本明細書に前記と同義である]で示される化合物と、トリアルキルホスフィン及びジアゾ化合物の存在下で反応させることにより、式(I)：

20

【0078】

【化 2 4】



30

で示される化合物を得ること、そして必要に応じて、この式(I)の化合物を薬剤学的に許容しうる塩に変換することを含む。

【0079】

本発明は更に、上記と同義の方法により製造される、上記と同義の式(I)の化合物に関する。

【0080】

適切な還元剤は、好ましくはピリジン-BH₃複合体、NaBH(OAc)₃及びNaCNBH₃よりなる群から選択される。この反応は、酢酸若しくはギ酸のような酸又はルイス酸(例えば、Ti(iPrO)₄、ZnCl₂)を用いることにより酸性条件下で、あるいは塩基性条件(添加剤なし)下で、ジクロロメタン、ジクロロエタン又はエタノール(又はこれらの混合物)のような適切な溶媒中で、周囲温度又は高温(従来の加熱法又はマイクロ波照射による加熱法を用いて)で実施することができる。

40

【0081】

適切な脱離基Xは、ハロゲン化物、メシラート若しくはトシラート、又は別の脱離基を含有するアルコールである。好ましい脱離基は、ヨウ化物、臭化物、メタンスルホナート及び塩化物よりなる群から選択される。

【0082】

上述のとおり、本発明の式(I)の化合物は、SST受容体サブタイプ5の調節に関連する疾患の治療及び／又は予防用の医薬として使用することができる。

50

【0083】

「SST受容体サブタイプ5の調節に関連する疾患」とは、糖尿病、特にII型糖尿病、空腹時血糖障害、耐糖能障害、糖尿病細小血管及び大血管合併症、I型糖尿病患者の移植後糖尿病、妊娠糖尿病、肥満症、クローン病又は潰瘍性大腸炎のような炎症性腸疾患、吸収不良、慢性関節リウマチのような自己免疫疾患、変形性関節症、乾癬及び他の皮膚疾患、並びに免疫不全のような疾患である。糖尿病細小血管合併症は、糖尿病性腎症及び糖尿病性網膜症を包含し、一方で大血管の糖尿病関連合併症は、心筋梗塞、卒中及び四肢切断のリスクを増大させる。

【0084】

糖尿病、特にII型糖尿病、空腹時血糖障害又は耐糖能障害の治療及び／又は予防用の医薬としての使用が好ましい。

10

【0085】

よって本発明はまた、上記と同義の化合物並びに薬剤学的に許容しうる担体及び／又は補助剤を含む、薬剤組成物に関する。

【0086】

更には、本発明は、治療活性物質として、特にSST受容体サブタイプ5の調節に関連する疾患の治療及び／又は予防用の治療活性物質として使用するための上記と同義の化合物に関する。

【0087】

別の実施態様において、本発明は、SST受容体サブタイプ5の調節に関連する疾患の治療及び／又は予防のための方法に関し、そしてこの方法は、式(I)の化合物をヒト又は動物に投与することを含む。糖尿病、特にII型糖尿病、空腹時血糖障害又は耐糖能障害の治療及び／又は予防のための方法が最も好ましい。

20

【0088】

本発明は更に、SST受容体サブタイプ5の調節に関連する疾患の治療及び／又は予防のための上記と同義の化合物の使用に関する。

【0089】

更に、本発明は、SST受容体サブタイプ5の調節に関連する疾患の治療及び／又は予防用医薬の調製のための、上記と同義の化合物の使用に関する。好ましいこのような疾患の例は、糖尿病、特にII型糖尿病、空腹時血糖障害又は耐糖能障害である。

30

【0090】

式(I)の化合物は、後述の方法により、実施例に与えられた方法により、又は類似の方法により製造することができる。個々の反応工程のために適切な反応条件は、標準的反応であって、当業者には知られている。出発物質は、市販されているか、あるいは後述の方法と類似の方法により、本文若しくは実施例に引用される参考文献に記載される方法により、又は当該分野において既知の方法により調製することができる。

【0091】

一般構造(I)を持つ化合物の合成法は、スキーム1～6に記載されている。

【0092】

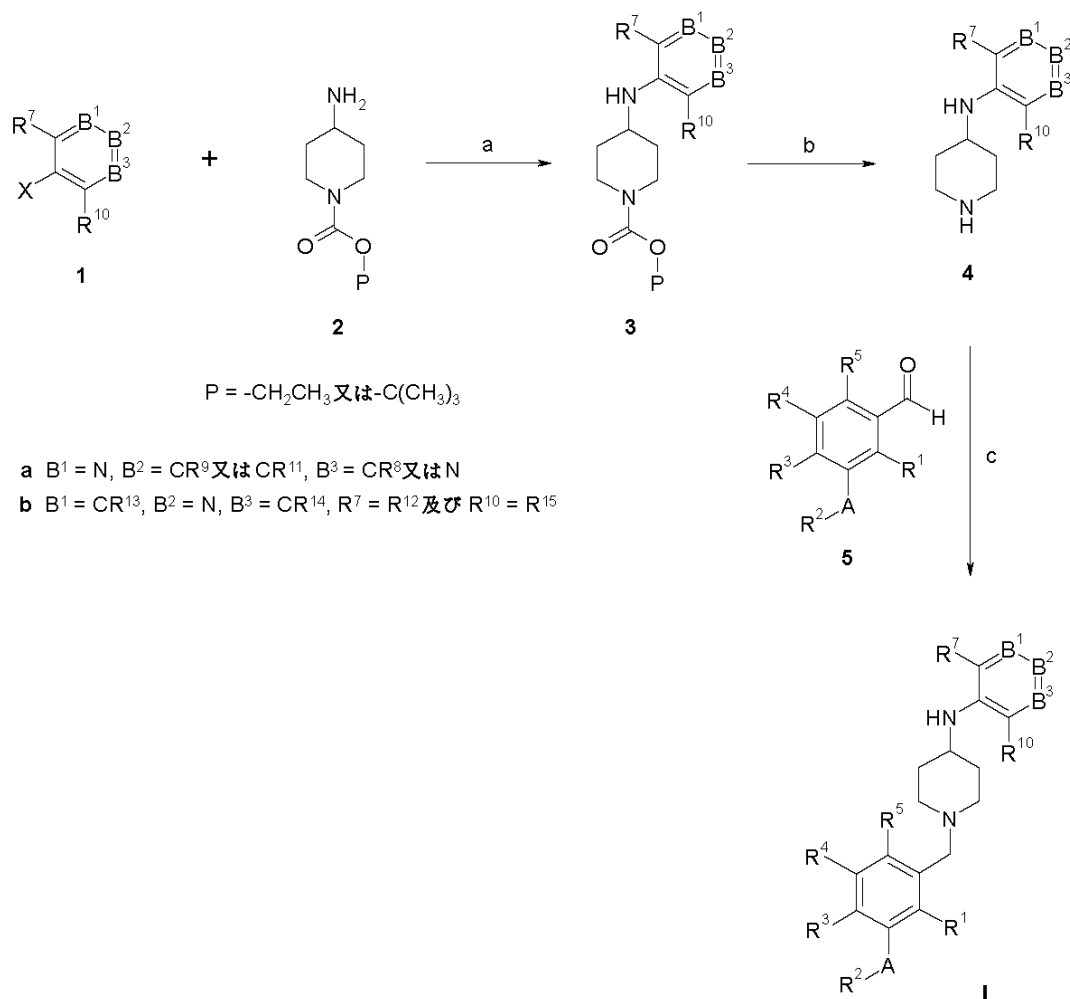
一般式(I)の化合物の合成は、スキーム1により達成することができる。

40

【0093】

【化 25】

スキーム 1



標的構造 (I) は、一般式 (1a) の 3-ハローピリジン、3-ハローキノリン若しくは 5-ハローピリミジン、又は一般式 (1b) の 4-ハローピリジンと、4-アミノペピリジン (2) との Pd (0) 触媒アミノ化反応を用いて合成することができる (例えば、ブッフバルト・ハートウィッグ (Buchwald-Hartwig) カップリング; (a) J.P. Wolfe, S. Wagaw and S.L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7215-7216; (b) J.P. Wolfe and S.L. Buchwald, Tetrahedron Lett. 1997, 38, 6359-6362; (c) J.P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux and S.L. Buchwald, Acc. Chem. Res. 1998, 31, 805-818; (d) B.H. Yang and S.L. Buchwald, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 125-146; (e) J.F. Hartwig, Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2046-2067を参照のこと)。こうしてハロ置換複素環 (1) は、第 1 級アミン (2) と、アルゴン又は窒素のような不活性雰囲気下で、パラジウム触媒 [トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (Pd₂(dba)₃) 又は酢酸パラジウム (II) (Pd(OOCH₃)₂) など]、ホスフィン配位子 [トリフェニルホスフィン、rac-2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフタレン (rac-BINAPO)、ジシクロヘキシル (2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル) -ホスファン (X-Phos) 又は (R)-(R)-1-[(S)-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-フェロセニル] エチルジtert-ブチルホスフィン (Josiphos; Q. Shen, S. Shekhar, J.P. Stambuli and J.F. Hartwig, Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 1371-1375を参照のこと) など]、及び Cs₂CO₃ 又は KO^{tert}Bu のような塩基の存在下で、トルエン、エタノール若しくは水又は

これらの混合物のような溶媒中で反応させる〔ここで、Xは、塩素、臭素、ヨウ素、メシラート（メタンスルホナート）又はトリフラート（トリフルオロメタンスルホナート）のような適切な脱離基である〕（スキーム1、工程a）。該C-N形成反応は、室温又は高温で実施することができるが、ここで加熱は従来どおりに、又はマイクロ波照射により達成できよう〔Palladium(0) Complexes in Organic Chemistry, in Organometallics in Synthesis (Ed. M. Schlosser), Chapter 4, 2nd Edition, 2002, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UKも参照のこと〕。化合物(3)に存在するアルキルオキシカルボニル保護基は、例えば、48%臭化水素水溶液若しくは37%塩酸水溶液を試薬として用いて好ましくは高温でカルバミン酸エチルを脱離するか、又はトリフルオロ酢酸若しくは塩酸をジクロロメタン、ジオキサン若しくはTHFのような溶媒中で用いて好ましくは室温でtert-ブチルオキシカルボニル(BOC)保護基を脱離することにより、脱離することができ(Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd Edition, 1999, Wiley-Interscienceを参照のこと)、式(4)の4-アミノピペリジンが得られる(スキーム1、工程b)。ピリジン-BH₃複合体、NaBH(OAc)₃又はNaCNBH₃のような還元剤の存在下での、酸性条件(例えば、酢酸、ギ酸)下、ルイス酸(例えば、Ti(iPrO)₄、ZnCl₂)を用いることによる、又は緩衝条件下での、例えば、酢酸及びN-エチルジイソプロピルアミン若しくはトリエチルアミンのような第3級アミンの存在下での、ジクロロメタン(DCM)、ジクロロエタン、エタノール又はイソプロパノール(又はこれらの混合物)のような適切な溶媒中で、周囲温度又は高温(従来の加熱法又はマイクロ波照射による加熱法を用いて)での、アルデヒド(5)によるピペリジン(4)の還元的N-アルキル化によって、標的構造(I)が得られる(スキーム1、工程c)。よってこのカップリング工程において、式(4)のピペリジンは、塩、例えば、塩酸塩若しくは臭化水素酸塩として、又は対応する遊離アミンとしてのいずれかで使用することができる。

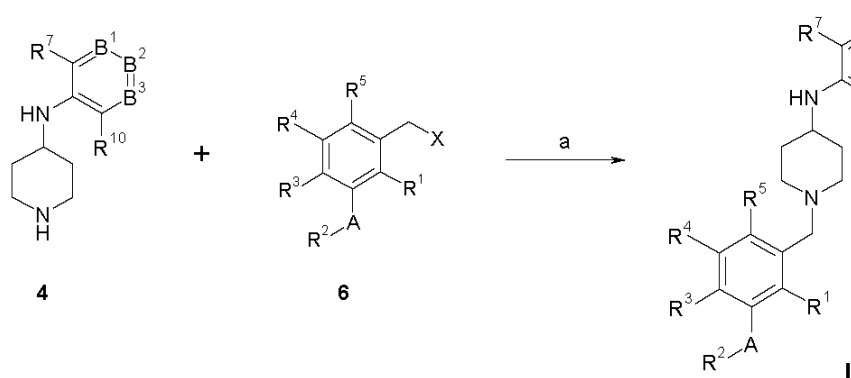
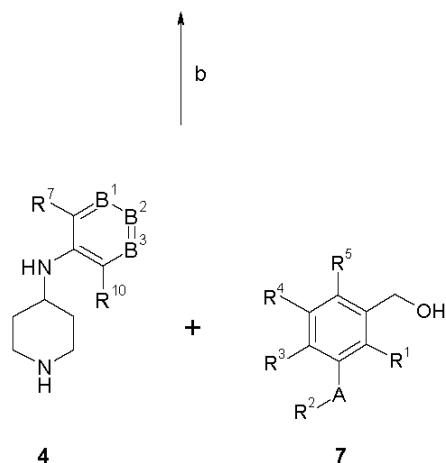
【0094】

10

20

【化 2 6】

スキーム 2

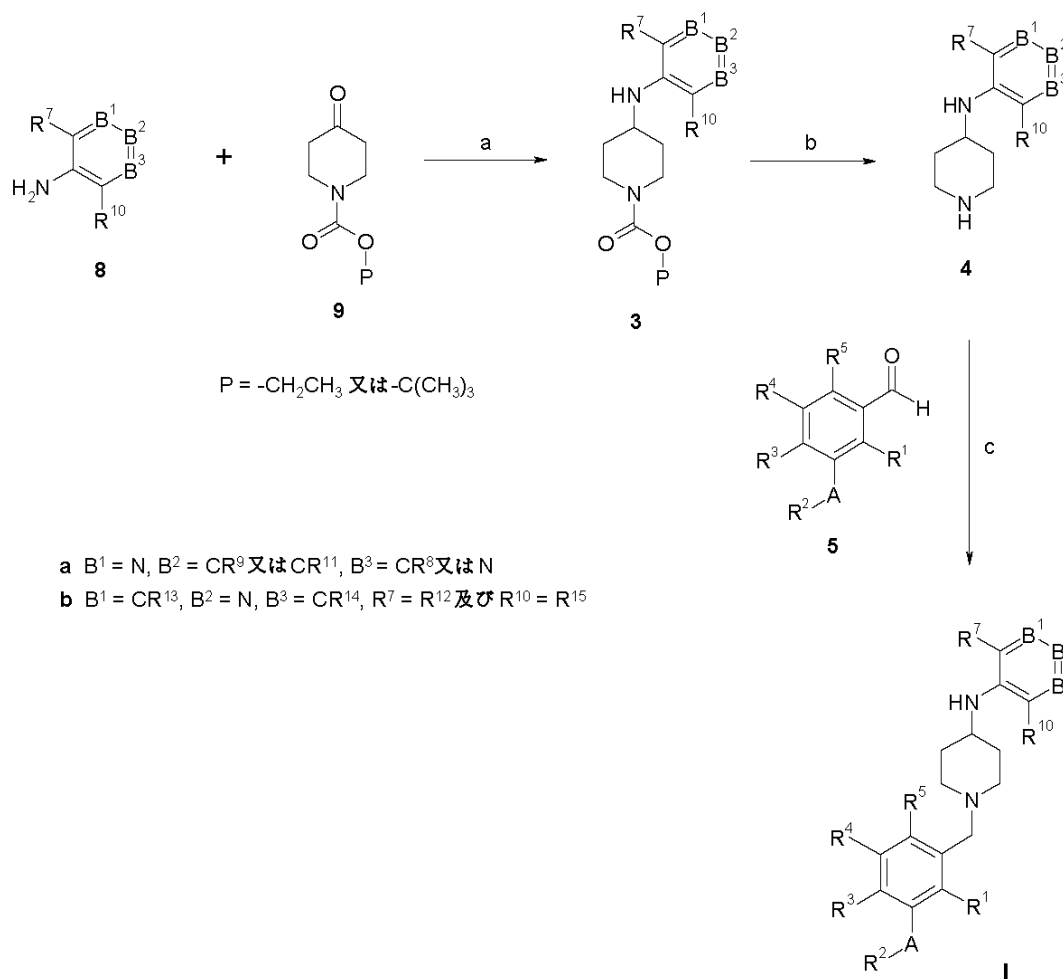
a $\text{B}^1 = \text{N}$, $\text{B}^2 = \text{CR}^9$ 又は CR^{11} , $\text{B}^3 = \text{CR}^8$ 又は N b $\text{B}^1 = \text{CR}^{13}$, $\text{B}^2 = \text{N}$, $\text{B}^3 = \text{CR}^{14}$, $\text{R}^7 = \text{R}^{12}$ 及び $\text{R}^{10} = \text{R}^{15}$ 

式 (I) の標的化合物はまた、一般構造 (6) の適切なハロゲン化物、メシラート、トシラート若しくは他の任意の適切な脱離基を含有するアルコールでの、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、ジクロロエタン若しくはアセトンのような溶媒中で、周囲温度若しくは高温 (従来の加熱法又はマイクロ波照射による加熱法を用いて) での、適切な第 3 級アミン塩基 (例えば、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン) 若しくは無機塩基 (例えば、 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3) を添加しての、ピペリジン (4) の直接アルキル化 (スキーム 2、工程 a) によって、又は類似のアルキル化反応によって製造することができよう。あるいは式 (I) の標的構造は、光延反応 (D.L. Hughes, *The Mitsunobu Reaction*, in *Organic Reactions*, Volume 42, 1992, John Wiley & Sons, New York; pp. 335-656) によって、このような変換に一般に使用される溶媒 [テトラヒドロフラン (THF)、トルエン、ジクロロメタンなど] 中でホスフィン [トリブチルホスフィン ($(n\text{-Bu})_3\text{P}$) のようなトリアルキルホスフィン、トリフェニルホスフィン (Ph_3P) など] とジアゾ化合物 [アゾジカルボン酸ジエチル (DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIAD) 又はアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルなど] との混合物により活性化されたアルコール (7) を適用して入手することができよう (スキーム 2、工程 b)。関係する反応又は試薬に有害な影響を及ぼさず、そして試薬を少なくともある程度は溶解することができるならば、利用できる溶媒の性質に特定の制限はない。本反応は、周囲温度から利用される溶媒の還流温度までの広い温度範囲にわたり起こりうる。

【0095】

【化 27】

スキーム 3

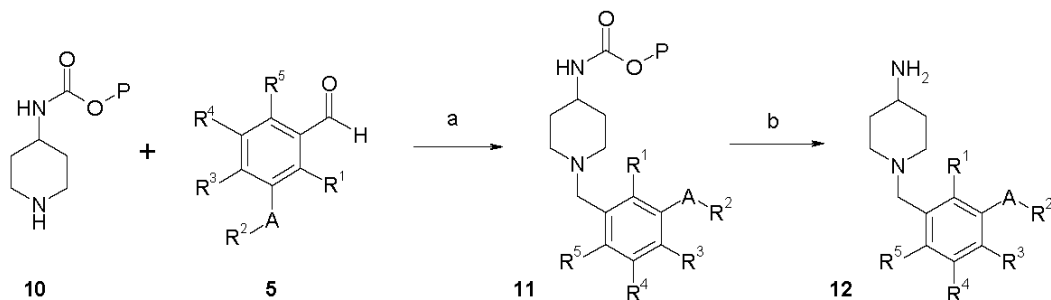


一般式 (I) の標的構造はまた、ピリジン- BH_3 複合体、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 又は NaCNBH_3 のような還元剤の存在下での、酸性条件 (例えば、酢酸、ギ酸) 下、ルイス酸 (例えば、 $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ 、 ZnCl_2) を用いることによる、又は緩衝条件下での、例えば、酢酸及びN-エチルジイソプロピルアミン若しくはトリエチルアミンのような第3級アミンの存在下での、ジクロロメタン、ジクロロエタン、エタノール又はイソプロパノール (又はこれらの混合物) のような適切な溶媒中で、周囲温度又は高温 (従来の加熱法又はマイクロ波照射による加熱法を用いて) での、適切に保護された式 (9) のピペリジノン (保護基についてはProtective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd Edition, 1999, Wiley-Interscienceを参照のこと) によるアニリン (8) の還元的N-アルキル化によって合成することができ、一般式 (3) のピペリジンが得られる (スキーム 3、工程 a)。化合物 (3) 中に存在するアルキルオキシカルボニル保護基は、例えば、48%臭化水素水溶液若しくは37%塩酸水溶液を試薬として用いて好ましくは高温でカルバミン酸エチルを脱離するか、又はトリフルオロ酢酸若しくは塩酸をジクロロメタン、ジオキサン若しくはTHFのような溶媒中で用いて好ましくは室温でtert-ブチルオキシカルボニル (BOC) 保護基を脱離することにより、脱離することができ (Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd Edition, 1999, Wiley-Interscienceを参照のこと)、式 (4) のフェニル-ピペリジン-4-イル-アミンが得られる (スキーム 3、工程 b)。次にアルデヒド (5) でのピペリジン (4) の還元的N-アルキル化によって、標的構造 (I) が得られる (スキーム 3、工程 c)。

【 0 0 9 6 】

【 化 2 8 】

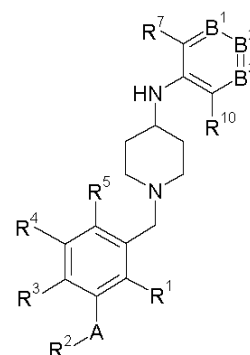
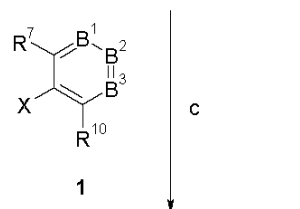
スキーム 4



P = -CH₂CH₃又は-C(CH₃)₃

a B¹ = N, B² = CR⁹又はCR¹¹, B³ = CR⁸又はN

b B¹ = CR¹³, B² = N, B³ = CR¹⁴, R⁷ = R¹²及びR¹⁰ = R¹⁵

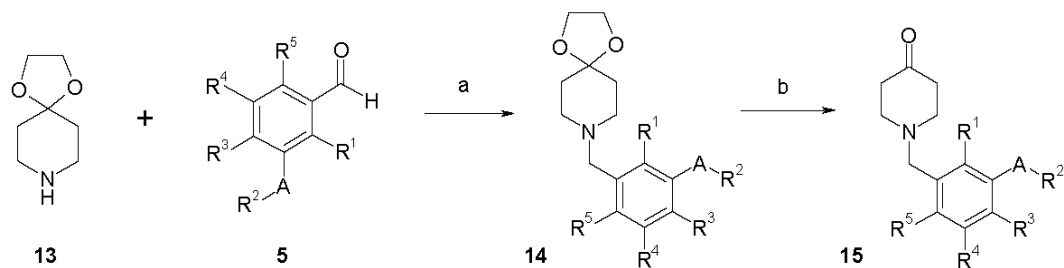
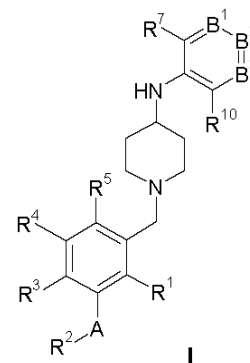
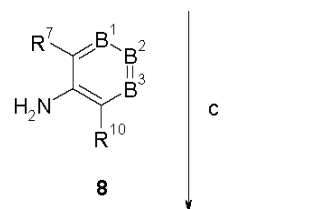


式 (I) の標的構造はまた、逆転した反応順序を利用して、即ち、最初に式 (10) の適切に保護されたピペリジン (保護基についてはProtective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd Edition, 1999, Wiley-Interscienceを参照のこと) をアルデヒド (5) と、ピリジン-BH₃ 複合体、NaBH(OAc)₃ 又はNaCNBH₃ のような還元剤の存在下で、酸性条件 (例えば、酢酸、ギ酸) 下、ルイス酸 (例えば、Ti(iPrO)₄、ZnCl₂) を用いることにより、又は緩衝条件下で、例えば、酢酸及びN-エチル-ジイソプロピルアミン若しくはトリエチルアミンのような第3級アミンの存在下で、ジクロロメタン (DCM)、ジクロロエタン、エタノール又はイソプロパノール (又はこれらの混合物) のような適切な溶媒中で、周囲温度又は高温 (従来の加熱法又はマイクロ波照射による加熱法を用いて) で還元的にカップリングさせることにより達成することができ、一般式 (11) のピペリジンが得られる (スキーム4、工程a)。次にピペリジン (11) の保護基を脱離して第2級アミン (12) を得て (スキーム4、工程b)、そしてこれがヘテロアリール (1) とのPd(0) 触媒アミノ化反応を受けて、標的構造 (I) が得られる (スキーム4、工程c)。多様化の点がベンジル部分である、スキーム1に略述された手法とは対照的に、この合成経路は、ヘテロアリール部分の迅速かつ平行する変化のために特に興味深い。よって式 (12) の4-アミノピペリジンは、塩、例えば、塩酸塩若しくは臭化水素酸塩として、又は対応する遊離アミンとしてのいずれかで使用することができる。

【0097】

【化29】

スキーム5

a $B^1 = N$, $B^2 = CR^9$ 又は CR^{11} , $B^3 = CR^8$ 又は N b $B^1 = CR^{13}$, $B^2 = N$, $B^3 = CR^{14}$, $R^7 = R^{12}$ 及び $R^{10} = R^{15}$ 

あるいは、式 (I) の標的構造は、スキーム 5 に略述される反応順序を利用して達成することができる。アルデヒド (5) との 1, 4-ジオキサー 8-アザースピロ [4. 5] デカン (13) のような適切にケトン保護されたピペリジン (保護基については *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd Edition, 1999, Wiley-Interscience を参照のこと) の還元的カップリングにより、ピペリジン (14) が得られ (スキーム 5、工程 a)、そしてこれは次に脱保護されてケトン (15) となる (スキーム 5、工程 b)。アセタールの場合には、この脱保護工程は、好ましくは酸触媒 (例えば、塩酸) 作用下で、水のような溶媒中で高温下で行われる。最後に、還元反応条件下でアニリン (8) でのベンジル-ピペリジノン (15) の N-アルキル化により、標的構造 (I) が得られる (スキーム 5、工程 c)。多様化の点がベンジル部分である、スキーム 3 に略述された手法とは対照的に、そしてスキーム 4 と同様に、この合成経路は、ヘテロアリアル基の変化を迅速にかつ平行してつけているならば特に興味深い。

【0098】

出発物質のヘテロアリアル化合物 (1) (例えば、4-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-モルホリン、4-ブromo-キノリン又は 5-ブromo-ピリミジン) 及びアニリン (8) (例えば、3-アミノ-ピリジン、N-(5-アミノ-ピリジン-2-イル)-アセトアミド又はキノリン-3-イルアミン) は既知化合物であり、そして市販されているか、又は当該分野において一般に知られている従来の反応手順を用いて多数の方法により調製することができる。上述の複素環系の調製に有用な方法を教示している、当該分野において既知の参考文献は、多すぎるほどである。読者は、(a) A.R. Katritzky, *Handbo*

ok of Heterocyclic Chemistry, 1985, Pergamon Press Ltd, Oxford, United Kingdom及びここに引用される参考文献、(b) T. Eicher and S. Hauptmann (translated by H. Suschitzky and J. Suschitzky), The Chemistry of Heterocycles, 1995, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Deutschland及びここに引用される参考文献並びに(c) H. Krauch and W. Kunz, Reaktionen der organischen Chemie, 6., neubearbeitete Auflage, 1997, Huethig GmbH, Heidelberg, Deutschland及びここに引用される参考文献を参照されたい。

【0099】

アルデヒド中間体の合成

必要なアルデヒドパートナーは、市販されているか、あるいはDMF (N, N-ジメチルホルムアミド) 若しくはアセトンのような極性溶媒中の、ハロゲン化アルキル、アルキルメシラート、アルキルトシラート若しくは他の任意の適切な脱離基を含有するアルコール、及び適切な塩基(例えば、 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3)での室温若しくは高温でのアルキル化により、トリフェニルホスフィンとアザジカルボン酸ジエチルとの混合物によって活性化されたアルコールとの光延反応により、又は式(16)のフェノールカルボン酸エステル又は酸の類似のアルキル化により誘導することができる(スキーム6、工程a)。適切な還元剤(例えば、低温での水素化ジイソブチルアルミニウム、高温又は周囲温度での LiAlH_4)によるTHF(テトラヒドロフラン)のような溶媒中での式(17)のエステルの還元によって、対応する式(18)のベンジルアルコールが得られる(スキーム6、工程b)。次にこれらは、好ましくはジクロロメタン中で酸化剤として活性化 MnO_2 によって、式(19)のアルデヒドに酸化することができる(スキーム6、工程c)。

【0100】

あるいは側鎖の導入は、式(20)のフェノールベンズアルデヒドの直接アルキル化(非対称化合物では連続)により達成することができ、式(19)の所望の化合物が直接得られる(スキーム6、工程d)。

【0101】

式(22)のベンジルアルデヒドの合成に向けた更に別の充分確立した経路は、水素化ジイソブチルアルミニウムのような適切な還元剤による、低温で非プロトン性極性溶媒(例えば、THF)中での対応する式(21)のベンズニトリルの還元よりなる(スキーム6、工程e)。

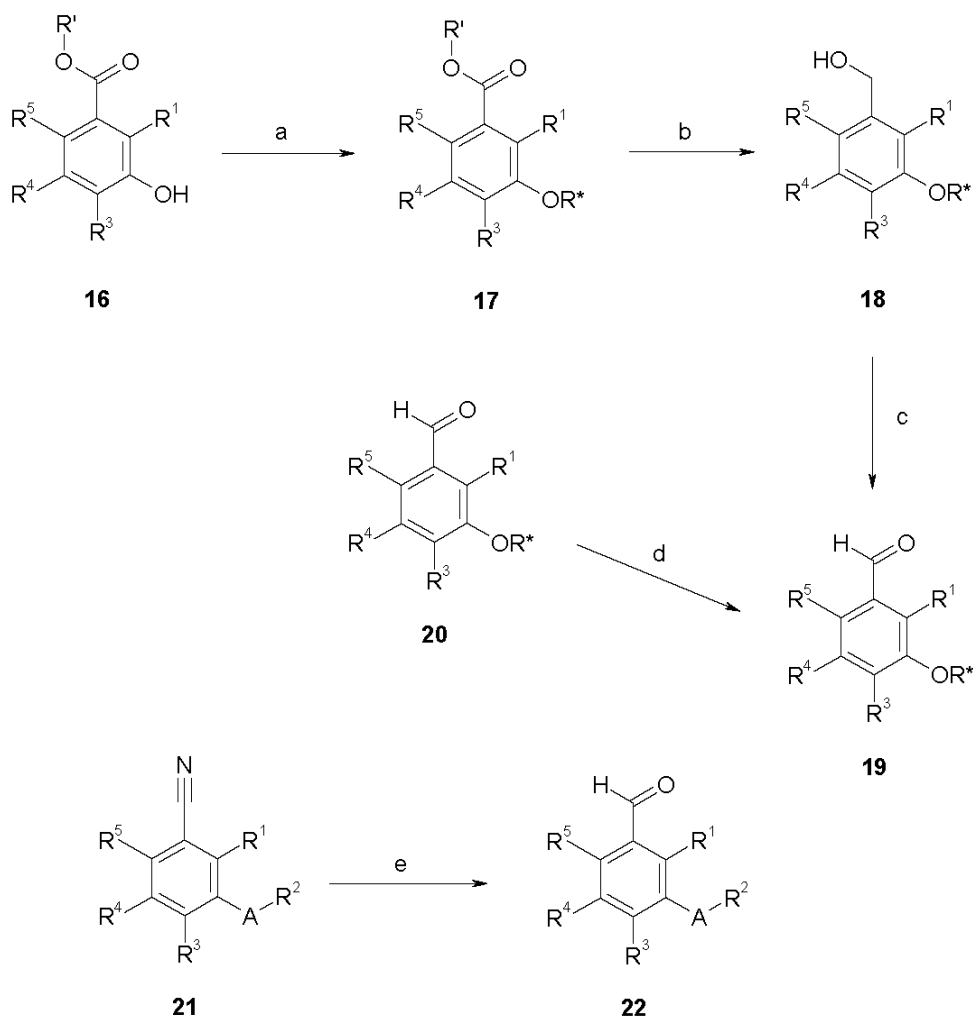
【0102】

式(II)のアルデヒドの更なる合成法は、実施例に記載される。

【0103】

【化 30】

スキーム 6



本明細書に前述のとおり、式（I）の化合物は、薬剤活性を有すること、特にソマトスタチン受容体活性のモジュレーターであることが見い出された。更に詳細には、本発明の化合物は、ソマトスタチン受容体サブタイプ5（SSTR5）のアンタゴニストであることが見い出された。

【0104】

以下の試験は、式（I）の化合物の活性を決定するために行われた。

【0105】

ヒトサブタイプ5ソマトスタチン受容体をコードするプラスミドで安定にトランスフェクトされたCHO細胞株（GenBankアクセッション番号D16827）は、Euroscreenから入手した。細胞を培養して、結合及び機能検定に使用した。

【0106】

これらの細胞の膜は、プロテアーゼインヒビターの存在下での超音波処理及びこれに続く遠心分別により調製した。膜調製物中のタンパク質濃度は、市販のキット（BCAキット、Pierce、USA）を用いて決定した。膜は使用時まで -80°C で貯蔵した。解凍後、膜をアッセイ緩衝液（50mMトリス-HCl（pH7.4）、5mM MgCl_2 及び0.20% BSA）に希釈して、Dounceホモジナイズに付した。

【0107】

結合試験には、約 6×10^{-15} mol受容体に対応する、0.1mL膜懸濁液を室温で1時間、0.05nM ^{125}I 標識トレーサー（11-Tyrソマトスタチン-14、Perki

10

20

30

40

50

n-Elmer)、及び種々の濃度の試験化合物又は非特異結合の決定のため0.001mM非標識ソマトスタチン-14のいずれかと一緒にインキュベートした。インキュベーションは、GF/Bガラス繊維フィルターを通す濾過及び氷冷洗浄緩衝液(50mMトリス-HCl(pH7.4))での洗浄により停止させた。結合放射活性は、シンチレーションカクテル(Microscint 40)の適用後に測定して、1分当たりの崩壊数(dpm)として表した。

【0108】

受容体濃度は、一定の任意量の膜をある濃度範囲の放射標識トレーサーと一緒にインキュベートした、事前飽和実験において決定した。これによって、タンパク質の量当たりの特異結合部位の総数(即ち、 B_{max})を概算できるが、典型的には1~5pmol/mgの間である。

【0109】

放射標識トレーサーの結合の最大半量阻害をもたらすのに要する試験化合物の濃度(IC_{50})は、濃度対dpmグラフから概算した。結合親和性(K_i)は、単一結合部位についてのCheng-Prusoff式を適用することにより IC_{50} から算出した。

【0110】

機能実験には、50,000個の細胞を、1mM IBMX及び0.1% BSAを補足したクレブス・リンガーHEPES緩衝液(115mM NaCl、4.7mM KCl、2.56mM $CaCl_2$ 、1.2mM KH_2PO_4 、1.2mM $MgSO_4$ 、20mM $NaHCO_3$ 及び16mM HEPES、pH7.4に調整)中でインキュベートし、次に0.004mM フォルスコリンで刺激した。フォルスコリンと同時に、種々の濃度の試験化合物を適用した。次に細胞を37℃及び5% CO_2 で20分間インキュベートした。続いて、細胞を融解して、蛍光ベースの市販キットを製造業者の指示どおりに用いてcAMP濃度を測定した(HitHunter cAMP、DiscoverX)。

【0111】

最大半量効果を誘導するための試験化合物の濃度(即ち、 EC_{50})、更には0.15nMソマトスタチン-14と比較した効力は、濃度対蛍光(任意の単位)グラフから決定した。潜在的拮抗作用を決定するために、0.15nMソマトスタチン-14を試験化合物と一緒に適用して、ソマトスタチン-14の効果を最大半量まで逆転するための試験化合物の濃度(即ち、 IC_{50})を、濃度対蛍光グラフから推定した。

【0112】

本発明の化合物は、放射性リガンド置換アッセイにおいて、ヒトサブタイプ5ソマトスタチン受容体に対する0.1nM~10 μ Mの K_i 値、好ましくは0.1nM~500nM、そして更に好ましくは0.1nM~100nMの K_i 値を示す。以下の表は、本発明の選択化合物の測定値を示す。

【0113】

【表1】

	SSTR5 K_i (nmol/l)
実施例79	25
実施例99	62
実施例122	492

式(I)の化合物並びにその薬剤学的に許容しうる塩及びエステルは、医薬として、例えば、経腸、非経口又は局所投与用の製剤の形で使用することができる。これらは、例え

ば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤若しくは懸濁剤の剤形で、例えば、経口的に、例えば、坐剤の剤形で直腸内に、例えば、注射液若しくは輸液の剤形で非経口的に、又は例えば、軟膏剤、クリーム剤若しくは油剤の剤形で局所的に投与することができる。

【0114】

本製剤の製造は、当業者が精通しているであろうやり方で、前述の式（I）の化合物及びその薬剤学的に許容しうる物質を、適切な非毒性で不活性な治療適合性の固体又は液体担体物質、及び必要に応じて通常の製剤補助剤と一緒にガレヌス製剤投与剤形にすることによって、達成することができる。

【0115】

適切な担体物質は、無機担体物質だけでなく、有機担体物質であってもよい。即ち、例えば、乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩は、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤用の担体物質として使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤に適した担体物質は、例えば、植物油、ロウ、脂肪並びに半固体及び液体ポリオールである（しかし、軟ゼラチンカプセル剤の場合には、活性成分の性質によっては、担体は必要でない）。液剤及びシロップ剤の製造に適した担体物質は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖などである。注射液に適した担体物質は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール及び植物油である。坐剤に適した担体物質は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪及び半液体又は液体ポリオールである。局所用調剤に適した担体物質は、グリセリド、半合成及び合成グリセリド、硬化油、液体ロウ、流動パラフィン、液体脂肪アルコール、ステロール、ポリエチレングリコール並びにセルロース誘導体である。

【0116】

通常の安定化剤、保存料、湿潤剤及び乳化剤、粘稠度改善剤、香味改善剤、浸透圧を変化させる塩、緩衝剤、可溶化剤、着色料及びマスキング剤並びに酸化防止剤は、製剤補助剤として考慮される。

【0117】

式（I）の化合物の用量は、制御すべき疾患、患者の年齢及び個々の症状、並びに投与の様式に応じて広い限界内で変化させることができ、当然ながら、各特定症例における個々の要求に適合せられよう。成人患者には、約1mg～約1000mg、特に約1mg～約1000mgの1日用量が考慮される。用量に応じて、1日用量を数回の用量単位として投与するのが便利である。

【0118】

本製剤は、便利には約0.1～500mg、好ましくは0.5～1000mgの式（I）の化合物を含有する。

【0119】

本発明は、以下の例証的实施例を参照することにより更に説明される。しかしこれらは、本発明の範囲を何ら限定するものではない。

【実施例】

【0120】

略語

A r = アルゴン、DMF = N, N-ジメチルホルムアミド、DMSO = ジメチルスルホキシド、EI = 電子衝撃（イオン化）、ESI = 電子スプレーイオン化、HPLC = 高速液体クロマトグラフィー、Hyflo Super Cel（登録商標）= 濾過助剤（Fluka）、ISN = ネガティブ（モード）イオンスプレー、ISP = ポジティブ（モード）イオンスプレー、NMR = 核磁気共鳴、MP LC = 中圧液体クロマトグラフィー、MS = 質量スペクトル、P = 保護基、R = 任意の基、rt = 室温、THF = テトラヒドロフラン、X = ハロゲン、X-Phos 配位子 = ジシクロヘキシル（2', 4', 6'-トリイソプロピル-ビフェニル-2-イル）-ホスファン；Y = ヘテロ原子及びハロゲン化物を含む任意の基。

【0121】

実施例 1

[1-(3-エトキシ-4-メチル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン

工程 1: 4-(ピリジン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

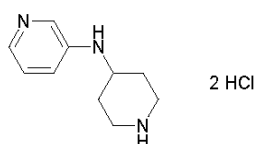
濃酢酸 (1.57 mL, 1.66 g, 27.60 mmol, 1.0 当量) 及びジクロロエタン (50 mL) 中の 3-アミノピリジン (2.60 g, 27.60 mmol, 1.0 当量; 市販) と 4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5.50 g, 27.60 mmol, 1.0 当量; 市販) の混合物を、室温で 4 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (7.02 g, 33.12 mmol, 1.2 当量) を一度に加え、反応混合物を更に 16 時間かけて攪拌した。反応混合物に NaCl (2 × 50 mL) の飽和溶液を加え、粗生成物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂CO₃ (50 mL) の飽和溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発により濃縮し、粗物質をジクロロメタン/メタノール (10:0 → 4:1) の勾配で溶離するシリカのカラムクロマトグラフィーで精製して、¹H NMR により標記化合物 3.60 g (47%) を純度 90% で得た。¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 1.28-1.41 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 2.04 (dd, J = 12.8 Hz, J = 2.6 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 3.44 (br s, 1H), 3.58 (br s, 1H), 4.07 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 6.83-6.91 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.2 Hz, J = 4.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H)。MS (ESI): 278.5 [M+H]⁺。

【0122】

工程 2: ピペリジン-4-イル-ピリジン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体 A1)

【0123】

【化 31】



【0124】

ジオキサン (20 mL) 中の 4-(ピリジン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.37 g, 5.00 mmol) 及びジオキサン (20 mL) 中の 4M HCl の溶液を、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、定量的脱保護及び二塩酸塩の形成を想定して、粗生成物を更に精製しないで続く工程で使用した。MS (ISP): 178.3 [M+H]⁺。

【0125】

工程 3: [1-(3-エトキシ-4-メチル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン

エタノール (1 mL)、酢酸 (72.1 mg, 1.2 mmol, 8.0 当量) 及び N-エチルジイソプロピルアミン (77.6 mg, 0.6 mmol, 4.0 当量) 中のピペリジン-4-イル-ピリジン-3-イル-アミン二塩酸塩 (37.5 mg, 0.15 mmol, 1.0 当量; 中間体 A1) の溶液に、3-エトキシ-4-メチル-ベンズアルデヒド (29.6 mg, 0.18 mmol, 1.2 当量; 中間体 B21、下記参照) を加え、混合物を 55 °C で攪拌した。1 時間後、エタノール (0.5 mL) に溶解したナトリウムシアノボロヒドリド (47.1 mg, 0.75 mmol, 5.0 当量) を加え、混合物を 55 °C で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、アセトニトリル/水の勾配で溶離する逆相分取 HPLC により精製して、標記化合物 11.3 mg (23%) を得た。MS (ISP): 326.3 [M+H]⁺。

【0126】

ピリジン、キノリン及びピリミジン中間体 A2 ~ A13 を後述のように調製した。

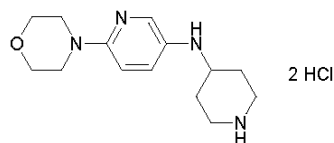
【0127】

表 1 で使用するピリジン、キノリン及びピリミジン中間体 A 2 及び A 1 3 の合成
 中間体 A 2

(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二
 塩酸塩

【0128】

【化32】



10

【0129】

工程 1: 4-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

トルエン (40 mL) 中の 4-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-モルホリン (4.47 g、18.39 mmol、1.0 当量; 市販) 及び 4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (4.42 g、22.07 mmol、1.2 当量; 市販) の脱ガスした溶液に、KO^{tert}-Bu (5.16 g、46.00 mmol、2.5 当量)、ジシクロヘキシル-(2', 4', 6'-トリイソプロピル-ビフェニル-2-イル)-ホスファ
 ン (0.18 g、0.37 mmol、0.02 当量; X-Phos 配位子 [CAS RN 564483-18-7]
 ; Strem Chemicals, USA から市販) 及び トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (1.52 g、1.47 mmol、0.08 当量) を加えた。反応混合物を、窒素下、100 °C で 16 時間攪拌し、室温に冷まし、濾過し、濾液を減圧下で蒸発により濃縮した。粗物質をジクロロメタン/メタノール (20:1 + 0.5% トリエチルアミン) で溶解するシリカのカラムクロマトグラフィーで精製し、¹H NMR により標記化合物 1.60 g (24%) を純度 90% で得た。¹H NMR (400 MHz, CH₃OD): δ 1.20-1.37 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.95 (dd, J = 13.0 Hz, J = 2.7 Hz, 2H), 2.94 (br s, 2H), 3.21-3.28 (m, 4H), 3.32-3.41 (m, 1H), 3.73-3.84 (m, 4H), 4.01 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 9.0 Hz, J = 2.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.7 Hz, 1H)。MS (ISP): 363.3 [M+H]⁺。

20

30

【0130】

工程 2: (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩

ジオキサン (20 mL) 中の 4-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.31 g、3.61 mmol) 及び ジオキサン (20 mL) 中の 4M HCl の溶液を、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、定量的脱保護及び二塩酸塩の形成を想定して、粗生成物を更に精製しないで続く工程で利用した。MS (ISP): 263.4 [M+H]⁺。

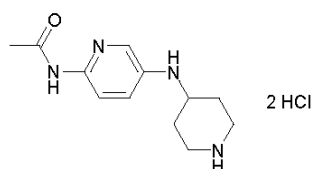
【0131】

中間体 A 3

N-[5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩

【0132】

【化33】



50

【0133】

工程1： 4-（6-アセチルアミノ-ピリジン-3-イルアミノ）-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

濃酢酸（0.78 mL、0.81 g、13.55 mmol、1.0 当量）及びジクロロエタン（50 mL）中のN-（5-アミノ-ピリジン-2-イル）-アセトアミド（2.05 g、13.55 mmol、1.0 当量；市販）と4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（2.70 g、13.55 mmol、1.0 当量；市販）の混合物を、室温で4時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（3.45 g、16.26 mmol、1.2 当量）を一度に加え、反応混合物を更に16時間かけて攪拌した。反応混合物に、NaCl（2×50 mL）の飽和溶液を加え、粗生成物を酢酸エチル（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機相をNa₂CO₃（50 mL）の飽和溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発により濃縮し、粗物質を、ジクロロメタン/メタノール（50：1→12：1）の勾配で溶離するシリカのカラムクロマトグラフィーで精製した。ジエチルエーテルから再結晶化して、¹H NMRにより標記化合物0.91 g（20%）を純度90%で得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO）：δ 1.12-1.28（m, 2H），1.40（s, 9H），1.86（d, J = 12.3 Hz, 2H），2.00（s, 3H），2.90（br s, 2H），3.39（d, J = 9.1 Hz, 1H），3.86（d, J = 12.8 Hz, 2H），5.48（d, J = 8.4 Hz, 1H），7.00（d, J = 8.9 Hz, 1H），7.69（d, J = 2.7 Hz, 1H），7.77（d, J = 8.9 Hz, 1H），10.01（s, 1H）。MS（ESI）：335.3 [M+H]⁺。

【0134】

工程2： N-〔5-（ピペリジン-4-イルアミノ）-ピリジン-2-イル〕-アセトアミド二塩酸塩

ジオキサン（20 mL）中の4-（6-アセチルアミノ-ピリジン-3-イルアミノ）-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（1.20 g、3.59 mmol）及びジオキサン（20 mL）中の4M HClの溶液を、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、定量的脱保護及び二塩酸塩の形成を想定して、粗生成物を更に精製しないで続く工程で使用した。MS（ISP）：235.3 [M+H]⁺。

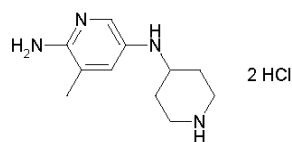
【0135】

中間体A4

3-メチル-N⁵-ピペリジン-4-イル-ピリジン-2, 5-ジアミン二塩酸塩

【0136】

【化34】



【0137】

工程1： 4-（6-アミノ-5-メチル-ピリジン-3-イルアミノ）-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

トルエン（40 mL）中のN-（5-ブロモ-3-メチル-ピリジン-2-イル）-アセトアミド（4.92 g、21.48 mmol、1.0 当量；市販）及び4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（5.16 g、25.77 mmol、1.2 当量；市販）の脱ガスした溶液に、KO^tBu（6.03 g、53.69 mmol、2.5 当量）、ジシクロヘキシル-（2', 4', 6'-トリイソプロピル-ビフェニル-2-イル）-ホスファン（0.21 g、0.43 mmol、0.02 当量；X-Phos 配位子 [CAS RN 564483-18-7]；Strem Chemicals, USAから市販）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（1.78 g、1.72 mmol、0.08 当量）を加えた。反応混合物を窒素下、100℃で16時間攪拌し、室温に冷まし、濾過し、濾液を減圧下で蒸発により濃縮した。粗物質を酢酸エチル/トリエチルアミン（10：0→4：1）の勾配で溶離するシリカのカラムクロマトグラフィーで精製し、次に酢酸エチル/ヘプタンから再結

晶化して、 ^1H NMRにより標記化合物 2.96 g (45%) を純度70%で得た。 ^1H NMR (250 MHz, DMSO): δ 1.03-1.28 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.82 (dd, J = 12.3 Hz, J = 3.9 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 2.72-2.98 (m, 2H), 3.11-3.29 (m, 1H), 3.84 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.60 (br s, 2H), 6.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H)。MS (ESI): 307.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0138】

工程2: 3-メチル-N⁵-ピペリジン-4-イル-ピリジン-2, 5-ジアミン二塩酸塩

ジオキサン (30 mL) 中の4-(6-アミノ-5-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.84 g, 9.27 mmol) 及びジオキサン (20 mL) 中の4M HClの溶液を、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、定量的脱保護及び二塩酸塩の形成を想定して、粗生成物を更に精製しないで続く工程で使用した。MS (ISP): 207.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

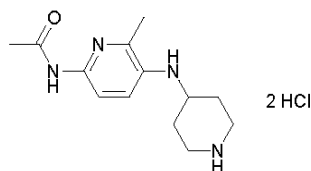
【0139】

中間体 A 5

N-[6-メチル-5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩

【0140】

【化35】



【0141】

工程1: 4-(6-アセチルアミノ-2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

トルエン (40 mL) 中のN-(5-ブロモ-6-メチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド (4.16 g, 18.18 mmol, 1.0当量; 市販) 及び4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (4.37 g, 21.81 mmol, 1.2当量; 市販) の脱ガスした溶液に、KO^{tert}-Bu (5.10 g, 45.44 mmol, 2.5当量)、ジシクロヘキシル-(2', 4', 6'-トリイソプロピル-ビフェニル-2-イル)-ホスファン (0.17 g, 0.36 mmol, 0.02当量; X-Phos 配位子 [CAS RN 564483-18-7]; Strem Chemicals, USAから市販) 及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (1.51 g, 1.45 mmol, 0.08当量)を加えた。反応混合物を窒素下、100℃で16時間攪拌し、室温に冷まし、濾過し、濾液を減圧下で蒸発により濃縮した。粗物質をジクロロメタン/メタノール(10:0→9:1)の勾配で溶離するシリカのカラムクロマトグラフィーで精製し、次にジエチルエーテルから再結晶化して、 ^1H NMRにより標記化合物 0.38 g (6%) を純度90%で得た。 ^1H NMR (250 MHz, DMSO): δ 1.31 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.86 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.86 (br s, 2H), 3.41 (br s, 1H), 3.92 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 9.98 (s, 1H)。MS (ESI): 349.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0142】

工程2: N-[6-メチル-5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩

ジオキサン (10 mL) 中の4-(6-アセチルアミノ-2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.38 g, 1.09 mmol) 及びジオキサン (10 mL) 中の4M HClの溶液を、室温で2時間攪拌した。溶

媒を減圧下で除去し、定量的脱保護及び二塩酸塩の形成を想定して、粗生成物を更に精製しないで続く工程で使用した。MS (ISP): 249.3 [M+H]⁺。

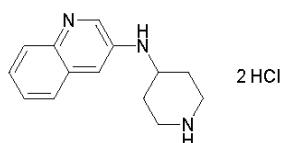
【0143】

中間体 A 6

ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩

【0144】

【化36】



10

【0145】

工程1: 4-(キノリン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

濃酢酸 (1.44 mL, 1.51 g, 25.09 mmol, 1.0 当量) 及びジクロロエタン (50 mL) 中のキノリン-3-イルアミン (3.62 g, 25.09 mmol, 1.0 当量; 市販) と 4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5.00 g, 25.09 mmol, 1.0 当量; 市販) の混合物を、室温で4時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシ水素化ホウ素 (6.38 g, 30.11 mmol, 1.2 当量) を一度に加え、反応混合物を更に16時間攪拌した。反応混合物に NaCl (2×50 mL) の飽和溶液を加え、粗生成物を酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂CO₃ (50 mL) の飽和溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発により濃縮して、粗物質をジクロロメタン/メタノール (10:1→9:1) の勾配で溶離するシリカのカラムクロマトグラフィーで精製した。ヘプタン/酢酸エチルから粉碎して、標記化合物 4.60 g (56%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.36-1.46 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 2.12 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 3.47-3.64 (m, 1H), 3.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.10 (br s, 2H), 7.03 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.37-7.47 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.89-7.98 (m, 1H), 8.42 (d, J = 2.7 Hz, 1H)。

20

【0146】

工程2: ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩

ジオキサン (20 mL) 中の 4-(キノリン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.77 g, 5.41 mmol) 及びジオキサン (20 mL) 中の 4M HCl の溶液を、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、定量的脱保護及び二塩酸塩の形成を想定して、粗生成物を更に精製しないで続く工程で使用した。MS (ISP): 228.6 [M+H]⁺。

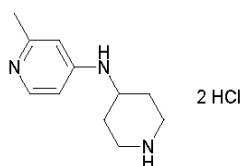
【0147】

中間体 A 7

(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩

【0148】

【化37】



40

【0149】

工程1: 4-(2-メチル-ピリジン-4-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

50

トルエン（40 mL）中の4-ブロモ-2-メチル-ピリジン（1.99 g、11.55 mmol、1.0当量；市販）及び4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（2.78 g、13.86 mmol、1.2当量；市販）の脱ガスした溶液に、KO tert-Bu（3.24 g、28.87 mmol、2.5当量）、ジシクロヘキシル-（2', 4', 6'-トリイソプロピル-ビフェニル-2-イル）-ホスファン（0.11 g、0.23 mmol、0.02当量；X-Phos 配位子 [CAS RN 564483-18-7]；Strem Chemicals, USAから市販）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（0.96 g、0.92 mmol、0.08当量）を加えた。反応混合物を窒素下、100℃で16時間攪拌し、室温に冷まし、濾過し、濾液を減圧下で蒸発により濃縮した。粗物質を酢酸エチル／トリエチルアミン（10：0→9：1）の勾配で溶離するシリカのカラムクロマトグラフィーで精製して、¹H NMRにより標記化合物1.75 g（52%）を純度90%で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.14-1.29 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.84 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.90 (br s, 2H), 3.40-3.53 (m, 1H), 3.86 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 6.23-6.33 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.8 Hz, 1H)。MS (ESI): 292.2 [M+H]⁺。

10

【0150】

工程2：（2-メチル-ピリジン-4-イル）-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 ジオキサン（20 mL）中の4-（2-メチル-ピリジン-4-イルアミノ）-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（1.31 g、4.50 mmol）及びジオキサン（20 mL）中の4M HClの溶液を、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、定量的脱保護及び二塩酸塩の形成を想定して、粗生成物を更に精製しないで続く工程で使

20

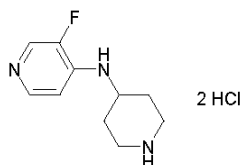
【0151】

中間体A8

（3-フルオロ-ピリジン-4-イル）-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩

【0152】

【化38】



30

【0153】

工程1：4-（3-フルオロ-ピリジン-4-イルアミノ）-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

トルエン（40 mL）中の4-ブロモ-3-フルオロ-ピリジン（2.98 g、16.93 mmol、1.0当量；市販）及び4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（4.07 g、20.31 mmol、1.2当量；市販）の脱ガスした溶液に、KO tert-Bu（4.75 g、42.32 mmol、2.5当量）、ジシクロヘキシル-（2', 4', 6'-トリイソプロピル-ビフェニル-2-イル）-ホスファン（0.16 g、0.34 mmol、0.02当量；X-Phos 配位子 [CAS RN 564483-18-7]；Strem Chemicals, USAから市販）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（1.40 g、1.35 mmol、0.08当量）を加えた。反応混合物を窒素下、100℃で16時間攪拌し、室温に冷まし、濾過し、濾液を減圧下で蒸発により濃縮した。粗物質をジクロロメタン／メタノール（10：0→9：1）の勾配で溶離するシリカのカラムクロマトグラフィーで精製し、次にジエチルエーテルから再結晶化して、¹H NMRにより標記化合物0.20 g（4%）を純度90%で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.27-1.38 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.82 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.84 (br s, 2H), 3.51-3.53 (m, 1H), 3.96-3.98 (m, 2H), 6.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.9 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 4.0 Hz, 1H)。MS (ESI): 296.2 [M+H]⁺

40

50

。

【0154】

工程2：(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩

ジオキサン(10mL)中の4-(3-フルオロ-ピリジン-4-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.16g、0.54mmol)及びジオキサン(10mL)中の4M HClの溶液を、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、定量的脱保護及び二塩酸塩の形成を想定して、粗生成物を更に精製しないで続く工程で使用了。MS (ISP): 196.3 [M+H]⁺。

【0155】

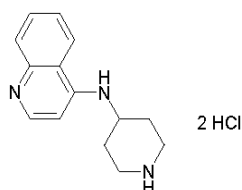
10

中間体A9

ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩

【0156】

【化39】



20

【0157】

工程1：4-(キノリン-4-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

トルエン(40mL)中の4-ブロモ-キノリン(4.00g、19.23mmol、1.0当量；市販)及び4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(4.62g、23.08mmol、1.2当量；市販)の脱ガスした溶液に、KO^tBu(5.40g、48.07mmol、2.5当量)、ジシクロヘキシル-(2',4',6'-トリイソプロピル-ビフェニル-2-イル)-ホスファン(0.18g、0.39mmol、0.02当量；X-Phos 配位子 [CAS RN 564483-18-7]；Strem Chemicals, USAから市販)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(1.59g、1.54mmol、0.08当量)を加えた。反応混合物を窒素下、100℃で16時間攪拌し、室温に冷まし、濾過し、濾液を減圧下で蒸発により濃縮した。粗物質を酢酸エチル/トリエチルアミン(10:0→20:1)の勾配で溶離するシリカのカラムクロマトグラフィーで精製して、¹H NMRにより標記化合物3.40g(54%)を純度90%で得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO): δ 1.39 (s, 9H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.93 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.93 (br s, 2H), 3.96-4.06 (m, 2H), 4.06-4.15 (m, 1H), 7.00 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.62-7.71 (m, 1H), 7.86-7.95 (m, 2H), 8.54 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H)。

30

【0158】

工程2：ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩

40

ジオキサン(20mL)中の4-(キノリン-4-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.77g、5.41mmol)及びジオキサン(20mL)中の4M HClの溶液を、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、定量的脱保護及び二塩酸塩の形成を想定して、粗生成物を更に精製しないで続く工程で使用了。MS (ISP): 228.6 [M+H]⁺。

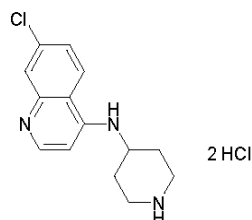
【0159】

中間体A10

(7-クロロ-キノリン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩

【0160】

【化 4 0】



【0161】

工程 1： 4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 10

トルエン (40 mL) 中の 7-クロロ-4-ヨードキノリン (5.33 g、18.42 mmol、1.0 当量；市販) 及び 4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (4.43 g、22.11 mmol、1.2 当量；市販) の脱ガスした溶液に、KO tert-Bu (5.17 g、46.06 mmol、2.5 当量)、ジシクロヘキシル-(2', 4', 6'-トリイソプロピル-ビフェニル-2-イル)-ホスファン (0.18 g、0.37 mmol、0.02 当量；X-Phos 配位子 [CAS RN 564483-18-7]；Strem Chemicals, USA から市販) 及び トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (1.53 g、1.47 mmol、0.08 当量) を加えた。反応混合物を窒素下、100 °C で 16 時間攪拌し、室温に冷まし、濾過し、濾液を減圧下で蒸発により濃縮した。粗物質をジクロロメタン/メタノール (20:1 + 0.5% トリエチルアミン) で溶離するシリカのカラムクロマトグラフィーで精製し、次にヘプタン/酢酸エチルから再結晶化して、¹H NMR により標記化合物 2.20 g (33%) を純度 80% で得た。¹H NMR (250 MHz, DMSO): δ 1.42 (s, 9H), 1.46-1.61 (m, 2H), 1.94 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 2.75-3.03 (m, 2H), 3.88 (br s, 1H), 3.94-4.14 (m, 2H), 6.75 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.31-8.55 (m, 2H)。MS (ESI): 362.2 [M+H]⁺。 20

【0162】

工程 2： (7-クロロキノリン-4-イル)-ピペリジン-4-イルアミン二塩酸塩 ジオキサン (30 mL) 中の 4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.09 g、5.78 mmol) 及び ジオキサン (20 mL) 中の 4M HCl の溶液を、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、定量的脱保護及び二塩酸塩の形成を想定して、粗生成物を更に精製しないで続く工程で使した。MS (ISP): 262.3 [M+H]⁺。 30

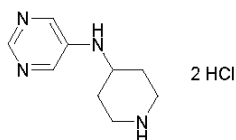
【0163】

中間体 A 11

ピペリジン-4-イル-ピリミジン-5-イルアミン二塩酸塩

【0164】

【化 4 1】



【0165】

工程 1： 4-(ピリミジン-5-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

トルエン (10 mL) 中の 5-ブロモピリミジン (1.59 g、10.00 mmol、1.0 当量；市販)、4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.00 g、10.00 mmol、1.0 当量)、rac-2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフタレン (0.25 g、0.40 mmol、0.04 当量)、トリス (50

ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.21 g、0.20 mmol、0.02 当量) 及び KO_{tert}-Bu (1.35 g、12.01 mmol、1.2 当量) の混合物を、Ar 下でマイクロ波により 100 °C に 2 時間加熱した。粗反応混合物を Hyflo Super Cel で濾過し、塩化ナトリウム (100 mL) の飽和溶液を加え、混合物を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を減圧下で蒸発により濃縮し、残留物を、MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を用いヘプタン (+1% トリエチルアミン) / 酢酸エチルの勾配で溶離するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 1.30 g (47%) を得た。MS (ISP): 279.1 [M+H]⁺。

【0166】

工程 2: ピペリジン-4-イル-ピリミジン-5-イル-アミン二塩酸塩

10

ジオキサン (20 mL) 中の 4M HCl 中の 4-(ピリミジン-5-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.30 g、4.67 mmol) の溶液を、室温で 2 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、定量的脱保護及び二塩酸塩の形成を想定して、粗生成物を更に精製しないで続く工程で使用した。MS (ISP): 179.1 [M+H]⁺。

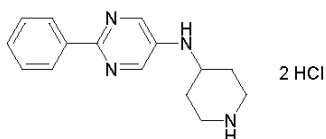
【0167】

中間体 A12

(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩

【0168】

【化 4 2】



20

【0169】

工程 1: 5-ブロモ-2-フェニル-ピリミジン

トルエン (180 mL) 中のフェニルボロン酸 (8.93 g、73.22 mmol、1.0 当量; 市販)、5-ブロモ-2-ヨード-ピリミジン (20.86 g、73.22 mmol、1.0 当量; 市販) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.85 g、0.73 mmol、0.01 当量) の脱ガスした溶液に、Na₂CO₃ (15.52 g、146.45 mmol、2.0 当量) を加え、水 (60 mL) に溶解し、反応混合物を加熱還流した。18 時間後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.42 g、0.37 mmol、0.005 当量) を加え、反応混合物を更に 24 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、粗反応生成物を、NaCl (200 mL) の飽和溶液から酢酸エチル (3 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発により濃縮し、粗物質をヘプタン/酢酸エチル (9:1) で溶離するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 8.60 g (50%) を得た。

30

【0170】

工程 2: 4-(ピリミジン-5-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

40

脱ガスした DMF (30 mL) 中の 5-ブロモ-2-フェニル-ピリミジン (3.50 g、14.89 mmol、1.0 当量)、4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (4.48 g、22.33 mmol、1.5 当量)、ヨウ化銅 (I) (0.28 g、1.49 mmol、0.1 当量)、N,N-ジエチルサリチルアミド (0.58 g、2.98 mmol、0.2 当量) 及び K₃PO₄ (3.16 g、14.89 mmol、1.0 当量) の混合物を、Ar 下、90 °C に 24 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、粗反応生成物を、水 (300 mL) 及び 25% NH₄OH (30 mL) から酢酸エチル (3 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発により濃縮し、粗物質を、ヘプタン/酢酸エチル (4:1 → 1:1) の勾配で溶離するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 1.98 g (38%) を得た。MS (ESI): 377.

50

1 [M+Na]⁺。

【0171】

工程3：(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩

ジオキサン(20mL)中の4-(ピリミジン-5-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.85g、2.40mmol)及びジオキサン(20mL)中の4M HClの溶液を、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、定量的脱保護及び二塩酸塩の形成を想定して、粗生成物を更に精製しないで続く工程で使用した。MS (ISP): 255.6 [M+H]⁺。

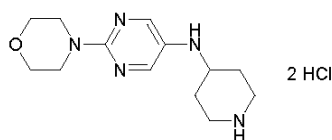
【0172】

中間体A13

(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩

【0173】

【化43】



【0174】

工程1：4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-5-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

トルエン(40mL)中の4-(5-ブロモ-ピリミジン-2-イル)-モルホリン(4.70g、19.26mmol、1.0当量；市販)及び4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(4.63g、23.11mmol、1.2当量；市販)の脱ガスした溶液に、KO^tBu(5.40g、48.15mmol、2.5当量)、ジシクロヘキシル-(2', 4', 6'-トリイソプロピル-ビフェニル-2-イル)-ホスファン(0.18g、0.39mmol、0.02当量；X-Phos 配位子 [CAS RN 564483-18-7]；Strem Chemicals, USAから市販)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(1.60g、1.54mmol、0.08当量)を加えた。反応混合物を窒素下、100℃で16時間攪拌し、室温に冷まし、濾過し、濾液を減圧下で蒸発により濃縮した。粗物質をヘプタン/酢酸エチル(3:2→2:3)の勾配で溶離するシリカのカラムクロマトグラフィーで精製して、¹H NMRにより標記化合物0.14g(2%)を純度90%で得た。¹H NMR (360 MHz, DMSO): δ 1.11-1.25 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.84 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 2.88 (br s, 2H), 3.30 (br s, 1H), 3.46 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.64 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 3.84 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 5.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 2H)。MS (ESI): 364.3 [M+H]⁺。

【0175】

工程2：(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩

ジオキサン(10mL)中の4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-5-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.12g、0.33mmol)及びジオキサン(10mL)中の4M HClの溶液を、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、定量的脱保護及び二塩酸塩の形成を想定して、粗生成物を更に精製しないで続く工程で使用した。MS (ISP): 264.1 [M+H]⁺。

【0176】

アルデヒド中間体B1～B21を、先の文献に従って、又は先の文献と同様にして、又は後述のように調製した。

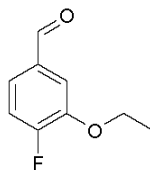
【0177】

表1で使用するアルデヒド中間体B1～B21の合成

中間体 B 13-エトキシ-4-フルオロベンズアルデヒド

【0178】

【化44】



【0179】

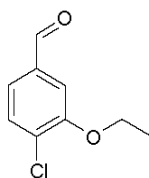
4-クロロ-3-エトキシベンズアルデヒド（中間体 B 2、下記参照）の合成に関する記載の手順に従って、4-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸から出発し、ヘキサン／酢酸エチル（10：1）で溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を総収率 73% で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.34-7.41 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 9.87 (s, 1H)。MS (ISP): 186.1 [M+NH₄]⁺。

【0180】

中間体 B 24-クロロ-3-エトキシベンズアルデヒド [CAS RN 85259-46-7]

【0181】

【化45】



【0182】

DMF（15 mL）中の 4-クロロ-3-ヒドロキシ安息香酸（3.0 g、17.4 mmol、1.0 当量）の溶液に、K₂CO₃（4.81 g、34.8 mmol、2.0 当量）及びヨウ化エチル（4.03 mL、5.97 g、38.2 mmol、2.2 当量）を加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌し、水（20 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、4-クロロ-3-エトキシ安息香酸エチルエステル 3.6 g（91%）を得た。次に粗エステルを THF（20 mL）に溶解し、Ar 下で -78℃ に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム（95 mL、95.0 mmol、6.0 当量；THF 中 1.0 M 溶液）の溶液を 15 分かけてゆっくり加え、添加が完了した後に冷却浴を取り外し、反応物を 0℃ にした。1 時間攪拌した後、反応物を -78℃ に冷却し、過剰量の水素化物を 1 M HCl（10 mL）の溶液を注意深く加えることによりクエンチした。混合物を室温にし、有機相を分離し、水層を酢酸エチル（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発により濃縮し、4-クロロ-3-エトキシベンジルアルコール 2.94 g（100%）を得た。粗アルコール（2.94 g、15.75 mmol、1.0 当量）をジクロロメタン（15 mL）に溶解し、活性 MnO₂（5.48 g、63.0 mmol、4.0 当量）を加えた。反応混合物を 16 時間攪拌し、その後、反応物を Hyflo Super Cel で濾過し、濃縮した。残留物をヘプタン／酢酸エチル（4：1）で溶離するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 1.51 g（52%）を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.51 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 9.94 (s, 1H)。

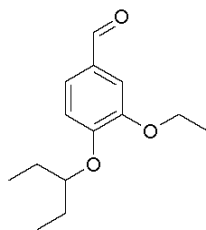
【0183】

中間体 B 3

3-エトキシ-4-(1-エチルプロポキシ)-ベンズアルデヒド

【0184】

【化46】



10

【0185】

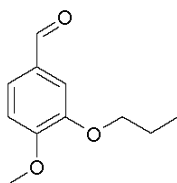
標記化合物を、3-エトキシ-4-メチルベンズアルデヒド（中間体B21、下記参照）と同様にして、3-エトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを、塩基として K_2CO_3 を使用し、DMF中の3-ブロモペンタンと反応させて調製した。MS (ISP): 237.1 [M+H]⁺。

【0186】

中間体B44-メトキシ-3-プロポキシベンズアルデヒド [CAS RN 5922-56-5]

【0187】

【化47】



20

【0188】

標記化合物を、3-エトキシ-4-メチルベンズアルデヒド（中間体B21、下記参照）の調製と同様にして、イソバニリンを、塩基として K_2CO_3 を使用し、DMF中のヨウ化プロピルと反応させて調製した。

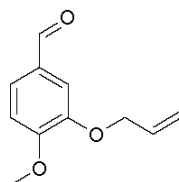
30

【0189】

中間体B53-アリルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒド [CAS RN 225939-36-6]

【0190】

【化48】



40

【0191】

標記化合物を、3-エトキシ-4-メチルベンズアルデヒド（中間体B21、下記参照）と同様にして、3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒドを、塩基として K_2CO_3 を使用し、DMF中のアリルブロミドと反応させて調製した（A. W. White, R. Almasy, A. H. Calvert, N. J. Curtin, R. J. Griffin, Z. Hostomsky, K. Maegley, D. R. Newell, S. Srinivasan and B. T. Golding J. Med. Chem. 2000, 43, 4084-4097もまた参照）。

【0192】

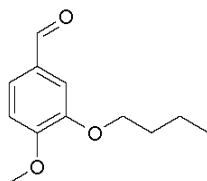
中間体B6

50

3-ブトキシ-4-メトキシベンズアルデヒド

【0193】

【化49】



【0194】

10

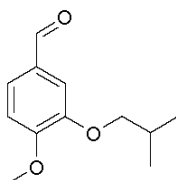
標記化合物を、3-エトキシ-4-メチルベンズアルデヒド（中間体B21、下記参照）と同様にして、3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒドを、塩基として K_2CO_3 を使用し、DMF中の4-ブロモブタンと反応させて調製した。MS (ISP): 209.1 [M+H]⁺。

【0195】

中間体B73-イソブトキシ-4-メトキシベンズアルデヒド [CAS RN 57724-26-2]

【0196】

【化50】



20

【0197】

標記化合物を、WO 04/000 806 A1 (Elbion AG) に記載のように、イソバニリンを1-ブromo-2-メチルプロパンと反応させて調製した。

【0198】

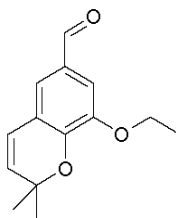
中間体B8

30

8-エトキシ-2,2-ジメチル-2H-クロメン-6-カルバルデヒド [CAS RN 210404-30-9]

【0199】

【化51】



40

【0200】

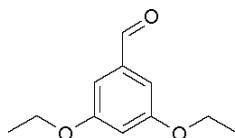
標記化合物を、WO 01/083 476 A1 (Hoffmann-La Roche AG) に従って調製した。

【0201】

中間体B93,5-ジエトキシベンズアルデヒド [CAS RN 120355-79-5]

【0202】

【化 5 2】



【0 2 0 3】

標記化合物を、3-エトキシ-4-メチルベンズアルデヒド（中間体 B 2 1、下記参照）と同様にして、3,5-ジヒドロキシベンズアルデヒドを、塩基として K_2CO_3 を使用し、DMF 中のヨウ化エチルと反応させて調製した。

10

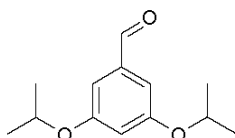
【0 2 0 4】

中間体 B 1 0

3,5-ジイソプロポキシベンズアルデヒド [CAS RN 94169-64-9]

【0 2 0 5】

【化 5 3】



20

【0 2 0 6】

無水 DMF（30 mL）中の 3,5-ジヒドロキシベンズアルデヒド（5.0 g、36.20 mmol、1.0 当量）の溶液に、 K_2CO_3 （15.0 g、108.60 mmol、3.0 当量）及び 2-ブロモプロパン（13.36 g、10.20 mL、108.60 mmol、3.0 当量）を加え、混合物を 100℃で 18 時間攪拌した。 K_2CO_3 を濾過により除去し、有機相を減圧下で濃縮した。残留物に NaCl（100 mL）の飽和溶液を加え、溶液を酢酸エチル（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、生成物を、MPLC システム（CombiFlash Companion, Isco Inc.）を用いヘプタン／酢酸エチルの勾配で溶離するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 6.64 g（83%）及び 3-ヒドロキシ-5-イソプロポキシベンズアルデヒド（中間体 B 2 0、下記参照）0.59 g（9%）を得た。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.35 (d, $J = 6.1$ Hz, 12H), 4.59 (hept, $J = 6.1$ Hz, 2H), 6.66-6.68 (m, 1H), 6.96-6.97 (m, 2H), 9.88 (s, 1H)。MS (ISP): 223.1 $[M+H]^+$ 。

30

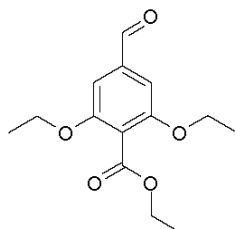
【0 2 0 7】

中間体 B 1 1

2,6-ジエトキシ-4-ホルミル安息香酸エチルエステル [CAS RN 55687-55-3]

【0 2 0 8】

【化 5 4】



40

【0 2 0 9】

標記化合物を DE 243 59 34 (Hoffmann-La Roche AG) に記載のように調製した。

【0 2 1 0】

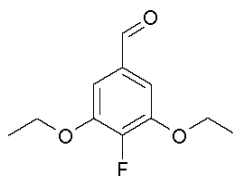
中間体 B 1 2

3,5-ジエトキシ-4-フルオロベンズアルデヒド

50

【0211】

【化55】



【0212】

工程1: tert-ブチル-(4-フルオロベンジルオキシ)-ジメチルシラン

無水DMF (50 mL) 中の (4-フルオロフェニル)-メタノール (12.16 g、96.4 mmol、1.0 当量) の溶液に、イミダゾール (7.22 g、106.1 mmol、1.1 当量) 及び tert-ブチルクロロジメチルシラン (15.99 g、106.1 mmol、1.1 当量) を Ar 下、0 °C で加えた。添加が完了した後、冷却浴を取り外し、反応物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を氷に注ぎ、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機相を Na₂CO₃ (2 × 100 mL) の飽和溶液及び NaCl (2 × 100 mL) の飽和溶液で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発により濃縮して、褐色の油状物を得、それを高真空蒸留 (0.1 mbar で沸点 32 ~ 35 °C) により精製して、標記化合物 23.0 g (99 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.00 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 4.60 (s, 2H), 6.89-6.94 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H)。MS (EI): 183.1 [M-tert-Bu]⁺。

10

20

【0213】

工程2: 5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2-フルオロフェノール

無水THF (20 mL) 中の tert-ブチル-(4-フルオロベンジルオキシ)-ジメチルシラン (5.00 g、20.8 mmol、1.0 当量) の溶液に、sec-BuLi (17.6 mL、22.8 mmol、1.1 当量; ヘキサン中 1.3 M 溶液) の溶液を Ar 下、-78 °C で 30 分以内に加えた。次に無水THF (7.5 mL) 中のホウ酸トリメチル (2.37 mL、2.20 g、20.8 mmol、1.0 当量) の溶液を、30 分以内にゆっくり加え、冷却浴を取り外した。濃酢酸 (2.78 mL、1.87 g、31.2 mmol、1.5 当量) の溶液をゆっくり加え、続いて 35 % 過酸化水素の水溶液 (2.0 mL、2.23 g、22.9 mmol、1.1 当量) を加えて、反応混合物を 0 °C で 30 分間保持した。室温で更に 4 時間攪拌した後、反応物をジエチルエーテル (2 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機相を 10 % NaOH の溶液 (2 × 100 mL) 及び NaCl の飽和溶液 (2 × 100 mL) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発により濃縮し、粗物質をヘキサン/酢酸エチル (19 : 1) で溶離するシリカのカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物 4.80 g (90 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.00 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 4.56 (s, 2H), 4.97 (br s, 1H), 6.68-6.72 (m, 1H), 6.87-6.94 (m, 2H)。MS (EI): 256.2 [M]⁺。

30

【0214】

工程3: 2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-1-フルオロベンゼン

無水DMF (20 mL) 中の 5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2-フルオロフェノール (4.60 g、17.9 mmol、1.0 当量) の溶液に、イミダゾール (1.34 g、19.7 mmol、1.1 当量) 及び tert-ブチルクロロジメチルシラン (2.97 g、19.7 mmol、1.1 当量) を Ar 下、0 °C で加えた。添加が完了した後、冷却浴を取り外し、反応物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を氷に注ぎ、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機相を Na₂CO₃ の飽和溶液 (2 × 100 mL) 及び NaCl の飽和溶液 (2 × 100 mL) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発により濃縮して、標記化合物 4.50 g (68 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.00 (s, 6H), 0.10 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 0.92 (s, 9

40

50

H), 4.55 (s, 2H), 6.71-6.74 (m, 1H), 6.80-6.83 (m, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H)。MS(EI): 370.2 [M]⁺。

【0215】

工程4: 3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2-フルオロフェノール

無水THF (130 mL) 中の2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-1-フルオロベンゼン (23.70 g, 63.9 mmol, 1.0 当量) の溶液に、sec-BuLi (54.5 mL, 71.6 mmol, 1.1 当量; ヘキサン中1.3 M 溶液) の溶液をAr下、-78℃で30分以内に加えた。次に無水THF (30 mL) 中のホウ酸トリメチル (7.13 mL, 6.64 g, 63.9 mmol, 1.0 当量) の溶液を30分以内にゆっくり加えて、冷却浴を取り外した。濃酢酸 (5.49 mL, 5.76 g, 95.9 mmol, 1.5 当量) の溶液をゆっくり加え、続いて35%過酸化水素の水溶液 (6.2 mL, 6.83 g, 70.3 mmol, 1.1 当量) を加え、反応混合物を0℃で30分間保持した。室温で更に4時間撹拌した後、反応物をジエチルエーテル (2×100 mL) で抽出し、合わせた有機相を10% NaOHの溶液 (2×100 mL) 及びNaClの飽和溶液 (2×100 mL) で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発により濃縮し、粗物質をヘキサン/酢酸エチル (19:1) で溶離するシリカのカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物15.80 g (64%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.00 (s, 6H), 0.10 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 4.50 (s, 2H), 4.93 (br s, 1H), 6.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H)。MS(EI): 329.2 [M-tert-Bu]⁺。

【0216】

工程5: tert-ブチル-(3,5-ジエトキシ-4-フルオロベンジルオキシ)-ジメチルシラン

DMF (60 mL) 中の3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2-フルオロフェノール (5.80 g, 15.0 mmol, 1.0 当量) の溶液に、K₂CO₃ (4.56 g, 33.0 mmol, 2.2 当量) 及び臭化エチル (2.46 mL, 3.60 g, 33.0 mmol, 2.2 当量) を加え、反応混合物をAr下、60℃で5時間撹拌した。K₂CO₃を濾過により除去し、粗反応混合物を減圧下で蒸発により濃縮し、残留物を酢酸エチル (3×100 mL) で抽出し、合わせた有機相を水 (2×100 mL) で洗浄して、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下での蒸発により除去して、粗物質を、ヘキサン/酢酸エチル (99:1) で溶離するシリカのカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物3.10 g (63%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.00 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 4.55 (s, 2H), 6.47 (d, J = 6.8 Hz, 2H)。MS (ISP): 329.3 [M+H]⁺。

【0217】

工程6: (3,5-ジエトキシ-4-フルオロフェニル)-メタノール

メタノール (8 mL) 中のtert-ブチル-(3,5-ジエトキシ-4-フルオロベンジルオキシ)-ジメチルシラン (1.20 g, 3.65 mmol, 1.0 当量) の溶液に、Dowex 50W-X8 (0.33 g, 陽イオン交換樹脂) を加え、反応混合物をAr下、室温で22時間撹拌した。樹脂を濾過により除去し、反応混合物を減圧下で蒸発により濃縮して、標記化合物を定量的収量 (0.78 g) で得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 1.57 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 4.51 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 6.8 Hz, 2H)。MS (EI): 214.2 [M]⁺。

【0218】

工程7: 3,5-ジエトキシ-4-フルオロベンズアルデヒド

1,2-ジクロロエタン (50 mL) 中の(3,5-ジエトキシ-4-フルオロフェニル)-メタノール (2.30 g, 10.7 mmol, 1.0 当量) の溶液に、活性MnO₂ (2.89 g, 33.3 mmol, 3.1 当量) を加えた。反応混合物を50℃で21時間撹拌

し、次にHyflo Super Celで濾過して、溶媒を減圧下で蒸発させた後、標記化合物 1.90 g (83%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 9.75 (s, 1H)。MS(EI): 212.1 [M]⁺。

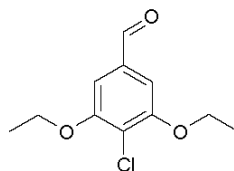
【0219】

中間体 B13

4-クロロ-3, 5-ジエトキシベンズアルデヒド

【0220】

【化56】



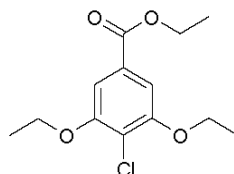
10

【0221】

工程1: 4-クロロ-3, 5-ジエトキシ安息香酸エチルエステル

【0222】

【化57】



20

【0223】

水 (40 mL) 及び 37% HCl (40 mL) 中の 4-アミノ-3, 5-ジエトキシ安息香酸エチルエステル (5.1 g、20.13 mmol、1.0 当量; I. Kompis and A. Wick Helv. Chim. Acta 1977, 60, 3025-3034 に記載のように調製した) の溶液に、0℃で亜硝酸ナトリウム (1.67 g、24.16 mmol、1.2 当量) を加えた。10分後、塩化銅 (I) (12.0 g、120.81 mmol、6.0 当量) を加え、反応混合物を 0℃で更に5時間攪拌し、次に氷浴を取り外した。18時間攪拌した後、粗反応混合物を 1M NaOH の溶液を加えることにより pH = 8 に調整し、水層を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発により濃縮し、粗物質を、MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を用いヘプタン/酢酸エチルの勾配で溶離するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 5.0 g (91%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 4.30 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 2H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 13.33, 13.66, 60.29, 64.16, 105.75, 115.88, 128.25, 154.49, 165.01。MS (ISP): 273.3 [M+H]⁺。

30

40

【0224】

工程2: (4-クロロ-3, 5-ジエトキシフェニル)-メタノール

ジクロロメタン (25 mL) 中の 4-クロロ-3, 5-ジエトキシ安息香酸エチルエステル (5.0 g、18.33 mmol、1.0 当量) の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (55.0 mL、55.00 mmol、3.0 当量; THF 中 1.0 M 溶液) の溶液を、-30℃に僅かに冷却しながら15分かけてゆっくり加えた。30分後、メタノール (10 mL) 及び水 (2 mL) を注意深く加えることにより、過剰量の水素化物をクエンチした。混合物を30分間攪拌し、1M HCl の溶液を加え、水層を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発により濃縮して、標記化合物 4.0 g (95%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (t, J = 7.0 Hz,

50

6H), 1.93 (br s, 1H), 4.09 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 4.62 (s, 2H), 6.57 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 14.74, 64.96, 65.18, 104.30, 110.65, 140.29, 155.66. MS (ISP): 231.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0225】

工程3: 4-クロロ-3, 5-ジエトキシベンズアルデヒド

THF (40 mL) 中の (4-クロロ-3, 5-ジエトキシフェニル) -メタノール (4.0 g、17.34 mmol、1.0 当量) の溶液に、活性 MnO_2 (15.08 g、173.4 mmol、10.0 当量) を加え、反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。Hyflo Super Cel で濾過し、粗物質を、MPLC システム (CombiFlash Companion, Isco Inc.) を用いヘプタン/酢酸エチルの勾配で溶離するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 3.7 g (92%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.50 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 4.19 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 7.07 (s, 2H), 9.89 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 14.61, 65.22, 106.26, 118.64, 135.08, 156.22, 191.01. MS(EI): 229.4 $[\text{M}]^+$.

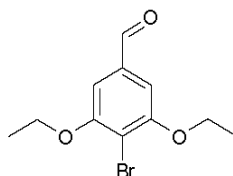
【0226】

中間体 B14

4-ブロモ-3, 5-ジエトキシベンズアルデヒド [CAS RN 363166-11-4]

【0227】

【化58】



【0228】

標記化合物を、S. P. Dudek, H. D. Sikes and C. E. D. Chidsey J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 8033-8038 に記載のように 4-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ安息香酸から調製した。

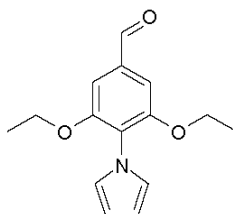
【0229】

中間体 B15

3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イルベンズアルデヒド

【0230】

【化59】



【0231】

工程1: 3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル安息香酸エチルエステル

ヘプタン (10 mL) 及び濃酢酸 (0.2 mL) 中の 4-アミノ-3, 5-ジエトキシ安息香酸エチルエステル (3.0 g、11.84 mmol、1.0 当量; I. Kompis and A. Wick Helv. Chim. Acta 1977, 60, 3025-3034 に記載のように調製した) の溶液に、2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン (1.88 g、14.21 mmol、1.2 当量) を加えた。5 時間加熱還流した後、Dean-Stark 装置を取り付け、反応混合物を更に 5 時間加熱した。粗反応混合物を濾過し、ヘプタンから 0 °C で結晶化して、標記化合物 2.94 g (82%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.27 (t, $J = 7.1$

Hz, 3H), 3.98 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.07-6.08 (m, 2H), 6.73-6.74 (m, 2H), 7.22 (s, 2H)。¹³C NMR (75 MHz, DMSO): δ 14.11, 14.35, 61.06, 64.57, 106.87, 107.64, 122.61, 123.33, 129.29, 153.75, 165.06. MS (ISP): 303.4 [M+H]⁺。

【0232】

工程2: 3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンズアルデヒド

トルエン (5 mL) 中の 3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-安息香酸エチルエステル (1.51 g, 4.98 mmol, 1.0 当量) の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (8.9 mL, 12.45 mmol, 2.5 当量; トルエン中 20% 溶液) の溶液を、20℃に僅かに冷却しながら 15 分かけてゆっくり加えた。1 時間後、水 (10 mL) 及び NaOH (2 mL) の 28% 溶液を注意深く加えることにより、過剰量の水素化物をクエンチした。混合物を 30 分間攪拌し、有機相を Hyflo Super Cel で濾過した。水層をトルエン (2 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機相を NaCl の飽和溶液 (2 × 50 mL) で洗浄し、減圧下で蒸発により濃縮して、(3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-フェニル)-メタノール 1.30 g (100%) を得た。粗アルコール (1.30 g, 4.98 mmol, 1.0 当量) をトルエン (20 mL) に溶解し、活性 MnO₂ (7.79 g, 89.5 mmol, 18.0 当量) を加えた。反応混合物を 7 時間加熱還流し、その後、反応混合物を Hyflo Super Cel で濾過し、濃縮して、標記化合物 1.15 g (収率 89%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 6.08-6.09 (m, 2H), 6.75-6.76 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 9.89 (s, 1H)。MS (ISP): 260.1 [M+H]⁺。

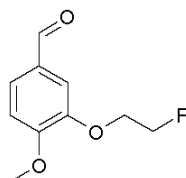
【0233】

中間体 B16

3-(2-フルオロエトキシ)-4-メトキシベンズアルデヒド

【0234】

【化60】



【0235】

無水 DMF (40 mL) 中の 3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (10.0 g, 66.0 mmol, 1.0 当量; 市販) の溶液に、K₂CO₃ (13.6 g, 99.0 mmol, 1.5 当量) 及び 1-ブロモ-2-フルオロエタン (9.2 mg, 72.0 mmol, 1.1 当量) を加え、混合物を室温で 48 時間攪拌した。K₂CO₃ を濾過により除去し、有機相を減圧下で濃縮した。残留物に NaCl の飽和溶液 (100 mL) を加え、溶液を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、生成物を イソプロパノール/ジエチルエーテルの混合物から結晶化して、標記化合物 12.69 g (97%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 3.89 (s, 3H), 4.24-4.27 (m, 1H), 4.34-4.37 (m, 1H), 4.67-4.70 (m, 1H), 4.83-4.86 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4 Hz, J = 1.9 Hz, 1H), 9.84 (s, 1H)。MS (ISP): 198.6 [M+H]⁺。

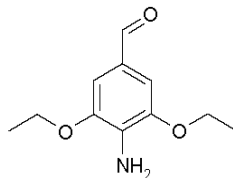
【0236】

中間体 B17

4-アミノ-3, 5-ジエトキシベンズアルデヒド

【0237】

【化 6 1】



【0 2 3 8】

工程 1：（4-アミノ-3,5-ジエトキシフェニル）-メタノール

ジクロロメタン（50 mL）中の 4-アミノ-3,5-ジエトキシ安息香酸エチルエステル（2.8 g、11.05 mmol、1.0 当量；I. Kompis, A. Wick Helv. Chim. Acta 1977, 60, 3025-3034 に記載のように調製した）の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（27.6 mL、27.64 mmol、2.5 当量；ジクロロメタン中 1.0 M 溶液）を Ar 下、0℃で 15 分かけてゆっくり加え、添加が完了したら、冷却浴を取り外した。18 時間攪拌した後、酒石酸ナトリウムカリウムの飽和溶液（10 mL）を注意深く加えることにより、過剰量の水素化物をクエンチした。凝固した混合物をジクロロメタン（5×200 mL）及び THF（2×150 mL）で抽出し、合わせた有機相を水（3×100 mL）で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発により濃縮し、粗物質をヘプタン／酢酸エチル（4：1→1：1）の勾配で溶離するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 1.10 g（47%）を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.82 (br s, 2H), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.50 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 15.03, 64.21, 66.00, 104.51, 125.44, 129.89, 146.71. MS (ISP): 211.9 [M+H]⁺.

【0 2 3 9】

工程 2： 4-アミノ-3,5-ジエトキシベンズアルデヒド

DMF（20 mL）中の（4-アミノ-3,5-ジエトキシフェニル）-メタノール（0.79 g、3.74 mmol、1.0 当量）の溶液に、活性 MnO₂（1.63 g、18.70 mmol、5.0 当量）を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、Hyflo Super Cel で濾過し、濾液を酢酸エチル（3×50 mL）で抽出し、合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させて、標記化合物 0.69 g（88%）を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 4.15 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.50 (br s, 2H), 7.04 (s, 2H), 9.70 (s, 1H). MS (ISP): 210.0 [M+H]⁺.

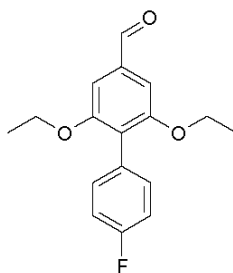
【0 2 4 0】

中間体 B 1 8

2,6-ジエトキシ-4'-フルオロビフェニル-4-カルバルデヒド

【0 2 4 1】

【化 6 2】



【0 2 4 2】

3,5-ジエトキシ-4-ヨードベンズアルデヒド（14.05 g、43.89 mmol、1.0 当量；WO 01/326 33 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG) に記載のように調製した；[CAS RN 338454-05-0]）を、トルエン（180 mL）及び水（20 mL）に Ar 下で溶解し、4-フルオロフェニルボロン酸（12.28 g、87.78 mmol、2.0 当量）、K₃

10

20

30

40

50

PO_4 (50.12 g、236.12 mmol、5.38 当量)、トリシクロヘキシルホスフィン (2.80 g、9.66 mmol、0.22 当量)、及び酢酸パラジウム (II) (1.08 g、4.83 mmol、0.11 当量) で連続して処理した。入念に酸素を排除しながら反応混合物を 100°C に 18 時間加熱すると、その時 GC が出発物質のヨード化合物の非存在を示した。反応混合物を碎氷/ NH_4Cl に注ぎ、酢酸エチル ($2 \times 200\text{ mL}$) で抽出し、合わせた有機相を NaCl ($2 \times 100\text{ mL}$) の飽和溶液及び水 ($2 \times 100\text{ mL}$) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発により濃縮し、粗物質をヘキサン/酢酸エチル (9:1) の混合物で溶離するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製した。ヘキサン/酢酸エチルから再結晶化して、標記化合物 10.44 g (83%) を白色の結晶として得た。MS (EI): 288.2 $[\text{M}]^+$ 。

10

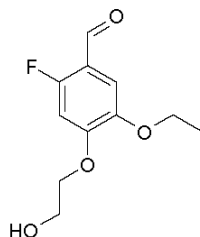
【0243】

中間体 B 19

5-エトキシ-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアルデヒド [CAS RN 376600-66-7]

【0244】

【化63】



20

【0245】

標記化合物を、WO 01/090 051 (Hoffmann-La Roche AG) に従って調製した。

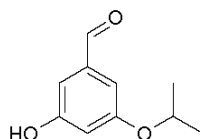
【0246】

中間体 B 20

3-ヒドロキシ-5-イソプロポキシベンズアルデヒド

【0247】

【化64】



30

【0248】

標記化合物を、3, 5-ジイソプロポキシベンズアルデヒド (中間体 B 10) の合成における副生成物として単離した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.34 (d, $J = 6.1\text{ Hz}$, 6H), 4.58 (hept, $J = 6.1\text{ Hz}$, 1H), 6.28 (br s, 1H), 6.68-6.69 (m, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 9.85 (s, 1H)。MS (ISN): 179.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

40

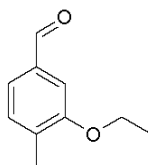
【0249】

中間体 B 21

3-エトキシ-4-メチルベンズアルデヒド [CAS RN 157143-20-9]

【0250】

【化65】



50

【0251】

標記化合物を、M. J. Ashton, D. C. Cook, G. Fenton, J.-A. Karlsson, M. N. Palfr eyman, D. Raeburn, A. J. Ratcliffe, J. E. Souness, S. Thuraiatnam and N. Vicker J. Med. Chem. 1994, 37, 1696-1703に記載の手順と同様にして、市販の3-ヒドロキシ-4-メチル-ベンズアルデヒドを、塩基として K_2CO_3 を使用し、DMF中のヨウ化エチルと反応させて調製した。

【0252】

実施例2～237

実施例1／工程3の合成に関する記載の手順に従って、更なるピリジン、キノリン及びピリミジン誘導体を、ピペリジン-4-イル-ピリジン-3-イル-アミン二塩酸塩（中間体A1）、（6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル）-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩（中間体A2）、N-[5-（ピペリジン-4-イルアミノ）-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩（中間体A3）、3-メチル-N⁵-ピペリジン-4-イル-ピリジン-2, 5-ジアミン二塩酸塩（中間体A4）、N-[6-メチル-5-（ピペリジン-4-イルアミノ）-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩（中間体A5）、ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩（中間体A6）、（2-メチル-ピリジン-4-イル）-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩（中間体A7）、（3-フルオロ-ピリジン-4-イル）-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩（中間体A8）、ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩（中間体A9）、（7-クロロ-キノリン-4-イル）-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩（中間体A10）、ピペリジン-4-イル-ピリミジン-5-イル-アミン二塩酸塩（中間体A11）、（2-フェニル-ピリミジン-5-イル）-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩（中間体A12）及び（2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-5-イル）-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩（中間体A13）、ならびに表1に示したそれぞれのアルデヒド中間体から合成した。結果を表1にまとめ、実施例2～実施例237を含む。

【0253】

10

20

【表 2】

表 1

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
2	329.42	[1-(3-エトキシ-4-フルオロベンジル)- ピペリジン-4-イル]- ピリジン-3-イル- アミン	ピペリジン-4-イル-ピリジン- 3-イル-アミン二塩酸塩 (中 間体A 1) 及び 3-エトキシ-4-フルオロベ ンズアルデヒド (中間体B 1)	[M+H] ⁺ 330.3
3	345.87	[1-(4-クロロ-3- エトキシベンジル)-ピ ペリジン-4-イル]-ピ リジン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-ピリジン- 3-イル-アミン二塩酸塩 (中 間体A 1) 及び 4-クロロ-3-エトキシベン ズアルデヒド (中間体B 2)	[M+H] ⁺ 346.1
4	341.45	[1-(3-エトキシ-4- メトキシベンジル)-ピ ペリジン-4-イル]-ピ リジン-3-イル- アミン	ピペリジン-4-イル-ピリジン- 3-イル-アミン二塩酸塩 (中 間体A 1) 及び 3-エトキシ-4-メトキシベ ンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 342.1
5	367.49	[1-(4-アリルオキシ -3-エトキシベンジ ル)-ピペリジン-4-イ ル]-ピリジン-3-イル アミン	ピペリジン-4-イル-ピリジン- 3-イル-アミン二塩酸塩 (中 間体A 1) 及び 4-アリルオキシ-3-エトキシ ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 368.1
6	383.54	[1-(3-エトキシ-4- イソブトキシベンジ ル)-ピペリジン-4-イ ル]-ピリジン-3-イル アミン	ピペリジン-4-イル-ピリジン- 3-イル-アミン二塩酸塩 (中 間体A 1) 及び 3-エトキシ-4-イソブトキシ ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 384.4

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
7	397.56	{ 1 - [3 - エトキシ - 4 - (1 - エチル - プロポキシ) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - ピリジン - 3 - イル - アミン	ピペリジン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル - アミン二塩酸塩 (中間体 A 1) 及び 3 - エトキシ - 4 - (1 - エチル - プロポキシ) - ベンズアルデヒド (中間体 B 3)	[M+H] ⁺ 398.3
8	395.55	[1 - (4 - シクロペンチルオキシ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン	ピペリジン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル - アミン二塩酸塩 (中間体 A 1) 及び 4 - シクロペンチルオキシ - 3 - エトキシ - ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 396.3
9	417.55	[1 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン	ピペリジン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル - アミン二塩酸塩 (中間体 A 1) 及び 4 - ベンジルオキシ - 3 - エトキシ - ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 418.1
10	377.43	[1 - (4 - ジフルオロメトキシ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン	ピペリジン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル - アミン二塩酸塩 (中間体 A 1) 及び 4 - ジフルオロメトキシ - 3 - エトキシ - ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 378.5
11	355.48	[1 - (4 - メトキシ - 3 - プロポキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン	ピペリジン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル - アミン二塩酸塩 (中間体 A 1) 及び 4 - メトキシ - 3 - プロポキシ - ベンズアルデヒド (中間体 B 4)	[M+H] ⁺ 356.1

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
12	353.47	[1-(3-アリルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-ピリジン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1) 及び 3-アリルオキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 5)	[M+H] ⁺ 354.3
13	369.51	[1-(3-ブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-ピリジン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1) 及び 3-ブトキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 6)	[M+H] ⁺ 370.1
14	369.51	[1-(3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-ピリジン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1) 及び 3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 7)	[M+H] ⁺ 370.1
15	381.52	[1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-ピリジン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1) 及び 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 382.3
16	393.53	[1-(8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2 H-クロメン-6-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-ピリジン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1) 及び 8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2 H-クロメン-6-カルバルデヒド (中間体B 8)	[M+H] ⁺ 394.1

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
17	355.48	[1-(3,5-ジエトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-ピリジン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1) 及び 3,5-ジエトキシベンズアルデヒド (中間体B 9)	[M+H] ⁺ 356.2
18	383.54	[1-(3,5-ジイソプロポキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-ピリジン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1) 及び 3,5-ジイソプロポキシベンズアルデヒド (中間体B 10)	[M+H] ⁺ 384.3
19	427.54	2,6-ジエトキシ-4-[4-(ピリジン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸エチルエステル	ピペリジン-4-イル-ピリジン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1) 及び 2,6-ジエトキシ-4-ホルミル安息香酸エチルエステル (中間体B 11)	[M+H] ⁺ 428.4
20	373.47	[1-(3,5-ジエトキシ-4-フルオロベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-ピリジン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1) 及び 3,5-ジエトキシ-4-フルオロベンズアルデヒド (中間体B 12)	[M+H] ⁺ 374.3
21	389.93	[1-(4-クロロ-3,5-ジエトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-ピリジン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1) 及び 4-クロロ-3,5-ジエトキシベンズアルデヒド (中間体B 13)	[M+H] ⁺ 390.1

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
22	434.38	[1-(4-ブロモ-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-ピリジン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1) 及び 4-ブロモ-3,5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 1 4)	[M+H] ⁺ 436.0
23	420.56	[1-(3,5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-ピリジン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1) 及び 3,5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンズアルデヒド (中間体B 1 5)	[M+H] ⁺ 421.1
24	414.52	[1-(3-エトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]- (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン	(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 2) 及び 3-エトキシ-4-フルオロ-ベンズアルデヒド (中間体B 1)	[M+H] ⁺ 415.2
25	430.98	[1-(4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]- (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン	(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 2) 及び 4-クロロ-3-エトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 2)	[M+H] ⁺ 431.2
26	426.56	[1-(3-エトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]- (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン	(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 2) 及び 3-エトキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 427.3

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
27	480.65	[1-(4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン	(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩(中間体A2)及び4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシベンズアルデヒド(市販)	[M+H] ⁺ 481.5
28	502.66	[1-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン	(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩(中間体A2)及び4-ベンジルオキシ-3-エトキシベンズアルデヒド(市販)	[M+H] ⁺ 503.3
29	462.54	[1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン	(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩(中間体A2)及び4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシベンズアルデヒド(市販)	[M+H] ⁺ 463.1
30	440.59	[1-(4-メトキシ-3-プロポキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン	(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩(中間体A2)及び4-メトキシ-3-プロポキシベンズアルデヒド(中間体B4)	[M+H] ⁺ 441.3
31	440.59	[1-(3-イソプロポキシ-4-メトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン	(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩(中間体A2)及び3-イソプロポキシ-4-メトキシベンズアルデヒド(市販)	[M+H] ⁺ 441.3

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
32	444.55	{ 1 - [3 - (2 - フルオ ロ - エトキシ) - 4 - メト キシ - ベンジル] - ピペリ ジン - 4 - イル } - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピ リジン - 3 - イル) - - アミン	(6 - モルホリン - 4 - イル - ピ リジン - 3 - イル) - ピペリジン - 4 - イル - アミン二塩酸塩 (中間体 A 2) 及び 3 - (2 - フルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - ベンズアルデヒド (中間体 B 1 6)	[M+H] ⁺ 445.2
33	438.57	[1 - (3 - アリルオキシ - 4 - メトキシ - ベンジ ル) - ピペリジン - 4 - イ ル] - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミン	(6 - モルホリン - 4 - イル - ピ リジン - 3 - イル) - ピペリジン - 4 - イル - アミン二塩酸塩 (中 間体 A 2) 及び 3 - アリルオキシ - 4 - メトキシ - ベンズアルデヒド (中間体 B 5)	[M+H] ⁺ 439.2
34	454.61	[1 - (3 - イソブトキシ - 4 - メトキシ - ベンジ ル) - ピペリジン - 4 - イ ル] - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミン	(6 - モルホリン - 4 - イル - ピ リジン - 3 - イル) - ピペリジン - 4 - イル - アミン二塩酸塩 (中 間体 A 2) 及び 3 - イソブトキシ - 4 - メトキシ - ベンズアルデヒド (中間体 B 7)	[M+H] ⁺ 455.4
35	466.63	[1 - (3 - シクロペンチ ルオキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (6 - モルホ リン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミン	(6 - モルホリン - 4 - イル - ピ リジン - 3 - イル) - ピペリジン - 4 - イル - アミン二塩酸塩 (中 間体 A 2) 及び 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 467.2

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
36	478.64	[1-(8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2 H-クロメン-6-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]- (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン	(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 2) 及び 8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2 H-クロメン-6-カルバルデヒド (中間体B 8)	[M+H] ⁺ 479.3
37	440.59	[1-(3, 5-ジエトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]- (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン	(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 2) 及び 3, 5-ジエトキシベンズアルデヒド (中間体B 9)	[M+H] ⁺ 441.3
38	468.64	[1-(3, 5-ジイソプロポキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]- (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン	(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 2) 及び 3, 5-ジイソプロポキシベンズアルデヒド (中間体B 10)	[M+H] ⁺ 469.2
39	458.58	[1-(3, 5-ジエトキシ-4-フルオロベンジル)-ピペリジン-4-イル]- (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン	(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 2) 及び 3, 5-ジエトキシ-4-フルオロベンズアルデヒド (中間体B 12)	[M+H] ⁺ 459.3

10

20

30

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
40	475.03	[1-(4-クロロ-3,5-ジエトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン	(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩(中間体A 2)及び 4-クロロ-3,5-ジエトキシベンズアルデヒド (中間体B 1 3)	[M+H] ⁺ 475.2
41	519.49	[1-(4-ブromo-3,5-ジエトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン	(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩(中間体A 2)及び 4-ブromo-3,5-ジエトキシベンズアルデヒド (中間体B 1 4)	[M+H] ⁺ 521.3
42	455.60	[1-(4-アミノ-3,5-ジエトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン	(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩(中間体A 2)及び 4-アミノ-3,5-ジエトキシベンズアルデヒド (中間体B 1 7)	[M+H] ⁺ 456.3
43	505.66	[1-(3,5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン	(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩(中間体A 2)及び 3,5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンズアルデヒド (中間体B 1 5)	[M+H] ⁺ 506.4

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
44	534.68	[1-(2,6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ピペリジン-4-イル] -(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-アミン	(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 2) 及び 2,6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルバルデヒド (中間体B 18)	[M+H] ⁺ 535.5
45	386.47	N-{5-[1-(3-エトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	N-[5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩 (中間体A 3) 及び 3-エトキシ-4-フルオロ-ベンズアルデヒド (中間体B 1)	[M+H] ⁺ 387.2
46	402.93	N-{5-[1-(4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	N-[5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩 (中間体A 3) 及び 4-クロロ-3-エトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 2)	[M+H] ⁺ 403.2
47	398.51	N-{5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	N-[5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩 (中間体A 3) 及び 3-エトキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 399.2
48	453.3	N-{5-[1-(4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	N-[5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩 (中間体A 3) 及び 4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 453.3

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
49	474.60	<i>N</i> -{5-[1-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	<i>N</i> -[5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩(中間体A 3)及び4-ベンジルオキシ-3-エトキシ-ベンズアルデヒド(市販)	[M+H] ⁺ 475.2
50	434.49	<i>N</i> -{5-[1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	<i>N</i> -[5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩(中間体A 3)及び4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンズアルデヒド(市販)	[M+H] ⁺ 435.2
51	412.53	<i>N</i> -{5-[1-(4-メトキシ-3-プロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	<i>N</i> -[5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩(中間体A 3)及び4-メトキシ-3-プロポキシ-ベンズアルデヒド(中間体B 4)	[M+H] ⁺ 413.2
52	412.53	<i>N</i> -{5-[1-(3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	<i>N</i> -[5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩(中間体A 3)及び3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド(市販)	[M+H] ⁺ 413.2
53	426.56	<i>N</i> -{5-[1-(3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	<i>N</i> -[5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩(中間体A 3)及び3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド(中間体B 7)	[M+H] ⁺ 427.3

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
54	438.57	<i>N</i> -{5-[1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	<i>N</i> -[5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩 (中間体A 3) 及び 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 439.3
55	450.58	<i>N</i> -{5-[1-(8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2 <i>H</i> -クロメン-6-イルメチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	<i>N</i> -[5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩 (中間体A 3) 及び 8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2 <i>H</i> -クロメン-6-カルバルデヒド (中間体B 8)	[M+H] ⁺ 451.1
56	412.53	<i>N</i> -{5-[1-(3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	<i>N</i> -[5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩 (中間体A 3) 及び 3, 5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 9)	[M+H] ⁺ 413.2
57	440.59	<i>N</i> -{5-[1-(3, 5-ジイソプロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	<i>N</i> -[5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩 (中間体A 3) 及び 3, 5-ジイソプロポキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 10)	[M+H] ⁺ 441.3

10

20

30

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
58	430.52	<i>N</i> -{5-[1-(3, 5-ジエトキシ-4-フルオロベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	<i>N</i> -[5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩 (中間体A 3) 及び 3, 5-ジエトキシ-4-フルオロベンズアルデヒド (中間体B 1 2)	[M+H] ⁺ 431.2
59	446.98	<i>N</i> -{5-[1-(4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	<i>N</i> -[5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩 (中間体A 3) 及び 4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 1 3)	[M+H] ⁺ 447.1
60	491.43	<i>N</i> -{5-[1-(4-ブromo-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	<i>N</i> -[5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩 (中間体A 3) 及び 4-ブromo-3, 5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 1 4)	[M+H] ⁺ 493.3
61	427.55	<i>N</i> -{5-[1-(4-アミノ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	<i>N</i> -[5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩 (中間体A 3) 及び 4-アミノ-3, 5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 1 7)	[M+H] ⁺ 428.4

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
62	477.61	<i>N</i> -{5-[1-(3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	<i>N</i> -[5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩 (中間体A 3) 及び 3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンズアルデヒド (中間体B 15)	[M+H] ⁺ 478.2
63	506.62	<i>N</i> -{5-[1-(2, 6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	<i>N</i> -[5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩 (中間体A 3) 及び 2, 6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルバルデヒド (中間体B 18)	[M+H] ⁺ 507.4
64	358.46	<i>N</i> ⁵ -[1-(3-エトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン	3-メチル- <i>N</i> ⁵ -ピペリジン-4-イル-ピリジン-2, 5-ジアミン二塩酸塩 (中間体A 4) 及び 3-エトキシ-4-フルオロ-ベンズアルデヒド (中間体B 1)	[M+H] ⁺ 359.3
65	374.92	<i>N</i> ⁵ -[1-(4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン	3-メチル- <i>N</i> ⁵ -ピペリジン-4-イル-ピリジン-2, 5-ジアミン二塩酸塩 (中間体A 4) 及び 4-クロロ-3-エトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 2)	[M+H] ⁺ 375.3

10

20

30

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
66	370.50	<i>N</i> ⁵ -[1-(3-エトキシ-4-メトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-3-メチルピリジン-2, 5-ジアミン	3-メチル- <i>N</i> ⁵ -ピペリジン-4-イル-ピリジン-2, 5-ジアミン二塩酸塩 (中間体A 4) 及び 3-エトキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 371.3
67	398.55	<i>N</i> ⁵ -[1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-3-メチルピリジン-2, 5-ジアミン	3-メチル- <i>N</i> ⁵ -ピペリジン-4-イル-ピリジン-2, 5-ジアミン二塩酸塩 (中間体A 4) 及び 3-エトキシ-4-イソプロポキシベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 399.3
68	406.48	<i>N</i> ⁵ -[1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-3-メチルピリジン-2, 5-ジアミン	3-メチル- <i>N</i> ⁵ -ピペリジン-4-イル-ピリジン-2, 5-ジアミン二塩酸塩 (中間体A 4) 及び 4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 407.3
69	384.52	<i>N</i> ⁵ -[1-(4-メトキシ-3-プロポキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-3-メチルピリジン-2, 5-ジアミン	3-メチル- <i>N</i> ⁵ -ピペリジン-4-イル-ピリジン-2, 5-ジアミン二塩酸塩 (中間体A 4) 及び 4-メトキシ-3-プロポキシベンズアルデヒド (中間体B 4)	[M+H] ⁺ 385.3
70	384.52	<i>N</i> ⁵ -[1-(3-イソプロポキシ-4-メトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-3-メチルピリジン-2, 5-ジアミン	3-メチル- <i>N</i> ⁵ -ピペリジン-4-イル-ピリジン-2, 5-ジアミン二塩酸塩 (中間体A 4) 及び 3-イソプロポキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 385.3

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
71	382.51	<i>N</i> ⁵ -[1-(3-アリロキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン	3-メチル- <i>N</i> ⁵ -ピペリジン-4-イル-ピリジン-2, 5-ジアミン二塩酸塩 (中間体A 4) 及び 3-アリロキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 5)	[M+H] ⁺ 383.3
72	398.55	<i>N</i> ⁵ -[1-(3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン	3-メチル- <i>N</i> ⁵ -ピペリジン-4-イル-ピリジン-2, 5-ジアミン二塩酸塩 (中間体A 4) 及び 3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 7)	[M+H] ⁺ 399.3
73	410.56	<i>N</i> ⁵ -[1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン	3-メチル- <i>N</i> ⁵ -ピペリジン-4-イル-ピリジン-2, 5-ジアミン二塩酸塩 (中間体A 4) 及び 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 411.4
74	384.52	<i>N</i> ⁵ -[1-(3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-3-メチル-ピリジン-2, 5-ジアミン	3-メチル- <i>N</i> ⁵ -ピペリジン-4-イル-ピリジン-2, 5-ジアミン二塩酸塩 (中間体A 4) 及び 3, 5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 9)	[M+H] ⁺ 385.3

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
75	412.58	<i>N</i> ⁵ -[1-(3,5-ジイソプロポキシベンジル)- -ピペリジン-4-イル] -3-メチルピリジン- 2,5-ジアミン	3-メチル- <i>N</i> ⁵ -ピペリジン- 4-イルピリジン-2,5-ジ アミン二塩酸塩 (中間体A4)及び 3,5-ジイソプロポキシベン ズアルデヒド(中間体B10)	[M+H] ⁺ 413.4
76	456.59	4-[4-(6-アミノ- 5-メチルピリジン-3 -イルアミノ)-ピペリジ ン-1-イルメチル]- 2,6-ジエトキシ安息 香酸エチルエステル	3-メチル- <i>N</i> ⁵ -ピペリジン- 4-イルピリジン-2,5-ジ アミン二塩酸塩 (中間体A4)及び 2,6-ジエトキシ-4-ホルミ ル安息香酸エチルエステル (中間体B11)	[M+H] ⁺ 457.4
77	402.51	<i>N</i> ⁵ -[1-(3,5-ジエ トキシ-4-フルオロベ ンジル)-ピペリジン-4 -イル]-3-メチルピ リジン-2,5-ジアミン	3-メチル- <i>N</i> ⁵ -ピペリジン- 4-イルピリジン-2,5-ジ アミン二塩酸塩 (中間体A4)及び 3,5-ジエトキシ-4-フルオ ロベンズアルデヒド (中間体B12)	[M+H] ⁺ 403.3
78	449.60	<i>N</i> ⁵ -[1-(3,5-ジエ トキシ-4-ピロール-1 -イルベンジル)-ピペ リジン-4-イル]-3- メチルピリジン-2,5 -ジアミン	3-メチル- <i>N</i> ⁵ -ピペリジン- 4-イルピリジン-2,5-ジ アミン二塩酸塩 (中間体A4)及び 3,5-ジエトキシ-4-ピロー ル-1-イルベンズアルデヒド (中間体B15)	[M+H] ⁺ 450.4

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
79	478.61	<i>N</i> ⁵ -[1-(2,6-ジエトキシ-4'-フルオロ- ビフェニル-4-イルメチル)- ピペリジン-4-イル]-3-メチル- ピリジン-2,5-ジアミン	3-メチル- <i>N</i> ⁵ -ピペリジン- 4-イル-ピリジン-2,5-ジ アミン二塩酸塩 (中間体A4)及び 2,6-ジエトキシ-4'-フル オロ-ビフェニル-4-カルバル デヒド(中間体B18)	[M+H] ⁺ 479.4
80	416.95	<i>N</i> -{5-[1-(4-クロ ロ-3-エトキシ-ベン ジル)-ピペリジン-4- イルアミノ]-6-メチル -ピリジン-2-イル}- アセトアミド	<i>N</i> -[6-メチル-5-(ピペリ ジン-4-イルアミノ)-ピリジ ン-2-イル]-アセトアミド二 塩酸塩(中間体A5) 及び4-クロロ-3-エトキシ- ベンズアルデヒド(中間体B2)	[M+H] ⁺ 417.4
81	440.59	<i>N</i> -{5-[1-(3-イ ソブトキシ-4-メトキシ -ベンジル)-ピペリジン -4-イルアミノ]-6- メチル-ピリジン-2-イ ル}-アセトアミド	<i>N</i> -[6-メチル-5-(ピペリ ジン-4-イルアミノ)-ピリジ ン-2-イル]-アセトアミド二 塩酸塩(中間体A5) 及び3-イソブトキシ-4-メト キシ-ベンズアルデヒド (中間体B7)	[M+H] ⁺ 441.4
82	454.61	<i>N</i> -{5-[1-(3,5- ジイソプロポキシ-ベン ジル)-ピペリジン-4- イルアミノ]-6-メチル -ピリジン-2-イル}- アセトアミド	<i>N</i> -[6-メチル-5-(ピペリ ジン-4-イルアミノ)-ピリジ ン-2-イル]-アセトアミド二 塩酸塩(中間体A5) 及び3,5-ジイソプロポキシ- ベンズアルデヒド (中間体B10)	[M+H] ⁺ 441.4

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
83	444.55	<i>N</i> -{5-[1-(3, 5-ジエトキシ-4-フルオロベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-6-メチル-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	<i>N</i> -[6-メチル-5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩 (中間体A 5) 及び3, 5-ジエトキシ-4-フルオロベンズアルデヒド (中間体B 1 2)	[M+H] ⁺ 445.3
84	461.01	<i>N</i> -{5-[1-(4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-6-メチル-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	<i>N</i> -[6-メチル-5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩 (中間体A 5) 及び4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 1 3)	[M+H] ⁺ 461.3
85	441.58	<i>N</i> -{5-[1-(4-アミノ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-6-メチル-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	<i>N</i> -[6-メチル-5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩 (中間体A 5) 及び4-アミノ-3, 5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 1 7)	[M+H] ⁺ 442.4
86	491.64	<i>N</i> -{5-[1-(3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-6-メチル-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	<i>N</i> -[6-メチル-5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド二塩酸塩 (中間体A 5) 及び3, 5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンズアルデヒド (中間体B 1 5)	[M+H] ⁺ 492.5

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
87	520.65	N- { 5 - [1 - (2 , 6 - ジエトキシ - 4 ' - フル オロ - ビフェニル - 4 - イ ルメチル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - 6 - メ チル - ピリジン - 2 - イ ル } - アセトアミド	N- [6 - メチル - 5 - (ピペリ ジン - 4 - イルアミノ) - ピリジ ン - 2 - イル] - アセトアミド二 塩酸塩 (中間体 A 5) 及び 2 , 6 - ジエトキシ - 4 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルバルデヒド (中間体 B 1 8)	[M+H] ⁺ 521.5
88	379.48	[1 - (3 - エトキシ - 4 - フルオロ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - キノリン - 3 - イル - - アミン	ピペリジン - 4 - イル - キノリン - 3 - イル - アミン二塩酸塩 (中 間体 A 6) 及び 3 - エトキシ - 4 - フルオロ - ベ ンズアルデヒド (中間体 B 1)	[M+H] ⁺ 380.3
89	395.93	[1 - (4 - クロロ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピ ペリジン - 4 - イル] - キ ノリン - 3 - イル - アミン	ピペリジン - 4 - イル - キノリン - 3 - イル - アミン二塩酸塩 (中 間体 A 6) 及び 4 - クロロ - 3 - エトキシ - ベン ズアルデヒド (中間体 B 2)	[M+H] ⁺ 396.1
90	377.49	2 - エトキシ - 4 - [4 - (キノリン - 3 - イルアミ ノ) - ピペリジン - 1 - イ ルメチル] - フェノール	ピペリジン - 4 - イル - キノリン - 3 - イル - アミン二塩酸塩 (中 間体 A 6) 及び 3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 378.3
91	391.51	[1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - キノリン - 3 - イル - - アミン	ピペリジン - 4 - イル - キノリン - 3 - イル - アミン二塩酸塩 (中 間体 A 6) 及び 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 392.1
92	405.54	[1 - (3 , 4 - ジエトキ シ - ベンジル) - ピペリジ ン - 4 - イル] - キノリン - 3 - イル - アミン	ピペリジン - 4 - イル - キノリン - 3 - イル - アミン二塩酸塩 (中 間体 A 6) 及び 3 , 4 - ジエトキシ - ベンズアル デヒド (市販)	[M+H] ⁺ 406.3

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
93	417.55	[1-(4-アリルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 6) 及び 4-アリルオキシ-3-エトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 418.1
94	419.57	[1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 6) 及び 3-エトキシ-4-イソプロポキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 420.1
95	433.60	[1-(3-エトキシ-4-イソブトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 6) 及び 3-エトキシ-4-イソブトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 434.3
96	447.62	{1-[3-エトキシ-4-(1-エチル-プロポキシ)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-キノリン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 6) 及び 3-エトキシ-4-(1-エチル-プロポキシ)-ベンズアルデヒド (中間体B 3)	[M+H] ⁺ 448.2
97	445.61	[1-(4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 6) 及び 4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 446.3
98	467.61	[1-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 6) 及び 4-ベンジルオキシ-3-エトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 468.2

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
99	427.49	[1-(4-ジフルオロメ トキシ-3-エトキシ-ベン ジル)-ピペリジン-4- イル]-キノリン-3- イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン -3-イル-アミン二塩酸塩(中 間体A 6)及び 4-ジフルオロメトキシ-3- エトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 428.3
100	405.54	[1-(4-メトキシ-3- プロポキシ-ベンジル)- ピペリジン-4-イル]- キノリン-3-イル- アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン -3-イル-アミン二塩酸塩(中 間体A 6)及び 4-メトキシ-3-プロポキシ- ベンズアルデヒド(中間体B 4)	[M+H] ⁺ 406.3
101	405.54	[1-(3-イソプロポキ シ-4-メトキシ-ベンジ ル)-ピペリジン-4-イ ル]-キノリン-3-イル アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン -3-イル-アミン二塩酸塩(中 間体A 6)及び 3-イソプロポキシ-4-メトキ シ-ベンズアルデヒド(市販)	[M+H] ⁺ 406.5
102	409.50	{1-[3-(2-フルオ ロ-エトキシ)-4-メト キシ-ベンジル]-ピペリ ジン-4-イル}-キノリ ン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン -3-イル-アミン二塩酸塩(中 間体A 6)及び 3-(2-フルオロ-エトキシ)- 4-メトキシ-ベンズアルデヒ ド(中間体B 1 6)	[M+H] ⁺ 410.3
103	403.53	[1-(3-アリルオキシ -4-メトキシ-ベンジ ル)-ピペリジン-4-イ ル]-キノリン-3-イル アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン -3-イル-アミン二塩酸塩(中 間体A 6)及び 3-アリルオキシ-4-メトキシ -ベンズアルデヒド (中間体B 5)	[M+H] ⁺ 404.2

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
104	401.51	[1-(4-メトキシ-3-プロパ-2-イニルオキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 6) 及び 4-メトキシ-3-プロパ-2-イニルオキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 402.3
105	419.57	[1-(3-ブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 6) 及び 3-ブトキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 6)	[M+H] ⁺ 420.1
106	419.57	[1-(3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 6) 及び 3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 7)	[M+H] ⁺ 420.2
107	431.58	[1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 6) 及び 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 432.4
108	439.53	2-{2-エトキシ-5-フルオロ-4-[4-(キノリン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェノキシ}-エタノール	ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 6) 及び 5-エトキシ-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアルデヒド (中間体B 19)	[M+H] ⁺ 440.4

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
109	443.59	[1-(8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2 H-クロメン-6-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 6) 及び 8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2 H-クロメン-6-カルバルデヒド (中間体B 8)	[M+H] ⁺ 444.3
110	405.54	[1-(3, 5-ジエトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 6) 及び 3, 5-ジエトキシベンズアルデヒド (中間体B 9)	[M+H] ⁺ 406.3
111	433.60	[1-(3, 5-ジイソプロポキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 6) 及び 3, 5-ジイソプロポキシベンズアルデヒド (中間体B 10)	[M+H] ⁺ 434.3
112	477.60	2, 6-ジエトキシ-4-[4-(キノリン-3-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸エチルエステル	ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 6) 及び 2, 6-ジエトキシ-4-ホルミル-安息香酸エチルエステル (中間体B 11)	[M+H] ⁺ 478.2
113	423.53	[1-(3, 5-ジエトキシ-4-フルオロベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 6) 及び 3, 5-ジエトキシ-4-フルオロベンズアルデヒド (中間体B 12)	[M+H] ⁺ 424.2

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
114	439.99	[1-(4-クロロ-3,5-ジエトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 6) 及び 4-クロロ-3,5-ジエトキシベンズアルデヒド (中間体B 1 3)	[M+H] ⁺ 440.3
115	484.44	[1-(4-ブロモ-3,5-ジエトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 6) 及び 4-ブロモ-3,5-ジエトキシベンズアルデヒド (中間体B 1 4)	[M+H] ⁺ 486.2
116	420.56	[1-(4-アミノ-3,5-ジエトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 6) 及び 4-アミノ-3,5-ジエトキシベンズアルデヒド (中間体B 1 7)	[M+H] ⁺ 421.1
117	470.62	[1-(3,5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 6) 及び 3,5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンズアルデヒド (中間体B 1 5)	[M+H] ⁺ 471.1
118	499.63	[1-(2,6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-3-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-3-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 6) 及び 2,6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルバルデヒド (中間体B 1 8)	[M+H] ⁺ 500.2

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
119	343.45	[1-(3-エトキシ-4-フルオロベンジル)- ピペリジン-4-イル]- (2-メチル-ピリジン- 4-イル)-アミン	(2-メチル-ピリジン-4-イル)- ピペリジン-4-イル-ア ミン二塩酸塩 (中間体A7) 及び 3-エトキシ-4-フルオロ-ベン ズアルデヒド (中間体B1)	[M+H] ⁺ 344.3
120	359.90	[1-(4-クロロ-3- エトキシベンジル)-ピ ペリジン-4-イル]- (2-メチル-ピリジン- 4-イル)-アミン	(2-メチル-ピリジン-4- イル)-ピペリジン-4-イル- アミン二塩酸塩 (中間体A7) 及び 4-クロロ-3-エトキシ-ベン ズアルデヒド (中間体B2)	[M+H] ⁺ 360.3
121	355.48	[1-(3-エトキシ-4- メトキシベンジル)- ピペリジン-4-イル]- (2-メチル-ピリジン- 4-イル)-アミン	(2-メチル-ピリジン-4- イル)-ピペリジン-4-イル- アミン二塩酸塩 (中間体A7) 及び 3-エトキシ-4-メトキシ- ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 356.2
122	397.56	[1-(3-エトキシ-4- イソプロトキシベンジ ル)-ピペリジン-4-イル]- (2-メチル-ピリ ジン-4-イル)-アミン	(2-メチル-ピリジン-4- イル)-ピペリジン-4-イル- アミン二塩酸塩 (中間体A7) 及び 3-エトキシ-4-イソプロトキシ -ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 398.4
123	409.57	[1-(4-シクロペンチ ルオキシ-3-エトキシ- ベンジル)-ピペリジン- 4-イル]- (2-メチル -ピリジン-4-イル)- アミン	(2-メチル-ピリジン-4- イル)-ピペリジン-4-イル- アミン二塩酸塩 (中間体A7) 及び 4-シクロペンチルオキシ-3- エトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 410.3

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
124	431.58	[1-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン	(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 7) 及び 4-ベンジルオキシ-3-エトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 432.3
125	391.46	[1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン	(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 7) 及び 4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 392.1
126	369.51	[1-(4-メトキシ-3-プロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン	(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 7) 及び 4-メトキシ-3-プロポキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 4)	[M+H] ⁺ 370.2
127	383.54	[1-(3-イソプロトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン	(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 7) 及び 3-イソプロトキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 7)	[M+H] ⁺ 384.3

10

20

30

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
128	395.55	[1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン	(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 7) 及び 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 396.3
129	407.56	[1-(8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2 H-クロメン-6-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン	(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 7) 及び 8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2 H-クロメン-6-カルバルデヒド (中間体B 8)	[M+H] ⁺ 408.5
130	369.51	[1-(3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン	(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 7) 及び 3, 5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 9)	[M+H] ⁺ 370.3
131	397.56	[1-(3, 5-ジイソプロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン	(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 7) 及び 3, 5-ジイソプロポキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 10)	[M+H] ⁺ 398.4

10

20

30

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
132	441.57	2, 6-ジエトキシ-4-[4-(2-メチル-ピリジン-4-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸エチルエステル	(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 7) 及び 2, 6-ジエトキシ-4-ホルミル-安息香酸エチルエステル (中間体B 1 1)	[M+H] ⁺ 442.5
133	387.50	[1-(3, 5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]- (2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン	(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 7) 及び 3, 5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンズアルデヒド (中間体B 1 2)	[M+H] ⁺ 388.2
134	403.95	[1-(4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]- (2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン	(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 7) 及び 4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 1 3)	[M+H] ⁺ 404.4
135	448.41	[1-(4-ブromo-3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]- (2-メチル-ピリジン-4-イル)-アミン	(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 7) 及び 4-ブromo-3, 5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 1 4)	[M+H] ⁺ 450.3

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
136	384.52	[1-(4-アミノ-3,5-ジエトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチルピリジン-4-イル)-アミン	(2-メチルピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 7) 及び 4-アミノ-3,5-ジエトキシベンズアルデヒド (中間体B 1 7)	[M+H] ⁺ 385.3
137	434.58	[1-(3,5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イルベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチルピリジン-4-イル)-アミン	(2-メチルピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 7) 及び 3,5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イルベンズアルデヒド (中間体B 1 5)	[M+H] ⁺ 435.5
138	463.60	[1-(2,6-ジエトキシ-4'-フルオロビフェニル-4-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-(2-メチルピリジン-4-イル)-アミン	(2-メチルピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 7) 及び 2,6-ジエトキシ-4'-フルオロビフェニル-4-カルバルデヒド (中間体B 1 8)	[M+H] ⁺ 464.4
139	363.86	[1-(4-クロロ-3-エトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(3-フルオロピリジン-4-イル)-アミン	(3-フルオロピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 8) 及び 4-クロロ-3-エトキシベンズアルデヒド (中間体B 2)	[M+H] ⁺ 364.2

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
140	407.92	[1-(4-クロロ-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-アミン	(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 8) 及び 4-クロロ-3,5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 13)	[M+H] ⁺ 408.4
141	388.49	[1-(4-アミノ-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-アミン	(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 8) 及び 4-アミノ-3,5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 17)	[M+H] ⁺ 389.1
142	467.56	[1-(2,6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-アミン	(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 8) 及び 2,6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルバルデヒド (中間体B 18)	[M+H] ⁺ 468.3
143	379.48	[1-(3-エトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 3-エトキシ-4-フルオロ-ベンズアルデヒド (中間体B 1)	[M+H] ⁺ 380.3
144	395.93	[1-(4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 4-クロロ-3-エトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 2)	[M+H] ⁺ 396.1

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
145	377.49	2-エトキシ-4-[4-(キノリン-4-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェノール	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 3-エトキシ-4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 378.2
146	391.51	[1-(3-エトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 3-エトキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 392.0
147	405.54	[1-(3,4-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 3,4-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 406.3
148	417.55	[1-(4-アリルオキシ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 4-アリルオキシ-3-エトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 418.1
149	419.57	[1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 3-エトキシ-4-イソプロポキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 420.1
150	433.60	[1-(3-エトキシ-4-イソブトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 3-エトキシ-4-イソブトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 434.3

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
151	447.62	{ 1 - [3 - エトキシ - 4 - - (1 - エチル - プロポキシ) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - キノリン - 4 - イル - アミン	ピペリジン - 4 - イル - キノリン - 4 - イル - アミン二塩酸塩 (中間体 A 9) 及び 3 - エトキシ - 4 - (1 - エチル - プロポキシ) - ベンズアルデヒド (中間体 B 3)	[M+H] ⁺ 448.2
152	445.61	[1 - (4 - シクロペンチルオキシ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - キノリン - 4 - イル - アミン	ピペリジン - 4 - イル - キノリン - 4 - イル - アミン二塩酸塩 (中間体 A 9) 及び 4 - シクロペンチルオキシ - 3 - エトキシ - ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 446.1
153	467.61	[1 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - キノリン - 4 - イル - アミン	ピペリジン - 4 - イル - キノリン - 4 - イル - アミン二塩酸塩 (中間体 A 9) 及び 4 - ベンジルオキシ - 3 - エトキシ - ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 468.2
154	427.49	[1 - (4 - ジフルオロメトキシ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - キノリン - 4 - イル - アミン	ピペリジン - 4 - イル - キノリン - 4 - イル - アミン二塩酸塩 (中間体 A 9) 及び 4 - ジフルオロメトキシ - 3 - エトキシ - ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 428.3
155	405.54	[1 - (4 - メトキシ - 3 - プロポキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - キノリン - 4 - イル - アミン	ピペリジン - 4 - イル - キノリン - 4 - イル - アミン二塩酸塩 (中間体 A 9) 及び 4 - メトキシ - 3 - プロポキシ - ベンズアルデヒド (中間体 B 4)	[M+H] ⁺ 406.3

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
156	405.54	[1-(3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 406.3
157	409.50	{1-[3-(2-フルオロ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 3-(2-フルオロ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 1 6)	[M+H] ⁺ 410.3
158	403.53	[1-(3-アリルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 3-アリルオキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 5)	[M+H] ⁺ 404.3
159	401.51	[1-(4-メトキシ-3-プロパ-2-イニルオキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 4-メトキシ-3-プロパ-2-イニルオキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 402.3
160	419.57	[1-(3-ブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び3-ブトキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 6)	[M+H] ⁺ 420.1

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
161	419.57	[1-(3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 7)	[M+H] ⁺ 420.1
162	431.58	[1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 432.2
163	443.59	[1-(8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2 H-クロメン-6-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2 H-クロメン-6-カルバルデヒド (中間体B 8)	[M+H] ⁺ 444.2
164	405.54	[1-(3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 3, 5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 9)	[M+H] ⁺ 406.3
165	433.60	[1-(3, 5-ジイソプロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 3, 5-ジイソプロポキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 10)	[M+H] ⁺ 434.3

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
166	477.60	2, 6-ジエトキシ-4-[4-(キノリン-4-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸エチルエステル	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 2, 6-ジエトキシ-4-ホルミル-安息香酸エチルエステル (中間体B 1 1)	[M+H] ⁺ 478.2
167	423.53	[1-(3, 5-ジエトキシ-4-フルオロベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 3, 5-ジエトキシ-4-フルオロベンズアルデヒド (中間体B 1 2)	[M+H] ⁺ 424.2
168	439.99	[1-(4-クロロ-3, 5-ジエトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 4-クロロ-3, 5-ジエトキシベンズアルデヒド (中間体B 1 3)	[M+H] ⁺ 440.3
169	484.44	[1-(4-ブromo-3, 5-ジエトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 4-ブromo-3, 5-ジエトキシベンズアルデヒド (中間体B 1 4)	[M+H] ⁺ 486.2
170	420.56	[1-(4-アミノ-3, 5-ジエトキシベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 4-アミノ-3, 5-ジエトキシベンズアルデヒド (中間体B 1 7)	[M+H] ⁺ 421.2

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
171	470.62	[1-(3,5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 3,5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンズアルデヒド (中間体B 15)	[M+H] ⁺ 471.1
172	499.63	[1-(2,6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-キノリン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 9) 及び 2,6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルバルデヒド (中間体B 18)	[M+H] ⁺ 500.2
173	413.92	(7-クロロ-キノリン-4-イル)-[1-(3-エトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アミン	(7-クロロ-キノリン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 10) 及び 3-エトキシ-4-フルオロ-ベンズアルデヒド (中間体B 1)	[M+H] ⁺ 414.3
174	430.38	[1-(4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]- (7-クロロ-キノリン-4-イル)-アミン	(7-クロロ-キノリン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 10) 及び 4-クロロ-3-エトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 2)	[M+H] ⁺ 430.3
175	411.93	4-[4-(7-クロロ-キノリン-4-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-エトキシ-フェノール	(7-クロロ-キノリン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 10) 及び 3-エトキシ-4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 412.0

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
176	425.96	(7-クロロキノリン-4-イル) - [1-(3-エトキシ-4-メトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン	(7-クロロキノリン-4-イル) - ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A10) 及び 3-エトキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 426.1
177	452.00	[1-(4-アリルオキシ-3-エトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - (7-クロロキノリン-4-イル) - アミン	(7-クロロキノリン-4-イル) - ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A10) 及び 4-アリルオキシ-3-エトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 452.1
178	454.01	(7-クロロキノリン-4-イル) - [1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン	(7-クロロキノリン-4-イル) - ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A10) 及び 3-エトキシ-4-イソプロポキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 454.3
179	468.04	(7-クロロキノリン-4-イル) - [1-(3-エトキシ-4-イソブトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン	(7-クロロキノリン-4-イル) - ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A10) 及び 3-エトキシ-4-イソブトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 468.2
180	482.07	(7-クロロキノリン-4-イル) - {1-[3-エトキシ-4-(1-エチル-プロポキシ) - ベンジル] - ピペリジン-4-イル} - アミン	(7-クロロキノリン-4-イル) - ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A10) 及び 3-エトキシ-4-(1-エチル-プロポキシ) - ベンズアルデヒド (中間体B3)	[M+H] ⁺ 482.3

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
181	480.05	(7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1-(4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン	(7-クロロ-キノリン-4-イル) - ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A10) 及び4-シクロペンチルオキシ-3-エトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 480.2
182	502.06	[1-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - (7-クロロ-キノリン-4-イル) - アミン	(7-クロロ-キノリン-4-イル) - ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A10) 及び4-ベンジルオキシ-3-エトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 502.1
183	461.94	(7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン	(7-クロロ-キノリン-4-イル) - ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A10) 及び4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 462.3
184	439.99	(7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1-(4-メトキシ-3-プロポキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン	(7-クロロ-キノリン-4-イル) - ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A10) 及び4-メトキシ-3-プロポキシ-ベンズアルデヒド (中間体B4)	[M+H] ⁺ 440.3
185	439.99	(7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1-(3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン	(7-クロロ-キノリン-4-イル) - ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A10) 及び3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 440.3

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
186	443.95	(7-クロロキノリン-4-イル) - {1 - [3 - (2-フルオロエトキシ) - 4-メトキシベンジル] - ピペリジン-4-イル} - アミン	(7-クロロキノリン-4-イル) - ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 10) 及び 3 - (2-フルオロエトキシ) - 4-メトキシベンズアルデヒド (中間体B 16)	[M+H] ⁺ 444.1
187	437.97	[1 - (3-アリルオキシ-4-メトキシベンジル) - ピペリジン-4-イル] - (7-クロロキノリン-4-イル) - アミン	(7-クロロキノリン-4-イル) - ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 10) 及び 3-アリルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (中間体B 5)	[M+H] ⁺ 438.1
188	435.95	(7-クロロキノリン-4-イル) - [1 - (4-メトキシ-3-プロパ-2-イニルオキシベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン	(7-クロロキノリン-4-イル) - ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 10) 及び 4-メトキシ-3-プロパ-2-イニルオキシベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 436.1
189	454.01	(7-クロロキノリン-4-イル) - [1 - (3-イソブトキシ-4-メトキシベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン	(7-クロロキノリン-4-イル) - ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 10) 及び 3-イソブトキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (中間体B 7)	[M+H] ⁺ 454.3

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
190	466.02	(7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン	(7-クロロ-キノリン-4-イル) - ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 10) 及び 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 466.2
191	473.98	2 - {4 - [4 - (7-クロロ-キノリン-4-イルアミノ) - ピペリジン-1-イルメチル] - 2-エトキシ-5-フルオロ-フェノキシ} - エタノール	(7-クロロ-キノリン-4-イル) - ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 10) 及び 5-エトキシ-2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアルデヒド (中間体B 19)	[M+H] ⁺ 474.0
192	478.04	(7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2 H-クロメン-6-イルメチル) - ピペリジン-4-イル] - アミン	(7-クロロ-キノリン-4-イル) - ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 10) 及び 8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2 H-クロメン-6-カルバルデヒド (中間体B 8)	[M+H] ⁺ 478.1
193	439.99	(7-クロロ-キノリン-4-イル) - [1 - (3, 5-ジエトキシ-ベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン	(7-クロロ-キノリン-4-イル) - ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 10) 及び 3, 5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 9)	[M+H] ⁺ 440.3

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
194	468.04	(7-クロロキノリン-4-イル) - [1-(3, 5-ジイソプロポキシベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン	(7-クロロキノリン-4-イル) - ピペリジン-4-イル - アミン二塩酸塩 (中間体A 10) 及び 3, 5-ジイソプロポキシベンズアルデヒド (中間体B 10)	[M+H] ⁺ 468.4
195	512.05	4-[4-(7-クロロキノリン-4-イルアミノ) - ピペリジン-1-イルメチル] - 2, 6-ジエトキシ安息香酸エチルエステル	(7-クロロキノリン-4-イル) - ピペリジン-4-イル - アミン二塩酸塩 (中間体A 10) 及び 2, 6-ジエトキシ-4-ホルミル安息香酸エチルエステル (中間体B 11)	[M+H] ⁺ 512.3
196	457.98	(7-クロロキノリン-4-イル) - [1-(3, 5-ジエトキシ-4-フルオロベンジル) - ピペリジン-4-イル] - アミン	(7-クロロキノリン-4-イル) - ピペリジン-4-イル - アミン二塩酸塩 (中間体A 10) 及び 3, 5-ジエトキシ-4-フルオロベンズアルデヒド (中間体B 12)	[M+H] ⁺ 458.4
197	474.43	[1-(4-クロロ-3, 5-ジエトキシベンジル) - ピペリジン-4-イル] - (7-クロロキノリン-4-イル) - アミン	(7-クロロキノリン-4-イル) - ピペリジン-4-イル - アミン二塩酸塩 (中間体A 10) 及び 4-クロロ-3, 5-ジエトキシベンズアルデヒド (中間体B 13)	[M+H] ⁺ 474.0

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
198	518.89	[1-(4-ブロモ-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(7-クロロ-キノリン-4-イル)-アミン	(7-クロロ-キノリン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 10) 及び 4-ブロモ-3,5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 14)	[M+H] ⁺ 520.2
199	505.06	(7-クロロ-キノリン-4-イル)-[1-(3,5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アミン	(7-クロロ-キノリン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 10) 及び 3,5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンズアルデヒド (中間体B 15)	[M+H] ⁺ 505.4
200	534.07	(7-クロロ-キノリン-4-イル)-[1-(2,6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-アミン	(7-クロロ-キノリン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 10) 及び 2,6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルバルデヒド (中間体B 18)	[M+H] ⁺ 534.5
201	346.86	[1-(4-クロロ-3-エトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリミジン-5-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-ピリミジン-5-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 11) 及び 4-クロロ-3-エトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 2)	[M+H] ⁺ 347.2
202	370.50	[1-(3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリミジン-5-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-ピリミジン-5-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 11) 及び 3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 7)	[M+H] ⁺ 371.2

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
203	394.52	[1-(8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2 H-クロメン-6-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-ピリミジン-5-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-ピリミジン-5-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 1) 及び 8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2 H-クロメン-6-カルバルデヒド (中間体B 8)	[M+H] ⁺ 395.3
204	356.47	[1-(3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリミジン-5-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-ピリミジン-5-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 1) 及び 3, 5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 9)	[M+H] ⁺ 357.3
205	342.44	3-イソプロポキシ-5-[4-(ピリミジン-5-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェノール	ピペリジン-4-イル-ピリミジン-5-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 1) 及び 3-ヒドロキシ-5-イソプロポキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 2 0)	[M+H] ⁺ 343.3
206	384.52	[1-(3, 5-ジイソプロポキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリミジン-5-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-ピリミジン-5-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 1) 及び 3, 5-ジイソプロポキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 1 0)	[M+H] ⁺ 385.4
207	374.46	[1-(3, 5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリミジン-5-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-ピリミジン-5-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 1) 及び 3, 5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンズアルデヒド (中間体B 1 2)	[M+H] ⁺ 375.3

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
208	390.91	[1-(4-クロロ-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリミジン-5-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-ピリミジン-5-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 1) 及び 4-クロロ-3,5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 1 3)	[M+H] ⁺ 391.2
209	435.37	[1-(4-ブromo-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリミジン-5-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-ピリミジン-5-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 1) 及び 4-ブromo-3,5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 1 4)	[M+H] ⁺ 437.2
210	371.48	[1-(4-アミノ-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリミジン-5-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-ピリミジン-5-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 1) 及び 4-アミノ-3,5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 1 7)	[M+H] ⁺ 372.2
211	421.54	[1-(3,5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-ピリミジン-5-イル-アミン	ピペリジン-4-イル-ピリミジン-5-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 1) 及び 3,5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンズアルデヒド (中間体B 1 5)	[M+H] ⁺ 422.2
212	402.54	[1-(3-エトキシ-4-メチル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]- (2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン	(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 2) 及び 3-エトキシ-4-メチル-ベンズアルデヒド (中間体B 2 1)	[M+H] ⁺ 403.3

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
213	406.50	[1-(3-エトキシ-4-フルオロベンジル)- ピペリジン-4-イル]- (2-フェニルピリミジン-5-イル)-アミン	(2-フェニルピリミジン-5-イル)- ピペリジン-4-イル -アミン二塩酸塩 (中間体A 1 2) 及び 3-エトキシ-4-フルオロベン ゼンアルデヒド (中間体B 1)	[M+H] ⁺ 407.2
214	422.96	[1-(4-クロロ-3- エトキシベンジル)- ピペリジン-4-イル]- (2-フェニルピリミジン-5-イル)-アミン	(2-フェニルピリミジン-5-イル)- ピペリジン-4-イル -アミン二塩酸塩 (中間体A 1 2) 及び 4-クロロ-3-エトキシ- ベンゼンアルデヒド (中間体B 2)	[M+H] ⁺ 423.0
215	418.54	[1-(3-エトキシ-4- メトキシベンジル)- ピペリジン-4-イル]- (2-フェニルピリミジン-5-イル)-アミン	(2-フェニルピリミジン-5-イル)- ピペリジン-4-イル -アミン二塩酸塩 (中間体A 1 2) 及び 3-エトキシ-4-メトキシ- ベンゼンアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 419.1
216	444.58	[1-(4-アリルオキシ- 3-エトキシベンジ ル)-ピペリジン-4- イル]- (2-フェニル- ピリミジン-5-イル)- アミン	(2-フェニルピリミジン-5-イル)- ピペリジン-4-イル -アミン二塩酸塩 (中間体A 1 2) 及び 4-アリルオキシ-3-エトキシ- ベンゼンアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 445.1
217	460.62	[1-(3-エトキシ-4- イソプロトキシベンジ ル)-ピペリジン-4- イル]- (2-フェニル- ピリミジン-5-イル)- アミン	(2-フェニルピリミジン-5-イル)- ピペリジン-4-イル -アミン二塩酸塩 (中間体A 1 2) 及び 3-エトキシ-4-イソプロトキシ- ベンゼンアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 461.1

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
218	474.65	{ 1 - [3 - エトキシ - 4 - (1 - エチル - プロポキシ) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン	(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル - アミン二塩酸塩 (中間体 A 1 2) 及び 3 - エトキシ - 4 - (1 - エチル - プロポキシ) - ベンズアルデヒド (中間体 B 3)	[M+H] ⁺ 475.3
219	472.63	[1 - (4 - シクロペンチルオキシ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン	(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル - アミン二塩酸塩 (中間体 A 1 2) 及び 4 - シクロペンチルオキシ - 3 - エトキシ - ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 473.1
220	454.52	[1 - (4 - ジフルオロメトキシ - 3 - エトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン	(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル - アミン二塩酸塩 (中間体 A 1 2) 及び 4 - ジフルオロメトキシ - 3 - エトキシ - ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 455.3
221	432.57	[1 - (4 - メトキシ - 3 - プロポキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - アミン	(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル - アミン二塩酸塩 (中間体 A 1 2) 及び 4 - メトキシ - 3 - プロポキシ - ベンズアルデヒド (中間体 B 4)	[M+H] ⁺ 433.2

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
222	432.57	[1-(3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン	(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 2) 及び 3-イソプロポキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 433.4
223	430.55	[1-(3-アリルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン	(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 2) 及び 3-アリルオキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 5)	[M+H] ⁺ 431.2
224	446.59	[1-(3-ブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン	(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 2) 及び 3-ブトキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 6)	[M+H] ⁺ 447.1
225	446.59	[1-(3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン	(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 2) 及び 3-イソブトキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 7)	[M+H] ⁺ 447.1

10

20

30

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
226	458.61	[1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン	(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 2) 及び 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (市販)	[M+H] ⁺ 459.3
227	470.62	[1-(8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2 H-クロメン-6-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン	(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 2) 及び 8-エトキシ-2, 2-ジメチル-2 H-クロメン-6-カルバルデヒド (中間体B 8)	[M+H] ⁺ 471.1
228	432.57	[1-(3, 5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン	(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 2) 及び 3, 5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 9)	[M+H] ⁺ 433.4
229	504.63	2, 6-ジエトキシ-4-[4-(2-フェニル-ピリミジン-5-イルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸エチルエステル	(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 2) 及び 2, 6-ジエトキシ-4-ホルミル-安息香酸エチルエステル (中間体B 1 1)	[M+H] ⁺ 505.2

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
230	450.56	[1-(3,5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン	(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 2) 及び 3,5-ジエトキシ-4-フルオロ-ベンズアルデヒド (中間体B 1 2)	[M+H] ⁺ 451.1
231	467.01	[1-(4-クロロ-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン	(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 2) 及び 4-クロロ-3,5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 1 3)	[M+H] ⁺ 467.2
232	511.47	[1-(4-ブromo-3,5-ジエトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン	(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 2) 及び4-ブromo-3,5-ジエトキシ-ベンズアルデヒド (中間体B 1 4)	[M+H] ⁺ 513.2
233	497.64	[1-(3,5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン	(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 2) 及び3,5-ジエトキシ-4-ピロール-1-イル-ベンズアルデヒド (中間体B 1 5)	[M+H] ⁺ 498.1

10

20

30

40

No	MW	化合物名	出発物質	ISP [M+H] ⁺
234	526.66	[1-(2,6-ジエトキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)- -ピペリジン-4-イル] -(2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アミン	(2-フェニル-ピリミジン-5- -イル)-ピペリジン-4-イル -アミン二塩酸塩 (中間体A 1 2) 及び 2,6-ジエトキシ-4'-フル オロ-ビフェニル-4-カルバル デヒド (中間体B 1 8)	[M+H] ⁺ 527.2
235	431.97	[1-(4-クロロ-3- エトキシ-ベンジル)- ピペリジン-4-イル]- (2-モルホリン-4- イル-ピリミジン-5- イル)-アミン	(2-モルホリン-4-イル-ピ リミジン-5-イル)-ピペリジ ン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 3) 及び 4-クロロ-3-エトキシ-ベン ズアルデヒド (中間体B 2)	[M+H] ⁺ 432.3
236	476.02	[1-(4-クロロ-3, 5-ジエトキシ-ベンジ ル)-ピペリジン-4-イル] -(2-モルホリン- 4-イル-ピリミジン-5- イル)-アミン	(2-モルホリン-4-イル-ピ リミジン-5-イル)-ピペリジ ン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 3) 及び 4-クロロ-3,5-ジエトキシ -ベンズアルデヒド (中間体B 1 3)	[M+H] ⁺ 476.2
237	535.66	[1-(2,6-ジエトキシ- 4'-フルオロ-ビフェ ニル-4-イルメチル)- -ピペリジン-4-イル] -(2-モルホリン-4- イル-ピリミジン-5- イル)-アミン	(2-モルホリン-4-イル-ピ リミジン-5-イル)-ピペリジ ン-4-イル-アミン二塩酸塩 (中間体A 1 3) 及び 2,6-ジエトキシ-4'-フル オロ-ビフェニル-4-カルバル デヒド (中間体B 1 8)	[M+H] ⁺ 536.3

【0254】

実施例 A

下記の成分を含有するフィルムコーティング錠は常法により製造することができる：

成分

1錠当たり

核：

式 (I) の化合物

10. 0mg

200. 0mg

微晶質セルロース

23. 5mg

43. 5mg

含水乳糖

60. 0mg

70. 0mg

ポビドンK30

12. 5mg

15. 0mg

デンプングリコール酸ナトリウム

12. 5mg

17. 0mg

ステアリン酸マグネシウム

1. 5mg

4. 5mg

10

20

30

40

50

(核重量)	1 2 0 . 0 mg	3 5 0 . 0 mg
フィルムコート：		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3 . 5 mg	7 . 0 mg
ポリエチレングリコール6000	0 . 8 mg	1 . 6 mg
タルク	1 . 3 mg	2 . 6 mg
酸化鉄（黄色）	0 . 8 mg	1 . 6 mg
二酸化チタン	0 . 8 mg	1 . 6 mg

【0 2 5 5】

活性成分を篩にかけ、微晶質セルロースと混合し、混合物をポリビニルピロリドンの水溶液で造粒する。顆粒をデンプングリコール酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮して、それぞれ1 2 0又は3 5 0mgの核を得る。上記のフィルムコートの水溶液／懸濁液を核に塗布する。

10

【0 2 5 6】

実施例 B

下記の成分を含有するカプセル剤は、常法により製造することができる：

成分	1 カプセル当たり
式（I）の化合物	2 5 . 0 mg
乳糖	1 5 0 . 0 mg
トウモロコシデンプン	2 0 . 0 mg
タルク	5 . 0 mg

20

【0 2 5 7】

成分を篩にかけ、混合し、サイズ2のカプセルに充填する。

【0 2 5 8】

実施例 C

注射剤は下記の組成を有することができる：

式（I）の化合物	3 . 0 mg
ゼラチン	1 5 0 . 0 mg
フェノール	4 . 7 mg
炭酸ナトリウム	最終 p H 7を得るため
注射用水	全量を1 . 0 mlにする量

30

【0 2 5 9】

実施例 D

下記の成分を含有する軟ゼラチンカプセル剤は常法により製造できる：

カプセル内容物	
式（I）の化合物	5 . 0 mg
黄ろう	8 . 0 mg
硬化大豆油	8 . 0 mg
部分硬化植物油	3 4 . 0 mg
大豆油	1 1 0 . 0 mg
カプセル剤の重量	1 6 5 . 0 mg
ゼラチンカプセル	
ゼラチン	7 5 . 0 mg
グリセロール 8 5 %	3 2 . 0 mg
Karion 83	8 . 0 mg（乾物）
二酸化チタン	0 . 4 mg
酸化鉄黄	1 . 1 mg

40

【0 2 6 0】

活性成分を、温かく溶融している他の成分に溶解し、混合物を適切な大きさの軟ゼラチンカプセルに充填する。充填された軟ゼラチンカプセル剤を、通常の手順に従って処理する。

50

【0261】

実施例 E

下記の成分を含有するサッシェは常法により製造できる：

式（I）の化合物	50.0mg
乳糖、微細粉末	1015.0mg
微晶質セルロース（AVICEL PH 102）	1400.0mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム	14.0mg
ポリビニルピロリドンK 30	10.0mg
ステアリン酸マグネシウム	10.0mg
風味添加剤	1.0mg

10

【0262】

活性成分を、乳糖、微晶質セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムと混合し、水中のポリビニルピロリドンの混合物と共に造粒する。顆粒をステアリン酸マグネシウム及び風味添加剤と混合し、サッシェに充填する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	

(72)発明者 クリスト, アンドレーアス・デー
スイス国、ツェーハー 4 1 4 4 アーレスハイム、レッテンヴェーク 8

(72)発明者 マルティン, ライナー・エー
スイス国、ツェーハー 4 0 5 6 バーゼル、ヴォーゲーゼンシュトラッセ 4 7

(72)発明者 モール, ペーター
スイス国、ツェーハー 4 0 5 4 バーゼル、ベンケンシュトラッセ 2 6

審査官 熊谷 祥平

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 2 2 2 1 7 6 (US, A1)
米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 2 2 2 1 7 5 (US, A1)
特表 2 0 0 5 - 5 3 2 3 6 8 (JP, A)
特表 2 0 0 1 - 5 1 9 8 1 2 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/12
A61K 31/4545
A61K 31/4709
A61K 31/506
A61K 31/5377
A61P 1/04
A61P 3/04
A61P 3/10
A61P 17/00
A61P 17/06
A61P 19/02
A61P 29/00
A61P 37/02
A61P 43/00
C07D 405/14
Caplus(STN)
REGISTRY(STN)