

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 6 月 19 日(19.06.2014)



(10) 国際公開番号

WO 2014/092100 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 213/74 (2006.01)	C07D 239/42 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)	C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)	C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)	C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)	C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01)	C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)	C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01)	C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)	C07D 451/02 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)	C07D 451/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)	C07D 487/10 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)	C07D 487/18 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)	C07D 491/18 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)	C07D 515/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)	C12N 9/99 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)	C12N 15/09 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2013/083140

(22) 国際出願日: 2013 年 12 月 10 日(10.12.2013)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2012-270445 2012 年 12 月 11 日(11.12.2012) JP
特願 2013-210439 2013 年 10 月 7 日(07.10.2013) JP

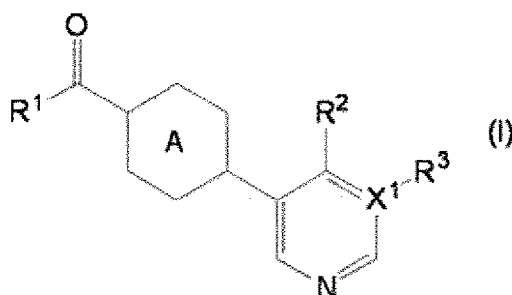
(71) 出願人: 武田薬品工業株式会社(TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 小池 竜樹(KOIKE, Tatsuki); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 梶田 雄一(KAJITA, Yuichi); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 吉川 真人(YOSHIKAWA, Masato); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 池田 周平(IKEDA, Shuhei); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 木村 英司(KIMURA, Eiji); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 蓮井 智章(HASUI, Tomoaki); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 西 俊哉(NISHI, Toshiya); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 福田 広美(FUKUDA, Hiromi); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP).

[続葉有]

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 複素環化合物



(57) Abstract: The purpose of the invention is to provide a compound or salt thereof that is useful as an agent for the prevention or treatment of epilepsy, neurodegenerative disease, and the like. The invention pertains to compounds represented by formula (I) (in the formula, each symbol is as defined in the specification) or salts thereof.

(57) 要約: 本発明は、癲癇、神経変性疾患などの予防または治療剤として有用な化合物またはその塩を提供することを課題とする。本発明は、式: (I) [式中、各記号は本明細書中で定義した通りである。] で表される化合物またはその塩に関する。



WO 2014/092100 A1



(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

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

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則 5.2(a))

明 細 書

発明の名称：複素環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、コレステロール24ヒドロキシラーゼ（本明細書中「CH24H」と略記する場合がある）阻害作用を有する複素環化合物、それらを含む医薬組成物などに関する。

[0002] （発明の背景）

アルツハイマー病は、アミロイド β タンパク（A β ）の沈着、神経細胞内におけるリン酸化タウの蓄積（神経原線維変化）、および神経細胞死を特徴とする進行性の神経変性疾患である。近年、高齢化が進みアルツハイマー患者数が増加する一方で、効果的な治療法は未だ開発されていない。現在医療現場で使われているアルツハイマー病治療薬は、アセチルコリンエステラーゼ（A c h E）阻害剤が主流である。しかし、A c h E阻害剤は、一定の有用性が確かめられているものの、低下したアセチルコリンの補充を目的としたものであるため、A c h E阻害剤による治療は対症療法に過ぎない。このことから、一刻も早く根本治療法および予防薬の開発をすることが強く望まれている。

[0003] このような中、コレステロール代謝を司るアポリポタンパク質E（A p o E）の対立遺伝子 ϵ 4をもつことが、強力なアルツハイマー病の危険因子であることが明らかになった〔非特許文献1：サイエンス（S c i e n c e）、261巻、921－923項、1993年〕。この発見以降も、コレステロール代謝を制御するタンパク質の発現を担う複数の遺伝子多型とアルツハイマー病発症頻度との相関が示され、コレステロール代謝とアルツハイマー病との関連が示唆されている〔非特許文献2：ニューロバイオロジー オブエイジング（N e u r o b i o l . A g i n g）、24巻、421－426項、2003年、非特許文献3：モレキュラーサイキアトリー（M o l . P s y c h i a t r y）、8巻、635－638項、2003年〕。さらに、脳において特異的に発現しているコレステロール酸化酵素であるC y p

46 (「コレステロール24ヒドロキシラーゼ (CH24H)」と同義) がアルツハイマー病の危険因子であることが報告された [非特許文献4: ニューロサイエンス レターズ (Neurosci. Lett.), 328巻、9-12頁、2002年]。また、Cyp46 (CH24H) は、アルツハイマー患者の沈着アミロイド周囲に発現していること [非特許文献5: ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (J. Biol. Chem.), 279巻、34674-34681頁、2004年]、その代謝産物である24S-ヒドロキシコレステロール (24-HC) がアルツハイマー患者の脳脊髄液 (CSF) 中で増加していること [非特許文献6: ニューロサイエンス レターズ (Neurosci. Lett.), 324巻、83-85頁、2002年、非特許文献7: ニューロサイエンス レターズ (Neurosci. Lett.), 397巻、83-87頁、2006年]、24-HCがヒト神経芽細胞株であるSH-SY5Y細胞における細胞死を誘発すること [非特許文献8: ブレイン リサーチ (Brain Res.), 818巻、171-175頁、1999年]、ならびに24-HCを側脳質に注入したラットは、アルツハイマー病患者に見られる短期記憶障害を示し、24-HCによる海馬神経の傷害が示唆されている [非特許文献9: ニューロサイエンス (Neuroscience), 164巻、398-403頁、2009年]。これらの知見は、Cyp46 (CH24H) が、アルツハイマー病の病態に深く関与していることを示唆している。従って、Cyp46 (CH24H) の活性を阻害する化合物 (即ち、Cyp46 (CH24H) 阻害薬) は、脳内24-HCを低下させることにより、アルツハイマー病で見られる、神経細胞死、A β 増加、脳内炎症などを抑制し、症状改善のみならず進展抑制作用を有する治療薬または予防薬として有望である。また、既にアルツハイマー病治療薬として臨床応用されているAChE阻害剤は、A β によって引き起こされるマウスにおける記憶障害に対して改善効果を示すこと [非特許文献10: ブリティッシュ ジャーナル オブ ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology)]

g y)、149巻、998-1012頁、2006年]が報告されており、 $A\beta$ 過剰発現動物モデル(APPTランスジェニックマウス、APP/PS1ダブルトランスジェニックマウス等)において、記憶障害に対して改善効果を示すCyp46(CH24H)阻害薬は、アルツハイマー病治療薬として有望である。

[0004] またアルツハイマー病の前段階の概念として、軽度認知障害が提唱されており、この障害を有する人の約半数は将来的にアルツハイマー病へ進行すると言われている。最近、アルツハイマー病患者だけでなく、軽度認知障害患者のCSFにおいても24-HCが増加していること[非特許文献7：ニューロサイエンス レターズ(Neurosci. Lett.)、397巻、83-87頁、2006年]が報告されている。この知見は、Cyp46(CH24H)が軽度認知障害の病態に関与することを示唆しており、従って、Cyp46(CH24H)阻害薬は、アルツハイマー病の新たな治療薬またはアルツハイマー病への進行の予防薬として有望である。

[0005] 加えて近年、中枢神経系の脱髄疾患の一つである多発性硬化症のモデル動物である自己免疫性脳脊髄炎モデルにおいて、症状の発現に先立ち血中24-HCが増加すること[非特許文献11：ジャーナル オブ ニューロサイエンス リサーチ(J. Neurosci. Res.)、85巻、1499-1505頁、2007年]が報告されている。また、多発性硬化症は、60歳以上の老人に発病することは稀であり30歳前後の若年成年に発病することが多いが、21-50歳の多発性硬化症患者において血中24-HCが増加していること[非特許文献12：ニューロサイエンス レターズ(Neurosci. Lett.)、331巻、163-166頁、2002年]も報告されている。これらの知見はCyp46(CH24H)が多発性硬化症の病態に関与していることを示唆しており、従って、Cyp46(CH24H)阻害薬は、多発性硬化症の新たな治療薬または予防薬として有望である。

[0006] さらに、外傷性脳損傷(traumatic brain injury、

本明細書ではTBIとも称される)は、個人の健康に極めて有害な影響を及ぼす状態であり、現在のところ有効な治療法はない。TBIにおける組織損傷に続く修復過程においては、神経細胞膜の再構築およびグリア細胞の増殖に伴う脳内コレステロールの分配が活性化すること〔非特許文献13：プロシーディング オブ ナショナル アカデミー オブ サイエンス (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、102巻、8333-8338頁、2005年〕が示唆されている。また、ラットTBIモデルにおいては、外傷後にCyp46 (CH24H)の発現増強〔非特許文献14：ジャーナル オブ ニューロトラウマ (J. Neurotrauma)、25巻、1087-1098頁、2008年〕が報告されている。さらに、24-HCが神経細胞に対する傷害性を有すること〔非特許文献8：ブレイン リサーチ (Brain Res.)、818巻、171-175頁、1999年〕も報告されており、従って、Cyp46 (CH24H)阻害薬は、TBIの新たな治療薬または予防薬として有望である。

[0007] 一方、神経変性疾患における24-HCの病理学的意義として、神経細胞における炎症惹起性遺伝子発現の増強作用〔非特許文献15：ニューロレポート (NeuroReport)、16巻、909-913頁、2005年〕が報告されている。また、グリア細胞の活性化を伴う脳内炎症反応は神経変性疾患に特徴的な病理学的変化であること〔非特許文献16：グリア (Glia)、50巻、427-434頁、2005年〕が示唆されている。近年においては、ハンチントン病、パーキンソン病および筋萎縮性側索硬化症等の神経変性疾患に対しても、脳内炎症の抑制による治療の有効性〔非特許文献17：モレキュラー ニューロディジェネレーション (Mol. Neurodegeneration)、4巻、47-59頁、2009年〕が報告されている。従って、Cyp46 (CH24H)阻害による24-HC低下を介した脳内炎症抑制は、ハンチントン病、パーキンソン病、脳梗塞、緑内障、筋萎縮性側索硬化症等の神経変性疾患に対する新たな治療薬または予防薬として有望である。

[0008] 緑内障は、失明の最も多い原因であり、大きな社会問題として考えられているが、その多くを占める正常眼圧型の視野狭窄に有効な治療法はない。近年、血中24-HCの高値を伴うCyp46 (CH24H) の遺伝子多型が緑内障の発症リスクと関連すること〔非特許文献18：インヴェスティグティブ オプサルモロジー アンド ヴィジュアル サイエンス (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.)、50巻、5712-5717頁、2009年〕が報告されており、Cyp46 (CH24H) 阻害薬は緑内障治療薬または予防薬として有望である。

[0009] 痙攣は、脳内の神経細胞の異常な電氣的興奮に伴い発作的に起こる疾患である。痙攣はアルツハイマー病の特徴的な臨床所見の一つであり〔非特許文献19：エPILEPSIA (Epilepsia)、47巻、867-872頁、2006年〕、また、癲癇とアルツハイマー病の発症との関連も指摘されている〔非特許文献20：エPILEPSIA (Epilepsia)、52巻補遺1、39-46頁、2011年〕。A β 過剰発現によるアルツハイマー病モデルの一種であるAPP/PS1ダブルトランスジェニックマウスにおいても、痙攣が高頻度に発生すること〔非特許文献21：ジャーナル オブ ニューロサイエンス (J. Neurosci.)、29巻、3453-3462頁、2012年〕が報告されている。さらに、癲癇モデルの一種であるカイニン酸傷害ラットモデルにおいて海馬アストロサイトがCyp46 (CH24H) の発現誘導することから、本酵素と癲癇病態との関連が指摘されている〔非特許文献22：ジャーナル オブ ニューロロジー (J. Neurol.)、65巻、652-663、2006年〕。痙攣治療薬であるカルバマゼピンは、マウス癲癇性痙攣モデルにおけるY迷路試験で短期記憶改善作用を示すこと〔非特許文献23：ジャーナル オブ ニューロロジー ニューロサージャリー サイキアトリー (J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry)、48巻、459-468頁、1985年〕が報告されており、痙攣症状を示すモデル動物において、短期記憶改善作用を示すCH24H阻害薬は、痙攣または癲癇等に対する新たな

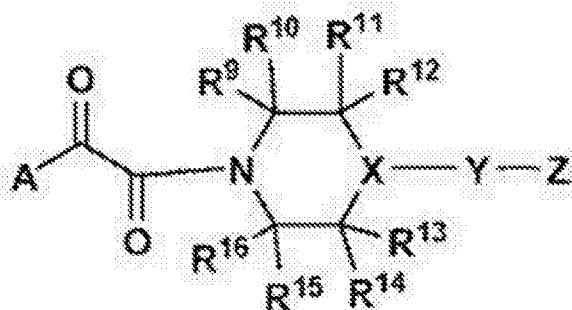
治療薬または予防薬として有望である。

[0010] 統合失調症は、幻覚や妄想、興奮などをはじめ、躁鬱様症状といった多様な精神症状を呈するため、様々な角度からその治療薬の開発が行われている。近年、統合失調症においてみられる神経活動の異常に、コレステロール代謝の変化が関与することが指摘されている〔非特許文献24：ジャーナルオブサイキアトリーニューロサイエンス（J. Psychiatry Neurosci.）、36巻、47－55頁、2011〕。また、酸化ストレスのような細胞傷害性因子も統合失調症の病態に寄与することから、24-HCによる神経細胞毒性が症状の悪化に関与する可能性がある〔非特許文献25：サイコニューロエンドクリノロジー（Psychoneuroendocrinology）、28巻、83－96頁、2003年〕。従って、脳内において、コレステロールから24-HCへの代謝を阻害するCyp46（CH24H）阻害薬は、統合失調症治療薬または予防薬として有望である。

[0011] 本明細書に記載の化合物と類似の構造を有する化合物としては、例えば、以下が挙げられる。

特許文献1には、HIV、AIDS等の治療薬として以下の化合物が記載されている。

[0012] [化1]

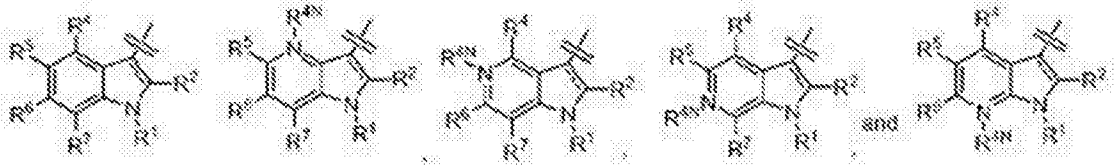


[0013] [式中、

環Aは、

[0014]

[化2]



[0015] を；

R¹は、水素原子、C₁₋₄アルキル等を；R²は、水素原子を；R⁴—R⁷は、独立して、水素原子、ハロゲン原子等を；

Xは、NまたはCHを；

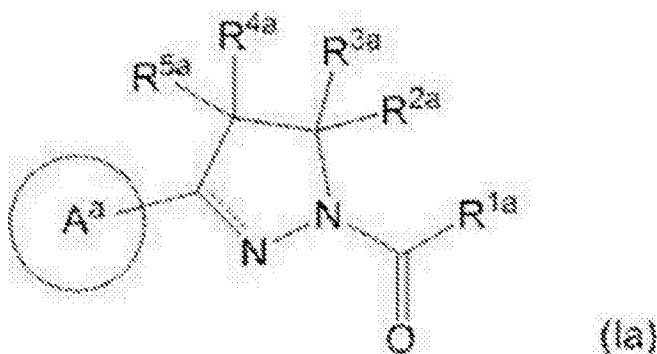
Yは、5ないし7員の単環式芳香族複素環等を；

Zは、アリールまたは芳香族複素環基を；

R⁹—R¹⁶は、独立して、水素原子、C₁₋₆アルキル等である。]

[0016] 特許文献2には、CH₂4H阻害作用を有し、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、軽度認知障害、多発性硬化症等）の治療薬として以下の化合物が記載されている。

[0017] [化3]



[0018] [式中、

環A^aは、置換されていてもよい環を示し；R^{1a}は、(1) 式：—X^{1a}—R^{6a}

（ここで、X^{1a}は、C₁₋₆アルキレン基、C₂₋₆アルケニレン基、またはC₃₋₆シクロアルキレン基を示し、R^{6a}は、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリー

ル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基、または置換されていてもよい複素環基を示す)で表される基、

(2) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(3) 置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基、または

(4) 置換されていてもよい複素環基

を示し；

R^{2a} は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、または置換されていてもよいヒドロキシ基を示し、

R^{3a} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、あるいは、

R^{2a} と R^{3a} が、一緒になって、オキシ基、 C_{1-3} アルキリデン基、または置換されていてもよい環を形成してもよく；そして

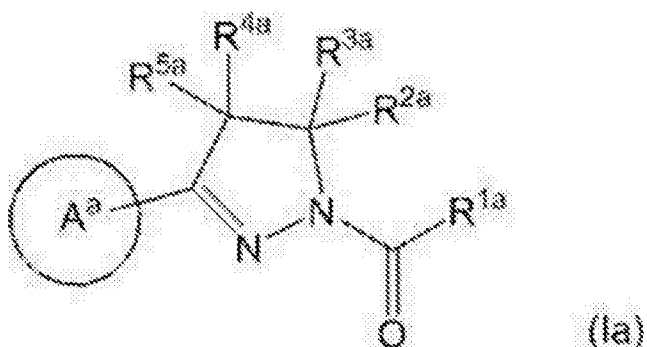
R^{4a} および R^{5a} は、同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、あるいは、

R^{4a} と R^{5a} が、一緒になって、オキシ基、 C_{1-3} アルキリデン基、または置換されていてもよい環を形成してもよい。]

[0019] 特許文献3には、カルシウム感受性受容体(CaSR)拮抗作用を有し、骨疾患(例、骨粗しょう症、骨折等)の治療薬として以下の化合物が記載されている。

[0020]

[化4]



[0021] [式中、

環 A^a は、置換されていてもよい環を示し；

R^{1a} は、

- (1) 式： $-X^{1a}-R^{6a}$ (式中、 X^{1a} は、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、または C_{3-6} シクロアルキレン基を示し、 R^{6a} は、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基、置換されていてもよい C_{7-14} アラルキルオキシ基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい複素環オキシ基、または置換されていてもよいアミノ基を示す) で表される基、
- (2) 置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、
- (3) 置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、
- (4) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、
- (5) 置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基、
- (6) 置換されていてもよい C_{7-14} アラルキルオキシ基、
- (7) 置換されていてもよい複素環基、
- (8) 置換されていてもよい複素環オキシ基、または
- (9) 置換されていてもよいアミノ基
- を示し；

R^{2a} は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、または置換されていてもよいヒドロキシ基を

示し、

R^{3a} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、あるいは、

R^{2a} と R^{3a} が、一緒になって、 C_{1-3} アルキリデン基、または置換されていてもよい環を形成してもよく；そして

R^{4a} および R^{5a} は、同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、あるいは、

R^{4a} と R^{5a} が、一緒になって、オキソ基、 C_{1-3} アルキリデン基、または置換されていてもよい環を形成してもよい。]

先行技術文献

特許文献

[0022] 特許文献1：WO2007/127635号

特許文献2：WO2010/110400号

特許文献3：特開2010-248183号公報

非特許文献

[0023] 非特許文献1：サイエンス (Science)、261巻、921-923項、1993年

非特許文献2：ニューロバイオロジー オブ エイジング (Neurobiol. Aging)、24巻、421-426項、2003年

非特許文献3：モレキュラー サイキアトリー (Mol. Psychiatry)、8巻、635-638項、2003年

非特許文献4：ニューロサイエンス レターズ (Neurosci. Lett.)、328巻、9-12頁、2002年

非特許文献5：ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (J. Biol. Chem.)、279巻、34674-34681頁、2004年

非特許文献6：ニューロサイエンス レターズ (Neurosci. Lett.)、324巻、83－85頁、2002年

非特許文献7：ニューロサイエンス レターズ (Neurosci. Lett.)、397巻、83－87頁、2006年

非特許文献8：ブレイン リサーチ (Brain Res.)、818巻、171－175頁、1999年

非特許文献9：ニューロサイエンス (Neuroscience)、164巻、398－403頁、2009年

非特許文献10：ブリティッシュ ジャーナル オブ ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology)、149巻、998－1012頁、2006年

非特許文献11：ジャーナル オブ ニューロサイエンス リサーチ (J. Neurosci. Res.)、85巻、1499－1505頁、2007年

非特許文献12：ニューロサイエンス レターズ (Neurosci. Lett.)、331巻、163－166頁、2002年

非特許文献13：プロシーディング オブ ナショナル アカデミー オブ サイエンス ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、102巻、8333－8338頁、2005年

非特許文献14：ジャーナル オブ ニューロトラウマ (J. Neurotrauma)、25巻、1087－1098頁、2008年

非特許文献15：ニューロレポート (NeuroReport)、16巻、909－913頁、2005年

非特許文献16：グリア (Glia)、50巻、427－434頁、2005年

非特許文献17：モレキュラー ニューロディジェネレーション (Mol. Neurodegeneration)、4巻、47－59頁、2009年

非特許文献18：インヴェスティゲイティブ オプサルモロジー アンド ヴィジュアル サイエンス (Invest. Ophthalmol. Vis

. Sci.), 50巻、5712-5717頁、2009年

非特許文献19: エpilepsia (Epilepsia)、47巻、867-872頁、2006年

非特許文献20: エpilepsia (Epilepsia)、52巻補遺1、39-46頁、2011年

非特許文献21: ジャーナル オブ ニューロサイエンス (J. Neurosci.), 29巻、3453-3462頁、2012年

非特許文献22: ジャーナル オブ ニューロロジ (J. Neurol.), 65巻、652-663、2006年

非特許文献23: ジャーナル オブ ニューロロジ ニューロサージャリーサイキアトリー (J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry)、48巻、459-468頁、1985年

非特許文献24: ジャーナル オブ サイキアトリー ニューロサイエンス (J. Psychiatry Neurosci.), 36巻、47-55頁、2011年

非特許文献25: サイコニューロエンドクリノロジー (Psychoneuroendocrinology)、28巻、83-96頁、2003年

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0024] 本発明の目的は、優れたCH₂4H阻害作用を有し、癲癇、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、緑内障など）、統合失調症などの予防または治療剤として有用な化合物を提供することである。

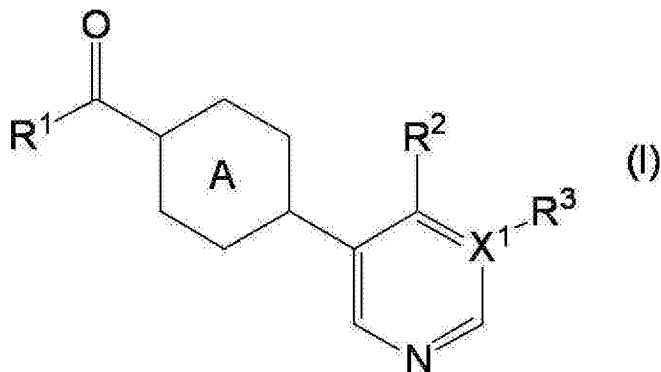
課題を解決するための手段

- [0025] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記の式で示される化合物(1)が、優れたCH₂4H阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は以下の通りである。

[1] 式(1)：

[0026] [化5]

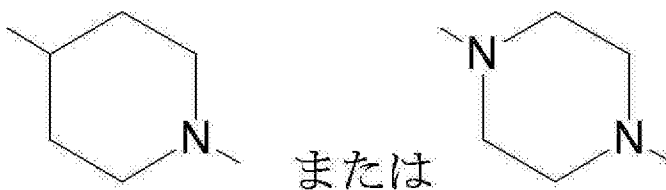


[0027] [式中、

X^1 は、炭素原子または窒素原子を示し；

環Aは、それぞれさらに置換されていてもよく、それぞれ架橋されていてもよい、

[0028] [化6]



[0029] を示し；

R^1 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい炭素環基、または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは R^1 は環A上の原子と結合して、環Aとともに、それぞれ、オキソ基で置換され、かつさらに置換されていてもよい、スピロ環または縮合環を形成してもよく；

R^2 は、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい芳香族複素環基を示し；

R^3 は、 X^1 が炭素原子の場合、水素原子または置換基を示し、 X^1 が窒素原子の場合、存在しない。]

で表される化合物（以下、化合物（I）と称する場合もある）（ただし、tert-ブチル 4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートを除く）またはその塩。

[2] R^1 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい非芳香族複素環基である、[1]に記載の化合物（ただし、tert-ブチル 4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートを除く）またはその塩。

[0030] [A]

R^1 が、

(1)(a)シアノ基、

(b) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(c) C_{6-14} アリールオキシ基、

(d) C_{3-8} シクロアルキル基、

(e) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基、

(f) 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環基、および

(g) 1 ないし 3 個のオキシ基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(2) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(3)(a)(i)ハロゲン原子、

(ii)シアノ基、

(iii) C_{3-8} シクロアルキル基、

(iv)ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個

の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(v) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基、および

(vi) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、

(c) C_{6-14} アリール基、および

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基
から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(4) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、

(5) C_{6-14} アリール基、または

(6) (a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) オキソ基、

(e) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(f) (i) ヒドロキシ基、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基から選択される 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 12 員の非芳香族複素環基であるか、あるいは R^1 が環 A 上の原子と結合して環 A とともに、オキソで置換され、かつ 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基でさらに置換されていてもよいスピロ環を形成し；

R^2 が、

(1)(a) ハロゲン原子、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または

(2)(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および

(d) C_{3-8} シクロアルキル基

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 ないし 12 員の芳香族複素環基であり；

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり；

R^3 が、

(1) 水素原子、または

(2) ハロゲン原子であり；かつ

環 A が、

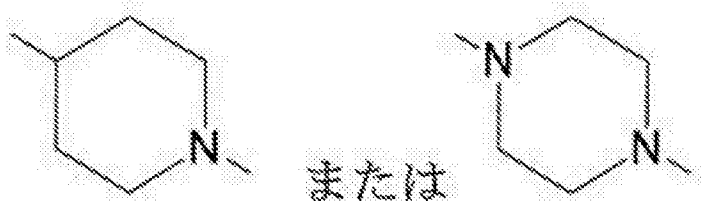
(a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル基、および

(c) オキソ基

から選択される 1 ないし 5 個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよく、それぞれ架橋されていてもよい、

[0031] [化7]



[0032] である、[1]に記載の化合物（ただし、tert-ブチル 4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートを除く）またはその塩。

[0033] [B]

R^1 が、

(1)(a)シアノ基、

(b) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(c) C_{6-14} アリールオキシ基、

(d) C_{3-8} シクロアルキル基、

(e) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基、

(f) 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環基、および

(g) 1 ないし 3 個のオキソ基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(2) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ基、

(3)(a)(i)ハロゲン原子、

(ii)シアノ基、

(iii) C_{3-8} シクロアルキル基、

(iv)ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(v) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基、および

(vi) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、

(c) C_{6-14} アリール基、および

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(4) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、

(5) C_{6-14} アリール基、または

(6) (a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) オキソ基、

(e) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(f) (i) ヒドロキシ基、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(h) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、および

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基

から選択される 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 12 員の非芳香族複素環基であるか、あるいは R¹ が環 A 上の原子と結合して環 A とともに、オキソで置換され、かつ 1 ないし 3 個の C₁₋₆ アルキル基でさらに置換されていてもよいスピロ環を形成する、[1] または [A] に記載の化合物またはその塩。

[0034] [3]

R¹ が、

(1)(a) シアノ基、

(b) 1 ないし 3 個の C₁₋₆ アルコキシ基で置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリール基、

(c) C₆₋₁₄ アリールオキシ基、

(d) C₃₋₈ シクロアルキル基、

(e) ピラゾリル基、

(f) インダゾリル基、および

(g) 1 ないし 3 個のオキソ基で置換されていてもよいジヒドロピリジル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、

(2) 1 ないし 3 個の C₆₋₁₄ アリール基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基、

(3)(a)(i) ハロゲン原子、

(ii) シアノ基、

(iii) C₃₋₈ シクロアルキル基、

(iv) ハロゲン原子および C₁₋₆ アルコキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリール基、

(v) ピリジル基、および

(vi) 1 ないし 3 個の C₁₋₆ アルキル基で置換されていてもよいオキセタニル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基

、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、

(c) C_{6-14} アリール基、および

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基もしくはピロリジニル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(4) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、

(5) C_{6-14} アリール基、または

(6) (a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) オキソ基、

(e) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

、

(f) (i) ヒドロキシ基、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基

から選択される 1 ないし 5 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基もしくは 3, 7-ジオキサ-9-アザ

ビスクロ [3. 3. 1] ノニル基

であるか、あるいは R^1 が環 A 上の原子と結合して環 A とともに、オキソで置換され、かつ 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基でさらに置換されていてもよい 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン環を形成し ;

R^2 が、

(1)(a) ハロゲン原子、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または

(2)(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および

(d) C_{3-8} シクロアルキル基

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、5 または 6 員の単環式芳香族複素環基もしくは 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環基であり ;

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり ;

R^3 が、

(1) 水素原子、または

(2) ハロゲン原子であり ; かつ

環 A が、

(1)(a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル基、および

(c) オキソ基

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、

[0035]

[化8]



[0036]、または

(2) 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン環、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン環、もしくは 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン環

である、[1] または [A] に記載の化合物 (ただし、tert-ブチル 4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートを除く) またはその塩。

[0037] [4]

 R^1 が、

(1)(a)シアノ基、

(b) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(c) C_{6-14} アリールオキシ基、(d) C_{3-8} シクロアルキル基、

(e) ピラゾリル基、

(f) インダゾリル基、および

(g) 1 ないし 3 個のオキシ基で置換されていてもよいジヒドロピリジル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(2) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ基、

(3)(a)(i)ハロゲン原子、

(ii)シアノ基、

(iii) C_{3-8} シクロアルキル基、

(iv) ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(v) ピリジル基、および

(vi) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいオキセタニル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、

(c) C_{6-14} アリール基、および

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基もしくはピロリジニル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(4) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、

(5) C_{6-14} アリール基、または

(6) (a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) オキソ基、

(e) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(f) (i) ヒドロキシ基、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ

基、

(h) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、および

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基

から選択される 1 ないし 5 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基もしくは 3, 7-ジオキサ-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル基

であるか、あるいは R^1 が環 A 上の原子と結合して環 A とともに、オキソで置換され、かつ 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基でさらに置換されていてもよい 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン環を形成する、[1]、[3]、[A] および [B] の何れかに記載の化合物またはその塩。

[0038] [C]

R^1 が、

(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) カルバモイル基、

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および

(e) C_{1-6} アルコキシ基

から選択される 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基であり；

R^2 が、

(1)(a) ハロゲン原子、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または

(2)(a) ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルキル基

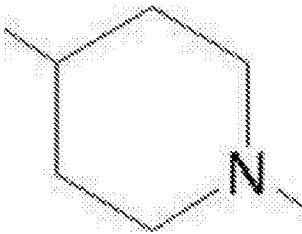
から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基であり；

X^1 が、炭素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；かつ

環 A が、

[0039] [化9]



[0040] である、[1] または [2] に記載の化合物またはその塩。

[0041] [D]

R^1 が、

(1)(a)シアノ基、

(b) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基

、

(c)フェノキシ基、

(d)シクロプロピル基、

(e)ピラゾリル基、

(f)インダゾリル基、および

(g) 1 ないし 3 個のオキシ基で置換されていてもよいジヒドロピリジル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

、

(2) 1 ないし 3 個のフェニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(3)(a)(i)ハロゲン原子、

(ii)シアノ基、

(iii)シクロプロピル基、

(iv)シクロブチル基、

(v) ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、

(vi) ピリジル基、および

(vii) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいオキセタニル基
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子でそれぞれ置換されていてもよい、シクロプロピル基、シクロブチル基もしくはシクロペンチル基、

(c) フェニル基、および

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基もしくはピロリジニル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(4) 1 ないし 3 個のフェニル基で置換されていてもよいシクロプロピル基、

(5) フェニル基、または

(6) (a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) オキソ基、

(e) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(f) (i) ヒドロキシ基、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基から選択される 1 ないし 5 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル基、テトラヒドロピラニル基、3-オキサー-6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル基、8-オキサー-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル基、2-オキサー-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル基、3-オキサー-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル基、6-オキサー-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル基もしくは 3, 7-ジオキサー-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル基であるか、あるいは R^1 が環 A 上の原子と結合して環 A とともに、オキソで置換され、かつ 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基でさらに置換されていてもよい 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン環を形成し；

R^2 が、

(1)(a) ハロゲン原子、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(2)(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および

(d) シクロプロピル基

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジリル基、インダゾリル基もしくはベンゾチアゾリル基であり；

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり；

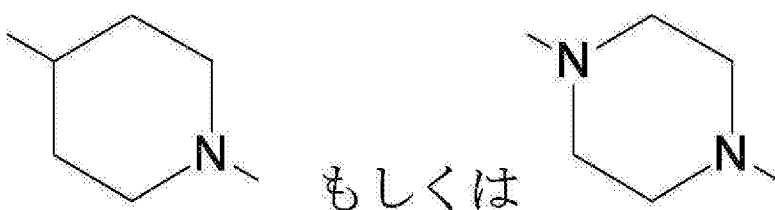
R^3 が、

- (1)水素原子、または
 (2)ハロゲン原子であり；かつ
 環 A が、

- (1)(a)ハロゲン原子、
 (b) C_{1-6} アルキル基、および
 (c)オキソ基

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、

[0042] [化10]



[0043] 、または

- (2) 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン環、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン環、もしくは 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン環

である、[1]、[3] および [A] の何れかに記載の化合物（ただし、tert-ブチル 4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートを除く）またはその塩。

[0044] [E]

R^1 が、

- (1)(a)シアノ基、
 (b) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、
 (c)フェノキシ基、
 (d)シクロプロピル基、
 (e)ピラゾリル基、
 (f)インダゾリル基、および

(g) 1 ないし 3 個のオキソ基で置換されていてもよいジヒドロピリジル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(2) 1 ないし 3 個のフェニル基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ基、

(3) (a) (i) ハロゲン原子、

(ii) シアノ基、

(iii) シクロプロピル基、

(iv) シクロブチル基、

(v) ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、

(vi) ピリジル基、および

(vii) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいオキセタニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子でそれぞれ置換されていてもよい、シクロプロピル基、シクロブチル基もしくはシクロペンチル基、

(c) フェニル基、および

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基もしくはピロリジニル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(4) 1 ないし 3 個のフェニル基で置換されていてもよいシクロプロピル基、

(5) フェニル基、または

(6) (a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) オキソ基、

(e) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

、

(f)(i)ヒドロキシ基、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基

から選択される 1 ないし 5 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホ

リニル基、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル基、テトラヒドロピラニル

基、3-オキサー-6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル基、8-オキサ

-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル基、2-オキサー-5-アザビシ

クロ [2. 2. 1] ヘプチル基、3-オキサー-8-アザビシクロ [3. 2.

1] オクチル基、6-オキサー-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル基

もしくは 3, 7-ジオキサー-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル基

であるか、あるいは R^1 が環 A 上の原子と結合して環 A とともに、オキソで置

換され、かつ 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基でさらに置換されていてもよい

2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン環を形成する、[1]、[3]、[

4]、[A]、[B] および [D] の何れかに記載の化合物またはその塩。

[0045] [5]

R^1 が、

(1)(a)(i)ハロゲン原子、および

(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

、

(b) テトラヒドロピラニル基、および

(c) テトラヒドロフリル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、または

(2)(a)ハロゲン原子、

(b)シアノ基、

(c)カルバモイル基、

(d) C_{1-6} アルキル基、および

(e) C_{1-6} アルコキシ基

から選択される 1 ないし 5 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、アゼチジニル基もしくはピロリジニル基であり；

R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、または

(2)(a)ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル基、および

(c)シクロプロピル基

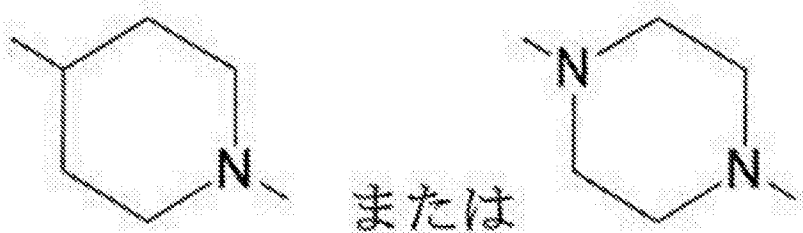
から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基、チアゾリル基もしくはチアジアゾリル基であり；

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；かつ

環 A が、

[0046] [化11]



[0047] である、[1]～[4]、[A]、[B]、[D] および [E] の何れかに記載の化合物またはその塩。

[0048] [F]

R^1 が、

(1)(a)(i)ハロゲン原子、および

(ii) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b)テトラヒドロピラニル基、および

(c)テトラヒドロフリル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、または

(2)(a)ハロゲン原子、および

(b)シアノ基

から選択される1ないし5個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、アゼチジニル基もしくはピロリジニル基であり；

R^2 が、

(1) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、または

(2)(a)ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル基、および

(c)シクロプロピル基

から選択される1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基もしくはチアゾリル基であり；

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；かつ

環Aが、

[0049]

[化12]



[0050] である、[1]～[5]、[A]、[B]、[D] および [E] の何れかに記載の化合物またはその塩。

[0051] [G]

R^1 が、

(1)(a)(i)ハロゲン原子、および

(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b)テトラヒドロピラニル基、および

(c)テトラヒドロフリル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、または

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子でそれぞれ置換されていてもよい、アゼチジニル基もしくはピロリジニル基であり；

R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、または

(2)(a)ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル基、および

(c)シクロプロピル基

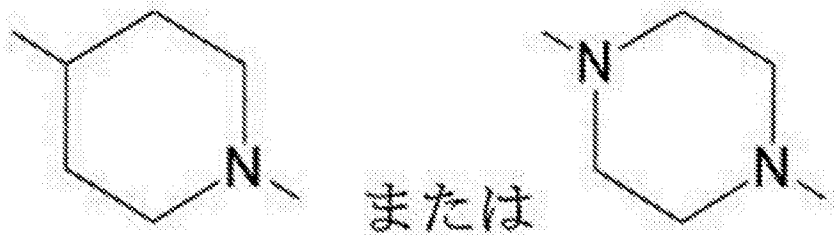
から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基もしくはチアゾリル基であり；

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；かつ

環Aが、

[0052] [化13]



[0053] である、[1]～[5]、[A]、[B] および [D]～[F] の何れかに記載の化合物またはその塩。

[0054] [H]

R^1 が、

(a)ハロゲン原子、

(b)シアノ基、

(c)カルバモイル基、

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および

(e) C_{1-6} アルコキシ基

から選択される 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル基であり；

R^2 が、

(1)(a)ハロゲン原子、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

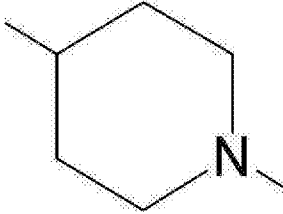
(2)(a)ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルキル基

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基、チアジアゾリル基もしくはピリジル基であり；

X¹が、炭素原子であり；
 R³が、水素原子であり；かつ
 環Aが、

[0055] [化14]



[0056] である、[1]、[2] および [C] の何れかに記載の化合物またはその塩
 。

[0057] [1]

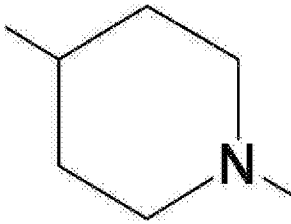
R¹が、
 (a)ハロゲン原子、
 (b)シアノ基、
 (c)カルバモイル基、
 (d)C₁₋₆アルキル基、および
 (e)C₁₋₆アルコキシ基
 から選択される1ないし5個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル
 基であり；

R²が、
 (a)ハロゲン原子、および
 (b)C₁₋₆アルキル基
 から選択される1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピ
 ラゾリル基もしくはチアジアゾリル基であり；

X¹が、炭素原子であり；
 R³が、水素原子であり；かつ
 環Aが、

[0058]

[化15]



[0059] である、[1]～[5]、[A]、[B]、[D] および [E] の何れかに記載の化合物またはその塩。

[0060] [6]

R^1 が、

(a)ハロゲン原子、および

(b)シアノ基

から選択される1ないし5個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル基であり；

R^2 が、

(a)ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルキル基

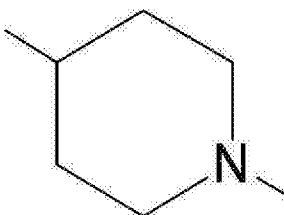
から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよいピラゾリル基であり；

X^1 が、炭素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；かつ

環Aが、

[0061] [化16]



[0062] である、[1]～[5]、[A]、[B]、[D]～[F] および [I] の何れかに記載の化合物またはその塩。

[0063] [J]

R¹が、

(1)(a)シクロプロピル基、および

(b)インダゾリル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基

、

(2)1ないし3個のフェニル基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、

(3)(a)(i)ハロゲン原子、

(ii)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基

、

(iii)ピリジル基、および

(iv)1ないし3個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいオキセタニル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基

、

(b)シクロプロピル基、

(c)シクロペンチル基、

(d)テトラヒドロピラニル基、

(e)テトラヒドロフリル基、および

(f)フェニル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(4)シクロプロピル基、または

(5)(a)ハロゲン原子、

(b)シアノ基、

(c)カルバモイル基、

(d)1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(e)C₁₋₆アルコキシ基、および

(f) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基から選択される 1 ないし 5 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、アゼチジニル基、ピロリジニル基、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル基もしくは 3-オキサ-6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル基であるか、あるいは R^1 が環 A 上の原子と結合して環 A とともに、オキソで置換され、かつ 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基でさらに置換されていてもよい 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン環を形成し；

R^2 が、

(1)(a) ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルキル基

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(2)(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および

(d) シクロプロピル基

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基もしくはベンゾチアゾリル基であり；

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり；

R^3 が、

(1) 水素原子、または

(2) ハロゲン原子

であり；かつ

環 A が、

(1)(a) ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルキル基

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、

[0064] [化17]



[0065] 、または

(2) 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン環、もしくは 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン環である、[1]、[3]、[A] および [D] の何れかに記載の化合物またはその塩。

[0066] [K]

R^1 が、

(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) カルバモイル基、および

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル基であり；

R^2 が、

(a) ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルキル基

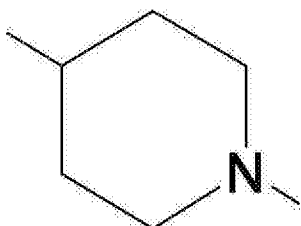
から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基またはピリジル基であり；

X^1 が、炭素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；かつ

環 A が、

[0067] [化18]



[0068] である、[1]～[4]、[A]、[B]、[D] および [E] の何れかに記載の化合物またはその塩。

[0069] [7]

(2R)-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリルまたはその塩、

(2R)-1-((1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリルまたはその塩、

(2R)-4,4-ジフルオロ-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリルまたはその塩、

(3-フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メタノンまたはその塩、

(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノンまたはその塩、

(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノンまたはその塩、

(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノンまたはその塩、

N-ベンジル-N-(2-フルオロエチル)-4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドまたはその塩、

N-(4-フルオロベンジル)-N-(2-フルオロエチル)-4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドまたはその塩、

、

((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノンまたはその塩、

(3-フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノンまたはその塩、

(1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノンまたはその塩、または

(1-(4-(4-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノンまたはその塩。

[0070] [8] (2R)-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリルまたはその塩。

[9] (2R)-1-((1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリルまたはその塩。

[10] (2R)-4,4-ジフルオロ-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリルまたはその塩。

[11] [1] ~ [10] の何れかに記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[12] コレステロール24ヒドロキシラーゼ阻害剤である、[11]に記載の医薬。

[13] 癲癇または神経変性疾患の予防または治療剤である、[11]に記載の医薬。

[14] 神経変性疾患が、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病または多発性硬化症である、[13]に記載の医薬。

[15] 癲癇または神経変性疾患の予防または治療に使用するための、[1] ~ [10] の何れかに記載の化合物またはその塩。

[16] 神経変性疾患が、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン

ン病、パーキンソン病または多発性硬化症である、[15]に記載の化合物またはその塩。

[17] [1]～[10]の何れかに記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるコレステロール24ヒドロキシラーゼの阻害方法。

[18] [1]～[10]の何れかに記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における癲癇または神経変性疾患の予防または治療方法。

[19] 神経変性疾患が、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病または多発性硬化症である、[18]に記載の予防または治療方法。

[20] 癲癇または神経変性疾患の予防または治療剤を製造するための、[1]～[10]の何れかに記載の化合物またはその塩の使用。

[21] 神経変性疾患が、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病または多発性硬化症である、[20]に記載の使用。

発明の効果

[0071] 化合物(1)は、優れたCH₂4H阻害作用を有し、癲癇、神経変性疾患(例、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、緑内障など)、統合失調症などの予防または治療剤として有用である。

[0072] (発明の詳細な説明)

本明細書中、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示す。

本明細書中、「C₁₋₁₀アルキル基」とは、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、2-メチルプロピル、1-メチルプロピル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ペプチル、オクチル、

ノニル、デシル等を示す。なかでも、 C_{1-6} アルキル基が好ましい。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキル（基）」とは、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等を示す。

本明細書中、「 C_{2-10} アルケニル基」とは、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ペプテニル、1-オクテニル等を示す。なかでも、 C_{2-6} アルケニル基が好ましい。

本明細書中、「 C_{2-6} アルケニル（基）」とは、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル等を示す。

本明細書中、「 C_{2-10} アルキニル基」とは、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1, 1-ジメチルプロプ-2-イン-1-イル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ペプチニル、1-オクチニル等を示す。なかでも、 C_{2-6} アルキニル基が好ましい。

本明細書中、「 C_{2-6} アルキニル（基）」とは、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1, 1-ジメチルプロプ-2-イン-1-イル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等を示す。

[0073] 本明細書中、「C₁₋₆アルコキシ（基）」とは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等を示す。

本明細書中、「C₁₋₃アルコキシ基」とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびイソプロポキシを示す。

本明細書中、「C₂₋₆アルケニルオキシ（基）」とは、例えば、ビニルオキシ、1-プロペニルオキシ、2-プロペニルオキシ、2-メチル-1-プロペニルオキシ、1-ブテニルオキシ、2-ブテニルオキシ、3-ブテニルオキシ、3-メチル-2-ブテニルオキシ、1-ペンテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ペンテニルオキシ、4-ペンテニルオキシ、4-メチル-3-ペンテニルオキシ、1-ヘキセニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、5-ヘキセニルオキシ等を示す。

本明細書中、「C₂₋₆アルキニルオキシ（基）」とは、例えば、エチニルオキシ、1-プロピニルオキシ、2-プロピニルオキシ、1-ブチニルオキシ、2-ブチニルオキシ、3-ブチニルオキシ、1-ペンチニルオキシ、2-ペンチニルオキシ、3-ペンチニルオキシ、4-ペンチニルオキシ、1, 1-ジメチルプロプ-2-イン-1-イルオキシ、1-ヘキシニルオキシ、2-ヘキシニルオキシ、3-ヘキシニルオキシ、4-ヘキシニルオキシ、5-ヘキシニルオキシ等を示す。

[0074] 本明細書中、「C₁₋₆アルキレンジオキシ（基）」とは、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等を示す。

[0075] 本明細書中、「C₁₋₆アルコキシカルボニル（基）」とは、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等を示す。

本明細書中、「C₁₋₆アルキルカルボニル（基）」とは、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル等を示す。

[0076] 本明細書中、「モノーC₁₋₆アルキルアミノ（基）」とは、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tert-ブチルアミノ等を示す。

本明細書中、「ジーC₁₋₆アルキルアミノ（基）」とは、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジtert-ブチルアミノ等を示す。

[0077] 本明細書中、「C₃₋₁₀シクロアルキル基」とは、例えば、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、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル等を示す。なかでも、C₃₋₆シクロアルキル基が好ましい。

本明細書中、「C₃₋₈シクロアルキル（基）」とは、例えば、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、シクロヘプチル、シクロオクチル等を示す。

本明細書中、「C₃₋₆シクロアルキル（基）」とは、例えば、上記C₃₋₈シクロアルキル（基）のうち、炭素数が3ないし6個のものを示す。

本明細書中、「C₃₋₈シクロアルキルオキシ（基）」とは、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ等を示す。

本明細書中、「C₃₋₆シクロアルキルオキシ（基）」とは、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等を示す。

[0078] 本明細書中、「C₃₋₁₀シクロアルケニル（基）」とは、例えば、シクロプロペニル（例、2-シクロプロペン-1-イル）、シクロブテニル（例、2-シクロブテン-1-イル）、シクロペンテニル（例、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル）、シクロヘキセニル（例、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル）、シクロヘプテニル（例、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘプテン-1-イル、2-シクロヘプテン-1-イル）、

シクロオクテニル（例、1-シクロヘプテン-1-イル、2-シクロヘプテン-1-イル、3-シクロヘプテン-1-イル）、シクロノネニル（例、1-シクロノネン-1-イル、2-シクロノネン-1-イル、3-シクロノネン-1-イル）等を示す。なかでも、 C_{3-8} シクロアルケニル基が好ましい。

本明細書中、「 C_{3-8} シクロアルケニル（基）」とは、例えば、シクロプロペニル（例、2-シクロプロペン-1-イル）、シクロブテニル（例、2-シクロブテン-1-イル）、シクロペンテニル（例、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル）、シクロヘキセニル（例、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル）等を示す。

本明細書中、「 C_{3-8} シクロアルケニルオキシ（基）」とは、例えば、シクロプロペニルオキシ（例、2-シクロプロペン-1-イルオキシ）、シクロブテニルオキシ（例、2-シクロブテン-1-イルオキシ）、シクロペンテニルオキシ（例、2-シクロペンテン-1-イルオキシ、3-シクロペンテン-1-イルオキシ）、シクロヘキセニルオキシ（例、2-シクロヘキセン-1-イルオキシ、3-シクロヘキセン-1-イルオキシ）等を示す。

本明細書中、「 C_{4-10} シクロアルカジエニル基」とは、例えば、1, 3-シクロブタジエン-1-イル、1, 3-シクロペンタジエン-1-イル、1, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-1-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、1, 5-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル、1, 3-シクロオクタジエン-1-イル、1, 4-シクロオクタジエン-1-イル、1, 5-シクロオクタジエン-1-イル、1, 6-シクロオクタジエン-1-イル、1, 7-シクロオクタジエン-1-イル、2, 4-シクロオクタジエン-1-イル、2, 5-シクロオクタジエン-1-イル、2, 6-シクロオクタジエン-1-イル、2, 7-シクロオクタジエン-1-イル、3, 5-シクロオクタジエン-1-イル、3, 6-シクロオクタジエン-1-イル等を示す。なかでも、 C_{4-6} シクロアルカジエニル基が好ましい。

本明細書中、「 C_{4-6} シクロアルカジエニル基」とは、例えば、1, 3-シクロブタジエン-1-イル、1, 3-シクロペンタジエン-1-イル、1, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-1-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、1, 5-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル等を示す。

[0079] 上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基は、それぞれベンゼン環と縮合して縮合環基を形成していてもよく、このような縮合環基としては、例えば、インダニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル等が挙げられる。

[0080] また、上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基は、 C_{7-10} 橋かけ式炭化水素基であってもよい。 C_{7-10} 橋かけ式炭化水素基としては、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル（ノルボルニル）、ビスクロ[2. 2. 2]オクチル、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル、ビスクロ[3. 2. 2]ノニル、ビスクロ[3. 3. 1]ノニル、ビスクロ[4. 2. 1]ノニル、ビスクロ[4. 3. 1]デシル、アダマンチル等が挙げられる。

[0081] さらに、上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基は、それぞれ C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンまたは C_{4-10} シクロアルカジエンとスピロ環基を形成していてもよい。ここで、 C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンおよび C_{4-10} シクロアルカジエンとしては、上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基に対応する環が挙げられる。このようなスピロ環基としては、スピロ[4. 5]デカン-8-イル等が挙げられる。

[0082] 本明細書中、「 C_{6-14} アリール（基）」とは、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等を示す。

本明細書中、「 C_{6-14} アリールオキシ（基）」とは、例えば、フェノキシ

、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等を示す。

本明細書中、「 C_{7-14} アラルキル(基)」とは、例えば、ベンジル、フェネチル等を示す。

本明細書中、「 C_{7-14} アラルキルオキシ(基)」とは、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等を示す。

本明細書中、「 C_{8-13} アリールアルケニル(基)」とは、例えば、スチリル等を示す。

[0083] 本明細書中、「炭化水素基」とは、例えば、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{4-10} シクロアルカジエニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基等を示す。

[0084] 本明細書中、「複素環基」とは、芳香族複素環基または非芳香族複素環基を示す。

本明細書中、「芳香族複素環基」とは、単環式芳香族複素環基または縮合芳香族複素環基を示す。例えば、5ないし12員の芳香族複素環基、具体的には、5ないし7員の単環式芳香族複素環基または8ないし12員の縮合芳香族複素環基を示す。

本明細書中、「単環式芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子(酸化されていてもよい)および窒素原子(酸化されていてもよい)から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する、5ないし7員(好ましくは、5または6員)の単環式芳香族複素環基、例えば、フリル(例、2-フリル、3-フリル)、チエニル(例、2-チエニル、3-チエニル)、ピリジル(例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリミジニル(例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル)、ピリダジニル(例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピラジニル(例、2-ピラジニル)、ピロリル(例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル)、ピラゾリル

(例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、チアゾリル(例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、イソチアゾリル(例、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、オキサゾリル(例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、イソオキサゾリル(例、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル)、オキサジアゾリル(例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、チアジアゾリル(例、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)、トリアゾリル(例、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル(例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル)、トリアジニル(例、1, 2, 4-トリアジン-1-イル、1, 2, 4-トリアジン-3-イル)等が挙げられる。

[0085] 本明細書中、「縮合芳香族複素環基」としては、例えば、8ないし12員の縮合芳香族複素環基、具体的には、上記5ないし7員の単環式芳香族複素環基に対応する環とC₆₋₁₄芳香族炭化水素とが縮合した環から誘導される基；上記5ないし7員の単環式芳香族複素環基に対応する環同士が縮合した環から誘導される基、例えば、キノリル(例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、6-キノリル)、イソキノリル(例、3-イソキノリル)、キナゾリル(例、2-キナゾリル、4-キナゾリル)、キノキサリル(例、2-キノキサリル、6-キノキサリル)、ベンゾフラニル(例、2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル)、ベンゾチエニル(例、2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル)、ベンズオキサゾリル(例、2-ベンズオキサゾリル)、ベンズイソオキサゾリル(例、7-ベンズイソオキサゾリル)、ベンゾチアゾリル(例、2-ベンゾチアゾリル)、ベンズイミダゾリル(例、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンズイミダゾール-5-イル)、ベンゾトリアゾリル(例、1H-1, 2, 3-ベ

ンゾトリアゾール-5-イル)、インドリル(例、インドール-1-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、インドール-5-イル)、インダゾリル(例、1H-インダゾール-3-イル)、ピロロピラジニル(例、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジニン-2-イル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジニン-6-イル)、イミダゾピリジル(例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル、2H-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)、チエノピリジル(例、チエノ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)、イミダゾピラジニル(例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジニン-2-イル)、ピラゾロピリジル(例、1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)、ピラゾロチエニル(例、2H-ピラゾロ[3, 4-b]チオフェン-2-イル)、ピラゾロトリアジニル(例、ピラゾロ[5, 1-c][1, 2, 4]トリアジン-3-イル)等が挙げられる。

[0086] 本明細書中、「非芳香族複素環基」とは、単環式非芳香族複素環基または縮合非芳香族複素環基を示す。例えば、3ないし12員の非芳香族複素環基、具体的には、3ないし8員の単環式非芳香族複素環基または8ないし12員の縮合非芳香族複素環基を示す。

本明細書中、「単環式非芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子(酸化されていてもよい)および窒素原子(酸化されていてもよい)から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する、3ないし8員(好ましくは、5または6員)の単環式非芳香族複素環基、例えば、アゼチジニル(例、1-アゼチジニル、2-アゼチジニル)、ピロリジニル(例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル)、ピペリジル(例、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル)、モルホリニル(例、モルホリノ)、チオモルホリニル(例、チオモルホリノ)、ピペラジニル(例、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル)、オキサゾリジニル(例、オキサゾリジン-2-イル)、チアゾリジニル(例、チアゾリジン-2-イル)、ジヒドロチオピラニル(例、ジ

ヒドロチオピラン-3-イル、ジヒドロチオピラン-4-イル)、イミダゾリジニル(例、イミダゾリジン-2-イル、イミダゾリジン-3-イル)、オキサゾリニル(例、オキサゾリン-2-イル)、チアゾリニル(例、チアゾリン-2-イル)、イミダゾリニル(例、イミダゾリン-2-イル、イミダゾリン-3-イル)、ジオキソリル(例、1, 3-ジオキソール-4-イル)、ジオキソラニル(例、1, 3-ジオキソラン-4-イル)、ジヒドロオキサジアゾリル(例、4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)、ピラニル(例、2-ピラニル、4-ピラニル)、テトラヒドロピラニル(例、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル)、チオピラニル(例、4-チオピラニル)、テトラヒドロチオピラニル(例、2-テトラヒドロチオピラニル、3-テトラヒドロチオピラニル、4-テトラヒドロチオピラニル)、1-オキシドテトラヒドロチオピラニル(例、1-オキシドテトラヒドロチオピラン-4-イル)、1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル(例、1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラン-4-イル)、テトラヒドロフリル(例、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロフラン-2-イル)、オキセタニル(例、オキセタン-2-イル、オキセタン-3-イル)、ピラゾリジニル(例、ピラゾリジン-1-イル、ピラゾリジン-3-イル)、ピラゾリニル(例、ピラゾリン-1-イル)、テトラヒドロピリミジニル(例、テトラヒドロピリミジン-1-イル)、ジヒドロトリアゾリル(例、2, 3-ジヒドロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)、テトラヒドロトリアゾリル(例、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)、アゼパニル(例、1-アゼパニル、2-アゼパニル、3-アゼパニル、4-アゼパニル)、ジヒドロピリジル(例、ジヒドロピリジン-1-イル、ジヒドロピリジン-2-イル、ジヒドロピリジン-3-イル、ジヒドロピリジン-4-イル)、テトラヒドロピリジル(例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-3-イル、1,

2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-4-イル) 等が挙げられる。

[0087] 本明細書中、「縮合非芳香族複素環基」としては、例えば、8ないし12員の縮合非芳香族複素環基、具体的には、上記3ないし8員の単環式非芳香族複素環基に対応する環とC₆₋₁₄芳香族炭化水素とが縮合した環から誘導される基；上記3ないし8員の単環式非芳香族複素環基に対応する環同士が縮合した環から誘導される基；上記3ないし8員の単環式非芳香族複素環基に対応する環基と上記5ないし7員の単環式芳香族複素環基に対応する環とが縮合した環から誘導される基；これらの基の部分飽和により得られる基、例えば、ジヒドロインドリル（例、2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル）、ジヒドロイソインドリル（例、1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）、ジヒドロベンゾフラニル（例、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル）、テトラヒドロベンゾフラニル（例、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル）、ジヒドロベンゾジオキシニル（例、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニン-2-イル）、ジヒドロベンゾジオキセピニル（例、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-2-イル）、クロメニル（例、4H-クロメン-2-イル、2H-クロメン-3-イル）、ジヒドロクロメニル（例、3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル）、ジヒドロキノリル（例、1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル）、テトラヒドロキノリル（例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル）、ジヒドロイソキノリル（例、1, 2-ジヒドロイソキノリン-4-イル）、テトラヒドロイソキノリル（例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル）、ジヒドロフタラジニル（例、1, 4-ジヒドロフタラジン-4-イル）等が挙げられる。

[0088] 上記「単環式非芳香族複素環基」および「縮合非芳香族複素環基」は架橋されていてもよく、そのような基としては、3-オキサ-6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル、8-オキサ-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、6-オキサ-3-アザビシ

クロ [3, 1, 1] ヘプチル等が挙げられる。

[0089] 本明細書中、「炭素環基」とは、 C_{6-14} アリール基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基または C_{4-10} シクロアルカジエニル基を示す。当該「炭素環基」は、 C_{6-14} 芳香族炭化水素、 C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンまたは C_{4-10} シクロアルカジエンと縮合していてもよく、また、 C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンまたは C_{4-10} シクロアルカジエンとスピロ環を形成してもよく、また、架橋されていてもよい。

[0090] 本明細書中、「 C_{6-14} 芳香族炭化水素」とは、例えば、ベンゼン、ナフタレンを示す。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルカン」とは、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン等を示す。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルケン」とは、例えば、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロオクテン、シクロノネン、シクロデセン等を示す。

本明細書中、「 C_{4-10} シクロアルカジエン」とは、例えば、1, 3-シクロブタジエン、1, 3-シクロペンタジエン、1, 4-シクロペンタジエン、2, 4-シクロペンタジエン、1, 3-シクロヘキサジエン、1, 4-シクロヘキサジエン、1, 5-シクロヘキサジエン、2, 4-シクロヘキサジエン、2, 5-シクロヘキサジエン、1, 3-シクロオクタジエン、1, 4-シクロオクタジエン、1, 5-シクロオクタジエン、1, 6-シクロオクタジエン、1, 7-シクロオクタジエン、2, 4-シクロオクタジエン、2, 5-シクロオクタジエン、2, 6-シクロオクタジエン、2, 7-シクロオクタジエン、3, 5-シクロオクタジエン、3, 6-シクロオクタジエン等を示す。

[0091] 以下、式 (1) の各記号について説明する。

[0092] 式 (1) における R^1 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換さ

れていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい炭素環基、または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは、 R^1 は環A上の原子と結合して、環Aとともに、それぞれ、オキシ基で置換され、かつさらに置換されていてもよい、スピロ環または縮合環を形成してもよい。

[0093] R^1 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」の「 C_{1-6} アルキル基」は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、以下の置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0094] 置換基A群：

(1) ハロゲン原子；

(2) シアノ基；

(3) ニトロ基；

(4) ヒドロキシ基；

(5)(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

および

(d) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；

(6)(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；

(7)(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) ハロゲン原子を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、

(d) ハロゲン原子を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、

(e) ハロゲン原子を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{6-14} アリール基、および

(f) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

(8) ハロゲン原子を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基（例、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ）；

(9) ハロゲン原子を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{2-6} アルキニルオキシ基（例、エチニルオキシ、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、ペンチニルオキシ、ヘキシニルオキシ）；

(10) ハロゲン原子を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基（例、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ）；

(11) ハロゲン原子を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニルオキシ基（例、シクロプロペニルオキシ、シクロブテニルオキシ、シクロペンテニルオキシ、シクロヘキセニルオキシ）；

(12) ハロゲン原子を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ基

;

(13) ハロゲン原子を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{7-14} アラルキルオキシ基 ;

(14)(a) C_{1-6} アルキル基、

(b) C_{3-6} シクロアルキル基、

(c) C_{6-14} アリール基、

(d) C_{1-6} アルコキシ基、

(e) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基、

(f) 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環基、

(g) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基、および

(h) 8 ないし 12 員の縮合非芳香族複素環基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基 ;

(15)(a) C_{1-6} アルキル基、

(b) C_{3-6} シクロアルキル基、

(c) C_{6-14} アリール基、

(d) C_{1-6} アルコキシ基、

(e) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基、

(f) 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環基、

(g) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基、および

(h) 8 ないし 12 員の縮合非芳香族複素環基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基

;

(16) ホルミル基 ;

(17) C_{1-6} アルキルーカルボニル基 ;

(18) C_{2-6} アルケニルーカルボニル基 (例、アクリロイル、ブテノイル、ペンテノイル、ヘキセノイル、ヘプテノイル) ;

(19) C_{2-6} アルキニルーカルボニル基 (例、プロピオロイル、プロピニルカルボニル、ブチニルカルボニル、ペンチニルカルボニル、ヘキシニルカルボ

ニル) ;

(20) C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル基 (例、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル) ;

(21) C_{3-8} シクロアルケニル-カルボニル基 (例、シクロプロペニルカルボニル、シクロブテニルカルボニル、シクロペンテニルカルボニル、シクロヘキセニルカルボニル) ;

(22) C_{6-14} アリール-カルボニル基 (例、ベンゾイル、1-ナフチルカルボニル、2-ナフチルカルボニル) ;

(23) C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、シクロプロピルアセチル、3-シクロプロピルプロピオニル、シクロブチルアセチル、シクロペンチルアセチル、シクロヘキシルアセチル、シクロヘキシルプロピオニル) ;

(24) C_{3-8} シクロアルケニル- C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、シクロペンテニルアセチル、シクロヘキセニルアセチル、3-シクロヘキセニルプロピオニル、3-シクロヘキセニルプロピオニル) ;

(25) C_{7-14} アラルキル-カルボニル基 (例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル) ;

(26) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環カルボニル基 (例、フリルカルボニル、チエニルカルボニル、ピロリルカルボニル、オキサゾリルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル、チアゾリルカルボニル、イソチアゾリルカルボニル、イミダゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、ピラゾリルカルボニル) ;

(27) 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環カルボニル基 (例、ベンゾフラニルカルボニル、イソベンゾフラニルカルボニル、ベンゾチエニルカルボニル、イソベンゾチエニルカルボニル、インドリルカルボニル、イソインドリルカルボニル、インダゾリルカルボニル、ベンズイミダゾリルカルボニル、ベンズオキサゾリルカルボニル) ;

(28) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環カルボニル基（例、オキシラニルカルボニル、アゼチジニルカルボニル、オキセタニルカルボニル、チエタニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、テトラヒドロフリルカルボニル、チオラニルカルボニル、ピペリジルカルボニル）；

(29) 8 ないし 12 員の縮合非芳香族複素環カルボニル基（例、ジヒドロベンゾフラニル）；

(30)(a) ハロゲン原子を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) ハロゲン原子を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{1-6} アルキルーカルボニル基、

(c) C_{3-8} シクロアルキルーカルボニル基、

(d) ハロゲン原子を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{6-14} アリールーカルボニル基、

(e) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環カルボニル基、

(f) 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環カルボニル基、

(g) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環カルボニル基、および

(h) 8 ないし 12 員の縮合非芳香族複素環カルボニル基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；

(31) スルファニル基；

(32) C_{1-6} アルキルスルファニル基（例、メチルスルファニル、エチルスルファニル）；

(33) C_{2-6} アルケニルスルファニル基（例、ビニルスルファニル、プロペニルスルファニル）；

(34) C_{2-6} アルキニルスルファニル基（例、エチニルスルファニル、プロピニルスルファニル）；

(35) C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基（例、シクロプロピルスルファニル、シクロブチルスルファニル）；

(36) C_{3-8} シクロアルケニルスルファニル基（例、シクロプロペニルスルファニル、シクロブテニルスルファニル）；

- (37) C_{6-14} アリールスルファニル基（例、フェニルスルファニル）；
- (38) C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} アルキルスルファニル基（例、シクロプロピルメチルスルファニル）；
- (39) C_{3-8} シクロアルケニル- C_{1-6} アルキルスルファニル基（例、シクロペンテニルメチルスルファニル）；
- (40) C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル）；
- (41) C_{2-6} アルケニルスルフィニル基（例、ビニルスルフィニル、プロペニルスルフィニル）；
- (42) C_{2-6} アルキニルスルフィニル基（例、エチニルスルフィニル、プロピニルスルフィニル）；
- (43) C_{3-8} シクロアルキルスルフィニル基（例、シクロプロピルスルフィニル、シクロブチルスルフィニル）；
- (44) C_{3-8} シクロアルケニルスルフィニル基（例、シクロプロペニルスルフィニル、シクロブテニルスルフィニル）；
- (45) C_{6-14} アリールスルフィニル基（例、フェニルスルフィニル）；
- (46) C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例、シクロプロピルメチルスルフィニル）；
- (47) C_{3-8} シクロアルケニル- C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例、シクロペンテニルメチルスルフィニル）；
- (48) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル）；
- (49) C_{2-6} アルケニルスルホニル基（例、ビニルスルホニル、プロペニルスルホニル）；
- (50) C_{2-6} アルキニルスルホニル基（例、エチニルスルホニル、プロピニルスルホニル）；
- (51) C_{3-8} シクロアルキルスルホニル基（例、シクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル）；

(52) C_{3-8} シクロアルケニルスルホニル基（例、シクロプロペニルスルホニル、シクロブテニルスルホニル）；

(53) C_{6-14} アリールスルホニル基（例、フェニルスルホニル）；

(54) C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、シクロプロピルメチルスルホニル）；

(55) C_{3-8} シクロアルケニル- C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、シクロペンテニルメチルスルホニル）；

(56) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、ベンジルスルホニル）；

(57) 5または6員の単環式芳香族複素環スルホニル基（例、フリルスルホニル、チエニルスルホニル、ピリジルスルホニル）；

(58) 8ないし12員の縮合芳香族複素環スルホニル基（例、ベンゾフラニルスルホニル、イソベンゾフラニルスルホニル）；

(59) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環スルホニル基（例、オキシラニルスルホニル、アゼチジニルスルホニル）；

(60) 8ないし12員の縮合非芳香族複素環スルホニル基（例、ジヒドロベンゾフラニルスルホニル）；

(61)(a) ハロゲン原子、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員の単環式芳香族複素環基（例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピラゾリル、モルホリニル）；

(62)(a) ハロゲン原子、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル

基、および

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環基（例、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル）；

(63)(a) ハロゲン原子、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、および

(d) オキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ジヒドロオキサジアゾリル、チアゾリニル）；

(64)(a) ハロゲン原子、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、および

(d) オキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 8 ないし 12 員の縮合非芳香族複素環基（例、ジヒドロベンゾフラニル）；

(65) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環オキシ基（例、フリルオキシ、チエニルオキシ、ピロリルオキシ、オキサゾリルオキシ、イソオキサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピリ

ジルオキシ、ピラゾリルオキシ) ;

(66) 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環オキシ基 (例、ベンゾフラニルオキシ、イソベンゾフラニルオキシ、ベンゾチエニルオキシ、イソベンゾチエニルオキシ、インドリルオキシ、イソインドリルオキシ、インダゾリルオキシ、ベンズイミダゾリルオキシ、ベンズオキサゾリルオキシ) ;

(67) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環オキシ基 (例、オキシラニルオキシ、アゼチジニルオキシ、オキセタニルオキシ、チエタニルオキシ、ピロリジニルオキシ、テトラヒドロフリルオキシ、チオラニルオキシ、ピペリジルオキシ) ;

(68) 8 ないし 12 員の縮合非芳香族複素環オキシ基 (例、ジヒドロベンゾフラニルオキシ) ;

(69) カルボキシ基 ;

(70) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 ;

(71) C_{2-6} アルケニルオキシカルボニル基 (例、ビニルオキシカルボニル、プロペニルオキシカルボニル、ブテニルオキシカルボニル、ペンテニルオキシカルボニル、ヘキセニルオキシカルボニル) ;

(72) C_{2-6} アルキニルオキシカルボニル基 (例、エチニルオキシカルボニル、プロピニルオキシカルボニル、ブチニルオキシカルボニル、ペンチニルオキシカルボニル、ヘキシニルオキシカルボニル) ;

(73) C_{3-8} シクロアルキルオキシカルボニル基 (例、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロブチルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル) ;

(74) C_{3-8} シクロアルケニルオキシカルボニル基 (例、シクロプロペニルオキシカルボニル、シクロブテニルオキシカルボニル、シクロペンテニルオキシカルボニル、シクロヘキセニルオキシカルボニル) ;

(75) C_{6-14} アリールオキシカルボニル基 (例、フェノキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル) ;

(76) C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、シクロ

プロピルメチルオキシカルボニル、シクロプロピルエチルオキシカルボニル、シクロブチルメチルオキシカルボニル、シクロペンチルメチルオキシカルボニル、シクロヘキシルメチルオキシカルボニル、シクロヘキシルエチルオキシカルボニル) ;

(77) C_{3-8} シクロアルケニル- C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、シクロペンテニルメチルオキシカルボニル、シクロヘキセニルメチルオキシカルボニル、シクロヘキセニルエチルオキシカルボニル、シクロヘキセニルプロピルオキシカルボニル) ;

(78) C_{7-14} アラルキルオキシカルボニル基 (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル) ;

(79) モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基 (例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、プロピルチオカルバモイル) ;

(80) ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基 (例、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル、ジプロピルチオカルバモイル) ;

(81) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基 (例、アセチルオキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、2-メチルプロパノイルオキシ) ;

(82) ヒドロキシ基で置換されていてもよいイミノ基 ; および

(83) C_{1-6} アルキレンジオキシ基 (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ)。

[0095] R^1 で示される「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、複素環基 (例、芳香族複素環基、非芳香族複素環基) 等から選ばれる置換基で置換されていてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

[0096] ここで、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基および C_{1-6} アルキル-カルボニル基は、置換可能な位置に1ないし5個 (好ましくは1ないし3個) の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記

置換基 A 群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0097] また、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および非芳香族複素環基は、置換可能な位置に 1 ないし 5 個（好ましくは 1 ないし 3 個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、下記の置換基 B 群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0098] 置換基 B 群：

(1) 上記置換基 A 群；

(2)(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d)(i) ハロゲン原子、

(ii) シアノ基、および

(iii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；

(e)(i) ハロゲン原子、

(ii) シアノ基、および

(iii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(f) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(g) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(h) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基、

- (i) 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環基、
 - (j) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基、
 - (k) 8 ないし 12 員の縮合非芳香族複素環基、
 - (l) カルボキシ基、および
 - (m) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
- ;
- (3)(a) ハロゲン原子、
- (b) ヒドロキシ基、
 - (c) C_{1-6} アルコキシ基、
 - (d) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、
 - (e) カルボキシ基、および
 - (f) C_{1-6} アルコキシカルボニル基
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基
- ;
- (4)(a) ハロゲン原子、
- (b) ヒドロキシ基、
 - (c) C_{1-6} アルコキシ基、および
 - (d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{7-14} アラルキル基
- ;
- および
- (5) オキソ基。

[0099] また、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基および芳香族複素環基は、置換可能な位置に 1 ないし 5 個（好ましくは 1 ないし 3 個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、オキソを除く上記置換基 B 群から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0100] R^1 で示される「置換されていてもよいアミノ基」の「アミノ基」は、例えば、それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基、複素環基（例、芳香族複素環基、非芳香族複素環基）等；およびアシル基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。また、ジ置換の場合、2つの置換基が一緒になって置換されていてもよい複素環基を形成していてもよい。

[0101] ここで、 C_{1-10} アルキル基および C_{2-10} アルケニル基は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0102] また、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および非芳香族複素環基は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基B群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0103] また、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基および芳香族複素環基は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、オキソを除く上記置換基B群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0104] 「アミノ基」の置換基として例示した「アシル基」としては、例えば、式：
 $-COR^A$ 、 $-CO-OR^A$ 、 $-SO_3R^A$ 、 $-S(O)_2R^A$ 、 $-SOR^A$ 、
 $-CO-NR^{A'}R^{B'}$ 、 $-CS-NR^{A'}R^{B'}$ 、 $-S(O)_2NR^{A'}R^{B'}$
 [式中、 R^A は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、または置換さ

れていてもよい複素環基を示す。R^{A'} および R^{B'} は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示すか、R^{A'} および R^{B'} は、隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成していてもよい」で表される基等が挙げられる。

[0105] R^A、R^{A'} または R^{B'} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₄₋₁₀シクロアルカジエニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₄アラルキル基、C₈₋₁₃アリールアルケニル基等が挙げられる。

[0106] 前記「炭化水素基」として例示したC₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基およびC₂₋₁₀アルキニル基は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0107] また、前記「炭化水素基」として例示した、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基およびC₄₋₁₀シクロアルカジエニル基は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基B群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0108] また、前記「炭化水素基」として例示した、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₄アラルキル基およびC₈₋₁₃アリールアルケニル基は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、オキソ基を除く上記置換基B群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0109] R^A、R^{A'} または R^{B'} で示される「置換されていてもよい複素環基」の「

複素環基」は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、芳香族複素環基の場合、例えば、オキソ基を除く上記置換基群Bが挙げられ、非芳香族複素環基の場合、例えば、上記置換基群Bが挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0110] $R^{A'}$ および $R^{B'}$ が隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

[0111] 該含窒素複素環は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基B群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0112] 「アシル基」の好適な例としては、

- (1)ホルミル基；
- (2)カルボキシ基；
- (3)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル）；
- (4)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）；
- (5) C_{3-10} シクロアルキル-カルボニル基（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）；
- (6)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル基（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル）；

(7)(a)ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基およびカルボキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および

(b) C_{1-6} アルコキシカルボニル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

(8)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル）；

(9) C_{6-14} アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）；

(10)スルファモイル基；

(11)チオカルバモイル基；

(12)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニル基（例、フリルカルボニル、チエニルカルボニル）；

(13)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニル基（例、テトラヒドロフリルカルボニル、ピロリジノカルボニル）；

等が挙げられる。

[0113] R^1 で示される「置換されていてもよい炭素環基」の「炭素環基」は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有してもよい。このような置換基としては、 C_{6-14} アリール基の場合、例えば、オキソ基を除く上記置換基群Bが挙げられ、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基の場合、例えば、上記置換基群Bが挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0114] R^1 で示される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」は、置換

可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、芳香族複素環基の場合、例えば、オキソ基を除く上記置換基群Bが挙げられ、非芳香族複素環基の場合、例えば、上記置換基群Bが挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0115] R^1 が環A上の原子と結合して環Aとともに形成する「それぞれ、オキソ基で置換され、かつさらに置換されていてもよい、スピロ環または縮合環」の「スピロ環または縮合環」としては、2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン、2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン等のスピロ環、ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン、ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン等の縮合環が挙げられる。

R^1 が環A上の原子と結合して環Aとともに形成する「それぞれ、オキソ基で置換され、かつさらに置換されていてもよい、スピロ環または縮合環」の「スピロ環または縮合環」は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基群Bが挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0116] R^1 は、好ましくは、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい非芳香族複素環基であるか、あるいは、 R^1 が環A上の原子と結合して環Aとともに、オキソで置換され、かつさらに置換されていてもよいスピロ環を形成する。

[0117] R^1 は、より好ましくは、

(1)(a)シアノ基、

(b) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(c) C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

- (d) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、
- (e) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基 (例、ピラゾリル)、
- (f) 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環基 (例、インダゾリル)、および
- (g) 1 ないし 3 個のオキソ基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (例、ジヒドロピリジル)
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル)、
- (2) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、tert-ブトキシ、好ましくは C_{1-3} アルコキシ基 (例、メトキシ))、
- (3)(a)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、
- (ii) シアノ基、
- (iii) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル)、
- (iv) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、
- (v) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基 (例、ピリジル)、および
- (vi) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (例、オキセタニル)
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル)、
- (b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル)、
- (c) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、および
- (d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル)

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(4) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) で置換されていてもよい

C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、

(5) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、または

(6) (a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(b) シアノ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) オキソ基、

(e) カルバモイル基、

(f) (i) ヒドロキシ基、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

(例、メチル、エチル、イソプロピル)、

(g) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ)、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル)、および

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)

から選択される 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 12 員の非芳香族複素環基 (好ましくは、3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (例、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、3-オキサー-6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル、8-オキサー-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、2-オキサー-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、3-オキサー-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、6-オキサー-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル))

であるか、あるいは R^1 が環 A 上の原子と結合して環 A とともに、オキソで置換され、かつ 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) でさらに置換されていてもよいスピロ環 (例、2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン) を

形成する。

[0118] 別の実施態様として、 R^1 は、より好ましくは、

(1)(a)シアノ基、

(b) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) で置換されていて
もよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、

(c) C_{6-14} アリールオキシ基 (例、フェノキシ)、

(d) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、

(e) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基 (例、ピラゾリル)、

(f) 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環基 (例、インダゾリル)、および

(g) 1 ないし 3 個のオキシ基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環
式非芳香族複素環基 (例、ジヒドロピリジル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
(例、メチル、エチル)、

(2) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) で置換されていてもよ
い C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、tert-ブトキシ、好ましくは C_{1-3} ア
ルコキシ基 (例、メトキシ))、

(3)(a)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(ii) シアノ基、

(iii) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル)

、

(iv) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) および C_{1-6} アルコキシ基 (例、
メトキシ) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14}
アリール基 (例、フェニル)、

(v) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基 (例、ピリジル)、および

(vi) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていて
もよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (例、オキセタニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
(例、メチル、エチル)、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル）、

(c) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル）

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(4) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(5) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、または

(6) (a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) シアノ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) オキソ基、

(e) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(f) (i) ヒドロキシ基、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、および

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）

から選択される 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 12 員の非芳香族複素環基（好ましくは、3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環

基（例、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、3-オキサー-6-アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプチル、8-オキサー-3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクチル、2-オキサー-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、3-オキサー-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクチル、6-オキサー-3-アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプチル）、3, 7-ジオキサー-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノニル）

であるか、あるいはR¹が環A上の原子と結合して環Aとともに、オキソで置換され、かつ1ないし3個のC₁₋₆アルキル基（例、メチル）でさらに置換されていてよいスピロ環（例、2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン）を形成する。

[0119] R¹は、さらに好ましくは、

(1)(a) C₃₋₈シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および

(b) 8ないし12員の縮合芳香族複素環基（例、インダゾリル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル）、

(2) 1ないし3個のC₆₋₁₄アリール基（例、フェニル）で置換されていてよいC₁₋₆アルコキシ基（好ましくはC₁₋₃アルコキシ基（例、メトキシ））、

(3)(a)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(ii) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてよいC₆₋₁₄アリール基（例、フェニル）、

(iii) 5または6員の単環式芳香族複素環基（例、ピリジル）、および

(iv) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基（例、メチル）で置換されていてよい3ないし8員の単環式非芳香族複素環基（例、オキセタニル）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル）、

(b) C₃₋₈シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロペンチル）、

(c) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環基（例、テトラヒドロピラニル

、テトラヒドロフリル)、および

(d) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(4) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、または

(5)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(b) シアノ基、

(c) カルバモイル基、

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、イソプロピル)、

(e) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、および

(f) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)

から選択される 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (例、アゼチジニル、ピロリジニル、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル、3-オキサー-6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル)

であるか、あるいは R^1 が環 A 上の原子と結合して環 A とともに、オキソで置換され、かつ 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) でさらに置換されていてもよいスピロ環 (例、2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン) を形成する。

[0120] 別の実施態様として、 R^1 は、好ましくは、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい非芳香族複素環基である。

[0121] R^1 は、より好ましくは、

(1)(a) シアノ基、

(b) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) で置換されていても

もよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(c) C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

(d) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(e) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基（例、ピラゾリル）、

(f) 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環基（例、インダゾリル）、および

(g) 1 ないし 3 個のオキシ基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、ジヒドロピリジル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、

(2) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、tert-ブトキシ、好ましくは C_{1-3} アルコキシ基（例、メトキシ））、

(3)(a)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(ii) シアノ基、

(iii) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル）

、

(iv) ハロゲン原子（例、フッ素原子）および C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(v) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基（例、ピリジル）、および

(vi) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、オキセタニル）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル）、

(c) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル)

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(4) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、

(5) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、または

(6)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(b) シアノ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) オキソ基、

(e) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(f)(i) ヒドロキシ基、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、イソプロピル)、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ)、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル)、および

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)

から選択される 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 12 員の非芳香族複素環基 (好ましくは、3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (例、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、3-オキサー-6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル、8-オキサー-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、2-オキサー-5-アザビシクロ [2.

2, 1] ヘプチル、3-オキサー-8-アザビシクロ [3, 2, 1] オクチル、6-オキサー-3-アザビシクロ [3, 1, 1] ヘプチル)、3, 7-ジオキサー-9-アザビシクロ [3, 3, 1] ノニル)である。

[0122] R¹は、さらに好ましくは、

(a)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(b)シアノ基、

(c)カルバモイル基、

(d) 1 ないし 3 個の C₁₋₆ アルコキシ基 (例、メトキシ) で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基 (例、メチル)、および

(e) C₁₋₆ アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選択される 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (例、ピロリジニル) である。

[0123] R¹は、なお一層好ましくは、

(a)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(b)シアノ基、

(c)カルバモイル基、および

(d) 1 ないし 3 個の C₁₋₆ アルコキシ基 (例、メトキシ) で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基 (例、メチル)

から選択される 1 ないし 5 個 (好ましくは、1 ないし 3 個) の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (例、ピロリジニル) である。

[0124] 別の実施態様として、R¹は、さらに好ましくは、

(1)(a)(i)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリール基 (例、フェニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基 (例、メチル、エチル)、および

(b) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル）

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、または

(2)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b)シアノ基、

(c)カルバモイル基、

(d) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(e) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選択される 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、アゼチジニル、ピロリジニル）である。

[0125] R^1 は、なお一層好ましくは、

(1)(a)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(b) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル）

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、または

(2)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(b)シアノ基

から選択される 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、アゼチジニル、ピロリジニル）である。

[0126] R^1 は、特に好ましくは、

(1)(a)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されてい

てもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(b) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環基（例、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル）

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、または

(2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい3ないし8員の単環式非芳香族複素環基（例、アゼチジニル、ピロリジニル）である。

[0127] 別の実施態様として、 R^1 は、さらに好ましくは、

(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) シアノ基、

(c) カルバモイル基、

(d) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(e) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選択される1ないし5個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員の単環式非芳香族複素環基（例、ピロリジニル）である。

[0128] R^1 は、なお一層好ましくは、

(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(b) シアノ基

から選択される1ないし5個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員の単環式非芳香族複素環基（例、ピロリジニル）である。

[0129] 式(1)における R^2 は、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す。

[0130] R^2 で示される「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」の「 C_{6-14} アリール基」は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、オキノ

基を除く上記置換基群Bが挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0131] R^2 で示される「置換されていてもよい芳香族複素環基」の「芳香族複素環基」は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、オキソ基を除く上記置換基群Bが挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0132] R^2 は、好ましくは、

(1)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(b) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、または

(2)(a)ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(b)シアノ基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(d) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5ないし12員の芳香族複素環基（好ましくは、5または6員の単環式芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル）、8ないし12員の縮合芳香族複素環基（例、インダゾリル、ベンゾチアゾリル））

である。

[0133] R^2 は、より好ましくは、

(1)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(b) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、または

(2)(a)ハロゲン原子（例、塩素原子）、および

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基（例、ピラゾリル、チアジアゾリル、ピリジル）である。

[0134] 別の実施態様として、 R^2 は、より好ましくは、

(1)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、または

(2)(a)ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(b)シアノ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(d) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 ないし 12 員の芳香族複素環基（好ましくは、5 または 6 員の単環式芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル）、8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環基（例、ベンゾチアゾリル））である。

[0135] R^2 は、さらに好ましくは、

(a)ハロゲン原子（例、塩素原子）、および

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基（例、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル（好ましくは、ピラゾリル、チアジアゾリル、より好ましくは、ピ

ラゾリル)) である。

[0136] 別の実施態様として、 R^2 は、より好ましくは、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい

C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、または

(2)(a) ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子)、

(b) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、および

(c) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基 (例、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル (好ましくは、ピラゾリル、チアゾリル)) である。

[0137] 式 (1) における X^1 は、炭素原子または窒素原子を示す。

X^1 は、好ましくは炭素原子である。

[0138] 式 (1) における R^3 は、 X^1 が炭素原子の場合、水素原子または置換基を示し、 X^1 が窒素原子の場合、存在しない。

[0139] R^3 で示される「置換基」としては、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル基、置換されていてもよいアミノ基、アシル基、ニトロ基、シアノ基またはハロゲン原子を意味する。

[0140] 前記「炭化水素基」として例示した C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基および C_{2-10} アルキニル基は、置換可能な位置に 1 ないし 5 個 (好ましくは 1 ないし 3 個) の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基 A 群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0141] また、前記「炭化水素基」として例示した、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジェニル基、は、置換可能な位置に 1 ないし 5 個 (好ましくは 1 ないし 3 個) の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基 B 群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異

なっているもよい。

[0142] また、前記「炭化水素基」として例示した、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有しているもよい。このような置換基としては、例えば、オキソ基を除く上記置換基B群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なっているもよい。

[0143] R^3 で示される「置換基」として例示される「置換されていてもよい複素環基」としては、 R^1 で示される「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが挙げられる。

[0144] R^3 で示される「置換基」として例示される「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、 R^1 で示される「置換されていてもよいヒドロキシ基」と同様のものが挙げられる。

[0145] R^3 で示される「置換基」として例示される「置換されていてもよいスルファニル基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、複素環基（例、芳香族複素環基、非芳香族複素環基）等から選ばれる置換基で置換されていてもよいスルファニル基が挙げられる。

[0146] ここで、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基および C_{1-6} アルキルカルボニル基は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有しているもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なっているもよい。

[0147] また、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および非芳香族複素環基は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有しているもよい。このような置換基としては、例えば、上記置

置換基B群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0148] また、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基および芳香族複素環基は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、オキソを除く上記置換基B群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0149] R^3 で示される「置換基」として例示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、 R^1 で示される「置換されていてもよいアミノ基」と同様のものが挙げられる。

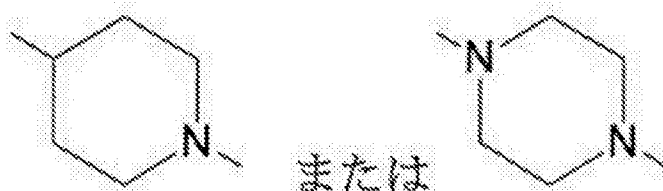
[0150] R^3 で示される「置換基」として例示される「アシル基」としては、 R^1 で示される「置換基」として例示される「置換されていてもよいアミノ基」の置換基として例示した「アシル基」と同様のものが挙げられる。

[0151] R^3 は、好ましくは、
 (1)水素原子、または
 (2)ハロゲン原子（例、フッ素原子）
 である。

[0152] R^3 は、より好ましくは、水素原子である。

[0153] 式(1)における環Aは、それぞれさらに置換されていてもよく、それぞれ架橋されていてもよい、

[0154] [化19]

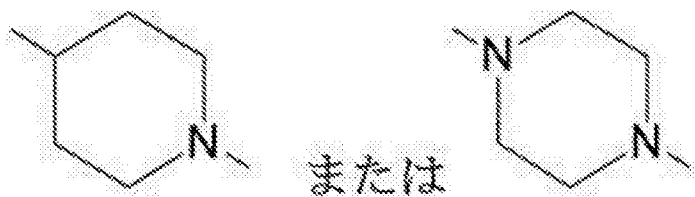


[0155] を示す。

[0156] 環Aにおける、それぞれ架橋された、

[0157]

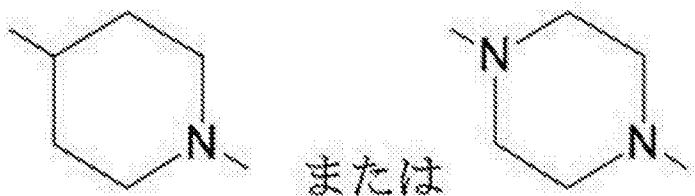
[化20]



[0158] としては、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン等が挙げられ、好ましくは、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタンおよび2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンである。

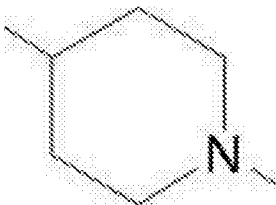
[0159] 環Aにおける、それぞれ架橋されていてもよい、

[0160] [化21]



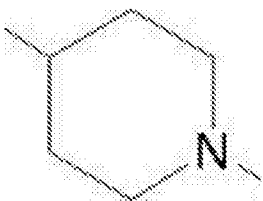
[0161] は、好ましくは、架橋されていてもよい、

[0162] [化22]



[0163] であり、特に好ましくは、

[0164] [化23]



[0165] である。

[0166] 環Aにおける、それぞれ架橋されていてもよい、

[0167] [化24]



[0168] は、置換可能な位置に 1 ないし 5 個（好ましくは 1 ないし 3 個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基 B 群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0169] 環 A は、好ましくは、

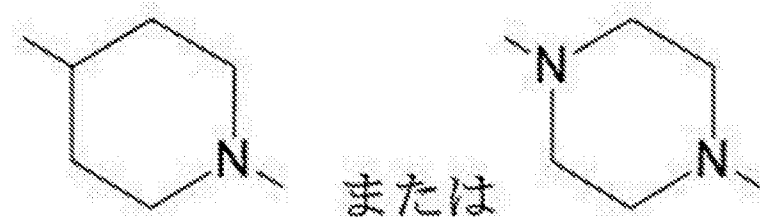
(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(c) オキソ基

から選択される 1 ないし 5 個（好ましくは 1 ないし 3 個）の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよく、それぞれ架橋されていてもよい、

[0170] [化25]



[0171] （例、上記式で表される環、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン）である。

[0172] 環 A は、より好ましくは、

(1)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(c) オキソ基

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよ

い、

[0173] [化26]



[0174] 、または

(2) 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン環、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン環、もしくは3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン環である。

[0175] 環Aは、さらに好ましくは、

(1)(a)ハロゲン原子 (例、フッ素原子) 、および

(b) C₁₋₆アルキル基 (例、メチル)

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、

[0176] [化27]



[0177] 、または

(2) 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン環、もしくは2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン環である。

[0178] 環Aは、なお一層好ましくは、

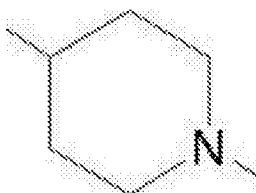
[0179] [化28]



[0180] である。

[0181] 環Aは、特に好ましくは、

[0182] [化29]



[0183] である。

[0184] 化合物(1)の好適な化合物は以下のとおりである。

[化合物A-1]

R^1 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい非芳香族複素環基であるか、あるいは、 R^1 が環A上の原子と結合して環Aとともに、オキソで置換され、かつさらに置換されていてもよいスピロ環を形成し；

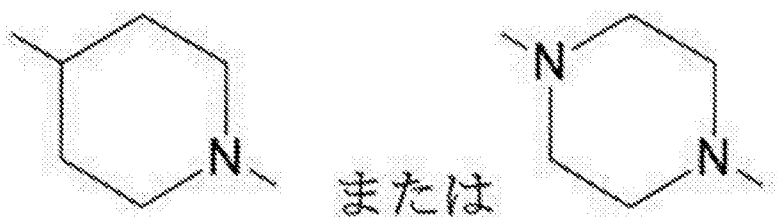
R^2 が、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい芳香族複素環基であり；

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり；

R^3 が、 X^1 が炭素原子の場合、水素原子または置換基であり、 X^1 が窒素原子の場合、存在せず；

環Aが、それぞれさらに置換されていてもよく、それぞれ架橋されていてもよい、

[0185] [化30]



[0186] である、

化合物 (I)

[0187] [化合物 A-2]

R^1 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい非芳香族複素環基であり；

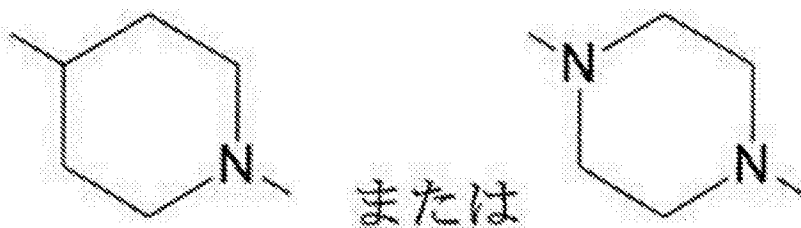
R^2 が、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい芳香族複素環基であり；

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり；

R^3 が、 X^1 が炭素原子の場合、水素原子または置換基であり、 X^1 が窒素原子の場合、存在せず；

環 A が、それぞれさらに置換されていてもよく、それぞれ架橋されていてもよい、

[0188] [化31]



[0189] である、

化合物 (I)

[0190] [化合物 B-1]

R^1 が、

(1)(a) シアノ基、

(b) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、

(c) C_{6-14} アリールオキシ基 (例、フェノキシ)、

(d) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、

- (e) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基（例、ピラゾリル）、
- (f) 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環基（例、インダゾリル）、および
- (g) 1 ないし 3 個のオキソ基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、ジヒドロピリジル）
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、
- (2) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、tert-ブトキシ、好ましくは C_{1-3} アルコキシ基（例、メトキシ））、
- (3)(a)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
- (ii) シアノ基、
- (iii) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル）、
- (iv) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、
- (v) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基（例、ピリジル）、および
- (vi) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、オキセタニル）
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、
- (b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル）、
- (c) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および
- (d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル）
- から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(4) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、

(5) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、または

(6) (a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(b) シアノ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) オキソ基、

(e) カルバモイル基、

(f) (i) ヒドロキシ基、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、イソプロピル)、

(g) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ)、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル)、および

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)

から選択される 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 12 員の非芳香族複素環基 (好ましくは、3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (例、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、3-オキサー-6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル、8-オキサー-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、2-オキサー-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、3-オキサー-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、6-オキサー-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル))

であるか、あるいは R^1 が環 A 上の原子と結合して環 A とともに、オキソで置換され、かつ 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) でさらに置換されていてもよいスピロ環 (例、2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン) を形成し;

R^2 が、

(1)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、または

(2)(a)ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(b)シアノ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(d) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 ないし 12 員の芳香族複素環基（好ましくは、5 または 6 員の単環式芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル）、8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環基（例、インダゾリル、ベンゾチアゾリル））

であり；

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり；

R^3 が、

(1)水素原子、または

(2)ハロゲン原子（例、フッ素原子）

であり；かつ

環 A が、

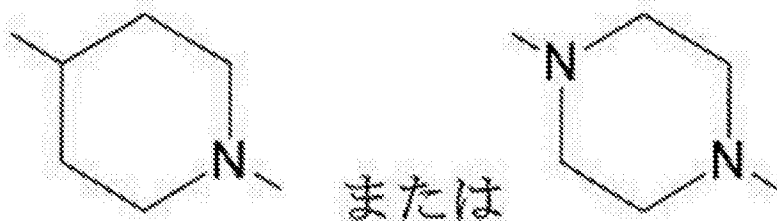
(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(c)オキソ基

から選択される 1 ないし 5 個（好ましくは 1 ないし 3 個）の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよく、それぞれ架橋されていてもよい、

[0191] [化32]



[0192] (例、上記式で表される環、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン)である、
化合物(1)

[0193] [化合物B-2]

R^1 が、

(1)(a)シアノ基、

(b) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ)で置換されているもよい C_{6-14} アリール基(例、フェニル)、

(c) C_{6-14} アリールオキシ基(例、フェノキシ)、

(d) C_{3-8} シクロアルキル基(例、シクロプロピル)、

(e) 5または6員の単環式芳香族複素環基(例、ピラゾリル)、

(f) 8ないし12員の縮合芳香族複素環基(例、インダゾリル)、および

(g) 1ないし3個のオキソ基で置換されているもよい3ないし8員の単環式非芳香族複素環基(例、ジヒドロピリジル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されているもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル)、

(2) 1ないし3個の C_{6-14} アリール基(例、フェニル)で置換されているもよい C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ、tert-ブトキシ、好ましくは C_{1-3} アルコキシ基(例、メトキシ))、

(3)(a)(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(ii)シアノ基、

(iii) C_{3-8} シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル)

、

(iv) ハロゲン原子（例、フッ素原子）および C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(v) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基（例、ピリジル）、および

(vi) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、オキセタニル）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル）、

(c) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル）

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(4) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(5) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、または

(6) (a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) シアノ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) オキソ基、

(e) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(f) (i) ヒドロキシ基、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
(例、メチル、エチル、イソプロピル)、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていても
よい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ)、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル)、および

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていても
よい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)

から選択される 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 12
員の非芳香族複素環基 (好ましくは、3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環
基 (例、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホ
リニル、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、3-
オキサー-6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル、8-オキサー-3-ア
ザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、2-オキサー-5-アザビシクロ [2.
2. 1] ヘプチル、3-オキサー-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル
、6-オキサー-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル)、3, 7-ジオ
キサー-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル)

であるか、あるいは R^1 が環 A 上の原子と結合して環 A とともに、オキソで置
換され、かつ 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) でさらに置換さ
れていてもよいスピロ環 (例、2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン) を
形成し;

R^2 が、

(1)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていても
よい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリー
ル基 (例、フェニル)、または

(2)(a) ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子)、

(b) シアノ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(d) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 ないし 12 員の芳香族複素環基（好ましくは、5 または 6 員の単環式芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル）、8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環基（例、インダゾリル、ベンゾチアゾリル））

であり；

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり；

R^3 が、

(1) 水素原子、または

(2) ハロゲン原子（例、フッ素原子）

であり；かつ

環 A が、

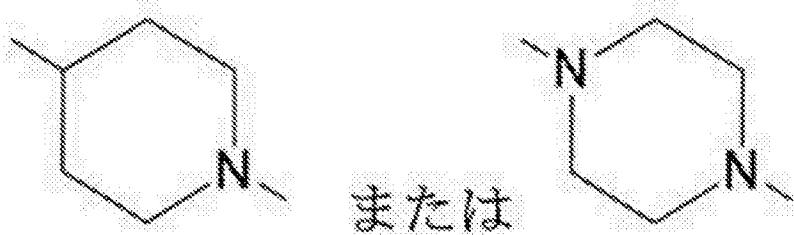
(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(c) オキソ基

から選択される 1 ないし 5 個（好ましくは 1 ないし 3 個）の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよく、それぞれ架橋されていてもよい、

[0194] [化33]



[0195] （例、上記式で表される環、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン、2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン）である、

化合物 (I)

[0196] [化合物 B-3]

R¹が、

(1)(a)シアノ基、

(b) 1 ないし 3 個の C₁₋₆ アルコキシ基 (例、メトキシ) で置換されていて
もよい C₆₋₁₄ アリール基 (例、フェニル)、

(c) C₆₋₁₄ アリールオキシ基 (例、フェノキシ)、

(d) C₃₋₈ シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、

(e) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基 (例、ピラゾリル)、

(f) 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環基 (例、インダゾリル)、および

(g) 1 ないし 3 個のオキシ基で置換されていてよい 3 ないし 8 員の単環
式非芳香族複素環基 (例、ジヒドロピリジル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてよい C₁₋₆ アルキル基
(例、メチル、エチル)、

(2) 1 ないし 3 個の C₆₋₁₄ アリール基 (例、フェニル) で置換されていてよい
C₁₋₃ アルコキシ基 (例、メトキシ)、

(3)(a)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(ii) シアノ基、

(iii) C₃₋₈ シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル)

、

(iv) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) および C₁₋₆ アルコキシ基 (例、
メトキシ) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてよい C₆₋₁₄
アリール基 (例、フェニル)、

(v) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基 (例、ピリジル)、および

(vi) 1 ないし 3 個の C₁₋₆ アルキル基 (例、メチル) で置換されていて
もよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (例、オキセタニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてよい C₁₋₆ アルキル基
(例、メチル、エチル)、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル）、

(c) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル）

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(4) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(5) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、または

(6) (a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) シアノ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) オキソ基、

(e) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(f) (i) ヒドロキシ基、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、および

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）

から選択される 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 12 員の非芳香族複素環基（好ましくは、3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環

基（例、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、3-オキサー6-アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプチル、8-オキサー3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクチル、2-オキサー5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、3-オキサー8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクチル、6-オキサー3-アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプチル）、3, 7-ジオキサー9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノニル）

であるか、あるいは R^1 が環A上の原子と結合して環Aとともに、オキソで置換され、かつ1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）でさらに置換されているてもよいスピロ環（例、2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン）を形成し；

R^2 が、

(1)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(b) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されているてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選択される1ないし3個の置換基で置換されているてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、または

(2)(a)ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(b)シアノ基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されているてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(d) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選択される1ないし3個の置換基で置換されているてもよい5ないし12員の芳香族複素環基（好ましくは、5または6員の単環式芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル）、8ないし12員の縮合芳香族複素環基（例、インダゾリル、ベンゾチアゾリル））

であり；

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり；

R^3 が、

(1)水素原子、または

(2)ハロゲン原子（例、フッ素原子）

であり；かつ

環Aが、

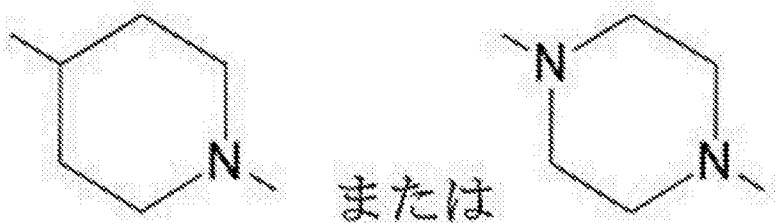
(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(c)オキシ基

から選択される1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよく、それぞれ架橋されていてもよい、

[0197] [化34]



[0198] （例、上記式で表される環、8-アザビスクロ[3.2.1]オクタン、2, 5-ジアザビスクロ[2.2.1]ヘプタン、3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン）である、

化合物（I）

[0199] [化合物B-4]

R^1 が、

(1)(a)シアノ基、

(b)1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(c) C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

(d) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(e)ピラゾリル基、

(f) インダゾリル基、および

(g) 1 ないし 3 個のオキソ基で置換されていてもよいジヒドロピリジル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル)、

(2) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、tert-ブトキシ、好ましくは C_{1-3} アルコキシ基 (例、メトキシ))、

(3)(a)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(ii) シアノ基、

(iii) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル)

、

(iv) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) および C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、

(v) ピリジル基、および

(vi) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいオキセタニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル)、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル)、

(c) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、および

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基もしくはピロリジニル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(4) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) で置換されていてもよ

い C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(5) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、または

(6)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) シアノ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) オキソ基、

(e) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(f)(i) ヒドロキシ基、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、および

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）

から選択される 1 ないし 5 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、3-オキサー-6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル、8-オキサー-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、2-オキサー-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、3-オキサー-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、6-オキサー-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル）もしくは 3, 7-ジオキサー-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル基

であるか、あるいは R^1 が環 A 上の原子と結合して環 A とともに、オキソで置換され、かつ 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）でさらに置換さ

れていてもよい2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン環を形成し;

R^2 が、

(1)(a)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)、および

(b) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル)

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリアル基(例、フェニル)、または

(2)(a)ハロゲン原子(例、塩素原子、臭素原子)、

(b)シアノ基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル)、および

(d) C_{3-8} シクロアルキル基(例、シクロプロピル)

から選択される1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、5または6員の単環式芳香族複素環基(例、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル)もしくは8ないし12員の縮合芳香族複素環基(例、インダゾリル、ベンゾチアゾリル)であり;

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり;

R^3 が、

(1)水素原子、または

(2)ハロゲン原子(例、フッ素原子)であり;かつ

環Aが、

(1)(a)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(b) C_{1-6} アルキル基(例、メチル)、および

(c)オキソ基

から選択される1ないし3個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、

[0200]

[化35]



[0201]、または

(2) 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン環、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン環、もしくは3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン環である、

化合物(1)

[0202] [化合物B-5]

R¹が、

(1)(a)シアノ基、

(b) 1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ)で置換されていて
もよいC₆₋₁₄アリール基(例、フェニル)、

(c) C₆₋₁₄アリールオキシ基(例、フェノキシ)、

(d) C₃₋₈シクロアルキル基(例、シクロプロピル)、

(e) ピラゾリル基、

(f) インダゾリル基、および

(g) 1ないし3個のオキシ基で置換されていてよいジヒドロピリジル基
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてよいC₁₋₆アルキル基
(例、メチル、エチル)、

(2) 1ないし3個のC₆₋₁₄アリール基(例、フェニル)で置換されていてよい
C₁₋₃アルコキシ基(例、メトキシ)、

(3)(a)(i) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(ii) シアノ基、

(iii) C₃₋₈シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル)

、

(iv) ハロゲン原子(例、フッ素原子)およびC₁₋₆アルコキシ基(例、

メトキシ) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、

(v) ピリジル基、および

(vi) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい オキセタニル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル)、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル)、

(c) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、および

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基もしくはピロリジニル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(4) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、

(5) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、または

(6) (a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(b) シアノ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) オキソ基、

(e) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(f) (i) ヒドロキシ基、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、イソプロピル)、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、および

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）

から選択される 1 ないし 5 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、3-オキサー-6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル、8-オキサー-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、2-オキサー-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、3-オキサー-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、6-オキサー-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル）もしくは 3, 7-ジオキサー-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル基

であるか、あるいは R^1 が環 A 上の原子と結合して環 A とともに、オキソで置換され、かつ 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）でさらに置換されていてもよい 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン環を形成し；

R^2 が、

(1)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、または

(2)(a) ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(b) シアノ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(d) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、5 または 6 員の単環式芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル）もしくは 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環基（例、インダゾリル、ベンゾチアゾリル）であり；

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり；

R^3 が、

(1) 水素原子、または

(2) ハロゲン原子（例、フッ素原子）であり；かつ

環 A が、

(1)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(c) オキシ基

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、

[0203] [化36]



[0204]、または

(2) 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン環、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン環、もしくは 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン環である、

化合物 (I)

[0205] [化合物 B-6]

R^1 が、

(1)(a) シアノ基、

(b) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよいフェニル基、

(c) フェノキシ基、

(d) シクロプロピル基、

(e) ピラゾリル基、

(f) インダゾリル基、および

(g) 1 ないし 3 個のオキソ基で置換されていてもよいジヒドロピリジル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、

(2) 1 ないし 3 個のフェニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、tert-ブトキシ、好ましくは C_{1-3} アルコキシ基（例、メトキシ））、

(3)(a)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(ii) シアノ基、

(iii) シクロプロピル基、

(iv) シクロブチル基、

(v) ハロゲン原子（例、フッ素原子）および C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、

(vi) ピリジル基、および

(vii) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいオキセタニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）でそれぞれ置換されていてもよい、シクロプロピル基、シクロブチル基もしくはシクロペンチル基、

(c) フェニル基、および

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリ

ル基もしくはピロリジニル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(4) 1 ないし 3 個のフェニル基で置換されていてもよいシクロプロピル基、

(5) フェニル基、または

(6) (a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(b) シアノ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) オキソ基、

(e) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(f) (i) ヒドロキシ基、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、イソプロピル)、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ)、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル)、および

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいフェニル基

から選択される 1 ないし 5 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル基、テトラヒドロピラニル基、3-オキサー-6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル基、8-オキサー-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル基、2-オキサー-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル基、3-オキサー-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル基、6-オキサー-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル基もしくは 3, 7-ジオキサー-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル基

であるか、あるいは R^1 が環 A 上の原子と結合して環 A とともに、オキソで置

換され、かつ 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）でさらに置換されていてよい 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン環を形成し；

R^2 が、

(1)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてよいフェニル基、または

(2)(a) ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(b) シアノ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(d) シクロプロピル基

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてよい、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、インダゾリル基もしくはベンゾチアゾリル基であり；

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり；

R^3 が、

(1) 水素原子、または

(2) ハロゲン原子（例、フッ素原子）であり；かつ

環 A が、

(1)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(c) オキシ基

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれさらに置換されていてよい、

[0206]

[化37]



[0207]、または

(2) 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン環、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン環、もしくは3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン環である、

化合物 (1)

[0208] [化合物 B-7]

R¹が、

(1)(a)シアノ基、

(b) 1 ないし 3 個の C₁₋₆ アルコキシ基 (例、メトキシ) で置換されていて
もよいフェニル基、

(c) フェノキシ基、

(d) シクロプロピル基、

(e) ピラゾリル基、

(f) インダゾリル基、および

(g) 1 ないし 3 個のオキシ基で置換されていてよいジヒドロピリジル基
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてよい C₁₋₆ アルキル基
(例、メチル、エチル)、

(2) 1 ないし 3 個のフェニル基で置換されていてよい C₁₋₃ アルコキシ基 (例、メトキシ)、

(3)(a)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(ii) シアノ基、

(iii) シクロプロピル基、

(iv) シクロブチル基、

(v)ハロゲン原子（例、フッ素原子）および C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、

(vi)ピリジル基、および

(vii)1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいオキセタニル基
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、

(b)1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）でそれぞれ置換されていてもよい、シクロプロピル基、シクロブチル基もしくはシクロペンチル基、

(c)フェニル基、および

(d)1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基もしくはピロリジニル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(4)1ないし3個のフェニル基で置換されていてもよいシクロプロピル基、

(5)フェニル基、または

(6)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b)シアノ基、

(c)ヒドロキシ基、

(d)オキソ基、

(e) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(f)(i)ヒドロキシ基、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、および

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいフェニル基

から選択される 1 ないし 5 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル基、テトラヒドロピラニル基、3-オキサー-6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル基、8-オキサー-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル基、2-オキサー-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル基、3-オキサー-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル基、6-オキサー-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル基もしくは 3, 7-ジオキサー-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル基であるか、あるいは R^1 が環 A 上の原子と結合して環 A とともに、オキソで置換され、かつ 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）でさらに置換されていてもよい 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン環を形成し；

R^2 が、

(1)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(2)(a) ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(b) シアノ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(d) シクロプロピル基

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピ

ラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、インダゾリル基もしくはベンゾチアゾリル基であり；

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり；

R^3 が、

(1)水素原子、または

(2)ハロゲン原子（例、フッ素原子）であり；かつ

環Aが、

(1)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(c)オキソ基

から選択される1ないし3個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、

[0209] [化38]



[0210]、または

(2) 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン環、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン環、もしくは3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン環である、

化合物 (I)

[0211] [化合物C-1]

R^1 が、

(1)(a)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

(例、メチル、エチル)、および

(b) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル)

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、または

(2)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(b) シアノ基、

(c) カルバモイル基、

(d) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、および

(e) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選択される 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (例、アゼチジニル、ピロリジニル) であり；

R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、または

(2)(a) ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子)、

(b) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、および

(c) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基 (例、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル (好ましくは、ピラゾリル、チアゾリル)) であり；

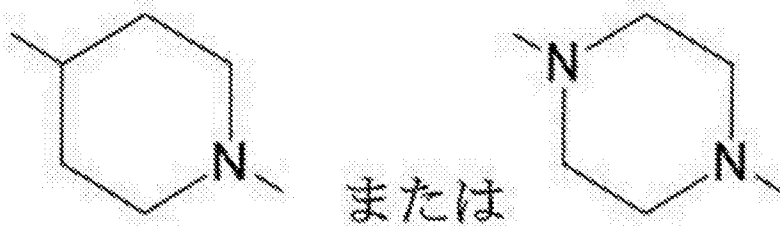
X^1 が、炭素原子または窒素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；かつ

環 A が、

[0212]

[化39]



[0213] である、

化合物 (I)

[0214] [化合物 C-2]

 R^1 が、

(1)(a)(i)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいフェニル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル)、

(b) テトラヒドロピラニル基、および

(c) テトラヒドロフリル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、または

(2)(a)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(b) シアノ基、

(c) カルバモイル基、

(d) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、および(e) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選択される 1 ないし 5 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、アゼチジニル基もしくはピロリジニル基であり；

 R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいフェニル基、または

(2)(a)ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(c)シクロプロピル基

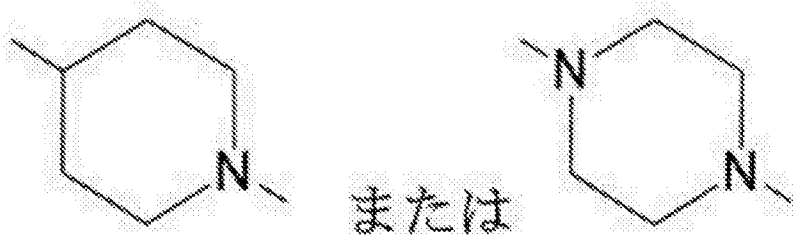
から選択される1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基、チアゾリル基もしくはチアジアゾリル基であり；

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；かつ

環Aが、

[0215] [化40]



[0216] である、

化合物（I）

[0217] [化合物D-1]

R^1 が、

(1)(a)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(b) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環基（例、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル）

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、または

(2)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(b)シアノ基

から選択される 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、アゼチジニル、ピロリジニル）であり；

R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、または

(2)(a) ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(c) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基（例、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル（好ましくは、ピラゾリル、チアゾリル））であり；

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；かつ

環 A が、

[0218] [化41]



[0219] である、

化合物 (I)

[0220] [化合物 D-2]

R^1 が、

(1)(a)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいフェニル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

(例、メチル、エチル)、

(b)テトラヒドロピラニル基、および

(c)テトラヒドロフリル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、または

(2)(a)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(b)シアノ基

から選択される 1 ないし 5 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、アゼチジニル基もしくはピロリジニル基であり；

R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいフェニル基、または

(2)(a)ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子)、

(b) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、および

(c)シクロプロピル基

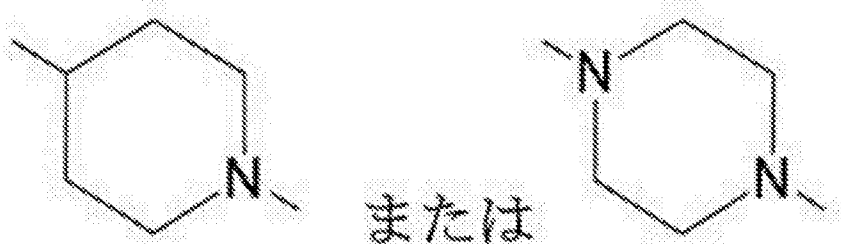
から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基もしくはチアゾリル基であり；

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；かつ

環 A が、

[0221] [化42]



[0222] である、

化合物 (I)

[0223] [化合物 E - 1]

R¹が、

(1)(a)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリール基（例、フェニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(b) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル）

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、または

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、アゼチジニル、ピロリジニル）であり；

R²が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリール基（例、フェニル）、または

(2)(a)ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(b) C₁₋₆ アルキル基（例、メチル）、および

(c) C₃₋₈ シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基（例、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル（好ましくは、ピラゾリル、チアゾリル））であり；

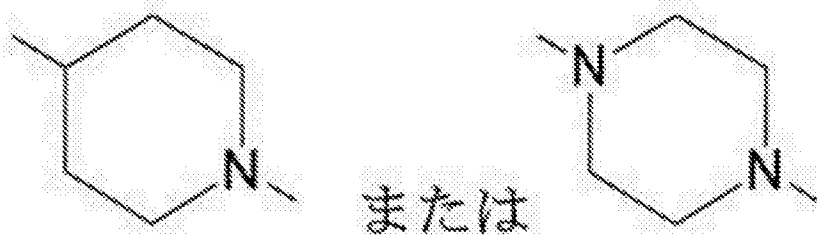
X¹が、炭素原子または窒素原子であり；

R³が、水素原子であり；かつ

環 A が、

[0224]

[化43]



[0225] である、

化合物 (1)

[0226] [化合物 E - 2]

 R^1 が、

(1)(a)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいフェニル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル)、

(b) テトラヒドロピラニル基、および

(c) テトラヒドロフリル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、または

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) でそれぞれ置換されていてもよい、アゼチジニル基もしくはピロリジニル基であり；

 R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいフェニル基、または

(2)(a) ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子)、

(b) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、および

(c) シクロプロピル基

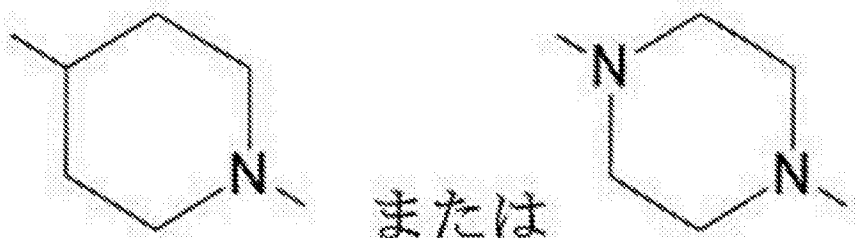
から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基もしくはチアゾリル基であり；

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；かつ

環Aが、

[0227] [化44]



[0228] である、

化合物 (I)

[0229] [化合物F-1]

R^1 が、

(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b)シアノ基、

(c)カルバモイル基、

(d) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(e) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選択される1ないし5個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員の単環式非芳香族複素環基（例、ピロリジニル）であり；

R^2 が、

(a)ハロゲン原子（例、塩素原子）、および

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

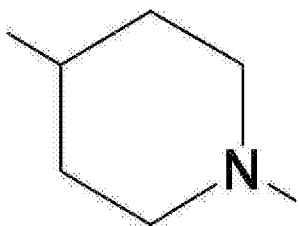
から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員の単環式芳香族複素環基（例、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル（好ましくは、ピラゾリル、チアジアゾリル、より好ましくは、ピラゾリル））であり；

X^1 が、炭素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；かつ

環Aが、

[0230] [化45]



[0231] である、

化合物 (I)

[0232] [化合物F-2]

R^1 が、

(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b)シアノ基、

(c)カルバモイル基、

(d) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(e) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選択される1ないし5個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル基であり；

R^2 が、

(a)ハロゲン原子（例、塩素原子）、および

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選択される1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基もしくはチアジアゾリル基であり；

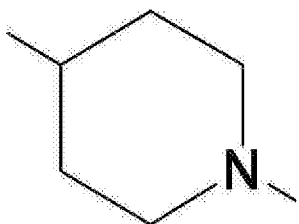
X^1 が、炭素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；かつ

環Aが、

[0233]

[化46]



[0234] である、

化合物 (I)

[0235] [化合物 G-1]

 R^1 が、

(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(b) シアノ基

から選択される 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (例、ピロリジニル) であり；

 R^2 が、

(a) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、および

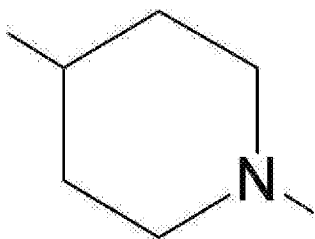
(b) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基 (例、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル (好ましくは、ピラゾリル、チアジアゾリル、より好ましくは、ピラゾリル)) であり；

 X^1 が、炭素原子であり； R^3 が、水素原子であり；かつ

環 A が、

[0236] [化47]



[0237] である、

化合物 (I)

[0238] [化合物 G-2]

R^1 が、

(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(b) シアノ基

から選択される 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル基であり；

R^2 が、

(a) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、および

(b) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)

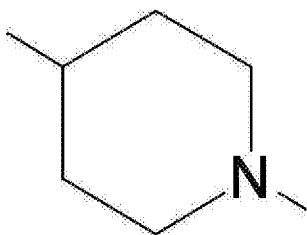
から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいピラゾリル基であり；

X^1 が、炭素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；かつ

環 A が、

[0239] [化48]



[0240] である、

化合物 (I)

[0241] [化合物 H-1]

R^1 が、

(1)(a) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、および

(b) 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環基 (例、インダゾリル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

- (例、メチル、エチル)、
- (2) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (好ましくは C_{1-3} アルコキシ基 (例、メトキシ))、
- (3)(a)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、
- (ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、
- (iii) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基 (例、ピリジル)、および
- (iv) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (例、オキセタニル) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル)、
- (b) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロペンチル)、
- (c) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル)、および
- (d) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、
- (4) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、または
- (5)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、
- (b) シアノ基、
- (c) カルバモイル基、
- (d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、イソプロピル)、
- (e) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、および
- (f) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) から選択される 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (例、アゼチジニル、ピロリジニル、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル、3-オキサ-6-アザビシクロ [3. 1. 1]

ヘプチル)

であるか、あるいは R^1 が環A上の原子と結合して環Aとともに、オキソで置換され、かつ1ないし3個の C_{1-6} アルキル基(例、メチル)でさらに置換されていてよいスピロ環(例、2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン)を形成し;

R^2 が、

(1)(a)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、および

(b) C_{1-6} アルキル基(例、メチル)

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてよい C_{6-14} アリアル基(例、フェニル)、または

(2)(a)ハロゲン原子(例、塩素原子、臭素原子)、

(b)シアノ基、

(c)1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル)、および

(d) C_{3-8} シクロアルキル基(例、シクロプロピル)

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてよい5ないし12員の芳香族複素環基(好ましくは、5または6員の単環式芳香族複素環基(例、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル)、8ないし12員の縮合芳香族複素環基(例、ベンゾチアゾリル))であり;

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり;

R^3 が、

(1)水素原子、または

(2)ハロゲン原子(例、フッ素原子)

であり;かつ

環Aが、

(1)(a)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、および

(b) C_{1-6} アルキル基(例、メチル)

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、

[0242] [化49]



[0243] 、または

(2) 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン環、もしくは 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン環である、
化合物 (1)

[0244] [化合物 H-2]

R^1 が、

(1)(a) シクロプロピル基、および

(b) インダゾリル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
(例、メチル、エチル)、

(2) 1 ないし 3 個のフェニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (好ましくは C_{1-3} アルコキシ基 (例、メトキシ))、

(3)(a)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいフェニル基、

(iii) ピリジル基、および

(iv) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいオキセタニル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
(例、メチル、エチル)、

(b) シクロプロピル基、

(c) シクロペンチル基、

(d) テトラヒドロピラニル基、

(e) テトラヒドロフリル基、および

(f) フェニル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(4) シクロプロピル基、または

(5) (a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) シアノ基、

(c) カルバモイル基、

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、イソプロピル）、

(e) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、および

(f) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいフェニル基

から選択される 1 ないし 5 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、アゼチジニル基、ピロリジニル基、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル基もしくは 3-オキサー-6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル基

であるか、あるいは R^1 が環 A 上の原子と結合して環 A とともに、オキソで置換され、かつ 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）でさらに置換されていてもよい 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン環を形成し；

R^2 が、

(1) (a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(2) (a) ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(b) シアノ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(d)シクロプロピル基

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基もしくはベンゾチアゾリル基であり；

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり；

R^3 が、

(1)水素原子、または

(2)ハロゲン原子（例、フッ素原子）

であり；かつ

環 A が、

(1)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、

[0245] [化50]



[0246] 、または

(2) 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン環、もしくは 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン環である、

化合物 (I)

[0247] [化合物 I-1]

R^1 が、

(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b)シアノ基、

(c)カルバモイル基、および

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていても

よい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選択される 1 ないし 5 個（好ましくは、1 ないし 3 個）の置換基で置換
されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、ピロリジニ
ル）であり；

R^2 が、

(a) ハロゲン原子（例、塩素原子）、および

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

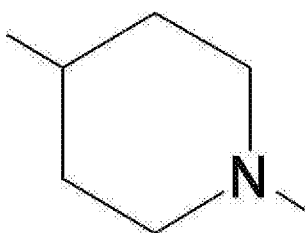
から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員
の単環式芳香族複素環基（例、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、
ピリジル（好ましくは、ピラゾリル、チアジアゾリル、より好ましくは、ピ
ラゾリル））であり；

X^1 が、炭素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；かつ

環 A が、

[0248] [化51]



[0249] である、

化合物 (I)

[0250] [化合物 I-2]

R^1 が、

(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) シアノ基、

(c) カルバモイル基、および

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていても
よい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル基であり；

R^2 が、

(a)ハロゲン原子（例、塩素原子）、および

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

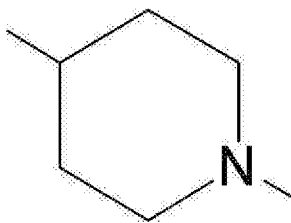
から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基またはピリジル基であり；

X^1 が、炭素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；かつ

環 A が、

[0251] [化52]



[0252] である、

化合物 (I)

[0253] [化合物 J - 1]

R^1 が、

(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b)シアノ基、

(c)カルバモイル基、

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(e) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選択される 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、ピロリジニル）であり；

R^2 が、

(1)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、または

(2)(a)ハロゲン原子（例、塩素原子）、および

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

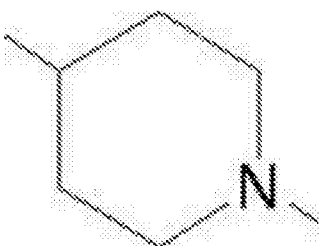
から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基（例、ピラゾリル、チアジアゾリル、ピリジル）であり；

X^1 が、炭素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；かつ

環 A が、

[0254] [化53]



[0255] である、

化合物 (I)

[0256] [化合物 J - 2]

R^1 が、

(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b)シアノ基、

(c)カルバモイル基、

(d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(e) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選択される 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル基であり；

R^2 が、

(1)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(2)(a)ハロゲン原子（例、塩素原子）、および

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

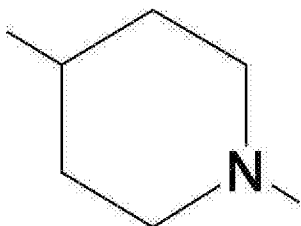
から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基、チアジアゾリル基もしくはピリジル基であり；

X^1 が、炭素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；かつ

環 A が、

[0257] [化54]



[0258] である、

化合物 (I)

[0259] [化合物 K-1]

(2R)-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル、

(2R)-1-((1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル、

(2R)-4,4-ジフルオロ-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジ

ン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル、
(3-フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン、
(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン、
(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン、
(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン、
N-ベンジル-N-(2-フルオロエチル)-4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド、
N-(4-フルオロベンジル)-N-(2-フルオロエチル)-4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド、
((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン、
(3-フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン、
(1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン、および
(1-(4-(4-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン
から選択される化合物 (I)

[0260] [化合物K-2]

(2R)-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

[化合物K-3]

(2R)-1-((1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

[化合物K-4]

(2R)-4,4-ジフルオロ-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

[0261] 化合物(1)が塩である場合、そのような塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合には、アルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

[0262] [製造方法]

本発明化合物及びその原料化合物は、自体公知の手段を用いて、例えば以下のスキームで示される方法等によって製造できる。以下「室温」は通常0～40℃を示し、スキーム中に記載されている化学構造式中の各記号は、特記しない限り前記と同義である。なお、式中の化合物は、塩を形成している場合も含み、このような塩としては、例えば本発明化合物の塩と同様のもの等が挙げられる。各工程で得られた化合物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。式中の化合物が市販されている場合には市販品をそのまま用いることもできる。また、式(1)中の各環が置換基を有している場合、対応する前駆体においても同様の置換基を有しているものとする。

[0263] 原料化合物がアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、複素環基を有する場合、これらの基は、ペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基で保護されていてもよい。この場合、反応後に、必要に応じて、保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。これらの保護基の導入あるいは除去は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社1999年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著)に記載の方法等に準じて行えばよい。保護基として好ましくは、例えば、tert-ブチルカルバマート基、ベンジルカルバマート基、ベンジル基、メチル基、エチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。

[0264] LG¹～LG³で示される「脱離基」としては、例えば、ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ(例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等)、C₁₋₆アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル等)等が挙げられる。また、LG¹～LG³は脱離基に変換可能な置換基も含み、所望の工程で自体公知の反応によって脱離基へと変換できる。例えば、LG¹～LG³がメチルスルフ

アニル基である場合に、酸化反応によってメタンスルホニル基に変換する場合等が挙げられる。

[0265] 以下に述べる各工程は、無溶媒、あるいは反応前に原料化合物を適当な溶媒に溶解又は懸濁して行うことができる。この場合、一種の溶媒を単独で用いてもよく、または二種以上の溶媒を適宜の割合で混合して用いてもよい。本発明化合物の製造法において用いられる溶媒の例として、具体的には、下記のもものが挙げられる。

アルコール類：メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコール、tert-アミルアルコール、2-メトキシエタノール等

エーテル類：ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等

芳香族炭化水素類：ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、キシレン等

飽和炭化水素類：シクロヘキサン、ヘキサン等

アミド類：N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド、N-メチルピロリドン等

ハロゲン化炭化水素類：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等

ニトリル類：アセトニトリル、プロピオニトリル等

スルホキシド類：ジメチルスルホキシド等

有機塩基類：トリエチルアミン、ピリジン、ルチジン等

酸無水物類：無水酢酸等

有機酸類：ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等

無機酸類：塩酸、硫酸等

エステル類：酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等

ケトン類：アセトン、メチルエチルケトン等

水

[0266] 本発明化合物の製造法において用いられる塩基又は脱酸剤の例として、具体的には、下記のもものが挙げられる。

無機塩基類：水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム等

塩基性塩類：炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等

有機塩基類：トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、イミダゾール等

金属アルコキシド類：ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等

アルカリ金属水素化物類：水素化ナトリウム、水素化カリウム等

金属アミド類：ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等

有機リチウム試薬：メチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等

[0267] 本発明化合物の製造法において用いられる酸、又は酸触媒の例として、具体的には、下記のもものが挙げられる。

無機酸類：塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸等

有機酸類：酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等

ルイス酸：三フッ化ホウ素エーテル錯体、ヨウ化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化亜鉛、無水塩化鉄等

[0268] 化合物 (I) は、以下に説明する製造法 A に従い合成することができる。

反応式中の各一般式における記号は、特に記載のない限り、それぞれ、上記と同義である。式中、 R^a は、それぞれ水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。 R^a がそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基の場合において、2つの R^a 同士が一緒になって、4, 4, 5, 5-テトラメチルー1, 3, 2-ジオキサボロラン等の環を形成していてもよい。 R^4 は、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または水素原子を示す。 X^2 は、置換されていてもよい炭素原子または窒素原子を示す。

X^3 は、酸素原子または硫黄原子を示す。

R^a で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」としては、 R^1 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」と同様のものが挙げられる。

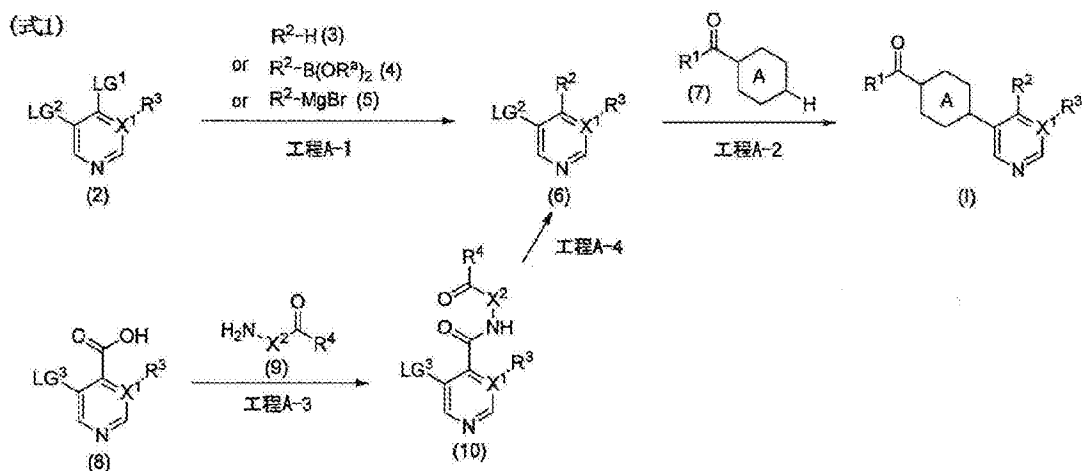
R^4 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」は、 R^A 、 $R^{A'}$ または $R^{B'}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが挙げられる。

X^2 で示される「置換されていてもよい炭素原子」の置換基としては、 R^2 で示される「置換されていてもよい芳香族複素環基」の置換基と同様のものが挙げられる。

[0269] [製造法 A]

[0270]

[化55]



[0271] (工程 A-1)

化合物 (6) は、化合物 (2) と化合物 (3) とを、化合物 (2) と化合物 (4) とを、または化合物 (2) と化合物 (5) とを、反応させることによって製造することができる。反応は、化合物 (2) と化合物 (3) とを、化合物 (2) と化合物 (4) とを、または化合物 (2) と化合物 (5) とを、酸触媒、塩基または金属触媒の存在下で行う。該酸触媒としては、例えば、有機酸類等が挙げられる。酸触媒は、化合物 (2) 1 モルに対し約 0.05 ~ 2 モル用いる。該塩基としては、例えば、塩基性塩類、有機塩基類、アルカリ金属水素化物類、有機リチウム試薬等が挙げられる。塩基は、化合物 (2) 1 モルに対し約 1 ~ 20 モル用いる。該金属触媒としては、パラジウム化合物〔例：酢酸パラジウム (11)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (11)、ジクロロビス (トリエチルホスフィン) パラジウム (11)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (11)、酢酸パラジウム (11) と 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンの複合体等〕、銅化合物〔例：ヨウ化銅 (1)、臭化銅 (1) 等〕等が挙げられる。金属触媒は、化合物 (2) 1 モルに対し約 0.000001 ~ 10 モル用いる。金属触媒は、ホスフィン配位子〔例：トリフェニルホスフィン

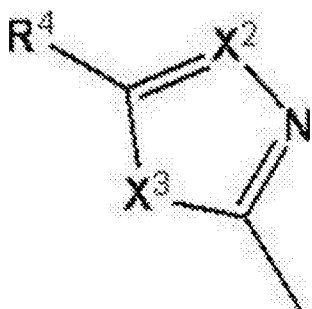
、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィンテトラフルオロボラート等]またはアミン配位子〔例:8-メチルキノリン-1-オール、1,10-フェナントロリン、1,2-ジアミノシクロヘキサン、N,N'-ジメチル-1,2-エタンジアミン等〕とともに用いることができる。ホスフィン配位子またはアミン配位子を用いる場合には、化合物(2)1モルに対し、約0.01~5モル使用する。化合物(3)、化合物(4)または化合物(5)は、化合物(2)1モルに対し約0.8~10モル用いる。金属触媒を用いて反応を行う場合、塩基の存在下で行うことが望ましい。該塩基としては、例えば、無機塩基類、塩基性塩類等が挙げられる。塩基は、化合物(2)1モルに対し約1~20モル用いる。また、これらの反応で酸素に不安定な金属触媒を用いる場合には、例えば、アルゴンガス、窒素ガス等の不活性なガス気流中で反応を行うことが好ましい。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、芳香族炭化水素類、飽和炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エステル類、スルホキシド類、水等の溶媒、またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが通常1分~200時間である。反応温度は好ましくは、0~200℃である。また、反応を促進させる目的で、マイクロ波を照射してもよい。化合物(2)、化合物(3)、化合物(4)および化合物(5)は市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

[0272] (工程A-2)

化合物(1)は、化合物(6)と化合物(7)とを反応させることによって製造することができる。反応は、工程A-1と同様の方法に従って行えばよい。化合物(7)は市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

[0273] R^2 が、

[0274] [化56]



[0275] である化合物（６）は、化合物（８）から、工程Ａ－３から工程Ａ－４までの一連の反応工程により合成することもできる。

[0276] （工程Ａ－３）

化合物（１０）は、化合物（８）と化合物（９）とを縮合させることによって製造することができる。縮合反応は化合物（８）もしくはその反応性誘導体と化合物（９）とを反応させることにより行う。該反応性誘導体としては、例えば酸塩化物、酸臭化物等の酸ハロゲン化物；ピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾール等との酸アミド；酢酸、プロピオン酸、酪酸等との混合酸無水物；酸アジド；ジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステル、*p*-ニトロフェニルエステル、２，４-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、*N*-ヒドロキシスクシンイミドとのエステル、*N*-ヒドロキシフタルイミドとのエステル、１-ヒドロキシベンゾトリアゾールとのエステル、６-クロロ-１-ヒドロキシベンゾトリアゾールとのエステル、１-ヒドロキシ-１*H*-２-ピリドンとのエステル等の活性エステル；２-ピリジルチオエステル、２-ベンゾチアゾリルチオエステル等の活性チオエステル等が挙げられる。また該反応性誘導体を用いる代わりに、化合物（８）を適当な縮合剤の存在下、直接化合物（９）と反応させてもよい。該縮合剤としては、例えば、*N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド、１-エチル-３-(３-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（WSC）塩酸塩等の*N,N'*-ジ置換カルボジイミド類；*N,N'*-カルボニルジイミダゾール等のアゾライド類；*N*-

エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン、オキシ塩化リン、アルコキシアセチレン等の脱水剤；2-クロロメチルピリジニウムヨージド、2-フルオロ-1-メチルピリジニウムヨージド等の2-ハロゲンピリジニウム塩；ジエチルホスホリルシアニド等のホスホリルシアニド類；2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェイト (HATU)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレイト (TATU) 等が挙げられる。これらの縮合剤を用いた場合、反応は化合物(8)の反応性誘導体を経て進行すると考えられる。化合物(9)は、化合物(8)もしくはその反応性誘導体1モルに対し通常約0.8~5モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、飽和炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキッド類、芳香族有機塩基類等の溶媒、またはそれらの混合溶媒等が好ましい。また、反応により酸性物質が放出される場合は、それらを反応系内から除去する目的で、脱酸剤の存在下に反応を行うことができる。このような脱酸剤としては、例えば、塩基性塩類、有機塩基類等が使用される。また、反応を促進させる目的で、例えば、塩基性塩類、有機塩基類等を用いることもできる。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが通常1分~72時間である。反応温度は好ましくは、0~100℃である。化合物(8)および化合物(9)は市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

[0277] (工程A-4)

化合物(6)は、化合物(10)を酸または脱水剤で処理することにより製造することができる。該酸としては、例えば、有機酸類、無機酸類等が挙げられる。酸は、化合物(10)1モルに対し約1~50モル用いる。該脱水剤としては、オキシ塩化リン、カルバミン酸メチル-N-(トリエチルア

ンモニウムスルホニル) (Burgess reagent) 等が挙げられる。脱水剤は、化合物(10) 1モルに対し約1~10モル用いる。また、所望により、硫化剤の存在下反応を行うこともできる。該硫化剤としては、2, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 3, 2, 4-ジチアジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド(Lawesson's reagent) 等が挙げられる。硫化剤は、化合物(10) 1モルに対し約1~10モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、飽和炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、芳香族有機塩基類等の溶媒、またはそれらの混合溶媒等が好ましい。また、反応により酸性物質が放出される場合は、それらを反応系内から除去する目的で、脱酸剤の存在下に反応を行うことができる。このような脱酸剤としては、例えば、塩基性塩類、有機塩基類等が使用される。また、反応を促進させる目的で、例えば、塩基性塩類、有機塩基類等を用いることもできる。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが通常1分~72時間である。反応温度は好ましくは、0~150℃である。

[0278] 化合物(1) 中、例えば、化合物(1c) は、化合物(1a) から、以下に説明する製造法Bに従い合成することもできる。また、化合物(1) 中、例えば、化合物(1e) は、化合物(1d) から、以下に説明する製造法Bに従い合成することもできる。

式中、 R^5 および R^8 は、それぞれ置換されていてもよい炭化水素基を示す。

R^6 および R^7 は、それぞれ、水素原子、それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基または複素環基(例、芳香族複素環基、非芳香族複素環基)、またはアシル基を示し、この場合において、 R^6 と R^7 とが一緒になって置換されていてもよい複素環基を形成していてもよい。

A¹は、さらに置換されていてもよく、架橋されていてもよいピペリジン環を、A²は、さらに置換されていてもよく、架橋されていてもよいピペラジン環を示す。

環A¹および環A²は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基B群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

「架橋されたピペリジン環およびピペラジン環」の例としては、8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン等が挙げられる。

R⁵またはR⁸で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、R^A、R^{A'} またはR^{B'} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

R⁶またはR⁷で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、R^A、R^{A'} またはR^{B'} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが挙げられる。

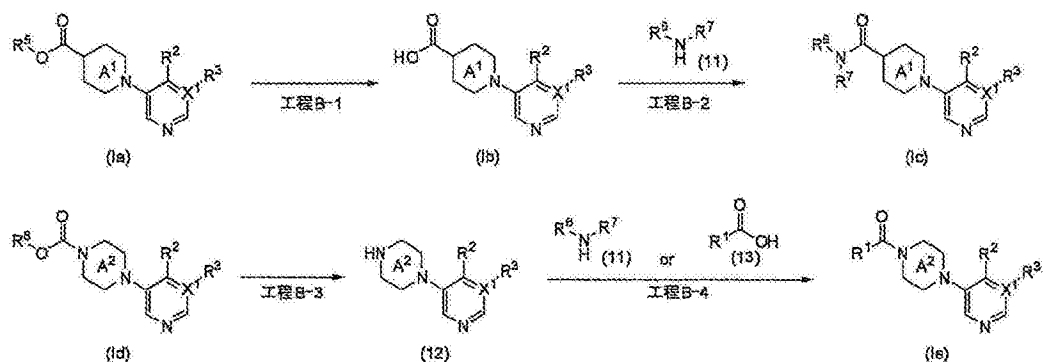
R⁶とR⁷とが一緒になって形成する「置換されていてもよい複素環基」としては、R^A、R^{A'} またはR^{B'} で示される「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが挙げられる。

[0279] [製造法B]

[0280]

[化57]

(式2)



[0281] (工程B-1)

化合物(1b)は、化合物(1a)を加水分解することによって製造することができる。加水分解反応は、無機塩基や無機酸を用い、加水分解反応として一般的に用いられる反応条件により行うことができる。自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社1999年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rdEd.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著)に記載の方法等に準じて行えばよい。

[0282] (工程B-2)

化合物(1c)は、化合物(1b)を化合物(11)と縮合させることによって製造することができる。反応は、工程A-3と同様の方法に従って行えばよい。化合物(11)は市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

[0283] (工程B-3)

化合物(12)は、化合物(1d)のカルバマート基を除去することによって製造することができる。カルバマート基の除去に関しては、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社1999年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rdEd.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著)に記載の方法等に準じて行えばよい。

[0284] (工程B-4)

化合物(1e)は、化合物(12)と化合物(11) ($R^1=N(R^6)$) (

R⁷) の場合) とを、または化合物 (12) と化合物 (13) とを、縮合させることによって製造することができる。

化合物 (12) と化合物 (13) を縮合させる場合、反応は、工程 A-3 と同様の方法に従って行えばよい。

化合物 (12) と化合物 (11) を縮合させる場合、化合物 (12) の反応性誘導体と化合物 (11) を反応させる方法や、適当な縮合剤の存在下、化合物 (12) と化合物 (11) を直接反応させる方法などがある。該反応性誘導体としては、例えば、イミダゾールなどとのカルボキサミドなどが挙げられる。また、該縮合剤としては、例えば、ホスゲン、トリホスゲンなどのホスゲン類、N, N'-カルボニルジイミダゾールなどのアゾライド類などが挙げられる。これらの縮合剤を用いた場合、反応は化合物 (12) の反応性誘導体を経て進行すると考えられる。化合物 (11) は、化合物 (12) もしくはその反応性誘導体 1 モルに対し通常約 0.8~5 モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、飽和炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、芳香族有機塩基類等の溶媒、またはそれらの混合溶媒等が好ましい。また、反応により酸性物質が放出される場合は、それらを反応系内から除去する目的で、脱酸剤の存在下に反応を行うことができる。このような脱酸剤としては、例えば、塩基性塩類、有機塩基類等が使用される。また、反応を促進させる目的で、例えば、塩基性塩類、有機塩基類等を用いることもできる。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが通常 1 分~72 時間である。反応温度は好ましくは、0~100℃である。化合物 (13) は市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

[0285] 化合物 (1) の原料化合物および／または製造中間体は、塩を形成していてもよく、反応が達成される限り特に限定されないが、例えば、化合物 (1) 等が形成していてもよい塩と同様の塩等が用いられる。

化合物（１）の配置異性体（Ｅ，Ｚ体）については異性化が生じた時点で、例えば、抽出、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の通常の分離手段により単離、精製することができ、純粋な化合物を製造することができる。また、新実験化学講座１４（日本化学会編）、第２５１ないし２５３頁、第４版実験化学講座１９（日本化学会編）、第２７３ないし２７４頁記載の方法およびそれに準じる方法に従って、加熱、酸触媒、遷移金属錯体、金属触媒、ラジカル種触媒、光照射あるいは強塩基触媒等により二重結合の異性化を進行させ、対応する純粋な異性体を得ることもできる。

[0286] なお、化合物（１）は置換基の種類如何によっては立体異性体が生ずるが、この異性体が単独の場合も、それらの混合物の場合も本発明に含まれる。

化合物（１）は水和物であっても非水和物であってもよい。

いずれの場合にも、さらに所望により、脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせる行うことにより化合物（１）を合成することができる。

上記反応によって、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物（１）は、公知の手段例えば、転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

なお、化合物（１）が、コンフィギュレーショナル アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物（１）がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりｄ体、ｌ体に分離することができる。

[0287] また、前記各反応において、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基等の官能基が存在している場合にはペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基を導入した後に反応に供してもよく、反応後に必要に応じて保護基を

除去することにより目的化合物を得ることができる。

保護基としては、例えば、ホルミルまたはそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル等）、フェニルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、フェニルオキシカルボニル、 C_{7-10} アラルキルオキシ-カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル等）、トリチル、フタロイル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル、バレリル等）、ニトロ等が用いられる。置換基の数は例えば1ないし3個程度である。

また、保護基の除去方法としては、自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、*N*-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法または還元反応が用いられる。

[0288] このようにして得られる化合物（1）、その他の反応中間体およびその原料化合物は、反応混合物から自体公知の方法、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、分取用高速液体クロマトグラフィー（分取用HPLC）、中圧分取液体クロマトグラフィー（中圧分取LC）等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

[0289] 塩である化合物（1）は、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物（1）が塩基性化合物である場合には無機酸又は有機酸を加えることによって、あるいは化合物（1）が酸性化合物である場合には有機塩基または無機塩基を加えることによって製造することができる。

化合物（1）に光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体およびそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体をそれ自体公知の手段に従い光学分割したり、個別に製造することもできる。

化合物（１）が、コンフィギュレーションアルアイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物（１）がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりＳ体およびＲ体に分離することができる。

化合物（１）に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合およびそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

[0290] 化合物（１）はプロドラッグとして用いてもよい。化合物（１）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（１）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（１）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（１）に変化する化合物をいう。

[0291] 化合物（１）のプロドラッグとしては、例えば、

(1) 化合物（１）のアミノがアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、化合物（１）のアミノが、エイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチルー２－オキソ－１，３－ジオキサレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化、エトキシカルボニル化、tert-ブトキシカルボニル化、アセチル化、シクロプロピルカルボニル化された化合物等）；

(2) 化合物（１）のヒドロキシが、アシル化、アルキル化、りん酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、化合物（１）のヒドロキシが、アセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；

(3) 化合物（１）のカルボキシが、エステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物（１）のカルボキシが、エチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル

化、フタリジルエステル化、（５－メチルー２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）；

等が挙げられる。これらの化合物は、自体公知の方法によって化合物（１）から製造することができる。

[0292] また、化合物（１）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような生理的条件下で化合物（１）に変化するものであってもよい。

[0293] 本明細書中、化合物（１）、およびそれらのプロドラッグを纏めて「本発明化合物」と略記する場合がある。

[0294] 化合物（１）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体等の異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も化合物（１）に包含される。例えば、化合物（１）に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物（１）に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法（濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等）によりそれぞれを単品として得ることができる。

[0295] 化合物（１）は結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物（１）に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

化合物（１）は、水和物、非水和物、溶媒和物、無溶媒和物のいずれであってもよい。

同位元素（例、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等）等で標識された化合物も、化合物（１）に包含される。

さらに、 ^1H を ^2H （D）に変換した重水素変換体も、化合物（１）に包含される。

化合物（１）は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性（例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性、溶解性および安定性等）を持つ、室温で

二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

化合物（I）は、PETトレーサーとして用いてもよい。

[0296] 本発明化合物は、毒性が低く、そのまま、または薬理的に許容し得る担体等と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル）に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。

[0297] ここにおいて、薬理的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

[0298] 賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムが挙げられる。

[0299] 滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカが挙げられる。

[0300] 結合剤の好適な例としては、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンが挙げられる。

[0301] 崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換

度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

[0302] 溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油が挙げられる。

[0303] 溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムが挙げられる。

[0304] 懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子；ポリソルベート類；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が挙げられる。

[0305] 等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖が挙げられる。

[0306] 緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液が挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールが挙げられる。

[0307] 防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸が挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩等が挙げられる。

[0308] 着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号等の食用色素

）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）が挙げられる。

[0309] 甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアが挙げられる。

[0310] 前記医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム）等の経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤）、外用剤（例、経皮製剤、軟膏剤）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤が挙げられる。

これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的（例、局所、直腸、静脈投与）に安全に投与できる。

[0311] これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤等の放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセル）であってもよい。

[0312] 医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

[0313] なお、医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量等により異なるが、例えば、約0.1～100重量%である。

[0314] 経口剤を製造する際には、必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティングを行ってもよい。

[0315] コーティングに用いられるコーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤が挙げられる。

[0316] 糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウ等から選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

- [0317] 水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）〕、ポリビニルピロリドン等の合成高分子；プルラン等の多糖類が挙げられる。
- [0318] 腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等のセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットLD-30D55（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）〕等のアクリル酸系高分子；セラック等の天然物が挙げられる。
- [0319] 徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロース等のセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）〕、アクリル酸エチル-メタクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）〕等のアクリル酸系高分子が挙げられる。
- [0320] 上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。
- [0321] 本発明化合物は、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、癌原性）が低く、副作用も少なく、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット）に対し、各種疾患の予防または治療剤、または診断薬として用いることができる。
- [0322] 本発明化合物は、優れたCH₂4H阻害作用を有し、神経細胞死、A β 増加、脳内炎症などを抑制し得る。

従って、本発明化合物は、 CH_2CH_2 の機能亢進が関与する疾患、例えば、神経変性疾患の予防、症状改善、進展抑制または治療に有用である。

本明細書において、「神経変性疾患」とは、神経組織の変性を伴う疾患を意味する。

神経変性疾患の具体例としては、例えば、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、緑内障などが挙げられる。

また、本発明化合物は、 CH_2CH_2 の機能亢進が関与する疾患、例えば、癲癇、統合失調症、痙攣などの予防、症状改善、進展抑制または治療に有用である。

[0323] 本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状等によっても異なるが、例えば、成人患者（体重60kg）に経口投与する場合、通常1回量として約0.01～100mg/kg体重、好ましくは0.05～30mg/kg体重、さらに好ましくは0.1～10mg/kg体重であり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましい。

[0324] 本発明化合物を上記各疾患に適用する際には、それら疾患に通常用いられる薬剤または治療法と適宜併用することが可能である。

本発明化合物と組み合わせて用いられる薬剤（以下、「併用薬剤」と略記する）としては、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、ザナペジル）、抗痴呆剤（例、メマンチン）、 β アミロイド蛋白産生、分泌、蓄積、凝集および／または沈着抑制剤、 β セクレターゼ阻害剤（例、6-（4-ビフェニル）メトキシ-2-〔2-（N，N-ジメチルアミノ）エチル〕テトラリン、6-（4-ビフェニル）メトキシ-2-（N，N-ジメチルアミノ）メチルテトラリン、6-（4-ビフェニル）メトキシ-2-（N，N-ジプロピルアミノ）メチルテトラリン、2-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-6-（4'-メトキシビフェニル-4-イル）メトキシテトラリン、6-（4-ビフェニル）メトキシ-2-〔2-（N，N-ジエチルアミノ）エチル〕テトラリン

、 2- [2- (N, N-ジメチルアミノ) エチル] -6- (4'-メチルビフェニル-4-イル) メトキシテトラリン、 2- [2- (N, N-ジメチルアミノ) エチル] -6- (4'-メトキシビフェニル-4-イル) メトキシテトラリン、 6- (2', 4'-ジメトキシビフェニル-4-イル) メトキシ-2- [2- (N, N-ジメチルアミノ) エチル] テトラリン、 6- [4- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) フェニル] メトキシ-2- [2- (N, N-ジメチルアミノ) エチル] テトラリン、 6- (3', 4'-ジメトキシビフェニル-4-イル) メトキシ-2- [2- (N, N-ジメチルアミノ) エチル] テトラリン、 その光学活性体、 その塩およびその水和物、 OM99-2 (国際公開01/00663)、 γ セクレターゼ阻害作用剤、 β アミロイド蛋白凝集阻害作用剤 (例、 PTI-00703、 ALZHEMED (NC-531)、 PPI-368 (特表平11-514333)、 PPI-558 (特表2001-500852)、 SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340 (1), 283-289))、 β アミロイドワクチン、 β アミロイド分解酵素等、 脳機能賦活薬 (例、 アニラセタム、 ニセルゴリン)、 他のパーキンソン病治療薬 [(例、 ドーパミン受容体作動薬 (例、 レドーパ、 ブロモクリプチン、 パーゴライド、 タリペキソール、 プラミペキソール、 カベルゴリン、 アマンタジン)、 モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害薬 (例、 デプレニル、 セルジリン (セレギリン)、 レマセミド、 リルゾール)、 抗コリン剤 (例、 トリヘキシフェニジル、 ビペリデン)、 COMT阻害剤 (例、 エンタカポン)]、 筋萎縮性側索硬化症治療薬 (例、 リルゾール等、 神経栄養因子)、 痴呆の進行に伴う異常行動、 徘徊等の治療薬 (例、 鎮静剤、 抗不安剤)、 アポトーシス阻害薬 (例、 CPI-1189、 IDN-6556、 CEP-1347)、 神経分化・再生促進剤 (例、 レテプリニム、 キサリプロデン (Xaliproden; SR-57746-A)、 SB-216763、 Y-128、 VX-853、 prosoaptide、 5, 6-ジメトキシ-2- [2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3- (4-メチルフェニル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフ

ラン-5-イル] イソインドリン、5, 6-ジメトキシ-2-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル] イソインドリン、6-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-6, 7-ジヒドロ-5H-[1, 3] ジオキソロ[4, 5-f] イソインドールおよびその光学活性体、塩、水和物)、抗うつ薬(例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン、トラマドル)、抗癲癇薬(例、ラモトリジン)、抗不安薬(例、ベンゾジアゼピン)、非ステロイド性抗炎症薬(例、メロキシカム、テノキシカム、インドメタシン、イブプロフェン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン、インドメタシン)、疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)、抗サイトカイン薬(例、TNF阻害薬、MAPキナーゼ阻害薬)、ステロイド薬(例、デキサメサゾン、ヘキサステロール、酢酸コルチゾン)、尿失禁・頻尿治療剤(例、塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン)、ホスホジエステラーゼ阻害薬(例、(クエン酸)シルデナフィル)、ドーパミン作動薬(例、アポモルフィン)、抗不整脈薬(例、メキシレチン)、性ホルモンまたはその誘導体(例、プロゲステロン、エストラジオール、安息香酸エストラジオール)、骨粗鬆症治療剤(例、アルファカルシドール、カルシトリオール、エルカトニン、サケカルシトニン、エストリオール、イプリフラボン、パミドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、インカドロン酸二ナトリウム)、副甲状腺ホルモン(PTH)、カルシウム受容体拮抗薬、不眠症治療薬(例、ベンゾジアゼピン系薬剤、非ベンゾジアゼピン系薬剤、メラトニン作動薬)、統合失調症治療薬(例、ハロペリドールなどの定型抗精神病薬；クロザピン、オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾールなどの非定型抗精神病薬；代謝型グルタミン酸受容体またはイオンチャネル共役型グルタミン酸受容体に作用する薬剤；ホスホジエステラーゼ阻害薬)等が挙げられる。

[0325] また胚性幹細胞および神経組織より調製した神経幹細胞・神経前駆細胞も

しくは胎児神経組織の移植法との併用、さらにこのような移植後の免疫抑制剤等の薬剤との併用が挙げられる。

[0326] さらに、本発明化合物は、以下の併用薬剤と組み合わせて用いてもよい：

(1) 糖尿病治療剤

例えば、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌またはイーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1）、経口インスリン製剤）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、テサグリタザール（Tesaglitazar）、ラガグリタザール（Ragaglitazar）、ムラグリタザール（Muraglitazar）、エダグリタゾン（Edaglitazone）、メタグリダセン（Metaglidasen）、ナベグリタザール（Naveglitazar）、AMG-131、THR-0921）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ビグアナイド剤（例、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩））、インスリン分泌促進剤〔スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール）、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、グルコース依存性インスリン分泌促進薬（例、[(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸またはその塩）〕、ジペプチジルペプチダーゼⅠV阻害剤（例、アログリプチン（Alogliptin）、ヴィルダグリプチン（Vildagliptin）、シタグリプチン（Sitagliptin）、サクサグリプチン（Saxagliptin）、T-6666、TS-021）、 β 3アゴニスト（例、AJ-9677）、GPR40アゴニスト、GLP-1受容体アゴニスト〔例、GLP-1、GLP-1MR剤、NN-2211、AC-2993（exendin-4）、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131〕、ア

ミリンアゴニスト（例、プラムリンチド）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸ナトリウム）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤）、SGLUT（sodium-glucose cotransporter）阻害剤（例、T-1095）、 11β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、BVT-3498）、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬（例、AS-2868）、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬（例、Ro-28-1675）、GIP（Glucose-dependent insulintropic peptide）等が挙げられる。

[0327] （２）糖尿病性合併症治療剤

例えば、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、CT-112）、神経栄養因子およびその増加薬（例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例えば、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール）、神経再生促進薬（例、Y-128）、PKC阻害剤（例、ルボキシスタウリン メシレート（ruboxistaurin mesylate））、AGE阻害剤（例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム ブロマイド（ALT766）、ALT-711、EX0-226、ピリドリノ（Pyridorin）、ピリドキサミン）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸）、脳血管拡張剤（例、チアプリド、メキシレチン）、ソマトスタチン受容体作動薬（例、BIM 23190）、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1（ASK-1）阻害薬等が挙げられる。

[0328] （３）高脂血症治療剤

例えば、スタチン系化合物（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩、カルシウム塩））、スクアレノ合成酵素阻害剤（例、ラパキスタットアセテート（lapaquistat acetate）

またはその塩)、フィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート)、ACAT阻害剤(例、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(Eflucimibe))、陰イオン交換樹脂(例、コレスチラミン)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤(例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol))、イコサペント酸エチル、植物ステロール(例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール(γ -oryzanol))等が挙げられる。

[0329] (4) 降圧剤

例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸、アジルサルタン、アジルサルタンメドキシミル)、カルシウム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン)、カリウムチャンネル開口薬(例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121)、クロニジン等が挙げられる。

[0330] (5) 抗肥満剤

例えば、中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス; MCH受容体拮抗薬(例、SB-568849; SNAP-7941; W001/82925およびW001/87834に記載の化合物); ニューロペプチドY拮抗薬(例、CP-422935); カンナビノイド受容体拮抗薬(例、SR-141716、SR-147778); グレリン拮抗薬; 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、BVT-3498)、腓リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット、セティリスタット)、 β 3アゴニスト(例、AJ-9677、AZ40140)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、C

N T F（毛様体神経栄養因子））、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL-15849）、摂食抑制薬（例、P-57）等が挙げられる。

[0331] （６）利尿剤

例えば、キサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリウムテレン）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

[0332] （７）化学療法剤

例えば、アルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド）、代謝拮抗剤（例、メソトレキセート、５－フルオロウラシルまたはその誘導体）、抗癌性抗生物質（例、マイトマイシン、アドリアマイシン）、植物由来抗癌剤（例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール）、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシド等が挙げられる。なかでも５－フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロン等が好ましい。

[0333] （８）免疫療法剤

例えば、微生物または細菌成分（例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール）、免疫増強活性のある多糖類（例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例、インターフェロン、インターロイキン（ＩＬ））、コロニー刺激因子（例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン）等が挙げられ、なかでもＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－１２等のインターロイキンが好ましい。

[0334] （９）抗血栓剤

例えば、ヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダル

テパリンナトリウム)、ワルファリン(例、ワルファリンカリウム)、抗トロンビン薬(例、アルガトロバン)、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ、チソキナーゼ、アルテプラナーゼ、ナテプラナーゼ、モンテプラナーゼ、パミテプラナーゼ)、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、塩酸サルボグレラート)等が挙げられる。

[0335] (10) 悪液質改善薬剤

例えば、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例、インドメタシン) [Cancer Research、第49巻、5935~5939頁、1989年]、プロゲステロン誘導体(例、メゲステロールアセテート) [Journal of Clinical Oncology、第12巻、213~225頁、1994年]、糖質ステロイド(例、デキサメサゾン)、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤(文献はいずれも上記と同様)、脂肪代謝改善剤(例、エイコサペンタエン酸等) [British Journal of Cancer、第68巻、314~318頁、1993年]、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体等が挙げられる。

[0336] 上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

[0337] さらに、本発明化合物を上記各疾患に適用する際に、生物製剤(例、抗体、ワクチン製剤)と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法等と組み合わせて、併用療法として適用することも可能である。

[0338] 抗体およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンIIに対するワクチン製剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNF α 抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイド β ワクチン製剤、1型糖尿病ワクチン(例、Peptor社のDIAPEP-277)、抗HIV抗体やHIVワクチン製剤等の他、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に

関与する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中の凝固・線溶系に関与する酵素や蛋白に関する抗体あるいはワクチン、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤等が挙げられる。

[0339] その他、GHやIGF等の成長因子に関わる生物製剤との併用も可能である。

[0340] また、遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物、G蛋白、G蛋白共役型受容体およびそのリン酸化酵素に関連する遺伝子を用いた治療法、NF κ Bデコイ等のDNAデコイを用いる治療方法、アンチセンスを用いる治療方法、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に関連する遺伝子（例、コレステロールまたはトリグリセリドまたはHDL-コレステロールまたは血中リン脂質の代謝、排泄、吸収に関連する遺伝子）を用いた治療法、末梢血管閉塞症等を対象とした血管新生療法に関与する酵素や蛋白（例、HGF、VEGF等の増殖因子）に関連する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に関連する遺伝子を用いた治療法、TNF等のサイトカインに対するアンチセンス等が挙げられる。

[0341] また、心臓再生、腎再生、膵再生、血管再生等各種臓器再生法や骨髄細胞（骨髄単核細胞、骨髄幹細胞）を利用した細胞移植療法、組織工学を利用した人工臓器（例、人工血管、心筋細胞シート）と併用することも可能である。

[0342] 本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

[0343] 併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投

与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物 1 重量部に対し、併用薬剤を 0.01 ~ 100 重量部用いればよい。

実施例

[0344] 本発明は、更に以下の実施例、試験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例中の「室温」は通常約 10 °C ないし約 35 °C を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。% は、特に断らない限り重量% を示す。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NH と記載した場合は、アミノプロピルシラン結合シリカゲルを用いた。HPLC（高速液体クロマトグラフィー）において、C18 と記載した場合は、オクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。

[0345] 以下の実施例においては下記の略号を使用する。

THF : テトラヒドロフラン

DME : 1,2-ジメトキシエタン

DMF : N,N-ジメチルホルムアミド

DMA : N,N-ジメチルアセトアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

ESI : エレクトロスプレーイオン化法

APCI : 大気圧化学イオン化

[M+H]⁺ : 分子イオンピーク

M : モル濃度

IPE : ジイソプロピルエーテル

WSC : 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド

HATU : 2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェイト

HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

HPLC : 高速液体クロマトグラフィー

DIPEA : N,N-ジイソプロピルエチルアミン

NMP : N-メチル-2-ピロリドン

DPPF : 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

Xantphos : 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン

[0346] ^1H NMR (プロトン核磁気共鳴スペクトル) はフーリエ変換型NMRで測定した。解析にはACD/SpecManager (商品名) などを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンが非常に緩やかなピークについては記載していない。

MS (マススペクトル) は、LC/MS (液体クロマトグラフ質量分析計) により測定した。

大気圧イオン化 (API、Atomospheric Pressure Ionization) 法としては、ESI (ElectroSpray Ionization、エレクトロスプレーイオン化) 法、または、APCI (Atomospheric Pressure Cheimcal Ionization、大気圧化学イオン化) 法を用いた。データは実測値 (found) を記載した。通常、分子イオンピークが観測されるが、tert-ブトキシカルボニル基 (-Boc) を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、tert-ブトキシカルボニル基あるいはtert-ブチル基が脱離したピークが観測されることもある。また、水酸基 (-OH) を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、 H_2O が脱離したピークが観測されることもある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

元素分析値 (Anal.) は、計算値 (Calcd) と実測値 (Found) を記載した。

[0347] 実施例1

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド

A) 4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-フルオロピリジン

p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.58 g)、4-クロロ-3-フルオロピリジン(

2.0 g)、4-クロロ-1H-ピラゾール (1.7 g) および2-プロパノール(10 mL) の混合物を130℃で2時間マイクロウェーブ照射した。混合物を室温まで冷却し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2.2 g) を得た。

MS (API+), found: 198.2, 200.0.

[0348] B) ベンジル 4-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシラート

1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (1.2 g) およびDMF (12 mL) の混合物に、HATU (2.1 g)、 トリエチルアミン(0.83 mL) およびジメチルアミンTHF溶液(2M, 2.73 mL) を室温に加えた。混合物を室温で4時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (960 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺291.2.

[0349] C) N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド

ベンジル 4-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシラート (960 mg) をエタノール (15 mL) および酢酸エチル (15 mL) に溶解させ、10% パラジウム炭素 (96 mg) を加え、混合物を水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下留去し、標題化合物 (530 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.31-1.57 (4H, m), 2.45 (1H, d, J = 3.0 Hz), 2.63 (1H, tt, J = 11.1, 4.0 Hz), 2.79 (3H, s), 2.91 (2H, dt, J = 12.1, 3.0 Hz), 2.99 (3H, s), 3.29 (2H, brs).

[0350] D) 1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド

4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-フルオロピリジン(98 mg), N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド(160 mg), 炭酸カリウム(140 mg) およ

び DMA (0.50 mL) の混合物を 200°C で 10 時間マイクロウェーブ照射した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (39 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.57–1.74 (4H, m), 2.67–2.79 (3H, m), 2.82 (3H, s), 2.86–2.96 (2H, m), 3.02 (3H, s), 7.52 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.96 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.48 (1H, s), 8.77 (1H, s).

[0351] 実施例13

(3-exo)-N,N-ジメチル-8-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキサミド

A) tert-ブチル 3-(ジメチルカルバモイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

8-(tert-ブトキシカルボニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸 (400 mg)、ジメチルアミン塩酸塩 (260 mg)、HATU (770 mg)、DIPEA (0.96 mL) および DMF (5.0 mL) の混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル/水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサンおよびメタノール/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (440 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.45–1.56 (11H, m), 1.60–1.70 (2H, m), 1.95–2.07 (4H, m), 2.93 (3H, s), 3.00–3.13 (4H, m), 4.20–4.35 (2H, m).

[0352] B) N,N-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキサミド塩酸塩

tert-ブチル 3-(ジメチルカルバモイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (440 mg) および酢酸エチル (4.0 mL) の混合物に 4M 塩化水素/酢酸エチル (10 mL) を加え、室温で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮して、標題化合物 (340 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.59–1.71 (2H, m), 1.86–2.06 (6H, m), 2.8

1 (3H, s), 2.99–3.15 (4H, m), 3.86–4.00 (2H, m), 8.68 (1H, brs), 9.39 (1H, brs).

[0353] C) 3-フルオロ-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン

p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.83 g)、4-クロロ-3-フルオロピリジン (2.9 g)、4-メチル-1H-ピラゾール (1.9 mL) および2-プロパノール (14 mL) の混合物を130℃で2時間マイクロウェーブ照射した。混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (3.3 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.12 (3H, s), 7.76 (1H, s), 7.93 (1H, dd, $J = 7.0, 5.5$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 1.9, 0.8$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.74 (1H, d, $J = 4.2$ Hz).

[0354] D) (3-exo)-N,N-ジメチル-8-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキサミド

N,N-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキサミド塩酸塩 (170 mg)、3-フルオロ-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン (260 mg)、炭酸カリウム (320 mg) およびNMP (2.0 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、200℃で16時間撹拌した。混合物を酢酸エチル/水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (25 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.45–1.55 (2H, m), 1.63–1.72 (2H, m), 1.98–2.13 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.90–3.03 (4H, m), 3.05 (3H, s), 3.59–3.67 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.52 (1H, s), 8.03–8.07 (1H, m), 8.20 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.32 (1H, s).

[0355] 実施例21

1-(4-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド

A) 2-(3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール

3-フルオロイソニコチン酸 (1.0 g) およびDIPEA (1.9 mL) の混合物に2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-トリオキシド (1.9 mL, 50%酢酸エチル溶液) および2-アミノベンゼンチオール (0.76 mL) を室温に加え、70 °Cで終夜撹拌した。混合物を水および酢酸エチルを用いて希釈し、60 °Cまで加熱し、不溶物を濾去し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (460 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺231.1.

[0356] B) 1-(4-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド

2-(3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール (100 mg)、N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド (81 mg)、炭酸カリウム (90 mg) およびNMP (0.50 mL) の混合物を150 °Cで終夜撹拌した。室温まで冷却した後、混合物を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (79 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.86 (2H, d, J = 13.0 Hz), 2.24-2.37 (2H, m), 2.72 (1H, tt, J = 11.6, 3.6 Hz), 2.93-3.04 (5H, m), 3.12 (3H, s), 3.29 (2H, d, J = 11.7 Hz), 7.41-7.48 (1H, m), 7.52 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 8.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.25 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.52 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.66 (1H, s).

[0357] 実施例33

(2R)-1-((1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

A) エチル 1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート

4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-フルオロピリジン (3.4 g)、エチルピペリジン-4-カルボキシラート (13 mL)、炭酸カリウム (7.1 g) および NMP (15 mL) の混合物を 180°C で 4 時間攪拌した。混合物に 0°C で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (5.3 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.16-1.23 (3H, m), 1.56-1.74 (2H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 2.37-2.46 (1H, m), 2.66-2.79 (2H, m), 2.89 (2H, dt, J = 12.1, 3.2 Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.96 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.48 (1H, s), 8.77 (1H, s).

[0358] B) 1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

エチル 1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート (5.3 g) を THF (55 mL) および エタノール (20 mL) に溶解させ、混合物に 2M 水酸化ナトリウム水溶液 (12 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。混合物を 1M 塩酸 (24 mL) で中和し、沈殿した固体を濾取し、標題化合物 (4.0 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.55-1.71 (2H, m), 1.84 (2H, dd, J = 13.3, 3.0 Hz), 2.25-2.39 (1H, m), 2.64-2.76 (2H, m), 2.89 (2H, dt, J = 12.0, 3.3 Hz), 7.52 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.96 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.48 (1H, s), 8.77 (1H, s), 12.27 (1H, brs).

[0359] C) (2R)-1-((1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カ

ルボン酸 (300 mg) およびDMF (6.0 mL) の混合物にHATU (480 mg)、トリエチルアミン (0.30 mL) および (R)-ピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩 (160 mg) を室温に加え、2時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (290 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.60–1.84 (4H, m), 1.95–2.31 (4H, m), 2.66–3.04 (5H, m), 3.36–3.59 (1H, m), 3.60–3.75 (1H, m), 4.72 (1H, dd, J = 7.6, 3.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.97 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.49 (1H, s), 8.78 (1H, s).

[0360] 実施例43

1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド

A) 4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-3-フルオロピリジン

p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.30 g)、4-クロロ-3-フルオロピリジン (1.0 g)、4-ブromo-1H-ピラゾール (1.3 g) および2-プロパノール (5.0 mL) の混合物を130°Cで2時間マイクロウェーブ照射した。混合物を室温まで冷却し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1.5 g) を得た。

MS (API+), found: 242.0, 244.0.

[0361] B) 1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド

4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-3-フルオロピリジン (700 mg), N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド (680 mg), 炭酸カリウム (800 mg) および NMP (2.5 mL) の混合物を180°Cで5時間加熱した。混合物を室温まで冷却

し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサン/IPEから結晶化して標題化合物（410 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.49–1.78 (4H, m), 2.64–2.84 (6H, m), 2.86–2.96 (2H, m), 3.02 (3H, s), 7.52 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.96 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.48 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 0.8 Hz).

[0362] 実施例54

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.50 g)、N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (0.16 g)、HATU (0.81 g)、トリエチルアミン (0.91 mL) およびDMF (8.2 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (0.43 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.45–1.65 (2H, m), 1.65–2.11 (6H, m), 2.61 (1H, brs), 2.71–2.97 (5H, m), 3.13 (2H, d, J = 11.7 Hz), 3.37–3.59 (2H, m), 3.94–4.16 (2H, m), 4.66–4.84 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.66 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.59 (1H, s).

[0363] 実施例58

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピル-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.5 g) およびDMF (8.2 mL) の混合物にHATU (0.81 g)、トリエチ

ルアミン (0.91 mL) および N-メチルシクロプロパンアミン (0.14 g) を加え、室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (0.40 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.71–0.99 (4H, m), 1.71–1.85 (2H, m), 1.96 (2H, dd, $J = 12.3, 2.8$ Hz), 2.64–2.85 (3H, m), 2.94 (3H, s), 3.06–3.22 (3H, m), 7.60 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.66 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.62 (1H, s).

[0364] 実施例59

1-(4-(4-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド (80 mg)、シクロプロピルボロン酸 (36 mg)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体 (17 mg)、炭酸セシウム (210 mg)、DME (1.5 mg) および水 (0.30 mg) の混合物を100°Cで30分間マイクロウェーブ照射した。1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体 (17 mg) およびシクロプロピルボロン酸 (36 mg) を加え、100°Cで1時間マイクロウェーブ照射した。飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、HPLC (C18、移動相：水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取した。得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮後、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化し、標題化合物 (15 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.56–0.63 (2H, m), 0.88–0.96 (2H, m), 1.73–1.83 (3H, m), 1.86–2.02 (2H, m), 2.56–2.67 (1H, m), 2.73 (2H, td, $J = 11.9, 2.3$ Hz), 2.98 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.09–3.17 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.36 (1H, s), 8.40 (1H, s).

[0365] 実施例68

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (1.0 g)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (0.36 mL)、HATU (1.7 g)、トリエチルアミン (1.9 mL) およびDMF (12 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (0.78 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.35–1.54 (2H, m), 1.78–1.98 (6H, m), 2.06–2.21 (4H, m), 2.70 (2H, dt, $J = 11.7, 7.2$ Hz), 3.12 (2H, d, $J = 12.1$ Hz), 3.48 (2H, td, $J = 11.7, 2.3$ Hz), 3.88–4.09 (3H, m), 5.37 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.30–8.36 (2H, m), 8.39 (1H, s).

[0366] 実施例70

(2R)-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

A) エチル 1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート

3-フルオロ-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン (2.5 g)、エチルピペリジン-4-カルボキシラート (4.3 mL)、炭酸カリウム (5.8 g) および NM

P(12 mL)の混合物を180℃で7時間攪拌した。混合物にエチル ピペリジン-4-カルボキシラート (2.0 mL) を室温に加え、180℃で2時間攪拌後、室温で終夜攪拌した。0℃で混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2.8 g) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺315.2.

[0367] B) 1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

エチル 1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート(1.2 g)、THF(15 mL) およびエタノール (5.0 mL) の溶液に2M 水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。混合物を0℃に冷却後、1M 塩酸(6.0 mL)で中和した。沈殿した固体を濾取し、水で洗浄して標題化合物 (0.84 g) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺287.2.

[0368] C) (2R)-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.25 g)およびDMF (6.0 mL)の溶液にHATU (0.43 g)、トリエチルアミン (0.27 mL)および(R)-ピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩(0.14 g)を室温に加え、2時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (0.22 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.64-1.83 (4H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 2.10-2.21 (5H, m), 2.54-2.61 (1H, m), 2.69-2.81 (2H, m), 2.89-3.04 (2H, m), 3.49-3.59 (1H, m), 3.63-3.73 (1H, m), 4.72 (1H, dd, J = 7.6, 3.8

Hz), 7.54 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.63 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.42 (1H, s), 8.44 (1H, s).

[0369] 実施例70 (別製造法)

(2R)-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

A) エチル 1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート

3-フルオロ-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン(0.80 g)、エチル ピペリジン-4-カルボキシラート(1.5 mL) およびNMP(4.5 mL)の混合物を185°Cで8.5時間攪拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(1.0 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.19 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.60-1.76 (2H, m), 1.81-1.93 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.37-2.48 (1H, m), 2.65-2.77 (2H, m), 2.88-2.99 (2H, m), 4.09 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.63 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.41 (1H, s), 8.42 (1H, s).

[0370] B) 1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

エチル 1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート(2.8 g)、THF(30 mL) およびエタノール(10 mL)の溶液に2M 水酸化ナトリウム水溶液(7.0 mL)を加え、室温で終夜攪拌した。混合物に0°Cで1M 塩酸(14 mL)を加え中和した。得られた固体を濾取し、水で洗浄して標題化合物(2.2 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.54-1.75 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.25-2.41 (1H, m), 2.63-2.75 (2H, m), 2.86-2.98 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.63 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.39-8.45 (2H, m), 12.33 (1H, brs).

[0371] C) (2R)-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペ

リジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル (粗結晶)

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (80 g) およびアセトニトリル (0.32 L) の懸濁液にDIPEA (0.21 L)、(R)-プロリンアミド (40 g) および2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-トリオキシド (1.7M 酢酸エチル溶液、0.28 L) を0℃で加えた。室温で1時間攪拌した後、混合物に2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-トリオキシド (1.7M 酢酸エチル溶液、0.35 L)を加え、70℃で終夜攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1600 mL) を0℃で加えた後、酢酸エチルおよびTHFの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル)で精製した。溶媒を減圧下留去し、残渣にジイソプロピルエーテルを加え、室温で終夜攪拌した。固体を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (93 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.57-1.82 (4H, m), 1.89-2.30 (7H, m), 2.53-2.83 (3H, m), 2.86-3.06 (2H, m), 3.41-3.58 (1H, m), 3.62-3.75 (1H, m), 4.72 (1H, dd, J = 7.4, 4.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.63 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.41 (1H, s), 8.43 (1H, s).

D) (2R)-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

(2R)-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリルの粗結晶 (103 g) をエタノール (620 mL) に70℃で溶解後、ヘプタン (620 mL) を同温度で滴下し1時間攪拌した。ヘプタン (820 mL) をさらに1時間かけて加えた後、室温で終夜攪拌した。結晶を濾取し、ヘプタン (1.0 L) で洗浄して標題化合物 (92 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.59-1.83 (4H, m), 1.89-2.29 (7H, m), 2.53-2.82 (3H, m), 2.88-3.07 (2H, m), 3.43-3.58 (1H, m), 3.66-3.72 (1H,

m), 4.72 (1H, dd, $J = 7.6, 3.8$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.63 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.41 (1H, s), 8.43 (1H, s).

mp: 178°C

[0372] 実施例79

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジフルオロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

A) 3-(4-((ベンジルオキシ)メチル)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-クロロピリジン

4-((ベンジルオキシ)メチル)-3,3-ジフルオロピペリジン (560 mg)、3-ブromo-4-クロロピリジン (490 mg)、酢酸パラジウム (26 mg)、Xantphos (140 mg)、ナトリウム tert-ブトキシド (340 mg) およびトルエン (12 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、120°Cで3時間攪拌した。混合物をNH-シリカゲルパッド (酢酸エチル) にて濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し標題化合物 (550 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.74–1.92 (1H, m), 2.13–2.37 (2H, m), 2.83–2.94 (1H, m), 2.98–3.15 (1H, m), 3.44–3.56 (2H, m), 3.59–3.71 (1H, m), 3.94 (1H, dd, $J = 9.3, 4.0$ Hz), 4.53 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.27–7.40 (6H, m), 8.21 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.29 (1H, s).

[0373] B) 3-(4-((ベンジルオキシ)メチル)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン

3-(4-((ベンジルオキシ)メチル)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-クロロピリジン (1.9 g)、4-クロロ-1H-ピラゾール (0.72 g)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.21 g) および2-プロパノール (12 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、150°Cで6時間攪拌した。混合物を酢酸エチル/飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で

洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（1.5 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.59–1.74 (1H, m), 2.05–2.33 (2H, m), 2.65–2.79 (1H, m), 2.94–3.16 (2H, m), 3.27–3.40 (1H, m), 3.52 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.92 (1H, dd, J = 9.3, 4.0 Hz), 4.53 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.57 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.27–7.40 (5H, m), 7.63 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.67 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.52 (1H, s).

[0374] C) (1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)メタノール

3-(4-((ベンジルオキシ)メチル)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン（1.5 g）およびアセトニトリル（30 mL）の混合物に氷冷下、ヨウ化トリメチルシリル（5.0 mL）を加え、室温で20時間攪拌した。混合物に氷冷下、水を加え、同温度にて10分間攪拌した。混合物に、ピリジン（15 mL）、チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサンおよびメタノール/酢酸エチル）で精製し、標題化合物（0.91 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.57–1.78 (2H, m), 1.90–2.21 (2H, m), 2.70–2.83 (1H, m), 2.95–3.17 (2H, m), 3.29–3.42 (1H, m), 3.70–3.81 (1H, m), 4.03–4.12 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.68 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.51 (1H, s).

[0375] D) (1r, 3s, 5R, 7S)-1-メチル-2-オキソ-2-アザアダマンタン-2-イウムテトラフルオロホウ酸塩

1-メチル-2-アザアダマンタン N-オキシ（1.5 g）および水（5.0 mL）の混合物に、42%テトラフルオロホウ酸水溶液（1.9 mL）を室温で30分かけて滴下した。反応液が琥珀色に変化したのを確認後、次亜塩素酸ナトリウム水溶

液 (6.1 mL) を氷冷下1時間かけて加え、同温度で更に1時間攪拌した。沈殿物を濾取して、氷冷した5%重曹水 (15 mL)、水 (15 mL) および氷冷したジエチルエーテル (75 mL) で洗浄後、50°Cで24時間乾燥し、標題化合物 (850 mg) を得た。

Anal. Calcd for $C_{10}H_{16}BF_4NO$: C, 47.46; H, 6.37; N, 5.49. Found: C, 47.47; H, 6.40; N, 5.50.

[0376] E) 1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジフルオロピペリジン-4-カルボン酸

(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)メタノール (0.91 g) およびアセトニトリル (20 mL)/pH 6.8 リン酸緩衝液 (10 mL) の混合物に、亜塩素酸ナトリウム (1.3 g) および(1*r*, 3*s*, 5*R*, 7*S*)-1-メチル-2-オキソ-2-アザアダマンタン-2-イウムテトラフルオロホウ酸塩 (42 mg) を順次加えた。室温にて1.5時間攪拌した後、2-メチルブタ-2-エン (6.0 mL) を加えて更に15分間攪拌した。溶媒の大部分を留去した後、水を加え、氷冷下30分間攪拌した。生じた沈殿物を濾取して、水およびジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、標題化合物 (0.85 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.82-2.00 (2H, m), 2.79-2.94 (2H, m), 3.00-3.13 (1H, m), 3.19-3.34 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.99 (1H, d, J = 0.5 Hz), 8.43 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.57 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 0.5 Hz), 12.90 (1H, brs).

[0377] F) 1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジフルオロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジフルオロピペリジン-4-カルボン酸 (30 mg)、テトラヒドロピラン-4-イルアミン (12 mg)、HATU (43 mg)、DIPEA (20 μ L) およびDMF (1.0 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を酢酸エチル/水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、

溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサンおよびメタノール/酢酸エチル）で精製し、標題化合物（30 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43–1.59 (2H, m), 1.87–2.01 (2H, m), 2.05–2.15 (2H, m), 2.64–2.83 (2H, m), 3.02–3.25 (2H, m), 3.41–3.56 (3H, m), 3.90–4.11 (3H, m), 5.80 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.68 (1H, s), 8.43–8.50 (3H, m).

[0378] 実施例82

2-メチル-8-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

A) 1-tert-ブチル 4-エチル 4-(シアノメチル)ピペリジン-1,4-ジカルボキシラート

ジイソプロピルアミン（4.7 g）およびTHF（75 mL）の混合物にn-ブチルリチウムのヘキサン溶液（1.6 M, 29 mL）を氷冷下に加え、30分間撹拌した。混合物に1-tert-ブチル 4-エチル ピペリジン-1,4-ジカルボキシラート（6.0 g）およびTHF（10 mL）の混合物を氷冷下に加え、氷冷下で3時間撹拌した後、2-ブロモアセトニトリル（5.6 g）を氷冷下に加えた。混合物を12時間撹拌し、溶媒を減圧下留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（2.6 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.21 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.39 (9H, s), 1.43–1.54 (2H, m), 1.90–2.00 (2H, m), 2.87 (2H, s), 2.96–3.12 (2H, m), 3.57–3.67 (2H, m), 4.11–4.22 (2H, m).

[0379] B) tert-ブチル 1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシラート

1-tert-ブチル 4-エチル 4-(シアノメチル)ピペリジン-1,4-ジカルボキシラート（2.5 g）、コバルト（II）クロリド六水和物（1.0 g）およびメタノ

ール (50 mL) の混合物に水素化ホウ素ナトリウム (1.6 g) を氷冷下に加え、氷冷下2時間攪拌し、室温で2日間攪拌し、60 °Cで1時間攪拌した。28%アンモニア水を加えた後、沈殿物を濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して標題化合物 (1.1 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25–1.35 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.45–1.58 (2H, m), 1.90–1.98 (2H, m), 2.90 (2H, brs), 3.16 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.76–3.86 (2H, m), 7.56 (1H, brs).

[0380] C) 2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩

tert-ブチル 1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート (400 mg)、酢酸エチル (10 mL) およびエタノール (2.0 mL) の混合物に4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (5.0 mL) を室温に加え、60 °Cで2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、得られた固体をろ取して標題化合物 (240 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.47–1.64 (2H, m), 1.77–1.92 (2H, m), 1.93–2.03 (2H, m), 2.81–3.03 (2H, m), 3.11–3.34 (4H, m), 7.72 (1H, brs), 8.62–9.33 (2H, m).

[0381] D) 8-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

3-フルオロ-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン (50 mg)、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩 (54 mg)、炭酸カリウム (120 mg) およびNMP (0.20 mL) の混合物を160 °Cで1日間攪拌し、180 °Cで7時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、メタノール/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (36 mg) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 312.2$.

[0382] E) 2-メチル-8-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

8-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (35 mg) およびDMF (0.50 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%, 6.7 mg) を氷冷下で加えた。窒素雰囲気下、室温で30分間撹拌した後、混合物にヨウ化メチル (7.0 μ L) およびDMF (0.50 mL) の混合物を加え、室温で1時間撹拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (18 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (2H, d, $J = 13.6$ Hz), 1.95-2.12 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.76 (2H, td, $J = 12.0, 2.5$ Hz), 2.87 (3H, s), 3.08 (2H, dt, $J = 12.1, 3.4$ Hz), 3.27-3.37 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.40 (2H, d, $J = 4.9$ Hz).

[0383] 実施例83

1-(4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド (60 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15 mg), シアン化亜鉛 (56 mg), DPPF (18 mg) および無水DMF (1.5 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下、100°Cで7時間加熱した。混合物を室温まで冷却した後、混合物に $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7.0 mg) を追加し、アルゴン雰囲気下、100°Cで5時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、不溶物を濾去し、濾液に酢酸エチルと水を加え、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、HPLC (C18、移動相: 水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで

抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた固体を酢酸エチル/THF/ヘキサンから結晶化し、標題化合物 (17 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.58–1.69 (4H, m), 2.65–2.91 (8H, m), 3.01 (3H, s), 7.54 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.44 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.32 (1H, s).

[0384] 実施例86

N-シクロプロピル-N-メチル-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.5 g) およびDMF (8.2 mL) の混合物 にHATU (0.86 g)、トリエチルアミン (0.97 mL) および N-メチルシクロプロパンアミン (0.15 g) を加え、室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (0.25 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.68–1.00 (4H, m), 1.77 (2H, s), 1.96 (2H, dd, $J = 12.3, 2.8$ Hz), 2.17 (3H, s), 2.65–2.83 (3H, m), 2.94 (3H, s), 3.14 (3H, d, $J = 11.7$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.25–8.50 (3H, m).

[0385] 実施例87

(2R)-1-((1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

A) N'-アセチル-3-フルオロイソニコチノヒドラジド

3-フルオロイソニコチン酸 (4.5 g) およびチオニルクロリド (20 mL) の混合物を窒素雰囲気下、4時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した。残渣をトルエンに懸濁させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をTHF (20 mL) に懸濁させ、混合物をアセトヒドラジド (2.8 g)、トリエチルアミン (9.8 mL) およ

びTHF (20 mL) の混合物に氷冷下で滴下し、室温で30分間攪拌した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (3.9 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 198.1.

[0386] B) 2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール

N'-アセチル-3-フルオロイソニコチノヒドラジド (3.8 g) およびトルエン (100 mL) の混合物に2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン2,4-ジスルフィド (7.8 g) を加え110 °Cで5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (2.6 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 196.1.

[0387] C) エチル 1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート

2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール (1.5 g)、エチル ピペリジン-4-カルボキシラート (1.8 g)、炭酸カリウム (1.6 g) およびNMP (8.0 mL) の混合物を150 °Cで2時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を水で希釈して酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄して標題化合物 (1.5 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 333.2.

[0388] D) 1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

エチル 1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート (1.5 g)、THF (10 mL) およびメタノール (3.0 mL) の混合物に2M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.2 mL) を室温に加え、終夜攪拌した。混合物にさらに2M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.2 mL) を加え、室

温で15分間攪拌した。1M 塩酸で中和した後、得られた固体を濾取して標題化合物 (1.3 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+305.2$.

[0389] E) (2R)-1-((1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (80 mg)、DIPEA (0.23 mL) およびDMF (0.50 mL) の混合物にHATU (150 mg)を加え、(R)-ピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩 (52 mg) およびDMF (0.50 mL)の混合物を加え、室温で終夜攪拌した。混合物を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (59 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.77-2.01 (2H, m), 2.07-2.41 (6H, m), 2.45-2.63 (1H, m), 2.80-2.88 (3H, m), 2.89-3.08 (2H, m), 3.18 (2H, d, J = 3.4 Hz), 3.44-3.65 (1H, m), 3.68-3.81 (1H, m), 4.66-4.85 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.60-8.68 (1H, m).

[0390] 実施例114

1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-L-プロリンアミド

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (100 mg)、DIPEA (0.31 mL) およびDMF (2.0 mL) の混合物にHATU (200 mg) および(S)-ピロリジン-2-カルボキサミド(48 mg)を加え、室温で30分間攪拌した。混合物を水および飽和食塩水で希釈し、酢酸エチル/THFで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、メタノール/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (92 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.74-2.23 (10H, m), 2.36-2.58 (2H, m), 2.65

-2.82 (2H, m), 3.05-3.23 (2H, m), 3.49-3.72 (2H, m), 4.61 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 5.28 (1H, brs), 6.88 (1H, brs), 7.54 (1H, s), 7.58-7.63 (1H, m), 8.30-8.37 (2H, m), 8.37-8.42 (1H, m).

[0391] 実施例118

4,4-ジフルオロ-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-L-プロリンアミド

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (300 mg) および DMF (6.0 mL) の混合物に HATU (520 mg)、トリエチルアミン (0.32 mL) および (S)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-カルボキサミド (240 mg) を室温で加え、1時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体の一部 (53 mg) をエーテルで洗浄し、標題化合物 (39 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.56-1.85 (4H, m), 2.12 (3H, s), 2.25-2.37 (1H, m), 2.62-2.80 (3H, m), 2.88-3.04 (3H, m), 3.86-4.24 (2H, m), 4.44 (1H, dd, J = 9.5, 4.9 Hz), 7.07 (1H, s), 7.38 (1H, brs), 7.53 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.63 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.40 (1H, s), 8.43 (1H, s).

[0392] 実施例120

(2S)-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (100 mg)、DIPEA (0.31 mL) および DMF (2.0 mL) の混合物に HATU (200 mg) および (S)-ピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩 (56 mg) を加え、室温で30分間攪拌した。混合物を水および飽和食塩水で希釈し、酢酸エチル/THFで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (N

H、酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (86 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.70–2.05 (4H, m), 2.10–2.60 (8H, m), 2.62–2.88 (2H, m), 3.02–3.27 (2H, m), 3.44–3.60 (1H, m), 3.64–3.77 (1H, m), 4.59–4.88 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.30–8.38 (2H, m), 8.40 (1H, s).

[0393] 実施例121

(2S)-4,4-ジフルオロ-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

4,4-ジフルオロ-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-L-プロリンアミド (380 mg)、イミダゾール (62 mg)、ピリジン (4.5 mL) の混合物にオキシ塩化リン (0.17 mL) を -40°C で加え、 -20°C で1時間攪拌した。混合物に1M 塩酸 (30 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (290 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.52–1.85 (4H, m), 2.12 (3H, s), 2.61–3.06 (6H, m), 3.92–4.32 (3H, m), 5.04 (1H, dd, $J = 9.1, 3.0$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.63 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.42 (2H, d, $J = 6.8$ Hz).

[0394] 実施例124

1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-D-プロリンアミド

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (52 mg) および DMF (1.0 mL) の混合物に HATU (90 mg)、トリエチルアミン (0.056 mL) および (R)-プロリンアミド (25 mg) を室温で加え、2時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩

水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサンおよびメタノール/酢酸エチル）で精製し、標題化合物(62 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.58–1.98 (8H, m), 2.12 (3H, s), 2.62–2.81 (2H, m), 2.87–3.04 (2H, m), 3.40–3.67 (2H, m), 4.15–4.39 (1H, m), 5.74 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.12–7.23 (1H, m), 7.50–7.56 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.39–8.46 (2H, m).

[0395] 実施例125

2-メチル-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-D-プロリンアミド

A) (R)-メチル2-メチルピロリジン-2-カルボキシラート塩酸塩

(R)-2-メチルピロリジン-2-カルボン酸 (400 mg) およびメタノール (10 mL) の混合物にチオニルクロリド (0.68 mL) を氷冷下で滴下し、室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルに懸濁させ、得られた固体を濾取して標題化合物 (400 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.86 (3H, s), 1.93–2.25 (3H, m), 2.33–2.53 (1H, m), 3.48–3.69 (2H, m), 3.86 (3H, s), 9.47 (1H, brs), 10.48 (1H, brs).

[0396] B) (R)-メチル2-メチル-1-(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボキシラート

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (200 mg)、(R)-メチル 2-メチルピロリジン-2-カルボキシラート塩酸塩 (150 mg) およびDMF (3.0 mL) の混合物にHATU (400 mg) およびDIPEA (0.61 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。混合物を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物 (190 mg) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+412.3$.

[0397] C) (R)-2-メチル-1-(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸

(R)-メチル 2-メチル-1-(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボキシラート (160 mg)、THF (1.0 mL) およびメタノール (0.30 mL) の混合物に 2M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.39 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌し、50 °C で終夜攪拌した。混合物を 1M 塩酸で酸性 (pH=4) にした後、飽和食塩水で希釈し、酢酸エチル/THF で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (160 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺398.2.

[0398] D) 2-メチル-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-D-プロリンアミド

(R)-2-メチル-1-(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (160 mg)、DIPEA (0.11 mL) および DMF (2.0 mL) の混合物に HATU (230 mg) を加え、室温で 30 分間攪拌した。混合物に 0.4M アンモニア/THF 溶液 (1.5 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。混合物を水、飽和重曹水および飽和食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、メタノール/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (110 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.68 (3H, s), 1.70-2.03 (7H, m), 2.17 (3H, s), 2.43-2.79 (4H, m), 3.09-3.21 (2H, m), 3.55-3.77 (2H, m), 5.25 (1H, brs), 6.91 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.31-8.38 (2H, m), 8.40 (1H, s).

[0399] 実施例 126

2-メチル-1-((1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-D-プロリンアミド

A) (R)-メチル 2-メチル-1-(1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)

ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボキシラート
1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジ
ン-4-カルボン酸 (200 mg)、(R)-メチル 2-メチルピロリジン-2-カルボキシ
ラート塩酸塩 (130 mg) およびDMF (3.0 mL) の混合物にHATU (380 mg) およ
びDIPEA (0.57 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。混合物を水で希釈し酢酸
エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで
乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (250 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 430.1.

[0400] B) (R)-2-メチル-1-(1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジ
ン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸

(R)-メチル 2-メチル-1-(1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)
ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボキシラート
(250 mg)、THF (1.5 mL) およびメタノール(0.50 mL) の混合物に2M 水酸化
ナトリウム水溶液(1.1 mL) を加え、2時間加熱還流した。混合物に1M 塩酸を
加え酸性 (pH=4~5) にした後、飽和食塩水で希釈し、酢酸エチル/THFで抽出
した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒
を減圧下留去して標題化合物 (230 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 416.2.

[0401] C) 2-メチル-1-((1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3
-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-D-プロリンアミド

(R)-2-メチル-1-(1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン
-3-イル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (220 mg)、DIP
EA (0.14 mL) およびDMF (2.0 mL) の混合物にHATU (300 mg) を加え、窒素
雰囲気下、室温で1時間撹拌した。混合物に0.4 M アンモニア/THF溶液(2.0 m
L)を加え、室温で終夜撹拌した。混合物を飽和食塩水で希釈し、酢酸エチル/
THFで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥
し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH

、メタノール/酢酸エチル)で精製して標題化合物(160 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.71 (3H, s), 1.73–2.23 (7H, m), 2.49–2.68 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.89–3.01 (2H, m), 3.11–3.22 (2H, m), 3.60–3.81 (2H, m), 5.29 (1H, brs), 6.83 (1H, brs), 8.20 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.65 (1H, s).

[0402] 実施例127

(2R)-2-メチル-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

2-メチル-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-D-プロリンアミド(100 mg) およびピリジン (2.0 mL) の混合物にトリフルオロ酢酸無水物 (0.039 mL) を氷冷下に加え、室温で30分間攪拌した。混合物にさらにトリフルオロ酢酸無水物 (0.039 mL) を氷冷下に加え、室温で30分間攪拌した。混合物にトリフルオロ酢酸無水物 (0.078 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (N H、酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (76 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.76 (3H, s), 1.80–2.14 (7H, m), 2.18 (3H, s), 2.36–2.60 (2H, m), 2.71 (2H, t, $J = 11.7$ Hz), 3.07–3.24 (2H, m), 3.53–3.76 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.31–8.36 (2H, m), 8.40 (1H, s).

[0403] 実施例128

(2R)-2-メチル-1-((1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

2-メチル-1-((1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-D-プロリンアミド(160 mg) およびピリジン (2.0 mL) の混合物にトリフルオロ酢酸無水物 (0.12 mL) を氷冷下に加え、窒素雰囲気下、氷冷下で15分間攪拌した。混合物に氷冷下で飽和重曹

水を加え、飽和食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物（87 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.78 (3H, s), 1.82–1.97 (2H, m), 2.03–2.28 (5H, m), 2.44–2.61 (2H, m), 2.86 (3H, s), 2.93 (2H, tt, $J = 11.9, 2.5$ Hz), 3.11–3.22 (2H, m, $J = 5.9, 3.6$ Hz), 3.59–3.79 (2H, m), 8.20 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.64 (1H, s).

[0404] 実施例129

(2R)-1-((1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

A) 3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシプロピル)イソニコチンアミド

3-フルオロイソニコチン酸（4.5 g）と塩化チオニル（20 mL）の混合物を窒素雰囲気下、4時間加熱還流した。混合物を減圧下留去し、残渣に無水THF（20 mL）を加え、混合物に1-アミノプロパン-2-オール（2.9 g）、DIPEA（12 mL）およびTHF（20 mL）の混合物を0°Cで滴下し、室温で終夜攪拌した。混合物を減圧下留去し、残渣にTHFを加え、不溶物を濾去し、濾液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール/酢酸エチル）で精製し、標題化合物（4.9 g）を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 199.1.

[0405] B) 3-フルオロ-N-(2-オキソプロピル)イソニコチンアミド

3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシプロピル)イソニコチンアミド（4.4 g）、トリエチルアミン（6.2 mL）およびDMSO（70 mL）の混合物に三酸化イオウ・ピリジン錯体（7.0 g）を室温に加え、終夜攪拌した。混合物を減圧下留去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、1M 水酸化ナトリウム水溶液で混合物を塩基性にした後、酢酸エチルおよびTHFで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（1.9 g）を得た。

MS (API+): [M+H]⁺197.2.

[0406] C) 2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-5-メチルチアゾール

3-フルオロ-N-(2-オキソプロピル)イソニコチンアミド(1.9 g) およびトルエン (30 mL) の混合物に2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン2,4-ジスルフィド (4.7 g) を加え、110 °C で1時間攪拌した。混合物を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物を得た(1.0 g)。

MS (API+): [M+H]⁺195.1.

[0407] D) エチル 1-(4-(5-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート

2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-5-メチルチアゾール(500 mg)、エチル ピペリジン-4-カルボキシラート(610 mg)、炭酸カリウム(530 mg) および NMP (2.0 mL)の混合物を150°Cで終夜攪拌した。混合物を室温まで冷却し、エチル ピペリジン-4-カルボキシラート(2.0 mL)加え、180°Cで2時間攪拌後、室温で終夜攪拌した。混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（780 mg）を得た。

MS (API+): [M+H]⁺332.2.

[0408] E) 1-(4-(5-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

エチル 1-(4-(5-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート(770 mg) をTHF(5.0 mL) および メタノール (2.0 mL) に溶解させ、混合物に2M 水酸化ナトリウム水溶液(2.3 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。混合物を1M 塩酸(4.7 mL)で中和し、沈殿した固体を濾取し、標題化合物（480 mg）を得た。

MS (API+): $[M+H]^+304.1$.

[0409] F) (2R)-1-((1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

1-(4-(5-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸およびDMF (1.0 mL) の混合物にHATU (86 mg)、トリエチルアミン (0.053 mL) および (R)-ピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩 (28 mg) を室温に加え、2時間撹拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (39 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.75-2.30 (8H, m), 2.53 (3H, d, $J = 0.8$ Hz), 2.61-2.75 (1H, m), 2.91-3.11 (4H, m), 3.52-3.63 (1H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 4.75 (1H, dd, $J = 7.2, 3.8$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.68 (1H, s).

[0410] 実施例130

(2R)-4,4-ジフルオロ-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

A) (2R,4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸

(2R,4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 (5.3 g)、二炭酸ジ-tert-ブチル (19 mL)、トリエチルアミン (10 mL) およびメタノール (90 mL) の混合物を2時間加熱還流した。室温に冷却後、溶媒を減圧留去した。氷冷下、残渣にリン酸二水素ナトリウム (400 mg) および希塩酸を加えてpH2に調節した。混合物を氷冷下30分間撹拌し、酢酸エチル/2-プロパノール (5:1) で抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (9.3 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31-1.41 (9H, m), 1.75-1.86 (1H, m), 2.2

3-2.39 (1H, m), 3.03-3.15 (1H, m), 3.43-3.54 (1H, m), 4.03-4.13 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m).

[0411] B) (2R,4R)-tert-ブチル 2-カルバモイル-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート

(2R,4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 (500 mg) とアセトニトリル (6.0 mL) の混合物に氷冷下、WSC塩酸塩 (500 mg) およびHOBt-水和物 (400 mg) を加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌後、0℃に冷却し、28%アンモニア水 (0.60 mL) を加えた。同温度で15分間攪拌後、室温で30分間攪拌した。混合物に硫酸ナトリウムを加え、不溶物をシリカゲル (NH、酢酸エチル) で濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (320 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30-1.43 (9H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 2.21-2.35 (1H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 3.97-4.17 (2H, m), 5.25 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.04-7.16 (1H, m), 7.39-7.49 (1H, m).

[0412] C) (R)-tert-ブチル2-カルバモイル-4-オキソピロリジン-1-カルボキシラート

(2R,4R)-tert-ブチル 2-カルバモイル-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート (4.0 g) および酢酸エチル (40 mL) /水 (40 mL) の混合物に氷冷下、酸化ルテニウム(IV)-水和物 (0.13 g) および過ヨウ素酸ナトリウム (11 g) を加えた。混合物を室温で4時間攪拌した後、酢酸エチル/2-プロパノール (5:1) で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2.4 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.36-1.44 (9H, m), 2.24-2.37 (1H, m), 2.93-3.12 (1H, m), 3.63-3.85 (2H, m), 4.44-4.58 (1H, m), 7.04-7.21 (1H, m), 7.58 (1H, brs).

[0413] D) (R)-tert-ブチル2-カルバモイル-4,4-ジフルオロピロリジン-1-カルボキ

シラート

(R)-tert-ブチル 2-カルバモイル-4-オキソピロリジン-1-カルボキシラート (2.4 g) およびジクロロメタン (50 mL) の混合物にビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄 三フッ化物 (5.8 mL) を-5°Cで加えた。混合物を同温度で15分間攪拌後、室温で3.5時間攪拌した。混合物を重曹および氷中に注ぎ、40分間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物 (1.4 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.30-1.46 (9H, m), 2.20-2.42 (1H, m), 2.65-2.88 (1H, m), 3.61-3.83 (2H, m), 4.19-4.32 (1H, m), 7.05-7.19 (1H, m), 7.40-7.53 (1H, m).

[0414] E) (R)-tert-ブチル2-シアノ-4,4-ジフルオロピロリジン-1-カルボキシラート

(R)-tert-ブチル 2-カルバモイル-4,4-ジフルオロピロリジン-1-カルボキシラート (1.1 g) およびピリジン (10 mL) の混合物に、トリフルオロ酢酸無水物 (0.79 mL) を-5°Cで加えた。混合物を同温度で15分間攪拌後、室温で1時間攪拌した。混合物を酢酸エチル/水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物 (0.82 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.45 (9H, s), 2.67-3.01 (2H, m), 3.63-3.87 (2H, m), 4.96 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz).

[0415] F) (R)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-カルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホナート

(R)-tert-ブチル 2-シアノ-4,4-ジフルオロピロリジン-1-カルボキシラート (0.82 g)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (1.3 g) およびアセトニトリル (15 mL) の混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残

渣を酢酸エチルに溶解させ、再び減圧下濃縮した。生じた固体にジエチルエーテルおよび酢酸エチルを順次加え、沈殿物を濾過後、冷たい酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (0.67 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 2.37 (3H, s), 2.81–3.13 (2H, m), 3.71–3.95 (2H, m), 5.02–5.11 (1H, m), 7.23 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.68–7.74 (2H, m).

[0416] G) (2R)-4,4-ジフルオロ-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (60 mg)、(R)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-カルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホナート (96 mg)、HATU (110 mg)、DIPEA (0.11 mL) およびDMF (2.0 mL) の混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を酢酸エチル/水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (70 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.60–1.84 (4H, m), 2.12 (3H, s), 2.54–3.04 (7H, m), 4.04–4.30 (2H, m), 5.04 (1H, dd, $J = 9.3, 3.2$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.63 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.39–8.44 (2H, m).

[0417] 実施例131

(2R)-1-((4-フルオロ-1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

A) エチル 4-フルオロ-1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート

2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール (300 mg)、エチル 4-フルオロピペリジン-4-カルボキシラート (650 mg)、炭酸カリウム (320 mg) およびNMP (1.0 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、18

0 °Cで1時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（130 mg）を得た。

MS (API+): [M+H]⁺351.1.

[0418] B) (2R)-1-((4-フルオロ-1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

エチル 4-フルオロ-1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート(120 mg)、THF (1.0 mL) およびメタノール(0.30 mL) の混合物に2M 水酸化ナトリウム水溶液(0.35 mL) を室温に加え、室温で4時間撹拌した。混合物を1M 塩酸で酸性 (pH=4) にし、酢酸エチル/THF/2-プロパノールで抽出し、溶媒を減圧下留去した。残渣をトルエンに懸濁させ、溶媒を減圧下留去した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄した。得られた固体、(R)-ピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩 (56 mg) およびDMF (1.0 mL) の混合物にHATU (160 mg) およびDIPEA (0.19 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。混合物を飽和食塩水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶させて標題化合物 (20 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.96-2.76 (8H, m), 2.80-2.91 (3H, m), 2.96-3.11 (2H, m), 3.17-3.39 (2H, m), 3.47-4.03 (2H, m), 4.70-5.21 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.70 (1H, s).

[0419] 実施例132

(2R)-4,4-ジフルオロ-1-((1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (60 mg)、(R)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-カルボニトリル 4-メチルベンゼンスルホナート (54 mg) およびDMF (1 mL)の混合物にHATU (100 mg) およびDIPEA (0.12 mL)を加え、室温で終夜撹拌した。混合物を飽和食塩水で希釈し酢酸エチル/THFで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (41 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.80-1.99 (2H, m), 2.08-2.28 (2H, m), 2.37-2.56 (1H, m), 2.72-2.84 (2H, m), 2.86 (3H, s), 2.95 (2H, td, $J = 11.9$, 2.7 Hz), 3.12-3.25 (2H, m), 3.92-4.11 (2H, m), 5.00 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.64 (1H, s).

[0420] 実施例133

((2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン

1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (80 mg)、(R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン (36 mg) およびDMF (1.0 mL)の混合物にHATU (150 mg) およびDIPEA (0.14 mL)を加え、室温で3時間撹拌した。混合物を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (76 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.73-2.38 (8H, m), 2.46-2.81 (1H, m), 2.84 (3H, s), 2.94 (2H, t, $J = 12.1$ Hz), 3.08-3.22 (2H, m), 3.27-3.67 (7H, m), 4.08-4.36 (1H, m), 8.20 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.64 (1H, s).

[0421] 実施例142

(2R)-1-((1-(2,4'-ビピリジン-3'-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

A) 1,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-2-オキソピリジニウム スルフェイト

1,3-ジメチル尿素 (40 g)、1,1,3,3-テトラメトキシプロパン (55 mL) およびメタノール (400 mL) の混合物に濃硫酸 (27 mL) を室温でゆっくりと滴下し、50℃で30分間攪拌した。混合物を5℃に冷却し、沈殿物を濾過後、メタノールで洗浄し、標題化合物 (31 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.71 (6H, s), 7.05 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 9.09 (2H, d, $J = 6.1$ Hz).

[0422] B) 3'-ブromo-2,4'-ビピリジン

1-(3-ブromoピリジン-4-イル)エタノン (1.0 g)、1,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-2-オキソピリジニウム スルフェイト (0.91 g) およびアセトニトリル (4.0 mL) の混合物に氷冷下、トリエチルアミン (1.1 mL) を加え、45℃に昇温した。同温度で1.5時間攪拌後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸 (4.0 mL) および酢酸アンモニウム (2.1 g) を加え、混合物を120℃で4時間攪拌した。混合物を室温に冷却後、0℃に冷やした8M 水酸化ナトリウム水溶液 (35 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (0.55 g) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (1H, ddd, $J = 7.6, 4.9, 1.1$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 4.9, 0.8$ Hz), 7.66-7.73 (1H, m), 7.78-7.87 (1H, m), 8.61 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.73-8.79 (1H, m), 8.85 (1H, s).

[0423] C) エチル 1-([2,4'-ビピリジン]-3'-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート

3'-ブromo-2,4'-ビピリジン (1.1 g)、1,4-ジアザビスクロ[2.2.2]オクタン (0.25 g)、イソニペコチン酸エチル (7.0 mL) およびDIPEA (5.0 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、200℃で18時間攪拌した。混合物を酢酸エ

チル/水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（0.44 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.58–1.75 (1H, m), 1.82–1.93 (2H, m), 2.28–2.40 (1H, m), 2.67–2.78 (2H, m), 3.12–3.22 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.25–7.31 (2H, m), 7.50 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 7.72–7.80 (1H, m), 8.08 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.36–8.40 (2H, m), 8.71–8.76 (1H, m).

[0424] D) 1-([2,4'-ビピリジン]-3'-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

エチル 1-([2,4'-ビピリジン]-3'-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート (0.44 g) およびTHF (4.0 mL) /エタノール(1.0 mL) の混合物に、2M 水酸化ナトリウム水溶液(1.8 mL) を加え、60°Cで1.5時間攪拌した。混合物を氷冷下、2M 塩酸 (1.8 mL) で中和した。沈殿物を濾過後、水で洗浄して標題化合物 (0.40 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.43–1.60 (2H, m), 1.71–1.82 (2H, m), 2.21–2.35 (1H, m), 2.64–2.76 (2H, m), 2.99–3.10 (2H, m), 7.38–7.44 (1H, m), 7.47 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.87–7.95 (1H, m), 8.08–8.14 (1H, m), 8.31 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.38 (1H, s), 8.70–8.74 (1H, m), 12.21 (1H, s).

[0425] E) (2R)-1-((1-(2,4'-ビピリジン-3'-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

1-([2,4'-ビピリジン]-3'-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (57 mg)、(R)-ピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩 (32 mg)、HATU (92 mg)、DIPEA (0.11 mL) およびDMF (2.0 mL) の混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を酢酸エチル/水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサンおよびメタノール/酢

酸エチル)で精製し、標題化合物(52 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.67–1.92 (4H, m), 2.09–2.45 (5H, m), 2.66–2.79 (2H, m), 3.18–3.31 (2H, m), 3.45–3.56 (1H, m), 3.63–3.73 (1H, m), 4.61–4.78 (1H, m), 7.27–7.31 (1H, m), 7.52 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.75–7.83 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.37–8.41 (2H, m), 8.71–8.75 (1H, m).

[0426] 実施例144

(2R, 4S)-4-メトキシ-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

A) (2R, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸

(2R, 4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 (7.1 g)、二炭酸ジ-tert-ブチル (25 mL)、トリエチルアミン (14 mL) および メタノール (130 mL) の混合物を2時間加熱還流した。混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下留去した。残渣にリン酸二水素ナトリウム (590 mg) を0℃で加え、希塩酸で酸性 (pH=2) にした。混合物を0℃で30分間攪拌した後、酢酸エチル/2-プロパノール (5:1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、標題化合物 (11 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.40–1.52 (9H, m), 2.07–2.43 (2H, m), 3.43–3.68 (2H, m), 4.34–4.57 (2H, m), 5.00 (2H, brs).

[0427] B) (2R, 4S)-tert-ブチル 2-カルバモイル-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート

(2R, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 (11 g) およびアセトニトリル (130 mL) の混合物にWSC塩酸塩 (11 g) とHOBt一水和物(8.7 g) を0℃で加え、室温で2.5時間攪拌した。混合物を0℃まで冷却し、28% アンモニア水(25 mL) を加え、0℃で15 分間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル-メタノール (4:1) に溶解し、不溶物を濾去し、濾液を減圧下留去し

た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール/酢酸エチル）で精製し、標題化合物（7.0 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.31–1.41 (9H, m), 1.73–1.87 (1H, m), 1.93–2.09 (1H, m), 3.20–3.28 (1H, m), 3.33–3.44 (1H, m), 4.02–4.13 (1H, m), 4.21 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 4.96 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.79–6.93 (1H, m), 7.26–7.39 (1H, m).

[0428] C) (2R,4S)-tert-ブチル 2-シアノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート

(2R,4S)-tert-ブチル 2-カルバモイル-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート (3.0 g) およびピリジン (30 mL) の混合物に無水トリフルオロ酢酸 (4.6 mL) を0°Cで加え、室温で3時間攪拌した。混合物に酢酸エチルおよび飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物 (2.7 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.46–1.54 (9H, m), 2.29–2.40 (2H, m), 3.37–3.56 (2H, m), 4.37–4.45 (1H, m), 4.61 (1H, t, $J = 8.0$ Hz).

[0429] D) (2R,4S)-tert-ブチル 2-シアノ-4-メトキシピロリジン-1-カルボキシラート

(2R,4S)-tert-ブチル 2-シアノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート (550 mg)、ヨウ化メチル (3.2 mL)、酸化銀 (1.0 g) およびアセトニトリル (6.0 mL) の混合物を窒素雰囲気下、5時間加熱還流した後、室温で9時間攪拌した。混合物をNH-シリカゲルおよびセライトパッドで濾過し、濾液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物 (470 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.43 (9H, s), 2.20–2.35 (1H, m), 2.37–2.47 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.39–3.45 (2H, m), 3.98 (1H, brs), 4.55 (1H, t, $J = 7.8$ Hz).

[0430] E) (2R, 4S)-4-メトキシピロリジン-2-カルボニトリル

(2R, 4S)-tert-ブチル 2-シアノ-4-メトキシピロリジン-1-カルボキシレート (85 mg) およびアセトニトリル (1.0 mL) の混合物にp-トルエンスルホン酸一水和物(140 mg) を室温に加え、2時間攪拌した後に、50℃で 2時間加熱した。混合物を減圧留去し、残渣をMP-Carbonate (マクロ多孔質ポリスチレン陰イオン交換レジン) で精製し、標題化合物 (45 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.09-2.36 (2H, m), 2.99-3.09 (1H, m), 3.12-3.21 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.97-4.04 (1H, m), 4.10-4.21 (1H, m), 5.25 (1H, brs).

[0431] F) (2R, 4S)-4-メトキシ-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (52 mg) およびDMF (1.0 mL) の混合物にHATU (90 mg)、トリエチルアミン (0.051 mL) および(2R, 4S)-4-メトキシピロリジン-2-カルボニトリル (45 mg) を室温に加え、1.5時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (32 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.62-1.84 (4H, m), 2.13 (3H, s), 2.22-2.32 (1H, m), 2.37-2.47 (1H, m), 2.67-2.83 (2H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.34-3.40 (1H, m), 3.66-3.76 (2H, m), 4.05-4.11 (1H, m), 4.63 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.63 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.41 (1H, s), 8.43 (1H, s).

[0432] 実施例160

tert-ブチル (1S, 4S)-5-(4-フェニルピリジン-3-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート

A) (1S, 4S)-tert-ブチル 5-(4-クロロピリジン-3-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート

3-ブロモ-4-クロロピリジン (580 mg)、(1*S*, 4*S*)-*tert*-ブチル 2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシラート (500 mg)、Pd₂(dba)₃ (69 mg)、Xantphos (130 mg)、ナトリウム*tert*-ブトキシド (364 mg) およびトルエン (10 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下110 °Cで3時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (590 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.34-1.55 (9H, m), 1.86-2.03 (2H, m), 3.24-3.51 (2H, m), 3.55-3.75 (1H, m), 3.92 (1H, dd, J = 9.4, 2.3 Hz), 4.44-4.66 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.95 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.08 (1H, s).

[0433] B) *tert*-ブチル(1*S*, 4*S*)-5-(4-フェニルピリジン-3-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシラート

(1*S*, 4*S*)-*tert*-ブチル 5-(4-クロロピリジン-3-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシラート (590 mg)、フェニルボロン酸 (260 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (110 mg) および炭酸カリウム (790 mg) のDME/水(10/2.0 mL) 混合物をマイクロウェーブ照射下、140 °Cで1時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、NHシリカゲルで濾過 (酢酸エチル) した後、溶媒を減圧下留去した。得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (440 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (9H, s), 1.72-1.89 (2H, m), 2.55 (1H, d, J = 9.4 Hz), 2.87-3.04 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.51-3.61 (1H, m), 4.17-4.40 (2H, m), 6.98-7.10 (1H, m), 7.29-7.46 (5H, m), 8.03-8.20 (2H, m).

[0434] 実施例161

2-シクロプロピル-1-((1*S*, 4*S*)-5-(4-フェニルピリジン-3-イル)-2,5-ジアザ

ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)エタノン

A) (1S,4S)-2-(4-フェニルピリジン-3-イル)-2,5-ジアザビスクロ[2.2.1]ヘプタンニ塩酸塩

tert-ブチル (1S,4S)-5-(4-フェニルピリジン-3-イル)-2,5-ジアザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート (440 mg) とメタノール (5.0 mL) の混合物に4M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (10 mL) を加え、室温で2時間撹拌した。混合物を減圧下留去し、残渣にメタノールおよびトルエンを加えた後、さらに減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (410 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.85-2.10 (2H, m), 2.81-3.00 (2H, m), 3.08-3.42 (2H, m), 4.22 (1H, brs), 4.63 (1H, s), 7.41-7.61 (5H, m), 7.72 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.34 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.54 (1H, s), 9.14 (1H, brs), 9.82 (1H, brs).

[0435] B) 2-シクロプロピル-1-((1S,4S)-5-(4-フェニルピリジン-3-イル)-2,5-ジアザビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)エタノン

(1S,4S)-2-(4-フェニルピリジン-3-イル)-2,5-ジアザビスクロ[2.2.1]ヘプタンニ塩酸塩 (140 mg)、シクロプロピル酢酸 (0.047 mL)、HATU (190 mg)、トリエチルアミン (0.29 mL) およびDMF (3.0 mL) の混合物を室温で3時間撹拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (65 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.02-0.15 (2H, m), 0.41-0.56 (2H, m), 0.89-1.05 (1H, m), 1.74-2.26 (4H, m), 2.47-2.59 (1H, m), 2.97 (0.6H, dd, J = 9.8, 2.3 Hz), 3.05 (0.4H, dd, J = 9.4, 1.9 Hz), 3.37-3.47 (1H, m), 3.66 (0.6H, d, J = 9.4 Hz), 3.74 (0.4H, dd, J = 11.5, 1.3 Hz), 4.22 (0.4H, s), 4.36 (1H, brs), 4.75 (0.6H, s), 7.00-7.09 (1H, m), 7.30-7.46 (5H, m), 8.06-8.21 (2H, m).

[0436] 実施例165

シクロプロピル(4-(5-フルオロ-4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン

A) 3-ブロモ-5-フルオロ-4-フェニルピリジン

3-ブロモ-5-フルオロピリジン (2.5 g)、ヨウ化銅 (0.28 g)、塩化リチウム (0.12 g) およびTHF (23 mL) の混合物に-20℃にて、クロロギ酸フェニル (2.0 mL) を滴下し、同温度で30分間攪拌した。混合物に2M フェニルマグネシウム 臭化物 THF溶液(7.9 mL) を滴下し、同温で1.5時間攪拌した。混合物を更に室温で30分間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣、2,3,5,6-テトラクロロシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン (3.6 g) およびトルエン (15 mL) の混合物を6時間加熱還流した。室温に冷却後、2M 水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) で希釈し、室温で10分間攪拌し、セライトで濾過 (酢酸エチル) した。濾液の有機層を分離し、2M 水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲル (NH、酢酸エチル) で濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1.6 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.41 (2H, m), 7.46-7.56 (3H, m), 8.48 (1H, s), 8.67 (1H, s).

[0437] B) tert-ブチル4-(5-フルオロ-4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

3-ブロモ-5-フルオロ-4-フェニルピリジン(600 mg)、tert-ブチル 1-ピペラジincarボキシレート (490 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (65 mg)、Xantphos (83 mg)、ナトリウムtert-ブトキシド (270 mg) およびトルエン (10 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、110℃で2時間攪拌した。混合物をシリカゲル (NH、酢酸エチル) で濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (480

mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 2.77–2.89 (4H, m), 3.22–3.33 (4H, m), 7.37–7.57 (5H, m), 8.14 (1H, s), 8.27 (1H, s).

[0438] C) 1-(5-フルオロ-4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン二塩酸塩

tert-ブチル 4-(5-フルオロ-4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (480 mg) および2M 塩化水素/メタノール溶液 (16 mL) の混合物を室温で5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (440 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.84–2.97 (4H, m), 3.02–3.13 (4H, m), 7.45–7.64 (5H, m), 8.33 (1H, s), 8.47 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 9.33 (2H, brs).

[0439] D) シクロプロピル(4-(5-フルオロ-4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン

1-(5-フルオロ-4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン二塩酸塩 (100 mg) およびTHF (2.0 mL) の混合物に氷冷下、DIPEA (0.21 mL) およびシクロプロパンカルボン酸クロリド (0.036 mL) を順次加え、室温で2時間攪拌した。混合物を酢酸エチル/飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲル (NH、酢酸エチル) で濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサンおよびメタノール/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (92 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.69–0.79 (2H, m), 0.90–1.01 (2H, m), 1.58–1.71 (1H, m), 2.80–2.97 (4H, m), 3.44–3.59 (4H, m), 7.37–7.58 (5H, m), 8.15 (1H, s), 8.28 (1H, s).

[0440] 実施例169

ベンジル 4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

A) ベンジル 4-(2-オキソ-2-フェニルエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

ベンジル ピペラジン-1-カルボキシラート (3.1 g)、炭酸カリウム (2.7 g) およびアセトニトリル (30 mL) の混合物に2-クロロ-1-フェニルエタノン (2.0 g) およびアセトニトリル (20 mL) の混合物を室温で滴下し、室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧下留去した後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (4.2 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 339.1.

[0441] B) ベンジル 4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート

ベンジル 4-(2-オキソ-2-フェニルエチル)ピペラジン-1-カルボキシラート (4.2 g) およびN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (40 mL) の混合物を100 °Cで終夜撹拌した。溶媒を減圧下留去した。その残渣、n-ブタノール (50 mL) およびDIPEA (50 mL) の混合物にホルムアミジン アセタート (7.7 g) を加え、110 °Cで終夜撹拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (3.1 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.92 (4H, brs), 3.46–3.59 (4H, m), 5.12 (2H, s), 7.29–7.39 (5H, m), 7.42–7.52 (3H, m), 7.99–8.07 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.95 (1H, s).

[0442] 実施例175

N-ベンジル-4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド
A) 4-フェニル-5-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン

ベンジル 4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート (3.1 g)、10%パラジウム炭素(約50%水湿潤品、0.30 g) およびエタノール

(30 mL)の混合物を水素雰囲気下、50 °Cで3時間攪拌した。触媒を濾去した後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (1.9 g)を得た。

MS (API+): [M+H]⁺241.1.

[0443] B) N-ベンジル-4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

4-フェニル-5-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン (100 mg) およびTHF (2.0 mL) の混合物にベンジル イソシアナート (0.054 mL) を室温に加え、室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶させて標題化合物 (120 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.85-3.00 (4H, m), 3.28-3.47 (4H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.69 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.27-7.37 (5H, m), 7.41-7.51 (3H, m), 7.99-8.07 (2H, m), 8.40 (1H, s), 8.95 (1H, s).

[0444] 実施例186

メチル 4-メチル-1-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート

5-ブロモ-4-フェニルピリミジン (600 mg)、メチル 4-メチルピペリジン-4-カルボキシラート塩酸塩 (520 mg)、Pd₂(dba)₃(120 mg)、Xantphos (150 mg)、ナトリウムtert-ブトキシド (620 mg) および1,4-ジオキサン (20 mL) の脱気した混合物をマイクロウェーブ照射下、110°Cで9時間攪拌した。混合物をシリカゲル (NH、酢酸エチル) で濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(130 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (3H, s), 1.41-1.54 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.68-2.79 (2H, m), 2.98-3.08 (2H, m), 3.69 (3H, s), 7.39-7.51 (3H, m), 8.01-8.07 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.89 (1H, s).

[0445] 実施例198

(2R)-1-((4-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-イル

)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

A) tert-ブチル4-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシラート (5.9 g)、炭酸カリウム (6.0 g) およびアセトニトリル (60 mL) の混合物に2-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)エタノン (5.0 g) およびアセトニトリル (40 mL) の混合物を室温で滴下し、室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧下留去した後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (10 g) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺323.2.

[0446] B) tert-ブチル4-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル 4-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボキシラート (8.2 g) およびN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (50 mL) の混合物を5時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した。その残渣、n-ブタノール (40 mL) およびDIPEA (40 mL) の混合物にホルムアミジンアセタート (9.3 g) を加え、100 °Cで終夜撹拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (5.81 g) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺359.2.

[0447] C) 4-(4-フルオロフェニル)-5-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン二塩酸塩

tert-ブチル 4-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート (5.8 g) および酢酸エチル (50 mL) の混合物に4M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (50 mL) を室温に加え、室温で終夜撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、析出物を濾取して標題化合物 (5.6 g) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺259.1.

[0448] D) (2R)-1-((4-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

4-(4-フルオロフェニル)-5-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン二塩酸塩 (200 mg)、DIPEA (0.74 mL) およびアセトニトリル (2.0 mL) の混合物にビス(トリクロロメチル)カルボナート (72 mg) を室温で加えた。室温で10分間撹拌した後、混合物に(R)-ピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩 (160 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。混合物を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサンおよびメタノール/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (58 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.83-2.01 (1H, m), 2.01-2.39 (3H, m), 2.87-3.05 (4H, m), 3.27-3.52 (6H, m), 4.73-4.85 (1H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 8.07-8.16 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.95 (1H, s).

[0449] 実施例219

N-(4-フルオロベンジル)-4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

A) tert-ブチル 4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシラート (0.41 g) およびTHF (5.0 mL) の混合物にn-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M, 1.4 mL) を -78°C で加え、窒素雰囲気下30分間撹拌した。混合物に3-フルオロ-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン (0.30 g) のTHF (1.0 mL) 溶液を加え、窒素雰囲気下 -78°C で15分間撹拌した。温度を室温まで上昇させた後、1時間撹拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (0.26 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.46-1.49 (9H, m), 2.17 (3H, s), 2.81-2.88

(4H, m), 3.45–3.56 (4H, m), 7.55 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.29 (1H, s), 8.38 (2H, t, $J = 2.7$ Hz).

[0450] B) 1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン

tert-ブチル 4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (1.2 g)、酢酸エチル (10 mL) およびメタノール (5.0 mL) の混合物に4M塩化水素/酢酸エチル溶液 (10 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え酢酸エチルで洗浄した。水溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にし、飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルおよびTHFの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (0.86 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.17 (3H, s), 2.81–2.90 (4H, m), 2.91–3.00 (4H, m), 7.54 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.32–8.43 (3H, m).

[0451] C) N-(4-フルオロベンジル)-4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

ビス(トリクロロメチル)カルボナート (31 mg)、DIPEA (0.11 mL) および THF (2.0 mL) の混合物 に(4-フルオロフェニル)メタンアミン (0.035 mL) の THF (0.5 mL) 溶液を氷冷下加え、10分間撹拌した。混合物に1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン (50 mL) のTHF (0.5 mL) 溶液を加え、室温で30分間撹拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (51 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.16 (3H, s), 2.84–2.92 (4H, m), 3.41–3.51 (4H, m), 4.40 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.74 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 6.97–7.06 (2H, m), 7.27–7.33 (2H, m), 7.53–7.59 (2H, m), 8.24 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 8.34–8.42 (2H, m).

[0452] 実施例265

(5-(メトキシメチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン (光学異性体)

(5-(メトキシメチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノンのラセミ体 (120 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、移動相: ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 860/140/1) にて分取し、保持時間の小さい方を標題化合物 (56 mg) として得た。

[0453] 実施例266

(5-(メトキシメチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン (光学異性体)

(5-(メトキシメチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノンのラセミ体 (120 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、移動相: ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 860/140/1) にて分取し、保持時間の大きい方を標題化合物 (56 mg) として得た。

[0454] 実施例267

5,5-ジメチル-1-((1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)プロリンアミド (光学異性体)

5,5-ジメチル-1-((1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)プロリンアミドのラセミ体 (63 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AS、50 mmID×500 mmL、移動相: ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 700/300/1) にて分取し、保持時間の小さい方を標題化合物 (30 mg) として得た。

[0455] 実施例268

5,5-ジメチル-1-((1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-

3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)プロリンアミド (光学異性体)

5, 5-ジメチル-1-((1-(4-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)プロリンアミドのラセミ体 (63 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AS、50 mmID×500 mmL、移動相: ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 700/300/1) にて分取し、保持時間の大きい方を標題化合物 (22 mg)として得た。

[0456] 実施例277

N-シクロプロピル-1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド

A) エチル 1-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-カルボキシラート

エチル ピペリジン-4-カルボキシラート (5.0 g)、炭酸カリウム (6.0 g) およびアセトニトリル (60 mL) の混合物に2-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)エタノン (5.0 g) およびアセトニトリル (40 mL) の混合物を室温で滴下し、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (8.7 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.19-1.30 (3H, m), 1.75-1.98 (4H, m), 2.15-2.37 (3H, m), 2.92 (2H, dt, $J = 11.6, 3.5$ Hz), 3.72 (2H, s), 4.13 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.05-7.17 (2H, m), 8.01-8.13 (2H, m).

[0457] B) エチル 1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート

エチル 1-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-カルボキシラート (8.0 g) およびN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (50 mL) の混合物を5時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣、n-ブタノール (40 mL) およびDIPEA (40 mL) の混合物にホルムアミジンアセタート (9.9 g) を加え、100 °Cで終夜攪拌した。混合物に1M塩酸を加えた後、溶媒を減圧下留去した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し

た。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物（4.7 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.67–1.84 (2H, m), 1.87–2.00 (2H, m), 2.38 (1H, tt, $J = 11.2, 4.0$ Hz), 2.68 (2H, td, $J = 11.5, 2.7$ Hz), 3.21 (2H, dt, $J = 12.2, 3.2$ Hz), 4.16 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.12–7.21 (2H, m), 8.07–8.18 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.90 (1H, s).

[0458] C) 1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル 1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート (2.2 g) を THF (20 mL) および メタノール (5.0 mL) に溶解させ、混合物に 2M 水酸化ナトリウム水溶液 (6.6 mL) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。混合物を濃縮した後、2M 塩酸で中和し、沈殿した固体を濾取し、標題化合物 (2.0 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.51–1.68 (2H, m), 1.76–1.88 (2H, m), 2.24–2.38 (1H, m), 2.62–2.75 (2H, m), 3.06–3.18 (2H, m), 7.30–7.41 (2H, m), 8.09–8.20 (2H, m), 8.54 (1H, s), 8.85 (1H, s), 12.25 (1H, brs).

D) N-シクロプロピル-1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.10 g)、N-メチルシクロプロパンアミン (28 mg)、HATU (0.15 g)、DIPEA (0.15 mL) および DMF (2.0 mL) の混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンから結晶化して標題化合物 (94 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.70–0.81 (2H, m), 0.85–0.96 (2H, m), 1.65–

1.77 (2H, m), 1.82-1.99 (2H, m), 2.62-2.75 (3H, m), 2.93 (3H, s), 3.02-3.17 (1H, m), 3.24-3.37 (2H, m), 7.13-7.22 (2H, m), 8.11-8.20 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.90 (1H, s).

[0459] 実施例278

(3-フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.10 g)、3-フルオロアゼチジン 塩酸塩 (0.056 g)、HATU (0.16 g)、DIPEA (0.23 mL) およびDMF (2.0 mL) の混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、ジエチルエーテルで固化して標題化合物 (0.11 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.94 (4H, m), 2.18-2.31 (1H, m), 2.59-2.73 (2H, m), 3.21-3.34 (2H, m), 4.03-4.49 (4H, m), 5.18-5.46 (1H, m), 7.12-7.21 (2H, m), 8.09-8.17 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.90 (1H, s).

[0460] 実施例280

(3-フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (60 mg)、3-フルオロアゼチジン 塩酸塩 (28 mg)、HATU (96 mg)、DIPEA (0.091 mL) およびDMF (2.0 mL) の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンから結晶化して標題化合物 (68 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.67-1.99 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.20-2.33

(1H, m), 2.64–2.78 (2H, m), 3.07–3.19 (2H, m), 4.04–4.52 (4H, m), 5.19–5.48 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.32–8.36 (2H, m), 8.39 (1H, s).

[0461] 実施例281

(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.060 g)、3-フルオロアゼチジン 塩酸塩 (0.026 g)、HATU (0.089 g)、DIPEA (0.085 mL) およびDMF (2.0 mL) の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから結晶化して標題化合物 (0.062 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.69–2.01 (4H, m), 2.21–2.36 (1H, m), 2.68–2.81 (2H, m), 3.05–3.18 (2H, m), 4.03–4.53 (4H, m), 5.19–5.48 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.66 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.44 (1H, s), 8.56 (1H, s).

[0462] 実施例282

((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (60 mg)、(S)-3-フルオロピロリジン 塩酸塩 (32 mg)、HATU (96 mg)、DIPEA (0.091 mL) およびDMF (2.0 mL) の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンから結晶化して標題化合物 (68 mg) を

得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.68–2.10 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.20–2.56 (2H, m), 2.66–2.79 (2H, m), 3.09–3.20 (2H, m), 3.45–3.99 (4H, m), 5.14–5.44 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.32–8.37 (2H, m), 8.40 (1H, s).

[0463] 実施例283

((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (60 mg)、(R)-3-フルオロピロリジン 塩酸塩 (32 mg)、HATU (96 mg)、DIPEA (0.091 mL) およびDMF (2.0 mL) の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンから結晶化して標題化合物 (64 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.70–2.15 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.21–2.56 (2H, m), 2.65–2.80 (2H, m), 3.08–3.20 (2H, m), 3.45–4.00 (4H, m), 5.15–5.43 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.33–8.37 (2H, m), 8.40 (1H, s).

[0464] 実施例284

(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.060 g)、(S)-3-フルオロピロリジン 塩酸塩 (0.030 g)、HATU (0.089 g)、DIPEA (0.085 mL) およびDMF (2.0 mL) の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒

を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから結晶化して標題化合物（0.064 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.72–2.58 (7H, m), 2.69–2.84 (2H, m), 3.08–3.20 (2H, m), 3.46–4.01 (4H, m), 5.13–5.44 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.66 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.45 (1H, s), 8.59 (1H, s).

[0465] 実施例285

(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (60 mg)、(R)-3-フルオロピロリジン 塩酸塩 (30 mg)、HATU (89 mg)、DIPEA (0.085 mL) およびDMF (2.0 mL) の混合物 を室温で2時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンから結晶化して標題化合物 (63 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.74–2.59 (7H, m), 2.69–2.84 (2H, m), 3.07–3.20 (2H, m), 3.45–3.99 (4H, m), 5.15–5.44 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.66 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.46 (1H, s), 8.59 (1H, s).

[0466] 実施例286

(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.060 g)、(S)-3-フルオロピロリジン 塩酸塩 (0.030 g)、HATU (0.091 g)、DIPEA (0.087 mL) およびDMF (2.0 mL) の混合物を室温で4時間攪拌した。

混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから結晶化して標題化合物（0.059 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.66–2.54 (7H, m), 2.61–2.74 (2H, m), 3.25–3.36 (2H, m), 3.45–3.98 (4H, m), 5.14–5.41 (1H, m), 7.12–7.22 (2H, m), 8.11–8.18 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.90 (1H, s).

[0467] 実施例287

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (60 mg)、(R)-3-フルオロピロリジン 塩酸塩 (30 mg)、HATU (91 mg)、DIPEA (0.087 mL) およびDMF (2.0 mL) の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンから結晶化して標題化合物 (60 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.64–2.53 (7H, m), 2.61–2.75 (2H, m), 3.24–3.37 (2H, m), 3.46–3.98 (4H, m), 5.13–5.43 (1H, m), 7.12–7.21 (2H, m), 8.10–8.18 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.90 (1H, s).

[0468] 実施例288

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (60 mg)、N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミン (28 mg)、HATU (91 mg)、DIPEA (0.087 mL) およびDMF (2.0 mL) の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および

飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンから結晶化して標題化合物（68 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.46–2.06 (8H, m), 2.48–2.77 (3H, m), 2.81–2.95 (3H, m), 3.21–3.57 (4H, m), 3.96–4.13 (2H, m), 4.62–4.84 (1H, m), 7.12–7.21 (2H, m), 8.10–8.19 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.90 (1H, s).

[0469] 実施例290

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.30 g)、(S)-テトラヒドロフラン-3-アミン 塩酸塩 (0.15 g)、HATU (0.45 g)、DIPEA (0.43 mL)およびDMF (5.0 mL)の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンから結晶化して標題化合物 (0.32 g)を得た

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.70–1.87 (5H, m), 2.06–2.19 (1H, m), 2.22–2.36 (1H, m), 2.59–2.71 (2H, m), 3.21–3.34 (2H, m), 3.66 (1H, dd, J = 9.4, 2.3 Hz), 3.74–3.85 (2H, m), 3.89–3.99 (1H, m), 4.47–4.60 (1H, m), 5.63 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.12–7.21 (2H, m), 8.08–8.16 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.90 (1H, s).

[0470] 実施例291

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.30 g)、(R)-テトラヒドロフラン-3-アミン 塩酸塩 (0.15 g)、HATU (0.45

g)、DIPEA (0.43 mL) およびDMF (5.0 mL) の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンから結晶化して標題化合物 (0.34 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.71–1.86 (5H, m), 2.04–2.18 (1H, m), 2.22–2.36 (1H, m), 2.59–2.71 (2H, m), 3.22–3.32 (2H, m), 3.62–3.69 (1H, m), 3.74–3.85 (2H, m), 3.89–3.99 (1H, m), 4.47–4.60 (1H, m), 5.63 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.12–7.22 (2H, m), 8.06–8.17 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.90 (1H, s).

[0471] 実施例292

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (1.0 g)、(S)-テトラヒドロフラン-3-アミン 塩酸塩 (0.43 g)、HATU (1.7 g)、トリエチルアミン (1.9 mL) およびDMF (12 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (0.82 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.72–1.92 (5H, m), 2.07–2.21 (4H, m), 2.22–2.38 (1H, m), 2.69 (2H, dt, $J = 11.7, 7.2$ Hz), 3.12 (2H, d, $J = 12.1$ Hz), 3.66 (1H, dd, $J = 9.5, 2.7$ Hz), 3.74–3.87 (2H, m), 3.88–4.01 (1H, m), 4.47–4.61 (1H, m), 5.73 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.39 (1H, s).

[0472] 実施例293

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.50 g)、(S)-テトラヒドロフラン-3-アミン 塩酸塩 (0.20 g)、HATU (0.81 g)、トリエチルアミン (0.91 mL) およびDMF (5.4 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (0.51 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.72-1.96 (5H, m), 2.10-2.37 (2H, m), 2.73 (2H, td, J = 10.8, 4.2 Hz), 3.04-3.18 (2H, m), 3.67 (1H, dd, J = 9.5, 2.3 Hz), 3.74-3.87 (2H, m), 3.89-4.00 (1H, m), 4.49-4.62 (1H, m), 5.71 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.39 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.44 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 0.8 Hz).

[0473] 実施例294

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (1.0 g)、(R)-テトラヒドロフラン-3-アミン 塩酸塩 (0.43 g)、HATU (1.7 g)、トリエチルアミン (1.9 mL) およびDMF (12 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (0.83 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.67–1.93 (5H, m), 2.05–2.37 (5H, m), 2.69 (2H, dt, $J = 12.0, 7.2$ Hz), 3.12 (2H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.67 (1H, dd, $J = 9.5, 2.3$ Hz), 3.73–3.87 (2H, m), 3.88–4.00 (1H, m), 4.55 (1H, dtd, $J = 7.6, 4.8, 2.8$ Hz), 5.75 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.31 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.39 (1H, s).

[0474] 実施例295

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.50 g)、(R)-テトラヒドロフラン-3-アミン 塩酸塩 (0.20 g)、HATU (0.81 g)、トリエチルアミン (0.91 mL) およびDMF (5.4 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (0.50 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.69–1.97 (5H, m), 2.10–2.37 (2H, m), 2.73 (2H, td, $J = 10.8, 4.2$ Hz), 3.05–3.17 (2H, m), 3.67 (1H, dd, $J = 9.5, 2.3$ Hz), 3.73–3.87 (2H, m), 3.89–4.01 (1H, m), 4.55 (1H, ddt, $J = 7.6, 5.1, 2.4$ Hz), 5.69 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.66 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.44 (1H, s), 8.54 (1H, d, $J = 0.8$ Hz).

[0475] 実施例296

N-メチル-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (80 mg)、N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミン (3

9 mg)、HATU (0.13 g)、DIPEA (0.12 mL) およびDMF (2.0 mL) の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンから結晶化して標題化合物 (73 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.49–2.07 (8H, m), 2.17 (3H, s), 2.52–2.81 (3H, m), 2.84–2.96 (3H, m), 3.08–3.21 (2H, m), 3.38–3.57 (2H, m), 3.97–4.13 (2H, m), 4.67–4.83 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.33–8.39 (2H, m), 8.40 (1H, s).

[0476] 実施例297

N-(4-フルオロベンジル)-N-メチル-4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

N-(4-フルオロベンジル)-4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド (0.20 g) およびDMF (3.0 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、30 mg) を氷冷下に加え、同温度で30分間攪拌した。混合物にヨウ化メチル (0.047 mL) を氷冷下に加え、同温度で30分間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルおよびピリジンを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (0.18 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.17 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.88–2.95 (4H, m), 3.30–3.38 (4H, m), 4.38 (2H, s), 6.97–7.07 (2H, m), 7.19–7.26 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.30 (1H, s), 8.35–8.41 (2H, m).

[0477] 実施例298

N-ベンジル-N-メチル-4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カル

ボキサミド

N-ベンジル-4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド (0.15 g) およびDMF (3.0 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、24 mg) を氷冷下に加え、同温度で30分間攪拌した。混合物にヨウ化メチル (0.038 mL) をに加え、氷冷下1.5時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルおよびピリジンを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから結晶化して標題化合物 (0.11 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.75 (3H, s), 2.93–3.02 (4H, m), 3.25–3.33 (4H, m), 4.40 (2H, s), 7.19–7.37 (5H, m), 7.42–7.52 (3H, m), 8.03–8.11 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.94 (1H, s).

[0478] 実施例299

(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)メタノン

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.10 g)、(S)-3-メトキシピロリジン 塩酸塩 (49 mg)、HATU (0.16 g)、トリエチルアミン (0.18 mL) およびDMF (1.1 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (0.066 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.73–2.22 (6H, m), 2.37–2.55 (1H, m), 2.69–2.82 (2H, m), 3.06–3.20 (2H, m), 3.34 (3H, d, $J = 5.3$ Hz), 3.41–3.76 (4H, m), 3.92–4.07 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.66 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.45 (1H, s), 8.60 (1H, s).

[0479] 実施例300

(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)メタノン

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.10 g)、(R)-3-メトキシピロリジン 塩酸塩 (49 mg)、HATU (0.16 g)、トリエチルアミン (0.18 mL) およびDMF (1.1 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (0.076 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.73-2.20 (6H, m), 2.36-2.55 (1H, m), 2.68-2.83 (2H, m), 3.13 (2H, dd, $J = 11.4, 3.0$ Hz), 3.34 (3H, d, $J = 5.3$ Hz), 3.41-3.76 (4H, m), 3.92-4.07 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.66 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.45 (1H, s), 8.60 (1H, s).

[0480] 実施例301

((3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.10 g)、(S)-3-メトキシピロリジン 塩酸塩 (53 mg)、HATU (0.17 g)、トリエチルアミン (0.20 mL) およびDMF (1.2 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.050 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.71-2.20 (9H, m), 2.44 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 2.72 (2H, td, $J = 11.9, 2.7$ Hz), 3.14 (2H, d, $J = 12.1$ Hz), 3.34 (3H, d, $J = 5.3$ Hz), 3.42-3.77 (4H, m), 3.92-4.06 (1H, m), 7.53 (1H, s

), 7.61 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.31-8.42 (3H, m).

[0481] 実施例302

((3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (100 mg)、(R)-3-メトキシピロリジン 塩酸塩 (53 mg)、HATU (0.17 g)、トリエチルアミン (0.20 mL) およびDMF (1.2 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.039 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.72-2.21 (9H, m), 2.33-2.55 (1H, m), 2.72 (2H, td, J = 12.0, 2.5 Hz), 3.14 (2H, d, J = 12.1 Hz), 3.34 (3H, d, J = 5.3 Hz), 3.43-3.76 (4H, m), 3.90-4.11 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.29-8.43 (3H, m).

[0482] 実施例303

(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)メタノン

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.10 g)、(S)-3-メトキシピロリジン 塩酸塩 (50 mg)、HATU (0.16 g)、トリエチルアミン (0.19 mL) およびDMF (1.1 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.073 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.65-2.20 (6H, m), 2.34-2.51 (1H, m), 2.67 (2H, td, J = 11.8, 2.5 Hz), 3.21-3.37 (5H, m), 3.41-3.74 (4H, m), 3.89-4.05 (1H, m), 7.09-7.23 (2H, m), 8.07-8.19 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8

.90 (1H, s).

[0483] 実施例304

(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)((3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)メタノン

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.10 g)、(R)-3-メトキシピロリジン 塩酸塩 (50 mg)、HATU (0.16 g)、トリエチルアミン (0.19 mL) およびDMF (1.1 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.074 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.66-2.22 (6H, m), 2.31-2.51 (1H, m), 2.58-2.76 (2H, m), 3.21-3.38 (5H, m), 3.39-3.77 (4H, m), 3.90-4.07 (1H, m), 7.16 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 8.15 (2H, dd, $J = 8.7, 5.7$ Hz), 8.41 (1H, s), 8.90 (1H, s).

[0484] 実施例305

N-メチル-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (0.12 g) およびDMF (2.0 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、20 mg) を氷冷下加え、30分間攪拌した。混合物にヨウ化メチル (0.032 mL) を加え、氷冷下1時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルおよびピリジンを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから結晶化して標題化合物 (0.084 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.69-2.05 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.20-2.35 (

¹H, m), 2.51-3.03 (6H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.60-3.85 (3H, m), 4.00-4.13 (1H, m), 5.30-5.43 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.33-8.37 (2H, m), 8.40 (1H, s).

[0485] 実施例306

N-メチル-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (0.12 g) およびDMF (2.0 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、20 mg) を氷冷下加え、30分間撹拌した。混合物にヨウ化メチル (0.032 mL) を加え、氷冷下1時間撹拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルおよびピリジンを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから結晶化して標題化合物(0.066 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.70-2.03 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.20-2.35 (1H, m), 2.51-3.03 (6H, m), 3.09-3.19 (2H, m), 3.61-3.85 (3H, m), 4.01-4.14 (1H, m), 5.30-5.43 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.33-8.37 (2H, m), 8.40 (1H, s).

[0486] 実施例307

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (0.12 g) およびDMF (2.0 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、19 mg) を氷冷下加え、30分間撹拌した。混合物にヨウ化メチル (0.030 mL) を加え、氷冷下1時間撹拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルおよびピリジンを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（0.094 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.71–2.03 (5H, m), 2.19–2.35 (1H, m), 2.53–3.02 (6H, m), 3.07–3.19 (2H, m), 3.60–3.85 (3H, m), 4.01–4.12 (1H, m), 5.30–5.44 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.66 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.45 (1H, s), 8.58 (1H, s).

[0487] 実施例308

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (0.12 g) およびDMF (2.0 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、19 mg) を氷冷下加え、30分間撹拌した。混合物にヨウ化メチル (0.030 mL) を加え、氷冷下1時間撹拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルおよびピリジンを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（0.092 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.70–2.03 (5H, m), 2.18–2.35 (1H, m), 2.53–3.04 (6H, m), 3.08–3.20 (2H, m), 3.60–3.85 (3H, m), 4.01–4.12 (1H, m), 5.31–5.43 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.66 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.45 (1H, s), 8.58 (1H, s).

[0488] 実施例309

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (0.12 g) およびDMF (2.0 mL)

の混合物に水素化ナトリウム (60%、19 mg) を氷冷下に加え、30分間攪拌した。混合物にヨウ化メチル (0.034 mL) をに加え、氷冷下2.5時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルおよびピリジンを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから結晶化して標題化合物(0.091 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.66–2.03 (5H, m), 2.17–2.35 (1H, m), 2.46–2.75 (3H, m), 2.83–3.01 (3H, m), 3.23–3.35 (2H, m), 3.60–3.82 (3H, m), 4.00–4.12 (1H, m), 5.27–5.42 (1H, m), 7.12–7.22 (2H, m), 8.09–8.19 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.90 (1H, s).

[0489] 実施例310

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (0.12 g) およびDMF (2.0 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、19 mg) を氷冷下に加え、30分間攪拌した。混合物にヨウ化メチル (0.034 mL) を加え、氷冷下2.5時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルおよびピリジンを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから結晶化して標題化合物(0.087 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.65–2.02 (5H, m), 2.16–2.36 (1H, m), 2.48–2.77 (3H, m), 2.84–3.02 (3H, m), 3.24–3.35 (2H, m), 3.60–3.81 (3H, m), 4.00–4.11 (1H, m), 5.29–5.41 (1H, m), 7.12–7.21 (2H, m), 8.10–8.19 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.90 (1H, s).

[0490] 実施例311

N-(2-フルオロエチル)-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (0.12 g) およびDMF (2.0 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、19 mg) を加え、30分間攪拌した。混合物に2-フルオロエチル 4-メチルベンゼンスルホナート (0.11 g) のDMF (1.0 mL) 溶液を加え、室温で16時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (3.4 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.61–2.04 (8H, m), 2.17 (3H, s), 2.56–2.85 (3H, m), 3.06–3.22 (2H, m), 3.38–3.89 (5H, m), 3.97–4.15 (2H, m), 4.35–4.74 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.31–8.45 (3H, m).

[0491] 実施例312

N-(2-フルオロエチル)-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (0.12 g) およびDMF (2.0 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、20 mg) を加え、30分間攪拌した。混合物に2-フルオロエチル 4-メチルベンゼンスルホナート (0.11 g) のDMF (1.0 mL) 溶液を加え、室温で16時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (12 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.70–2.06 (5H, m), 2.18 (3H, s), 2.23–2.41

(1H, m), 2.62-2.84 (3H, m), 3.06-3.22 (2H, m), 3.51-3.90 (5H, m), 4.03-4.14 (1H, m), 4.42-5.00 (3H, m), 7.54 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.31-8.43 (3H, m).

[0492] 実施例313

N-(2-フルオロエチル)-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (0.12 g) およびDMF (2.0 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%, 20 mg) を加え、30分間攪拌した。混合物に2-フルオロエチル 4-メチルベンゼンスルホナート (0.11 g) のDMF (1.0 mL) 溶液を加え、室温で16時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (12 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.70-2.04 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.22-2.39 (1H, m), 2.62-2.84 (3H, m), 3.07-3.22 (2H, m), 3.50-3.92 (5H, m), 4.03-4.14 (1H, m), 4.43-5.01 (3H, m), 7.54 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.31-8.44 (3H, m).

[0493] 実施例314

N-ベンジル-N-(2-フルオロエチル)-4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

N-ベンジル-4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド (0.11 g)、15-クラウン 5-エーテル (0.078 mL) および THF (2.0 mL) の混合物に水素化ナトリウム (16 mg) を氷冷下加え、室温で30分間攪拌した。混合物に2-フルオロエチル 4-メチルベンゼンスルホナート (0.12 g) のTHF 溶液 (1.0 mL) を加え、室温で4日間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で

洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサンおよびメタノール/酢酸エチル）で精製して標題化合物(43 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.91–3.01 (4H, m), 3.28–3.50 (6H, m), 4.42–4.65 (4H, m), 7.17–7.38 (5H, m), 7.43–7.52 (3H, m), 8.03–8.10 (2H, m), 8.40 (1H, s), 8.94 (1H, s).

[0494] 実施例315

N-(4-フルオロベンジル)-N-(2-フルオロエチル)-4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

N-(4-フルオロベンジル)-4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド(0.12 g)、15-クラウン 5-エーテル (0.079 mL) および THF (2.0 mL) の混合物に水素化ナトリウム (0.016 g) を 0°C で加え、室温で30分間攪拌した。混合物に2-フルオロエチル 4-メチルベンゼンスルホナート (0.12 g) のTHF溶液 (1.0 mL) を加え、室温で4日間攪拌した。混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサンおよびメタノール/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (0.072 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.17 (3H, s), 2.87–2.96 (4H, m), 3.32–3.50 (6H, m), 4.44–4.67 (4H, m), 6.99–7.09 (2H, m), 7.17–7.25 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.36–8.40 (2H, m).

[0495] 実施例316

((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン

1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.080 g)、(S)-3-フルオロピロリジン 塩酸塩 (0.040 g)、HATU (0.12 g)、DIPEA (0.12 mL) およびDMF (2.0 mL) の混合物を室温で18時間

攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから結晶化して標題化合物（0.075 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.78–2.65 (10H, m), 2.87–3.02 (2H, m), 3.17–3.28 (2H, m), 3.49–4.03 (4H, m), 5.16–5.47 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.59 (1H, s).

[0496] 実施例317

(3-フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン

1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.080 g)、3-フルオロアゼチジン 塩酸塩 (0.035 g)、HATU (0.12 g)、DIPEA (0.12 mL) およびDMF (2.0 mL) の混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから結晶化して標題化合物 (0.071 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.74–1.92 (2H, m), 2.12–2.28 (2H, m), 2.29–2.41 (1H, m), 2.53 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 2.86–2.99 (2H, m), 3.15–3.27 (2H, m), 4.07–4.57 (4H, m), 5.22–5.50 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.58 (1H, s).

[0497] 実施例318

(1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン

A) エチル 1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリ

ジン-4-カルボキシラート

4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-3-フルオロピリジン (3.0 g)、エチル ピペリジン-4-カルボキシラート (4.2 mL) およびNMP (12 mL) の混合物を180℃で4時間攪拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/ヘキサンで洗浄して標題化合物 (2.3 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.73-1.91 (2H, m), 1.95-2.07 (2H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.68-2.82 (2H, m), 2.99-3.13 (2H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.58 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.70 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.44 (1H, s), 8.58 (1H, s).

[0498] B) 1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

エチル 1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート (1.2 g)、2M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.4 mL)、THF (4.0 mL) およびエタノール (4.0 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を2M 塩酸 (2.4 mL) で中和した。沈殿物を集め、水で洗浄し、減圧下乾燥して標題化合物 (1.1 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.54-1.72 (2H, m), 1.77-1.90 (2H, m), 2.26-2.41 (1H, m), 2.64-2.77 (2H, m), 2.83-2.95 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.96 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.48 (1H, s), 8.77 (1H, s), 12.26 (1H, s).

[0499] C) (1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン

1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.30 g)、(S)-3-フルオロピロリジン 塩酸塩 (0.13 g)、HATU (0.39 g)、DIPEA (0.37 mL) およびDMF (3.0 mL) の混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減

圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから結晶化して標題化合物（0.31 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.73–2.59 (7H, m), 2.68–2.85 (2H, m), 3.06–3.21 (2H, m), 3.47–4.01 (4H, m), 5.14–5.44 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.69 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.46 (1H, s), 8.61 (1H, s).

[0500] 実施例319

(1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン

1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.078g)、3-フルオロアゼチジン 塩酸塩 (0.025 g)、HATU (0.11 g)、トリエチルアミン (0.12 mL) およびDMF (1.0 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (0.052 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.68–2.03 (4H, m), 2.17–2.37 (1H, m), 2.64–2.84 (2H, m), 3.03–3.19 (2H, m), 4.02–4.53 (4H, m), 5.15–5.49 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.69 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.44 (1H, s), 8.59 (1H, s).

[0501] 実施例322

(1-(4-(4-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン

(S)-(1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン (0.10 g)、炭酸カリウム (0.13 g)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジ

クロロパラジウム(II) (0.017 g)、シクロプロピル トリフルオロボラート カリウム塩 (0.11 g)、トルエン (2.0 mL) および水 (0.40 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、110°Cで12時間攪拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) およびHPLC (C18、移動相: 水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系))で精製した。得られた画分を濃縮し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (0.046 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.55–0.66 (2H, m), 0.87–0.99 (2H, m), 1.70–2.57 (8H, m), 2.65–2.83 (2H, m), 3.07–3.21 (2H, m), 3.46–4.01 (4H, m), 5.13–5.45 (1H, m), 7.48–7.71 (2H, m), 8.32–8.64 (3H, m).

[0502] 実施例323

(1-(4-(4-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン

(1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン (0.10 g)、炭酸カリウム (0.14 g)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (0.017 g)、シクロプロピル トリフルオロボラート カリウム塩 (0.11 g)、トルエン (2.0 mL) および水 (0.40 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、110°Cで12時間攪拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) およびHPLC (C18、移動相: 水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系))で精製した。得られた画分を濃縮し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (0.045 g) を得た。

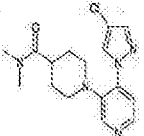
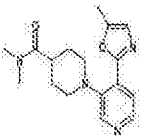
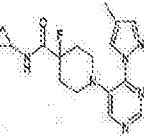
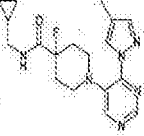
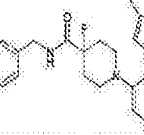
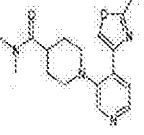
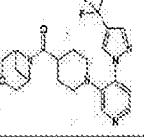
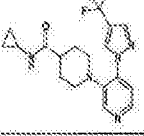
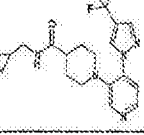
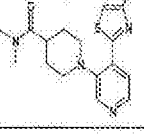
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.56–0.63 (2H, m), 0.88–0.97 (2H, m), 1.67–2.00 (5H, m), 2.21–2.33 (1H, m), 2.63–2.80 (2H, m), 3.05–3.18 (2H, m), 4.04–4.52 (4H, m), 5.18–5.50 (1H, m), 7.46–7.73 (2H, m), 8.30–8.61

(3H, m).

[0503] 上記の方法またはそれらに準じた方法に従って製造した実施例化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。

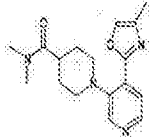
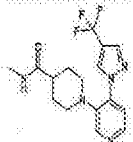
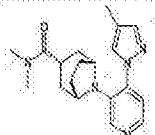
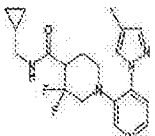
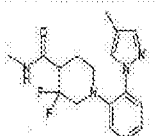
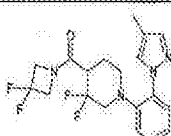
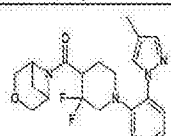
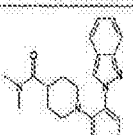
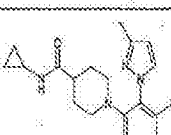
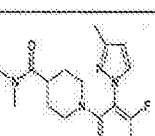
[0504]

[表1-1]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
1	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド		334.2
2	N,N-ジメチル-1-(4-(5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		315.2
3	N-(シクロプロピル-4-フルオロ-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		345.2
4	N-(シクロプロピルメチル)-4-フルオロ-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		359.2
5	4-フルオロ-N-(4-フルオロベンジル)-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		413.2
6	N,N-ジメチル-1-(4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		315.2
7	3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタ-6-イル(1-(4-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		422.1
8	N-(シクロプロピル-1-(4-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		380.2
9	N-(シクロプロピルメチル)-1-(4-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		394.2
10	N,N-ジメチル-1-(4-(3-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		331.2

[0505]

[表1-2]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
11	N,N-ジメチル-1-(4-(4-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		315.2
12	N-メチル-1-(4-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		354.1
13	(3-exo)-N,N-ジメチル-6-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキサミド		340.2
14	N-(シクロプロピルメチル)-3,3-ジフルオロ-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		376.1
15	3,3-ジフルオロ-N-メチル-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		336.1
16	(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)(3,3-ジフルオロ-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		398.1
17	(3,3-ジフルオロ-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタ-6-イル)メタノン		404.2
18	1-(4-(2H-インダゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド		350.2
19	N-シクロプロピル-1-(5-フルオロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		344.2
20	1-(5-フルオロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド		332.3

[0506] [表1-3]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
21	1-(4-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド		367.1
22	N,N-ジメチル-1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		332.2
23	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピルピペリジン-4-カルボキサミド		346.2
24	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		390.1
25	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(2-メチルピロリジン-1-イル)メタノン		374.1
26	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)メタノン		388.1
27	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド		360.1
28	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		362.1
29	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(2-イソプロピルピロリジン-1-イル)メタノン		402.1
30	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メタノン		424.0

[0507] [表1-4]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
31	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-(3-メチルオキセタン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド		390.2
32	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(2-メチルアゼチジン-1-イル)メタノン		369.1
33	(2R)-1-((1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		385.1
34	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		376.1
35	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタ-6-イル)メタノン		388.1
36	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピル-3,3-ジフルオロピペリジン-4-カルボキサミド		382.1
37	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-シクロブチル-3,3-ジフルオロピペリジン-4-カルボキサミド		396.2
38	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-シクロペンチル-3,3-ジフルオロピペリジン-4-カルボキサミド		410.1
39	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジフルオロ-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド		370.0
40	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(2-エチルピロリジン-1-イル)メタノン		388.2

[0508]

[表1-5]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
41	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド		382.1
42	N-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		379.2
43	1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド		378.1
44	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル(3-メトキシピロリジン-1-イル)メタノン		390.2
45	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピルピペリジン-4-カルボキサミド		360.1
46	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル(3-メチルモルホリン-4-イル)メタノン		390.2
47	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)メタノン		402.1
48	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル(3,3-ジフルオロオキサゼチジン-1-イル)メタノン		382.1
49	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル((1S,4S)-2-オキサ-6-アザビシクロ[3.2.1]ヘプタ-5-イル)メタノン		388.1
50	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル((2R,6S)-3,6-ジメチルモルホリン-4-イル)メタノン		404.2

[表1-6]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
51	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピル-N-エチルピペリジン-4-カルボキサミド		374.1
52	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン		410.3
53	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)メタノン		402.1
54	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		404.2
55	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3,5-ジメチルモルホリン-4-イル)メタノン		404.2
56	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-シクロペンチルピペリジン-4-カルボキサミド		374.1
57	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン		396.2
58	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピル-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド		360.1
59	1-(4-(4-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド		340.3
60	(1-(3-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル)メタノン		388.1

[0510]

[表1-7]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
61	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(2-メチルモルホリン-4-イル)メタノン		390.2
62	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド		320.1
63	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)メタノン		390.2
64	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		403.2
65	3,3-ジフルオロ-N,N-ジメチル-1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		367.1
66	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル)メタノン		388.2
67	アゼチジン-1-イル(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		346.2
68	1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		370.2
69	(1,1-ジオキンドチオモルホリン-4-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		404.2
70	(2R)-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		365.2

[表1-8]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
71	1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)メタノン		382.2
72	1-(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-3-カルボニトリル		365.2
73	1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド		389.0
74	(2R)-1-((4R)-1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		421.1
75	(2R)-1-((4S)-1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		421.1
76	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル)メタノン		424.1
77	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)(モルホリン-4-イル)メタノン		412.2
78	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メタノン		460.1
79	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジフルオロ-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		428.1
80	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(モルホリン-4-イル)メタノン		376.1

[表1-9]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
81	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン		360.1
82	2-メチル-8-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン		336.3
83	1-(4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド		325.2
84	(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		376.1
85	(3,3-ジフルオロアゼチン-1-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		362.1
86	N-シクロプロピル-N-メチル-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		340.2
87	(2R)-1-((1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		363.1
88	(2-メチルピロリジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		372.2
89	(2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		386.2
90	N-シクロプロピル-N-メチル-1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		368.1

[0513]

[表1-10]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
91	(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)(1-(4-(6-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		394.2
92	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)メタノン		438.1
93	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル)メタノン		424.2
94	(4S)-1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピル-3,3-ジフルオロピペリジン-4-カルボキサミド		382.1
95	(4R)-1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピル-3,3-ジフルオロピペリジン-4-カルボキサミド		382.1
96	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジフルオロ-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド		370.0
97	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジフルオロ-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド		370.1
98	N-シクロプロピル-4-フルオロ-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		344.3
99	4-フルオロ-N-メチル-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		318.2
100	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)メタノン		438.1

[0514] [表1-11]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
101	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジフルオロ-N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		440.1
102	4-((1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピペラジン-2-オン		388.1
103	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン		389.2
104	(3-メトキシピロリジン-1-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		370.2
105	(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(2-メチルピロリジン-1-イル)メタノン		364.2
106	(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3,3,4-テトラフルオロピロリジン-1-イル)メタノン		413.2
107	4-((1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-N-メチルピペラジン-2-オン		403.1
108	メチル 1-((1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-4-プロピナート		418.2
109	メチル 1-((1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-4-プロピナート		418.2
110	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メタノン		432.1

[0515]

[表1-12]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
111	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((2S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)メタノン		418.2
112	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((2R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)メタノン		418.2
113	メチル 2-メチル-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-L-プロリナート		412.3
114	1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-L-プロリンアミド		383.2
115	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((2S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)メタノン		404.2
116	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)メタノン		404.2
117	1-((1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-4,4-ジフルオロ-L-プロリンアミド		439.2
118	4,4-ジフルオロ-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-L-プロリンアミド		419.2
119	(2S)-1-((1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-カルボニトリル		421.1
120	(2S)-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		365.2

[表1-13]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
121	(2S)-4,4-ジフルオロ-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		401.2
122	(1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)メタノン		400.1
123	(1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3,3,4,4-テトラフルオロピロリジン-1-イル)メタノン		430.1
124	1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-D-プロリンアミド		383.2
125	2-メチル-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-D-プロリンアミド		397.2
126	2-メチル-1-((1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-D-プロリンアミド		415.2
127	(2R)-2-メチル-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		379.3
128	(2R)-2-メチル-1-((1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		397.2
129	(2R)-1-((1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		382.1
130	(2R)-4,4-ジフルオロ-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		401.2

[0517]

[表1-14]

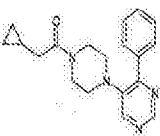
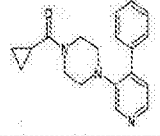
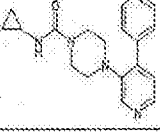
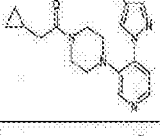
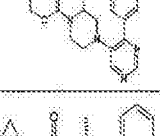
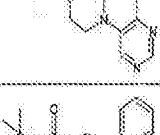
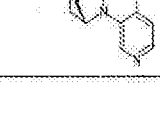
実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
131	(2R)-1-((4-フルオロ-1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		401.1
132	(2R)-4,4-ジフルオロ-1-((1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		413.1
133	((2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		402.1
134	(2R,4S)-4-ヒドロキシ-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		381.2
135	(2R,4S)-1-((1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニトリル		401.1
136	(2R,4R)-4-ヒドロキシ-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		381.1
137	(2R,4R)-1-((1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニトリル		401.1
138	(2R,4R)-4-メトキシ-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		395.3
139	(2R,4R)-1-((1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボニトリル		415.2
140	(2R,4R)-4-メトキシ-1-((1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		413.2

[0518]

[表1-15]

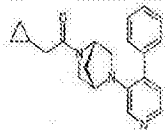
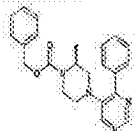
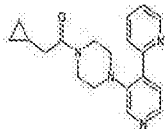
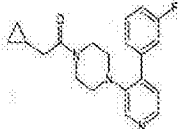
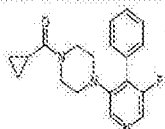
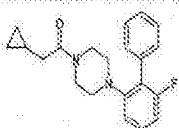
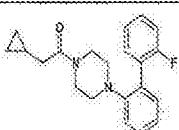
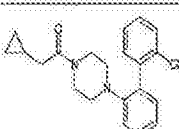
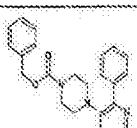
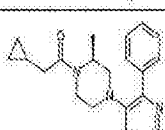
実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
141	(2R)-1-((1-(4-(2H-インダゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		401.2
142	(2R)-1-((1-(2,4'-ビピリジン-3'-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		362.2
143	(2R)-1-((1-(2,4'-ビピリジン-3'-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-カルボニトリル		396.1
144	(2R,4S)-4-メトキシ-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		396.3
145	2-(4-メトキシフェニル)-1-(4-(4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン		388.2
146	3-フェニル-1-(4-(4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン		372.2
147	2-シクロプロピル-1-(4-(4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン		322.2
148	2-シクロプロピル-1-(4-(4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン		336.2
149	2-シクロプロピル-1-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン		348.2
150	2-シクロプロピル-1-(4-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン		356.3

[0519] [表1-16]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
151	2-シクロプロピル-1-(4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン		323.2
152	シクロプロピル-(4-(4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン		308.2
153	8-シクロプロピル-4-(4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド		323.2
154	2-シクロプロピル-1-(4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン		326.2
155	(3,4-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-(4-(4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン		359.1
156	(4-(4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン		352.2
157	モルホリン-4-イル-(4-(4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン		353.2
158	ベンジル-(2R)-2-メチル-4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート		389.2
159	2-シクロプロピル-1-((2R)-2-メチル-4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン		337.2
160	tert-ブチル-(1S,4S)-5-(4-フェニルピリジン-3-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシラート		352.2

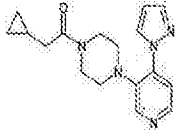
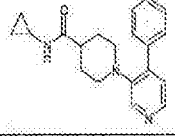
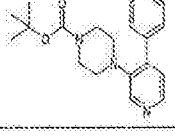
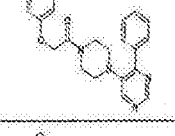
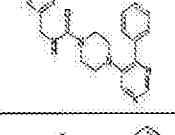
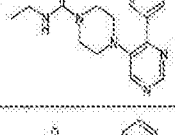
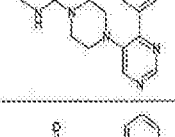
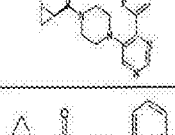
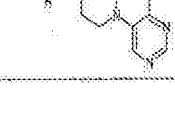
[0520]

[表1-17]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
151	2-シクロプロピル-1-((1S,4S)-5-(4-フェニルピリジン-3-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)エタノン		334.2
152	ベンジル (2S)-2-メチル-4-(4-フェニルピリミジン-5-イル) ピペラジン-1-カルボキシラート		389.2
153	1-(4-(2,4-ジピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-シクロプロピルエタノン		323.2
154	2-シクロプロピル-1-(4-(4-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン		346.2
155	シクロプロピル (4-(5-フルオロ-4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン		326.2
156	2-シクロプロピル-1-(4-(5-フルオロ-4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン		346.2
157	2-シクロプロピル-1-(4-(4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン		346.2
158	1-(4-(4-(2-クロロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-シクロプロピルエタノン		366.2
159	ベンジル 4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート		375.2
173	2-シクロプロピル-1-((2S)-2-メチル-4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン		337.2

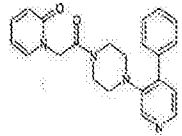
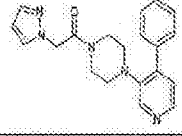
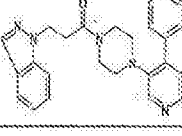
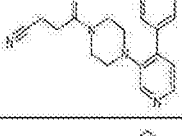
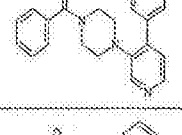
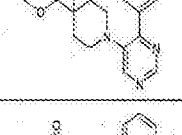
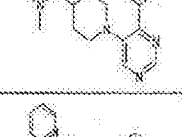
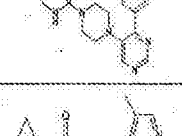
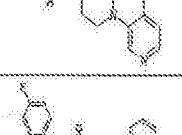
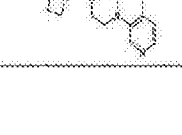
[0521]

[表1-18]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
171	2-シクロプロピル-1-(4-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン		312.2
172	N-シクロプロピル-1-(4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-4-カルボキサミド		322.2
173	tert-ブチル 4-(4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート		340.2
174	2-フェノキシ-1-(4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン		376.2
175	N-ベンジル-4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド		374.2
176	N-エチル-4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド		312.2
177	N-メチル-4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド		298.2
178	シクロプロピル 4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン		309.2
179	((1S, 2S)-2-フェニルシクロプロピル) 4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン		385.1
180	N-シクロプロピル-1-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-4-カルボキサミド		373.2

[0522]

[表1-19]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
181	1-(2-オキシ-2-(4-(4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ピリジン-2(1H)-オン		375.1
182	1-(4-(4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)メタノン		348.2
183	3-(1H-インダゾール-1-イル)-1-(4-(4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン		412.6
184	4-オキシ-4-(4-(4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ブタンニトリル		320.1
185	フェニル(4-(4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン		344.1
186	メチル 4-メチル-1-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート		312.2
187	N,N-ジメチル-1-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		311.2
188	4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)-8-(ピリジン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキサミド		375.2
189	5-シクロプロピル-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		326.2
190	(2-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)(4-(4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン		417.1

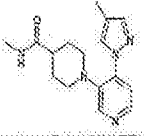
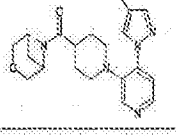
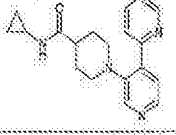
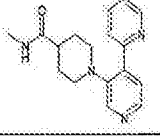
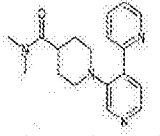
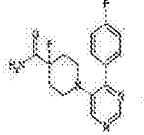
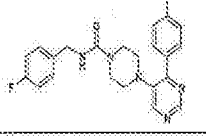
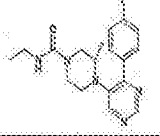
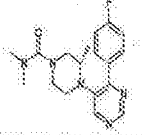
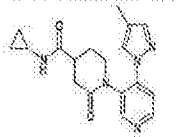
[0523]

[表1-20]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
191	4-(4-フェニルピリジン-3-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-カルボキサミド		365.0
192	8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル(4-(4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン		379.3
193	N-シクロプロピル-1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-5-イル)ピペラジン-4-カルボキサミド		341.2
194	N,N-ジメチル-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-5-イル)ピペラジン-4-カルボキサミド		314.3
195	アゼチジン-1-イル(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-4-イル)メタノン		326.2
196	1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-5-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-4-カルボキサミド		329.3
197	N-シクロプロピル-1-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-4-カルボキサミド		312.2
198	(2R)-1-((4-(4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		381.1
199	(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン		356.2
200	N-シクロプロピル-1-(4-(3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-5-イル)ピペラジン-4-カルボキサミド		340.3

[0524]

[表1-21]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
201	N-メチル-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		306.2
202	(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタ-5-イル)メタノン		368.2
203	1-(2,4'-ジピリジン-3'-イル)-N-シクロプロピルピペリジン-4-カルボキサミド		323.2
204	1-(2,4'-ジピリジン-3'-イル)-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド		297.2
205	1-(2,4'-ジピリジン-3'-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド		311.2
206	4-フルオロ-1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		319.2
207	4-(4-フルオロベンジル)-4-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド		410.2
208	(3S)-N-エチル-4-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキサミド		344.2
209	(3S)-4-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N,N-3-トリメチルピペラジン-1-カルボキサミド		344.3
210	N-シクロプロピル-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)-2-オキソピペリジン-4-カルボキサミド		340.2

[0525]

[表1-22]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
211	4-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)カルボニル)-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-2-オン		376.1
212	N-(シクロプロピルメチル)-4-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド		370.2
213	(1-(2,4'-ビピリジン-3'-イル)ピペリジン-4-イル)(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メタノン		359.1
214	(1-(2,4'-ビピリジン-3'-イル)ピペリジン-4-イル)(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メタノン		373.2
215	(1-(2,4'-ビピリジン-3'-イル)ピペリジン-4-イル)(3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタ-6-イル)メタノン		365.2
216	1-(2,4'-ビピリジン-3'-イル)-N-(シクロプロピル)-8-エチルピペリジン-4-カルボキサミド		351.2
217	N-(シクロプロピルメチル)-4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド		341.2
218	N-エチル-4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド		315.3
219	N-(4-フルオロベンジル)-4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド		395.3
220	8-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン		327.2

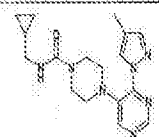
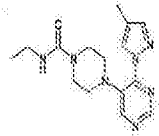
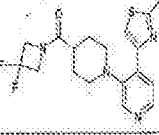
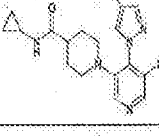
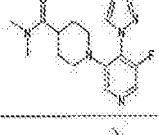
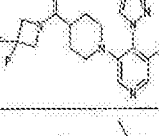
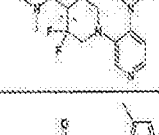
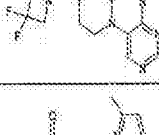
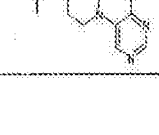
[0526]

[表1-23]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
221	8-(シクロプロピル-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		327.2
222	8-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-2-メチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカレン-1-オン		341.1
223	N,N-ジメチル-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		315.3
224	(3,3-ジフルオロアゾチジン-1-イル)(1-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		353.2
225	8-(シクロプロピル-1-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		391.2
226	N,N-ジメチル-1-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		379.2
227	((1R,5S,6r)-8-(シクロプロピル-3-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド		339.2
228	(3,3-ジフルオロアゾチジン-1-イル)((1R,5S,6r)-3-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-5-イル)メタノン		375.1
229	N,N-ジメチル-1-(4-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		368.1
230	8-(4-フルオロベンジル)-4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド		396.2

[0527]

[表1-24]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
231	N-(シクロプロピルメチル)-4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド		342.2
232	N-エチル-4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド		316.2
233	(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(3-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-4-イル)メタノン		378.2
234	N-シクロプロピル-1-(5-フルオロ-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-4-カルボキサミド		344.2
235	1-(5-フルオロ-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-4-カルボキサミド		332.2
236	(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)(1-(5-フルオロ-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-4-イル)メタノン		360.2
237	N-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-4-カルボキサミド		362.1
238	3,3-ジフルオロ-N,N-ジメチル-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-4-カルボキサミド		350.1
239	(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-5-イル)ピペラジン-4-イル)メタノン		368.2
240	N,N-ジメチル-1-(4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-5-イル)ピペラジン-4-カルボキサミド		315.3

[0528]

[表1-25]

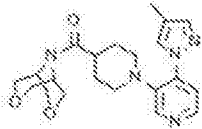
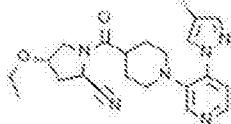
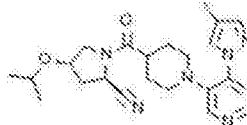
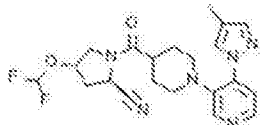
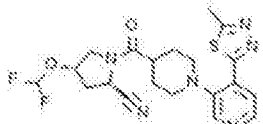
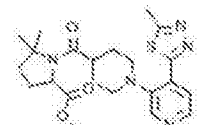
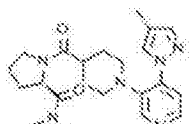
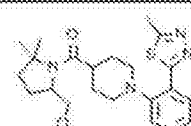
実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
241	(3R)-N-エチル-4-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキサミド		244.3
242	(3R)-N-(シクロプロピルメチル)-4-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキサミド		370.2
243	N,N-ジメチル-1-(4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		314.3
244	1-(4-(4-エチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド		328.2
245	(3,3-ジフルオロアゼラジン-1-イル)(1-(4-(3-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		368.2
246	N,N-ジメチル-1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		331.2
247	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-(シアノメチル)-3-メチルピペリジン-4-カルボキサミド		359.1
248	N-(シアノメチル)-N-メチル-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		339.2
249	N-シクロプロピル-1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		344.1
250	(2R)-1-(1-(4-(5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボニトリル		409.2

[表1-26]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
251	(2R,4S)-4-エトキシ-1-((1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		427.2
252	(2R,4S)-4-イソプロポキシ-1-((1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		441.1
253	(2R,4S)-4-メトキシ-1-((1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		413.2
254	((2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		354.2
255	(2R)-1-((1-(4-(5-エチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		397.2

[0530]

[表1-27]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	MS
256	3,7-ジオキサ-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナ-9-イル(1-(4-(4-メチル -1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3- イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		398.2
257	(2R,4S)-4-エトキシ-1-((1-(4-(4-メ チル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジ ン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カル ボニル)ピロリジン-2-カルボニトリ ル		409.2
258	(2R,4S)-4-イソプロポキシ-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イ ル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4- イル)カルボニル)ピロリジン-2-カル ボニトリル		423.2
259	(2R,4S)-4-(ジフルオロメトキシ)-1- ((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1- イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン- 4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カ ルボニトリル		431.1
260	(2R,4S)-4-(ジフルオロメトキシ)-1- ((1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジア ゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピ ペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリ ジン-2-カルボニトリル		449.0
261	メチル 5,5-ジメチル-1-((1-(4-(5- メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イ ル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4- イル)カルボニル)プロリナート		444.2
262	N,N-ジメチル-1-((1-(4-(4-メチル- 1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3- イル)ピペリジン-4-イル)カルボニ ル)-D-プロリンアミド		411.3
263	N,N-ジメチル-1-((1-(4-(5-メチル- 1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリ ジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カ ルボニル)-D-プロリンアミド		429.2
265	(5-(メトキシメチル)-2,2-ジメチル ピロリジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル -1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリ ジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メ タノン (光学異性体)		430.2

[0531]

[表1-28]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	MS
266	(5-(メトキシメチル)-2,2-ジメチル ピロリジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル- 1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリ ジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メ タノン (光学異性体)		430.2
267	5,5-ジメチル-1-((1-(4-(5-メチル- 1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリ ジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カ ルボニル)プロリンアミド (光学異性 体)		428.2
268	5,5-ジメチル-1-((1-(4-(5-メチル- 1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリ ジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カ ルボニル)プロリンアミド (光学異性 体)		428.2
269	N,N-ジメチル-1-(4-(1H-ピラゾール- 1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン -4-カルボキサミド		300.2
270	N-フェニル-1-(4-フェニルピリミジン -5-イル)ピペリジン-4-カルボキサ ミド		359.2
271	1-(4-フェニルピリミジン-5-イル)- N-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジ ン-4-カルボキサミド		374.2
272	(1-(4-フェニルピリミジン-5-イル) ピペリジン-4-イル)(ピペリジン-1- イル)メタノン		351.2
273	(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1- イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン- 4-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノ ン		354.2
274	(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1- イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン- 4-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノ ン		340.0
275	(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1- イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン- 4-イル)(モルホリン-4-イル)メタノ ン		356.2

[0532]

[表1-29]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	MS
276	(3-メトキシアゼチジン-1-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		356.2
277	N-(シクロプロピル-1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド		355.2
278	(3-フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		359.2
279	N-(4-メトキシベンジル)-4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド		404.2
280	(3-フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		344.1
281	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン		364.2
282	((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		358.1
283	((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		358.1
284	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン		378.1
285	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン		378.1

[0533]

[表1-30]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	MS
286	(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン		373.1
287	(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン		373.2
288	1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		383.1
289	1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		383.1
290	1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		368.9
291	1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		368.9
292	1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		356.2
293	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		378.1
294	1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		356.2
295	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		378.1

[0534]

[表1-31]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	MS
296	N-メチル-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		384.2
297	N-(4-フルオロベンジル)-N-メチル-4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド		409.2
298	N-ベンジル-N-メチル-4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド		388.1
299	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)メタノン		390.1
300	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)メタノン		390.1
301	((3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		370.1
302	((3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		370.1
303	(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)メタノン		385.1
304	(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)((3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)メタノン		385.1
305	N-メチル-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		370.1

[0535]

[表1-32]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	MS
306	N-メチル-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		370.1
307	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		390.1
308	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		390.1
309	1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		385.1
310	1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		385.1
311	N-(2-フルオロエチル)-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		416.2
312	N-(2-フルオロエチル)-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		402.1
313	N-(2-フルオロエチル)-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		402.1

[0536]

[表1-33]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	MS
314	N-ベンジル-N-(2-フルオロエチル)-4-(4-フェニルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド		420.0
315	N-(4-フルオロベンジル)-N-(2-フルオロエチル)-4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド		441.1
316	((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		375.0
317	(3-フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		361.1
318	(1-(4-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((2S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン		421.9
319	(1-(4-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン		408.0
320	N,N-ジエチル-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		342.1
321	N-エチル-N-メチル-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		328.2
322	(1-(4-(4-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン		384.0
323	(1-(4-(4-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン		370.0

[0537] 製剤例 1 (カプセルの製造)

1) 実施例 1 の化合物	3 0	m g
2) 微粉末セルロース	1 0	m g
3) 乳糖	1 9	m g
4) ステアリン酸マグネシウム	1	m g
計	6 0	m g

1)、2)、3) および 4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0538] 製剤例 2 (錠剤の製造)

1) 実施例 1 の化合物	3 0	g
2) 乳糖	5 0	g
3) トウモロコシデンプン	1 5	g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	4 4	g
5) ステアリン酸マグネシウム	1	g
1 0 0 0 錠 計	1 4 0	g

1)、2)、3) の全量および 3 0 g の 4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に 1 4 g の 4) および 1 g の 5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1 錠あたり実施例 1 の化合物 3 0 m g を含有する錠剤 1 0 0 0 錠を得る。

[0539] 試験例 1 : ヒト型CH24H (CYP46) 発現ベクターの構築

ヒト型CH24HをFreeStyle 293細胞で発現させるためのプラスミドDNAは以下のように作製した。Full-Length Mammalian Gene Collection No.4819975 (Invitrogen社) を鋳型として、以下の2種類の合成DNA :

5' -GCCCCGGAGCCATGAGCCCCGGGCTG-3' (配列番号 1)、および

5' -GTCCTGCCTGGAGGCCCTCAGCAG-3' (配列番号 2)

を用いてPCRを行い、ヒト型CH24H (BC022539) の91-1625bpの領域を増幅した。得られた断片をTOPO TA Cloning Kit (Invitrogen社) を用いてクローニングした。得られた断片をBamHIとXhoIで切断したpcDNA3.1(+)にサブクローニングし、ヒト型CH24H発現用プラスミドDNA(pcDNA3.1(+)/hCH24H)とした。

[0540] 試験例 2 : ヒト型CH24Hの発現とヒト型CH24Hのライゼート調製

ヒト型CH24Hの発現はFreeStyle 293 Expression System (Invitrogen社)を用いて行った。FreeStyle 293 Expression System添付のマニュアルに従い、試験例 1 で構築したヒト型CH24H発現用プラスミドDNA(pcDNA3.1(+)/hCH24H)を用いてFreeStyle293-F細胞による一過性発現を行った。トランスフェクションした後、37℃、8% CO₂、125rpmで2日間振とう培養を行った。遠心分離により細胞を回収し、懸濁用緩衝液(100mMリン酸カリウム(pH7.4)、0.1mM EDTA、1mM DTT、20%グリセロール)に懸濁した。その懸濁物をポリトロンホモジナイザー(キネマチカ社製)で破碎し、9000×gで10分間遠心分離し、その上清を回収した。回収した上清をヒト型CH24Hライゼート標品として凍結(-80℃)保存した。

[0541] 試験例 3 : CH24H阻害活性の測定

CH24H阻害活性の測定は、試験例 2 で調製したヒト型CH24Hライゼートを用い、コレステロールからCH24Hにより触媒されて生成する24-HCの生成量を被験化合物存在下で測定し、被験化合物非存在下と比較することで実施した。すなわち、各濃度の被験化合物溶液に反応緩衝液(0.1% BSAおよびComplete, EDTA-freeを含む50mMリン酸カリウム、pH7.4)およびヒト型CH24Hライゼートを加え混合した。次いで[¹⁴C]コレステロール(53mCi/mmol比活性)15μMを加え、37℃、5時間、CH24H反応を行い、反応終了後、クロロホルム/メタノール/蒸留水(2:2:1v/v)からなる停止液を加え、生成した24-HCを振とう抽出した。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル:トルエン=4:6)を行い、得られた¹⁴C-24HC画分をBAS2500(富士フイルム)で測定した。

阻害率(%)は被験化合物非存在下での放射活性に対する被験化合物存在下での放射活性比から算出した。結果を以下の表 2 に示す。

[0542]

[表2-1]

被験化合物	1 μ Mでの阻害率 (%)
実施例 1	90
実施例 2	79
実施例 1 2	90
実施例 1 3	89
実施例 2 1	85
実施例 2 4	96
実施例 2 5	97
実施例 2 6	98
実施例 2 9	97
実施例 3 0	97
実施例 3 1	97
実施例 3 3	86
実施例 3 5	98
実施例 3 8	98
実施例 4 3	98
実施例 5 9	92
実施例 7 0	97
実施例 7 3	97
実施例 7 9	93
実施例 8 2	97
実施例 8 3	88
実施例 8 7	98
実施例 1 1 4	86
実施例 1 1 7	85
実施例 1 1 9	93
実施例 1 2 0	95
実施例 1 2 1	80
実施例 1 2 4	81
実施例 1 2 7	79
実施例 1 2 8	85
実施例 1 2 9	82
実施例 1 3 0	93
実施例 1 3 1	87
実施例 1 3 2	87
実施例 1 3 3	87
実施例 1 3 8	93
実施例 1 4 2	93
実施例 1 4 3	97
実施例 1 4 4	98
実施例 1 4 8	92

[0543]

[表2-2]

被験化合物	1 μ Mでの阻害率 (%)
実施例152	90
実施例153	84
実施例158	85
実施例161	56
実施例165	86
実施例169	87
実施例170	86
実施例172	96
実施例175	95
実施例176	82
実施例177	92
実施例180	87
実施例183	92
実施例188	81
実施例190	87
実施例193	90
実施例194	93
実施例198	90
実施例200	88
実施例213	93
実施例214	88
実施例222	92

[0544]

[表2-3]

被験化合物	1 μ M での阻害率 (%)
実施例 5 4	99
実施例 5 8	96
実施例 8 6	98
実施例 2 7 7	94
実施例 2 7 8	75
実施例 2 8 0	78
実施例 2 8 1	84
実施例 2 8 2	83
実施例 2 8 3	85
実施例 2 8 4	80
実施例 2 8 5	82
実施例 2 8 6	83
実施例 2 8 7	89
実施例 2 8 8	84
実施例 2 9 6	86
実施例 2 9 7	84
実施例 2 9 8	79
実施例 2 9 9	84
実施例 3 0 0	83
実施例 3 0 1	88
実施例 3 0 2	87
実施例 3 0 3	85
実施例 3 0 4	88
実施例 3 0 5	85
実施例 3 0 6	85
実施例 3 0 7	81
実施例 3 0 8	83
実施例 3 0 9	85
実施例 3 1 0	82
実施例 3 1 1	79
実施例 3 1 2	71
実施例 3 1 3	82

[0545] [表2-4]

被験化合物	1 μ M での阻害率 (%)
実施例 3 1 4	91
実施例 3 1 5	94
実施例 3 1 6	94
実施例 3 1 7	95
実施例 3 1 8	94
実施例 3 1 9	96
実施例 3 2 2	93
実施例 3 2 3	93

[0546] 試験例 4 : 2,4-DCの定量試験

動物は6週齢の雌性C57BL/6Nマウスを使用した(各群3匹)。被験化合物をメチルセルロース[133-14255 WAKO]0.5%水溶液に1 mg/mLにて懸濁させ、マウスの体重測定後、1日1回、3日間強制経口反復投与を行った。3回目投与後16時間後に半脳を回収し、2,4-DC量を測定した。

脳の湿重量を計量後、4倍容の生理食塩水でホモジナイズを行い、この溶液を脳抽出物とした。脳抽出物に含まれる2,4-DCはアセトニトリル溶液(98%アセトニトリル、1.98%メタノール、0.02%蟻酸)で抽出し、HPLCにより定量した。結果は、2,4-DC量の平均値を算出後、コントロール群を100%とした時の相対値として示した。結果を以下の表3に示す。

[0547] [表3]

被験化合物	30 mg/kgでの低下率 (%)
実施例33	49
実施例70	61
実施例124	59
実施例127	44
実施例129	44
実施例130	54
実施例132	65
実施例133	70
実施例142	69

[0548] 試験例 5 : APPトランスジェニック (Tg2576) マウスを用いた新奇物体認知試験

動物は6週齢のTg2576マウスおよびその野生型マウスを使用した(各群10匹)。被験化合物をメチルセルロース[133-14255 WAKO]0.5%水溶液に3 mg/mLにて懸濁させ、マウスの体重測定後、1日1回、10 mL/kgにて6週間強制経口反復投与を行い、その後、新奇物体認知試験を行った。新奇物体認知試験は下記にて実施した。獲得試行を行う前日に、照度を300 lxに設定した観察ボックスに同じケージのマウスを入れ、30分間馴化させ、馴化終了後に化合物

を経口投与した。その翌日、獲得試行として同じ物体を2つ置いた観察ボックスにマウスを入れ、300 lx下で5分間の物体に対する接触回数及び接触時間を測定した。測定後に化合物を経口投与した。獲得試行の翌日に片方の物体を新奇物体に置換し、各物体に対する5分間の接触回数及び接触時間を測定した。本試験では金属製の円柱と陶器製三角錐を用いた。比較対象として、コントロール群(被験化合物の非処置群)、および、野生型マウスにおけるコントロール群を置いた。結果は、物体に対する総接触回数および時間に対する新奇物体への接触回数および時間の割合を%にて示した。結果を以下の表4に示す。

[0549] [表4]

		野生型マウス	APPトランスジェニックマウス	
		コントロール群	コントロール群	実施例70
新奇物体探索率(%)	接触回数	61.2	50.0	55.2
	接触時間	60.7	52.1	65.2

産業上の利用可能性

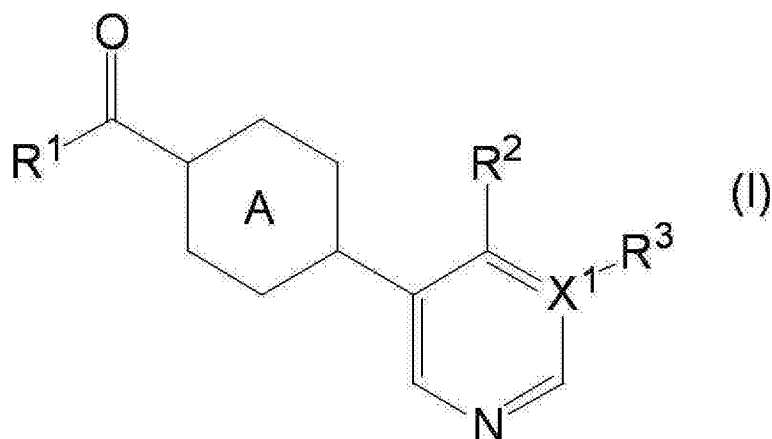
[0550] 本発明化合物は、優れたC H 2 4 H阻害作用を有し、癲癇、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、緑内障など）、統合失調症などの予防または治療剤として有用である。

[0551] 本出願は、日本国で2012年12月11日に出願された特願2012-270445、および2013年10月7日に出願された特願2013-210439を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]



[式中、

 X^1 は、炭素原子または窒素原子を示し；

環Aは、それぞれさらに置換されていてもよく、それぞれ架橋されていてもよい、

[化2]



を示し；

R^1 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい炭素環基、または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは R^1 は環A上の原子と結合して、環Aとともに、それぞれ、オキシ基で置換され、かつさらに置換されていてもよい、スピロ環または縮合環を形成してもよく；

 R^2 は、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換され

ていてもよい芳香族複素環基を示し；

R^3 は、 X^1 が炭素原子の場合、水素原子または置換基を示し、 X^1 が窒素原子の場合、存在しない。]

で表される化合物（ただし、tert-ブチル 4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートを除く）またはその塩。

[請求項2]

R^1 が、

置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい非芳香族複素環基

である請求項1記載の化合物（ただし、tert-ブチル 4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートを除く）またはその塩。

[請求項3]

R^1 が、

(1)(a)シアノ基、

(b) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(c) C_{6-14} アリールオキシ基、

(d) C_{3-8} シクロアルキル基、

(e) ピラゾリル基、

(f) インダゾリル基、および

(g) 1ないし3個のオキソ基で置換されていてもよいジヒドロピリジル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(2) 1ないし3個の C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(3)(a)(i)ハロゲン原子、

- (ii)シアノ基、
 - (iii) C_{3-8} シクロアルキル基、
 - (iv)ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、
 - (v)ピリジル基、および
 - (vi) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいオキセタニル基
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、
 - (c) C_{6-14} アリール基、および
 - (d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基もしくはピロリジニル基
- から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、
- (4) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、
 - (5) C_{6-14} アリール基、または
 - (6)(a)ハロゲン原子、
 - (b)シアノ基、
 - (c)ヒドロキシ基、
 - (d)オキソ基、
 - (e) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、
 - (f)(i)ヒドロキシ基、および
 - (ii) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基

から選択される 1 ないし 5 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基もしくは 3, 7-ジオキサ-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル基

であるか、あるいは R^1 が環 A 上の原子と結合して環 A とともに、オキソで置換され、かつ 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基でさらに置換されていてもよい 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン環を形成し ;

R^2 が、

(1)(a) ハロゲン原子、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または

(2)(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および

(d) C_{3-8} シクロアルキル基

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、5 または 6 員の単環式芳香族複素環基もしくは 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環基であり ;

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり；

R^3 が、

(1)水素原子、または

(2)ハロゲン原子であり；かつ

環Aが、

(1)(a)ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル基、および

(c)オキシ基

から選択される1ないし3個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、

[化3]



、または

(2) 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン環、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン環、もしくは3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン環

である請求項1記載の化合物（ただし、tert-ブチル 4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートを除く）またはその塩。

[請求項4]

R^1 が、

(1)(a)シアノ基、

(b) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(c) C_{6-14} アリールオキシ基、

(d) C_{3-8} シクロアルキル基、

- (e) ピラゾリル基、
 - (f) インダゾリル基、および
 - (g) 1 ないし 3 個のオキソ基で置換されていてもよいジヒドロピリジル基
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (2) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ基、
 - (3)(a)(i) ハロゲン原子、
 - (ii) シアノ基、
 - (iii) C_{3-8} シクロアルキル基、
 - (iv) ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、
 - (v) ピリジル基、および
 - (vi) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい オキセタニル基
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、
 - (c) C_{6-14} アリール基、および
 - (d) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基もしくはピロリジニル基
- から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、
- (4) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、

(5) C_{6-14} アリール基、または

(6) (a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) オキソ基、

(e) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(f) (i) ヒドロキシ基、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(h) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基

から選択される 1 ないし 5 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基もしくは 3, 7-ジオキサ-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル基

であるか、あるいは R^1 が環 A 上の原子と結合して環 A とともに、オキソで置換され、かつ 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基でさらに置換されていてもよい 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン環を形成する

請求項 3 記載の化合物またはその塩。

[請求項 5]

R^1 が、

(1) (a) (i) ハロゲン原子、および

(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) テトラヒドロピラニル基、および

(c) テトラヒドロフリル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、または

(2)(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) カルバモイル基、

(d) C_{1-6} アルキル基、および

(e) C_{1-6} アルコキシ基

から選択される 1 ないし 5 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、アゼチジニル基もしくはピロリジニル基であり；

R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基

、または

(2)(a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル基、および

(c) シクロプロピル基

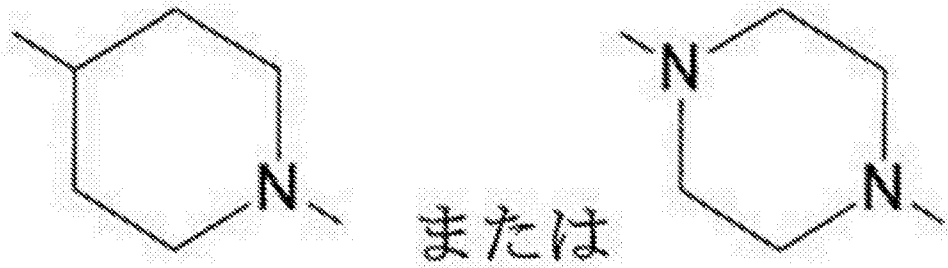
から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基、チアゾリル基もしくはチアジアゾリル基であり；

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；かつ

環 A が、

[化4]



である請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項6]

R^1 が、

(a)ハロゲン原子、および

(b)シアノ基

から選択される 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル基であり；

R^2 が、

(a)ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルキル基

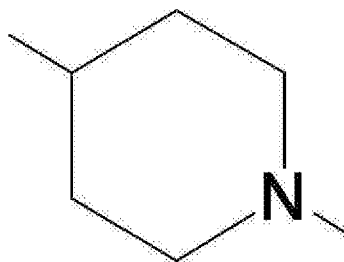
から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいピラゾリル基であり；

X^1 が、炭素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；かつ

環 A が、

[化5]



である請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項7]

(2R)-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリルまた

はその塩、

(2R)-1-((1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)
)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリルまた
はその塩、

(2R)-4,4-ジフルオロ-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)
ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カル
ボニトリルまたはその塩、

(3-フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリ
ミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メタノンまたはその塩、

(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリ
ジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノンまたはその塩
、

(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリ
ジン-4-イル)((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノンまたはそ
の塩、

(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イ
ル)((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノンまたはその塩、

N-ベンジル-N-(2-フルオロエチル)-4-(4-フェニルピリミジン-5-イ
ル)ピペラジン-1-カルボキサミドまたはその塩、

N-(4-フルオロベンジル)-N-(2-フルオロエチル)-4-(4-(4-メチル-1
H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミ
ドまたはその塩、

((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾ
ール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノンまたはそ
の塩、

(3-フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-
2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノンまたはその塩
、

(1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノンまたはその塩、または

(1-(4-(4-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノンまたはその塩。

[請求項8] (2R)-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリルまたはその塩。

[請求項9] (2R)-1-((1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリルまたはその塩。

[請求項10] (2R)-4,4-ジフルオロ-1-((1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリルまたはその塩。

[請求項11] 請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[請求項12] コレステロール24ヒドロキシラーゼ阻害剤である、請求項11記載の医薬。

[請求項13] 癲癇または神経変性疾患の予防または治療剤である、請求項11記載の医薬。

[請求項14] 神経変性疾患が、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病または多発性硬化症である、請求項13記載の医薬。

[請求項15] 癲癇または神経変性疾患の予防または治療に使用するための、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項16] 神経変性疾患が、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病または多発性硬化症である、請求項15記載の化合物またはその塩。

- [請求項17] 請求項 1 記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるコレステロール 2 4 ヒドロキシラーゼの阻害方法。
- [請求項18] 請求項 1 記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における癲癇または神経変性疾患の予防または治療方法。
- [請求項19] 神経変性疾患が、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病または多発性硬化症である、請求項 1 8 記載の予防または治療方法。
- [請求項20] 癲癇または神経変性疾患の予防または治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。
- [請求項21] 神経変性疾患が、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病または多発性硬化症である、請求項 2 0 記載の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/083140

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See extra sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2009-535352 A (Bristol-Myers Squibb Co.), 01 October 2009 (01.10.2009), claims 1 to 41; paragraphs [0334], [0336], [0337] & US 2007/0249579 A1 & EP 2010525 A2 & WO 2007/127635 A2 & KR 10-2009-0005393 A & CN 101432278 A	1-4, 11, 15-16 5-10, 12-14, 20-21
A	WO 2011/016559 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 10 February 2011 (10.02.2011), claims 1 to 19; referential examples 34, 37 (Family: none)	1-16, 20, 21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 February, 2014 (20.02.14)

Date of mailing of the international search report
04 March, 2014 (04.03.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/083140

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/110400 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 30 September 2010 (30.09.2010), claims 1 to 23 (Family: none)	1-16, 20, 21
P, A	WO 2013/146969 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 03 October 2013 (03.10.2013), claims 1 to 10 (Family: none)	1-16, 20, 21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/083140

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D213/74(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i,
A61K31/46(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/4995(2006.01)i,
A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/5386(2006.01)i,
A61K31/541(2006.01)i, A61K31/55(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P25/08(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D239/42(2006.01)i,
C07D401/04(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i,
C07D405/14(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i,
C07D417/04(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i, C07D451/02(2006.01)i,
C07D451/04(2006.01)i, C07D487/10(2006.01)i, C07D487/18(2006.01)i,
C07D491/18(2006.01)i, C07D515/18(2006.01)i, C12N9/99(2006.01)n,
C12N15/09(2006.01)n

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D213/74, A61K31/444, A61K31/4545, A61K31/46, A61K31/496,
A61K31/4995, A61K31/506, A61K31/5377, A61K31/5386, A61K31/541,
A61K31/55, A61P25/00, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/28,
A61P43/00, C07D239/42, C07D401/04, C07D401/12, C07D401/14,
C07D405/14, C07D413/04, C07D413/14, C07D417/04, C07D417/14,
C07D451/02, C07D451/04, C07D487/10, C07D487/18, C07D491/18,
C07D515/18, C12N9/99, C12N15/09

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/083140

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 17-19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 17-19 involve "methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy" and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out a search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 年

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

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	JP 2009-535352 A (ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー) 2009. 10. 01, 請求項 1 - 4 1、【0 3 3 4】【0 3 3 6】【0 3 3 7】 & US 2007/0249579 A1 & EP 2010525 A2 & WO 2007/127635 A2 & KR 10-2009-0005393 A & CN 101432278 A	1-4, 11, 15-16 5-10, 12-14, 20-21
A	WO 2011/016559 A1 (武田薬品工業株式会社) 2011. 02. 10, 請求項 1 - 1 9、参考例 3 4、参考例 3 7 (ファミリーなし)	1-16, 20, 21

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

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

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

国際調査を完了した日

2 0 . 0 2 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

0 4 . 0 3 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官（権限のある職員）

小川 由美

4 P

3 4 4 4

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2010/110400 A1 (武田薬品工業株式会社) 2010. 09. 30, 請求項 1 - 2 3 (ファミリーなし)	1-16, 20, 21
P, A	WO 2013/146969 A1 (第一三共株式会社) 2013. 10. 03, 請求項 1 - 1 0 (ファミリーなし)	1-16, 20, 21

発明の属する分野の分類

C07D213/74(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i,
A61K31/46(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/4995(2006.01)i,
A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/5386(2006.01)i,
A61K31/541(2006.01)i, A61K31/55(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i,
A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D239/42(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i,
C07D401/14(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i,
C07D413/14(2006.01)i, C07D417/04(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i,
C07D451/02(2006.01)i, C07D451/04(2006.01)i, C07D487/10(2006.01)i,
C07D487/18(2006.01)i, C07D491/18(2006.01)i, C07D515/18(2006.01)i,
C12N9/99(2006.01)n, C12N15/09(2006.01)n

調査を行った最小限資料

C07D213/74, A61K31/444, A61K31/4545, A61K31/46, A61K31/496, A61K31/4995, A61K31/506, A61K31/5377, A61K31/5386, A61K31/541, A61K31/55, A61P25/00, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/28, A61P43/00, C07D239/42, C07D401/04, C07D401/12, C07D401/14, C07D405/14, C07D413/04, C07D413/14, C07D417/04, C07D417/14, C07D451/02, C07D451/04, C07D487/10, C07D487/18, C07D491/18, C07D515/18, C12N9/99, C12N15/09

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

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

1. ☒ 請求項 17-19 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 17-19 は、「手術又は治療による人体又は動物の身体の処置方法」を包含するものであり、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。