

(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
2010 年 6 月 10 日(10.06.2010)



(10) 国際公開番号
WO 2010/064597 A1

(51) 国際特許分類:

<i>C07D 401/14</i> (2006.01)	<i>A61P 25/14</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4545</i> (2006.01)	<i>A61P 25/16</i> (2006.01)
<i>A61K 31/506</i> (2006.01)	<i>A61P 25/18</i> (2006.01)
<i>A61P 1/04</i> (2006.01)	<i>A61P 25/20</i> (2006.01)
<i>A61P 1/08</i> (2006.01)	<i>A61P 25/22</i> (2006.01)
<i>A61P 1/14</i> (2006.01)	<i>A61P 25/24</i> (2006.01)
<i>A61P 3/04</i> (2006.01)	<i>A61P 25/28</i> (2006.01)
<i>A61P 3/06</i> (2006.01)	<i>A61P 27/06</i> (2006.01)
<i>A61P 3/08</i> (2006.01)	<i>A61P 29/00</i> (2006.01)
<i>A61P 3/10</i> (2006.01)	<i>A61P 29/02</i> (2006.01)
<i>A61P 9/00</i> (2006.01)	<i>A61P 31/00</i> (2006.01)
<i>A61P 9/10</i> (2006.01)	<i>A61P 31/18</i> (2006.01)
<i>A61P 11/06</i> (2006.01)	<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
<i>A61P 13/10</i> (2006.01)	<i>A61P 37/04</i> (2006.01)
<i>A61P 15/16</i> (2006.01)	<i>A61P 37/06</i> (2006.01)
<i>A61P 15/18</i> (2006.01)	<i>A61P 37/08</i> (2006.01)
<i>A61P 19/02</i> (2006.01)	<i>A61P 43/00</i> (2006.01)
<i>A61P 21/04</i> (2006.01)	<i>C07D 405/14</i> (2006.01)
<i>A61P 25/00</i> (2006.01)	<i>C07D 409/14</i> (2006.01)
<i>A61P 25/02</i> (2006.01)	<i>C07D 413/14</i> (2006.01)
<i>A61P 25/08</i> (2006.01)	

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 郡 正城
(KORI, Masakuni) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市
淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬
品工業株式会社内 Osaka (JP). 高野 光功
(KOUNO, Mitsunori) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪
市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田
薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 田中 光雄, 外(TANAKA, Mitsuo et al.);
〒5400001 大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7
号 I M P ビル 青山特許事務所 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, 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, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,
SV, SY, 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, LS, MW, MZ,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/070098

(22) 国際出願日: 2009 年 11 月 30 日(30.11.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

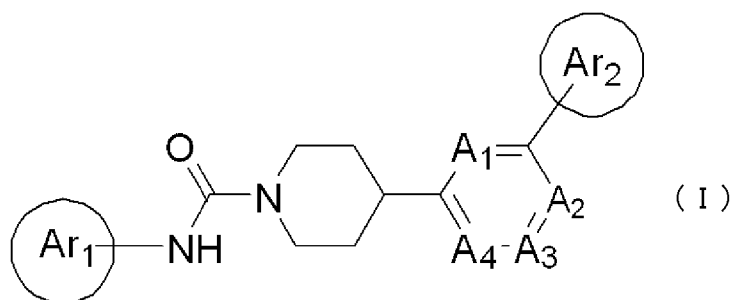
(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2008-306366 2008 年 12 月 1 日(01.12.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武
田薬品工業株式会社(TAKEDA PHARMACEUTI-
CAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大
阪府大阪市中心区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka
(JP).

(54) Title: PIPERIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ピペリジン誘導体



(57) Abstract: A compound represented by formula (I) or a salt thereof. In formula (I), the symbols are as defined in the descrip-
tion.

(57) 要約: 本発明は、式 (I) : [式中の各記号は明細書に記載の通りである。] で示される化合物ま
たはその塩に関する。



WO 2010/064597 A1

明 細 書

発明の名称： ピペリジン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、F A A H阻害作用を有する新規なピペリジン誘導体に関する。

背景技術

[0002] 痛みは患者にとって深刻であり、Q O Lを低下させ、社会生活を困難にすることもある疾患である。痛みはその原因によって炎症性疼痛、神経因性疼痛、侵害受容性疼痛、心因性疼痛などに分類される。炎症性疼痛は、生体外から加わる侵害性機械刺激・熱刺激・化学刺激等によって引き起こされる炎症に伴って引き起こされる疼痛である。炎症性疼痛発現には炎症局所のみならず、脊髄における炎症性サイトカインやシクロオキシゲナーゼが重要な役割を果たしていることが知られている。神経因性疼痛は末梢あるいは中枢神経系そのものの機能異常による病的な痛みである。侵害受容性疼痛は、正常な組織を傷害するか、その危険性を持つ侵害刺激が加わったために生じる痛みであり、体性痛や内臓痛に分けられる。

[0003] 炎症性疼痛治療薬としては、インドメタシンなどのシクロオキシゲナーゼ（C O X）阻害薬、セレコキシブなどのシクロオキシゲナーゼ I I（C O X - I I）阻害薬、トラマドールなどの中枢性鎮痛薬およびアセトアミノフェンなどの解熱鎮痛薬などが用いられている。しかし、シクロオキシゲナーゼ阻害薬を長期間使用すると、副作用として消化管障害が生じることがあり、問題となっている。また、シクロオキシゲナーゼ I I 阻害薬についても胃潰瘍を起こす報告もあり、また最近になって心筋梗塞や脳梗塞など心循環器系の副作用も問題点になっている。

[0004] 神経因性疼痛治療薬としては、モルヒネなどのオピオイド性鎮痛薬やガバペンチンやプレガバリンなどの抗痙攣薬が使用されているが、長期使用に伴って増量を必要とする場合があることや、鎮静などの副作用が生じることが知られており、副作用がなく安全で利用できる薬剤がないのが現状である。

[0005] ところで、大麻活性成分である $\Delta 9$ -テトラヒドロカンナビノール ($\Delta 9$ -THC) の受容体としてカンナビノイドレセプターが1990年頃から同定されている。CB1レセプター (非特許文献1参照)、そのスプライス変異体CB1a (非特許文献2参照)、並びにCB2レセプター (非特許文献3参照) が現在まで知られている。ほぼ同じ頃に、CB1受容体の内因性リガンドとして、N-アラキドノイルエタノールアミン (アナンダミド) が豚脳より発見された (非特許文献4参照)。アナンダミドは、N-パルミトイルエタノールアミン、N-オレオイルエタノールアミンと同様にN-アシル化エタノールアミンに属する。これらのN-アシル化エタノールアミンを含む脂肪酸アミドは、疼痛 (非特許文献5および6参照)、摂食の調整 (非特許文献7参照)、睡眠の促進 (非特許文献8参照) 等の生理作用を発揮することが明らかにされている。脂肪酸アミドの生合成、或いは分解経路は1980年頃から調べられている。まず、カルシウム依存的にトランスアシラーゼがN-アシルフォスファチジルエタノールアミンアナンダミドを生成し (非特許文献9参照)、次いでフォスホリパーゼDにより、脂肪酸アミドが遊離される (非特許文献10参照)。脂肪酸アミドを対応する脂肪酸に加水分解し、その生理活性を消失させる酵素活性の存在は示唆されていたが、その実体は1990年代後半まで明らかでなかった。ラットよりオレアミドを加水分解する活性成分が精製され、cDNAがクローニングされた (非特許文献11参照)。遺伝子組換えで作製された酵素はオレアミド、アナンダミドを含む種々の脂肪酸アミドを加水分解し、脂肪酸アミドヒドロラーゼ (Fatty acid amide hydrolase; 以下、本明細書において「FAAH」と略すことがある。) と名づけられた。脂肪酸アミドを生合成する酵素は充分には明らかにされていない。しかし、脂肪酸アミドが、カルシウム依存的、即ち、神経活動依存的に神経細胞より産生されること (非特許文献12参照) は治療薬開発において極めて意義深い。FAAHノックアウトマウスが作出され、また、FAAH阻害薬が見出され、FAAH阻害の生理的意義が明らかにされつつある。FAAHノックアウトマウスでは、アナンダミドを始め脳内脂

脂肪酸アミドの含量が10から15倍上昇しているが、運動能、体重、体温は正常である。しかし、疼痛反応性の低下が見られ、これは脳内脂肪酸アミド含量と相関していた（非特許文献13参照）。FAAH阻害剤としては、トリフルオロメチルケトン誘導体（非特許文献14参照）、 α -ケトヘテロ環誘導体（非特許文献15参照）スルフォニルフルオロライド誘導体（非特許文献16参照）フルオロフォスフォネート誘導体（非特許文献17参照）アリルカルバメート誘導体（非特許文献18参照）などが知られている。

[0006] 他にもFAAHやアナンダミドがさまざまな疾患に関与していることが報告されている。我々はFAAH阻害剤が脳・神経細胞保護効果を有し、脳血管障害治療薬として有用であることを見出している。また、アルツハイマー患者の脳にFAAHが多いことが報告されている（非特許文献19参照）。アナンダミドを増やすことにより、抗パーキンソン作用を示すことがラットを用いた試験により明らかにされている（非特許文献20参照）。流産する女性でFAAHが減少することが報告されている（非特許文献21参照）。アナンダミドは、直腸ガンの増殖を抑えることが報告されている（非特許文献22参照）。FAAHノックアウトマウスは、大腸炎、結腸炎になりにくいことが報告されている（非特許文献23参照）。FAAH阻害薬が抗不安作用を示すことが報告されている（非特許文献24参照）。FAAHは、小腸に存在する満腹因子であるオレイルエタノールアミドの加水分解酵素であることが報告されている（非特許文献25参照）。FAAHは、ステアロイルエタノールアミドの加水分解酵素であり、ステアロイルエタノールアミドをネズミに投与すると摂食が抑制されることが報告されている（非特許文献26参照）。アナンダミドは、侵害受容体であるバニロイド受容体の作動薬であることから、FAAH阻害薬は、バニロイド受容体作動薬のような作用（例えば、頻尿・尿失禁予防治療作用間質性膀胱炎）も期待される（特許文献1参照）。

[0007] FAAHは内因性の睡眠物質であるオレアミドを加水分解する酵素でもあり、このためFAAH阻害薬はオレアミドの分解を抑制することにより

睡眠を誘導する（特許文献2）。

特許文献1：特開平2002-202204号公報

特許文献2：US2003/0092734A

特許文献3：国際公開2007/020888

非特許文献1：Nature 1990年、346巻、561頁

非特許文献2：J. Biol. Chem.、1995年、270巻、3726
頁

非特許文献3：Eur. J. Biochem.、1995年、232巻、54
頁

非特許文献4：Science、1992年、258巻、1946頁

非特許文献5：Nature、1998年、394巻、277頁

非特許文献6：Pain、1998年、76巻、189頁

非特許文献7：Nature、2001年、414巻、209頁

非特許文献8：Science、1995年、268巻、1506頁

非特許文献9：J. Neurochem.、1983年、41巻、1303頁

非特許文献10：J. Neurochem.、1984年、42巻、1613
頁

非特許文献11：Nature、1996年、384巻、83頁

非特許文献12：Nature、1994年、372巻、686頁

非特許文献13：Proc. Natl. Acad. Sci. USA、2001年
、98巻、9371頁

非特許文献14：J. Am. Chem. Soc.、1996年、118巻、5
938頁

非特許文献15：Proc. Natl. Acad. Sci. USA、2000年
、97巻、5044頁

非特許文献16：Biochem. Biophys. Res. Commun.
1997年、231巻、217頁

非特許文献17：Biochem. Pharmacol.、1997年、53

巻、255頁

非特許文献18: Nat. Med.、2003年、9巻、76頁

非特許文献19: The Journal of Neuroscience
、2003年、23巻、1136頁

非特許文献20: Neuropsychopharmacology.、2004年、29巻、1134頁

非特許文献21: J Clin Endocrinol Metab.、2004年、89巻、5168頁

非特許文献22: Gastroenterology.、2003年、125巻、677頁

非特許文献23: J Clin Invest.、2004年、113巻、1202頁

非特許文献24: Nature Medicine.、2003年、9巻、76頁

非特許文献25: Nature.、2001年、414巻、209頁

非特許文献26: FASEB Journal.、2004年、18巻、1580頁

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0008] 現在、炎症性疼痛や神経因性疼痛として、非ステロイド抗炎症性薬（NSAID）や麻薬性鎮痛薬などが使用されているが、これらに比べて副作用のないより安全な疼痛治療薬の開発が切望されている。本発明の目的は、安全で優れた疼痛の予防・治療剤を提供することである。

課題を解決するための手段

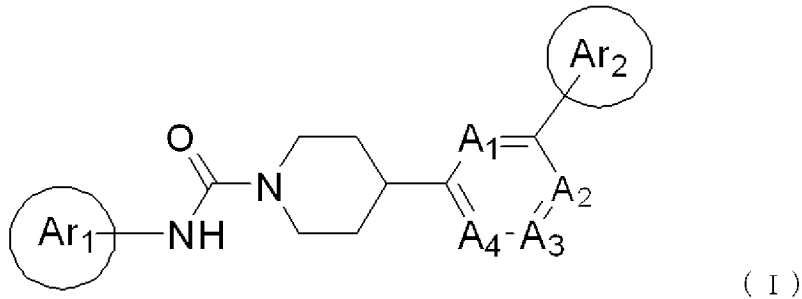
- [0009] 本発明者らは、上記の目的を達成するために、下記の式（I）で表される化合物またはその塩（以下、化合物（I）と称する場合がある。）が、FAAH阻害活性を有し、種々の疼痛モデルにおいて優れた鎮痛作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

[1]

式 (I)

[化1]



[式中、

環 A_{r1} は、置換されていてもよい芳香族複素環を示す；

A_1 は CR_1 又は N を示し、 A_2 は CR_2 又は N を示し、 A_3 は CR_3 又は N を示し、 A_4 は CR_4 又は N を示し、かつ A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 のうち少なくとも 1 つは N を示す；

環 A_{r2} は、1 個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい芳香族炭化水素環、又は 1 個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい芳香族複素環を示す；

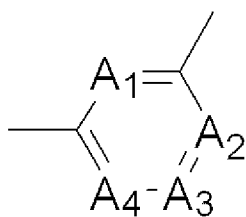
R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。]

で示される化合物、又はその塩；

[2]

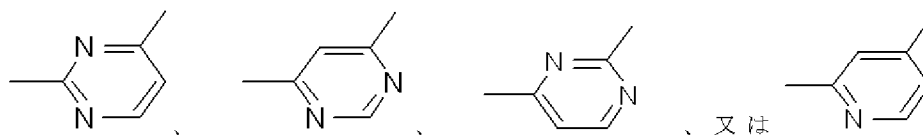
式 (I) の部分構造

[化2]



が、

[化3]

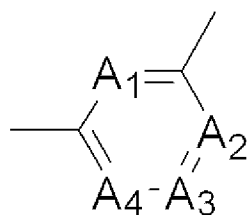


である上記 [1] 記載の化合物；

[3]

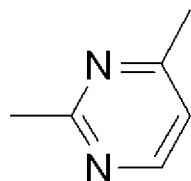
式 (I) の部分構造

[化4]



が、

[化5]



である上記 [1] 記載の化合物；

[4]

環 A_{r1} が、ピリジン環、ピリダジン環、又は C_{1-6} アルキル基で置換されたイソオキサゾール環である、上記 [1] ~ [3] のいずれかに記載の化合物；

[5]

環 A_{r2} が、1 個または 2 個のハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環、フラン環、又はチオフェン環である、上記 [1] ~ [3] のいずれかに記載の化合物；

[6]

環 Ar_1 が、ピリジン環、ピリダジン環、又は C_{1-6} アルキル基で置換されたイソオキサゾール環であり、

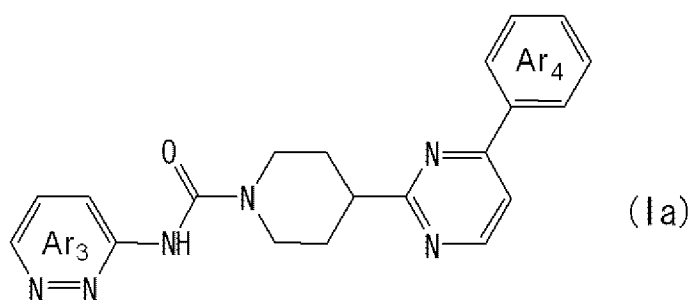
環 Ar_2 が、1 個または 2 個のハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環、フラン環、又はチオフェン環、

である、上記 [1] ~ [3] のいずれかに記載の化合物；

[7]

式 (I) が、式 (I a)

[化6]



[式中、

環 Ar_3 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいピリダジン環を示す；

環 Ar_4 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環を示す。]

である、上記 [1] 記載の化合物；

[8]

4 - (4 - フェニルピリミジン - 2 - イル) - N - ピリダジン - 3 - イル
 ピペリジン - 1 - カルボキサミドまたはその塩；

[9]

4 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 2 - イル] - N
 - ピリダジン - 3 - イルピペリジン - 1 - カルボキサミドまたはその塩；

[1 0]

4 - [4 - (3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - イル] - N - ピリ
 ダジン - 3 - イルピペリジン - 1 - カルボキサミドまたはその塩；

[1 1]

4- [4- (4-フルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] -N-ピリ
ダジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミドまたはその塩；

[12]

上記[1]記載の化合物のプロドラッグ；

[13]

上記[1]記載の化合物、又はそのプロドラッグを含有する医薬；

[14]

上記[1]記載の化合物、又はそのプロドラッグを含有するFAAH阻害
剤；

[15]

上記[1]記載の化合物若しくはそのプロドラッグを含有する、痛み、う
つ若しくは不安の予防剤、又は治療剤；

[16]

上記[1]記載の化合物、又はそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投
与することを特徴とするFAAH阻害方法；

[17]

上記[1]記載の化合物若しくはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に
投与することを特徴とする、痛み、うつ若しくは不安の予防方法、又は治療
方法；

[18]

FAAH阻害剤を製造するための、上記[1]記載の化合物、又はそのプ
ロドラッグの使用；

[19]

痛み、うつ若しくは不安の予防剤、又は治療剤を製造するための、上記[
1]記載の化合物若しくはそのプロドラッグの使用；
を提供するものである。

発明の効果

[0010] 本発明の式(I)で示される化合物でまたはその塩は、優れたFAAH阻

害活性を有しており、安全で優れた痛み、うつまたは不安などの予防・治療剤として有用である。

発明の詳細な説明

[0011] 本明細書において、「FAAH阻害活性を有する」とは、「脂肪酸アミドヒドロラーゼの活性を直接的または間接的に低下させる活性を有する」ことを意味する。

本明細書において、「ハロゲン（原子）」としては、例えば、フッ素（原子）、塩素（原子）、臭素（原子）、ヨウ素（原子）が挙げられる。

本明細書において、「C₁₋₆アルキル基」としては、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、ヘキシル等が挙げられる。

[0012] 上記式（I）において、環Ar₁は、置換されていてもよい芳香族複素環を示す。

環Ar₁で示される「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、1～4個のヘテロ原子を含む5～14員、好ましくは5～10員、より好ましくは5または6員の芳香族複素環が挙げられる。具体的には、例えば、チエニル（例、2-チエニル、3-チエニル）、フリル（例、2-フリル、3-フリル）、ピリジル（例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、チアゾリル（例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、オキサゾリル（例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル）、ピラジニル、ピリミジニル（例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル）、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）、ピラゾリル（例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、ピリダジニル（例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、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）、およびイソオキサゾリル（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)が挙げられる。

当該芳香族複素環は、好ましくは、5または6員の芳香族複素環であり、より好ましくは、ピリジル、ピリダジニル、またはイソオキサゾリルであり、さらに好ましくは、ピリダジルである。

当該芳香族複素環は、置換可能な位置に、1~5個、好ましくは1または2個の置換基を有していてもよい。また、無置換の芳香族複素環も好ましい。

かかる置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン化、ヒドロキシ化、またはオキシ化されていてもよい低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等；フルオロメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル等のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基；ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル等のヒドロキシ化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、2-オキソプロピル、2-オキソブチル基などのオキシ化されていてもよいC₁₋₆アルキル基）、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC₃₋₆シクロアルキル基等）、低級アルキニル基（例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル等のC₂₋₆アルキニル基等）、低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等のC₂₋₆アルケニル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、 α -メチルベンジル、フェネチル等のC₇₋₁₁アラルキル基等）、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等のC₆₋₁₀アリール基等、好ましくはフェニル基等）、アリールオキシ基（例えば、C₆₋₁₀アリールオキシ基等）、低級アルカノイル基（例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等のC₁₋₆アルキル-カルボニル基等）、アリールカルボニル（例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基等のC₆₋₁₀アリール-カルボニル基

等)、低級アルカノイルオキシ基(例えば、ホルミルオキシ; アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等の C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基等)、アリールカルボニルオキシ基(例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等の C_{6-10} アリールカルボニルオキシ基等)、低級アルコキシカルボニル基(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の C_{1-6} アルコキシカルボニル基等)、アラキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル等の C_{7-11} アラキルオキシカルボニル基等)、カルバモイル基、モノー、ジーまたはトリハロゲノ低級アルキル基(例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル等のモノー、ジーまたはトリハロゲノ C_{1-4} アルキル基等)、オキシ基、アミジノ基、イミノ基、アミノ基、モノー低級アルキルアミノ基(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、ブチルアミノ等のモノー C_{1-4} アルキルアミノ基等)、ジ低級アルキルアミノ基(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、メチルエチルアミノ等のジ C_{1-4} アルキルアミノ基等)、低級アルキル低級アルキルカルボニルアミノ基(例えば、*N*-メチルアセチル基等)、ハロゲン化されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基等)、炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい3ないし6員の環状アミノ基(例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジン、ピペリジル、モルホリニル、ジヒドロピリジル、ピリジル、*N*-メチルピペラジン、*N*-エチルピペラジン等の3ないし6員の環状アミノ基等)、アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等の C_{1-3} アルキレンジオキシ基等)、ヒドロキシ基、ニト

ロ基、シアノ基、メルカプト基、スルホ基、スルフィノ基、ホスホノ基、スルファモイル基、モノアルキルスルファモイル基（例えば、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル等のモノ-C₁₋₆アルキルスルファモイル基等）、ジアルキルスルファモイル基（例えば、N, N-ジメチルスルファモイル、N, N-ジエチルスルファモイル、N, N-ジプロピルスルファモイル、N, N-ジブチルスルファモイル等のジ-C₁₋₆アルキルスルファモイル基等）、アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等のC₁₋₆アルキルチオ基等）、アリールチオ基（例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等のC₆₋₁₀アリールチオ基等）、低級アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等のC₁₋₆アルキルスルフィニル基等）、アリールスルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等のC₆₋₁₀アリールスルフィニル基等）、低級アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等のC₁₋₆アルキルスルホニル基等）、アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等のC₆₋₁₀アリールスルホニル基等）等が挙げられる。

当該置換基は、好ましくはC₁₋₆アルキル基であり、さらに好ましくはメチルである。

[0013] 上記式（I）において、環A_{r2}は、1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい芳香族炭化水素環、または1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい芳香族複素環を示す。

環A_{r2}で示される「芳香族炭化水素環」としては、例えば、フェニル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、およびシクロオクタテトラエニルなどのC₆₋₁₄アリール基が挙げられる。

当該芳香族炭化水素環は、好ましくはフェニルである。

当該芳香族炭化水素環は、置換可能な位置に、1～5個、好ましくは1または2個のハロゲン原子、好ましくはフッ素原子を有していてもよい。また、無置換の芳香族炭化水素環も好ましい。

環A_{r2}で示される「芳香族複素環」としては、上記環A_{r1}に記載の「芳香族複素環」と同様のものが挙げられる。

当該芳香族複素環は、好ましくは、フリルまたはチエニルである。

当該芳香族複素環は、置換可能な位置に、1～5個、好ましくは1または2個のハロゲン原子、好ましくはフッ素原子を有していてもよい。また、無置換の芳香族複素環も好ましい。

[0014] 上記式(I)において、A₁はCR₁またはNを示し、A₂はCR₂またはNを示し、A₃はCR₃またはNを示し、A₄はCR₄またはNを示し、かつA₁、A₂、A₃、およびA₄のうち少なくとも1つはNを示す。

好ましくは、A₁、A₂、A₃、およびA₄のうち1～2個がNであり、より好ましくは2個がNである。

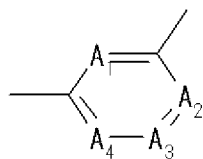
R₁、R₂、R₃、およびR₄はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示す。

かかる置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基としては、ハロゲン化またはオキシ化されていてもよいC₁₋₆アルキル（例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル、2-オキソプロピル、2-オキソブチル等）が挙げられる。

当該R₁、R₂、R₃、およびR₄は、好ましくは、水素原子またはハロゲン原子（特にフッ素原子）、さらに好ましくは水素原子である。

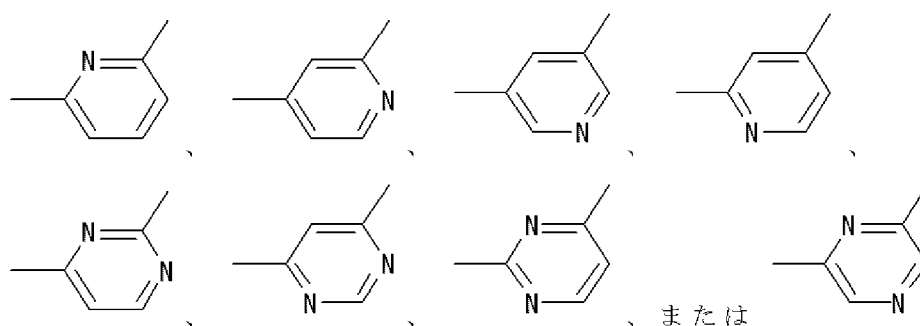
[0015] すなわち、好ましくは、式(I)の部分構造

[化7]



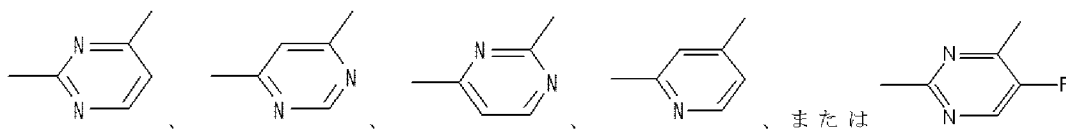
は、ハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）により置換されていてもよい

[化8]



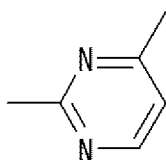
であり、より好ましくは

[化9]



であり、さらに好ましくは

[化10]



である。

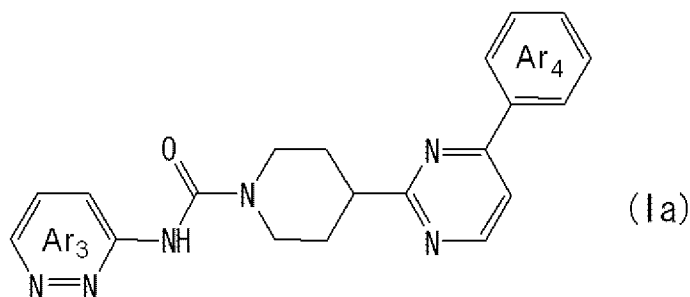
[0016] 好ましくは、式（I）で表される化合物は、

環A_{r1}が、ピリジン環、ピリダジン環、又はC₁₋₆アルキル基で置換された
イソオキサゾール環であり、

環 Ar_2 が、1 個または 2 個のハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環、フラン環、又はチオフェン環、である化合物である。

[0017] より好ましくは、式 (I) で表される化合物は、式 (I a)

[化11]



[式中、

環 Ar_3 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいピリダジン環を示す；

環 Ar_4 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環を示す。]

で表される化合物である。

[0018] 上記式 (I a) において、環 Ar_3 は、置換可能な位置に、1～3 個のハロゲン原子を有していてもよい。好ましくは、環 Ar_3 は、無置換である。ここで、「無置換」とは、式 (I a) 中の環 Ar_3 上の置換可能な位置に置換基を有さないことを意味する。

上記式 (I a) において、環 Ar_4 は、置換可能な位置に、1～5 個、好ましくは 1 または 2 個のハロゲン原子を有していてもよい。また、無置換の芳香族複素環も好ましい。ここで「無置換」とは、式 (I a) 中の環 Ar_4 上の置換可能な位置に置換基を有さないことを意味する。

当該ハロゲン原子としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素が挙げられ、好ましくは、当該ハロゲン原子はフッ素である。

好ましくは、式 (I a) で表される化合物は、環 Ar_3 が無置換であり、環 Ar_4 がハロゲン原子を有していてもよいベンゼン環である化合物である。

[0019] さらに好ましくは、式 (I) で表される化合物は：

4- (4-フェニルピリミジン-2-イル) -N-ピリダジン-3-イルピ

ペリジン-1-カルボキサミド；

4-[4-(2,3-ジフルオロフェニル)ピリミジン-2-イル]-N-
ピリダジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド；

4-[4-(3-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル]-N-ピリダ
ジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド；または

4-[4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル]-N-ピリダ
ジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド

である。

[0020] 式(I)で表される化合物の塩としては、薬理的に許容される塩が好ましく、例えば、無機塩基との塩、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。

[0021] 無機塩基との塩の好適な例としては、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、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

[0022] 有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、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、トロメタミン〔トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン〕、*tert*-ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、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。

[0023] 無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

[0024] 有機酸との塩の好適な例としては、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。特にトリフルオロ酢酸との塩が好ましい。

[0025] 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

[0026] 化合物（I）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（I）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（I）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（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノ基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、テトラヒドロピラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化またはtert-ブチル化された化合物）；化合物（I）のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化またはほう酸化された化合物（例、化合物（I）のヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化またはテトラヒドロピラニル化された化合物）；化合物（I）のカルボキシ基がエステル化またはアミド化された化合物（例、化合物（I）のカルボキシ基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-ジオキサレン-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またはメチルアミド化された化合物）；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（I）から製造することができる。

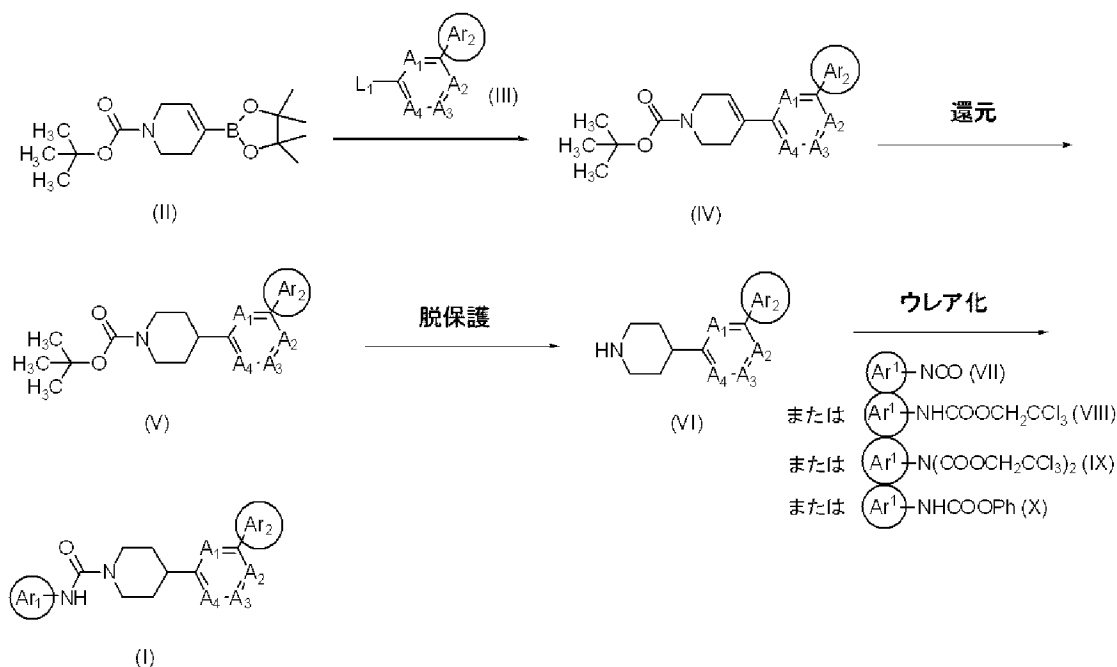
[0027] また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊、「医薬品の開発」、第7巻、分子設計、163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

以下、本発明化合物の製造法について説明する。なお、原料化合物として用いられる化合物は、それぞれ塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した化合物（I）の塩として例示したものなどが用いられる。

[0028] [製造方法 1]

本発明の化合物（I）は、例えば、次のスキーム：

[化12]



〔式中、 L_1 は脱離基を表し、その他の記号は上記と同意義である。〕

で表される製造方法 1、または、これに準ずる方法によって製造することができる。

[0029] 製造方法 1 に従って、まず、化合物（I I）と化合物（I I I）とをカップリング反応に付し、化合物（I V）を製造する。

脱離基 L_1 としてはハライド、例えばクロライド、ブロマイド、アイオダイド、またアルキルスルホニルオキシ基、例えばメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基などが挙げられる。

カップリング反応は、塩基および触媒の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒で行われる。化合物（I I I）の使用量は、化合物（I I）1 モルに対し約 0.5 ～ 約 10 モル、好ましくは約 0.9 ～ 約 3 モルである。

塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、りん酸三カリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、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-メチルモルホリン等の第3級アミン類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム第三ブトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類などが用いられる。

塩基の使用量は、それぞれ化合物（I I）に対して約0.5～約10モル、好ましくは、約1～約5モル当量である。

本反応で用いられるは触媒としては、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム等のパラジウム触媒が挙げられ、また、配位子を添加して行うこともできる。配位子としてはホスフィンが好ましく、トリアルキルホスフィン（例えば、トリブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィンなど）、トリアリールホスフィン（例えば、トリフェニルホスフィンなど）、トリアルコキシホスフィン等が挙げられる。

パラジウム触媒の使用量は、化合物（I I）に対し、通常約0.001ないし約5モル、好ましくは約0.01ないし約0.5モルである。「ホスフィン」の使用量は、化合物（I I）に対し、通常約0.001ないし約10モル、好ましくは約0.01ないし約1モルである。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などが挙げられる。これら

の溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物（I I）に対し、1～100容量倍である。

反応温度は、通常約－50℃～約250℃、好ましくは0℃～120℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約36時間である。

本反応は、マイクロウェーブ反応装置などを用いることにより反応時間の短縮を図ることができる。

こうして得られる化合物（I V）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。また、化合物（I V）は、単離せずに次の反応に用いてもよい。

[0030] ついで、化合物（I V）を還元して、化合物（V）を製造する。

化合物（I V）の還元は、水素雰囲気下、金属触媒を用いて行うことができる。所望により適当な酸触媒を加えても良いよい。

金属触媒としては、ラネーニッケル、酸化白金、金属パラジウム、パラジウム炭素などが用いられる。金属触媒の使用量は、それぞれ化合物（I V）に対して、通常約1ないし約1000重量%、好ましくは約5ないし約20重量%である。

酸触媒としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸、硫酸、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸などが用いられる。酸触媒の使用量は、それぞれ化合物（I V）1モルに対し、約0.1ないし過剰量である。

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、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類

、酢酸等の有機酸類、水等などが用いられる。また、これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。水素圧は通常約1ないし約100気圧、好ましくは約1ないし約5気圧である。反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約1ないし24時間である。反応温度は通常約0ないし約120℃、好ましくは約20ないし約80℃である。

生成物(V)は触媒を除いた後、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することができる。また、化合物(V)は単離せずに次の反応に用いてもよい。

[0031] ついで、化合物(V)のtert-ブトキシカルボニル基を除去して、化合物(VI)を製造する。

この反応は、常法に従い、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で、酸を用わせることにより行われる。

酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸などがあげられる。酸の使用量は、それぞれ化合物(V)に対して好ましくは、約1～約100モル当量である。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒の使用量は、例えば化合物(V)に対し、1～100容量倍である。

反応温度は、通常約-50℃～約250℃、好ましくは0℃～120℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約24時間である。

こうして得られる化合物（V I）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。また、化合物（V I）は、単離せずにつぎの反応に用いてもよい。

[0032] ついで、化合物（V I）をウレア化して、化合物（I）を製造する。

ウレア化は化合物（V I）に対して、イソシアネート（V I I）、あるいは、2，2，2-トリクロロエトキシカルバメート（V I I I）、あるいは、ビス（2，2，2-トリクロロエトキシカルバメート）（I X）、あるいは、アリアルエステル（X）を反応させることによって行うことができる。

化合物（V I）とイソシアネート（V I I）との反応による化合物（I）の製造では、塩基とイソシアネート（V I I）の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒で行われる。塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが挙げられる。

塩基とイソシアネート（V I I）の使用量は、それぞれ化合物（V I）に対して好ましくは、約1ないし約5モル当量である。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物（V I）に対し、1ないし100容量倍である。

反応温度は、通常約-50℃ないし約250℃、好ましくは0℃ないし120℃である。

反応時間は、通常、約0.5ないし約24時間である。こうして得られる化合物（I）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、

晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。

[0033] 化合物(V I)と2, 2, 2-トリクロロエトキシカルバメート(V I I I)、あるいは、ビス(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルバメート)(V I V)、あるいは、アリアルエステル(X)との反応による化合物(I)の製造では、塩基の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒で行われる。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが挙げられる。

塩基と2, 2, 2-トリクロロエトキシカルバメート(V I I I)、ビス(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルバメート)(I X)、アリアルエステル(X)の使用量は、それぞれ化合物(V I)に対して好ましくは、約1ないし約5モル当量である。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、酢酸メチルなどのエステル類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物(V)に対し、1~100容量倍である。

反応温度は、通常約-50℃~200℃、好ましくは0℃~120℃である。

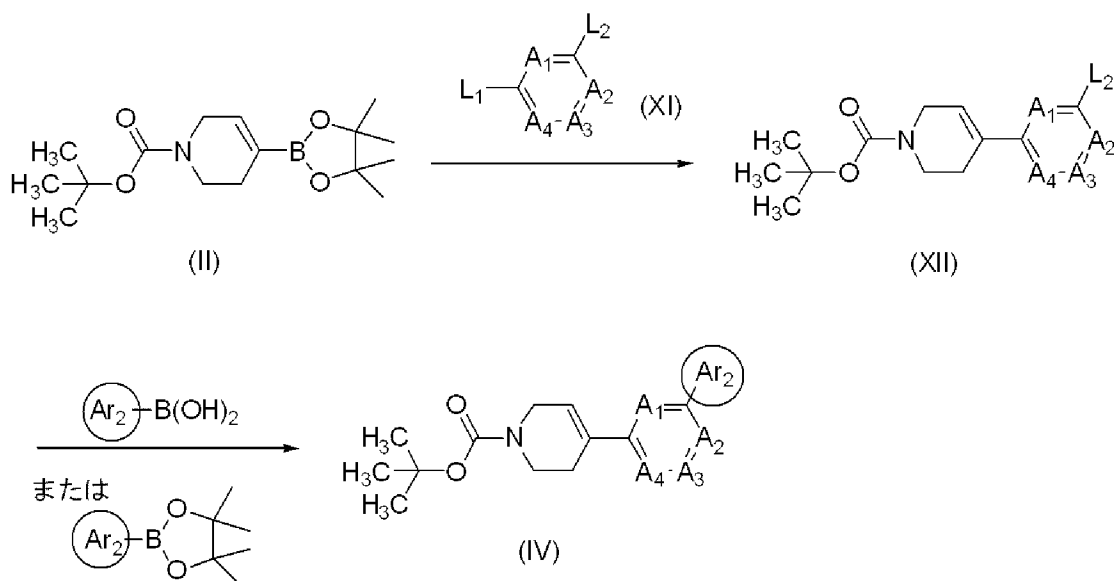
反応時間は、通常、約0.5~約36時間である。

こうして得られる化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。

[0034] [製造方法2]

製造方法 1 に示した化合物 (I V) は

[化13]



〔式中、 L_2 は脱離基を表し、その他の記号は上記と同意義である。〕

で表される製造方法 2、または、これに準ずる方法によっても製造することができる。

[0035] 脱離基 L_2 としてはハライド、例えばクロライド、ブロマイド、アイオダイド、またアルキルスルホニルオキシ基、例えばメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基などが挙げられる。

製造方法 2 に従って、まず、化合物 (I I) と化合物 (X I) とをカップリング反応に付し、化合物 (X I I) を製造する。化合物 (X I I) は製造方法 1 に示した化合物 (I V) の製造と同様の方法によって合成することができる。

こうして得られる化合物 (X I I) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。また、化合物 (X I I) は、単離せずに次の反応に用いてもよい。

[0036] ついで、化合物 (X I I) とボロン酸類、あるいはボロン酸エステル類とのカップリング反応により、化合物 (I V) を製造する。

カップリング反応は、塩基および触媒の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒で行われる。

ボロン酸類、あるいはボロン酸エステル類の使用量は、化合物（X I I）1モルに対し約0.5～約10モル、好ましくは約0.9～約3モルである。

塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸三カリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、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-メチルモルホリン等の第3級アミン類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム第三ブトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類などが用いられる。

塩基の使用量は、それぞれ化合物（X I I）に対して約0.5～約10モル、好ましくは、約1～約5モル当量である。

本反応で用いられるは触媒としては、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム等のパラジウム触媒が挙げられ、また、配位子を添加して行うこともできる。配位子としてはホスフィンが好ましく、トリアルキルホスフィン（例えば、トリブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィンなど）、トリアリールホスフィン（例えば、トリフェニルホスフィンなど）、トリアルコキシホスフィン等が挙げられる。

パラジウム触媒の使用量は、化合物（X I I）に対し、通常約0.001ないし約5モル、好ましくは約0.01ないし約0.5モルである。「ホスフィン」の使用量は、化合物（X I I）に対し、通常約0.001ないし約10モル、好ましくは約0.01ないし約1モルである。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1

、2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物(X I I)に対し、1~100容量倍である。

反応温度は、通常約-50℃~約250℃、好ましくは0℃~120℃である。

反応時間は、通常、約0.5~約36時間である。

本反応は、マイクロウェーブ反応装置などを用いることにより反応時間の短縮を図ることができる。

こうして得られる化合物(I V)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。また、化合物(I V)は、単離せずに次の反応に用いてもよい。

[0037] 化合物(I)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転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(I)に包含される。例えば、化合物(I)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(I)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、再結晶など)によりそれぞれを単品として得ることができる。

化合物(I)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(I)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(I)は、溶媒和物(例えば、水和物等)であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも化合物(I)に包含される。

同位元素(例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など)などで標識された化合物も

、化合物（I）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（I）に包含される。

[0038] 化合物（I）またはそのプロドラッグ（以下、これらをまとめて本発明化合物と称する場合がある）は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト）に対して、優れたFAAH阻害活性を有しているので、FAAHが関与する病態または疾患の予防・治療剤として有用である。

[0039] 下記の実施例において示される通り、FAAH阻害活性を有する本発明化合物の投与により疼痛モデルにおける閾値が低下する。したがって、本発明化合物は疼痛、例えば、変形性関節症および関節リウマチに伴う炎症性疼痛ならびに糖尿病性有痛性神経障害に伴う疼痛、帯状疱疹後疼痛、三叉神経痛などの神経因性疼痛の予防および治療に有用である。

さらに、本発明化合物がその予防、治療に有用であると考えられる疾患として、脳・神経細胞の障害に起因する脳血管障害、頭部外傷または脊髄損傷に際しての脳・神経細胞保護効果、心停止後蘇生時の脳障害、脳手術前および後の脳機能低下、低酸素症、低血糖、脳または脊髄の外傷、薬物中毒、ガス中毒、糖尿病、抗腫瘍剤投与、アルコール等による神経系の障害、ハンチントン舞踏病、プリオン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症、摂食障害、肥満、頻尿、尿失禁、リウマチ、変形性関節炎、間質性膀胱炎、クローン病、大腸炎、結腸炎、結腸癌、大腸癌、避妊あるいはAIDSが挙げられるが、これらに限定されない。

本発明化合物は、上記の公知の知見から、更に、抗癌剤による悪心、吐き気もしくは嘔吐；癌もしくは感染症（例、AIDSなど）における拒食もしくは悪液質の食欲不振；多発性硬化症による痙攣、疼痛、振戦、眼振もしくは夜尿；慢性疼痛；ハンチントン舞踏病；ツレット症候群；レボトバ惹起運動障害；運動機能障害；喘息；緑内障；アレルギー；炎症；癲癇；自己免疫疾患；下痢；肥満；睡眠障害；うつ；不安；精神疾患；クローン病；アルツハイマー病；間質性膀胱炎；AIDS；大腸炎；結腸炎；結腸癌；直腸癌；

高トリグセリド血症；高脂血症；糖尿病；動脈硬化症；およびパーキンソン病の予防・治療剤あるいは避妊薬としても有用である。

[0040] また、FAAHは、内因性の睡眠物質であるオレアマイドを加水分解する酵素であり、このためFAAH阻害薬は、オレアマイドの分解を抑制することにより睡眠を誘導する。したがって、本発明化合物は、睡眠障害、例えば、内在因性睡眠障害（例、精神生理性不眠）、外在因性睡眠障害、および概日リズム障害（例、時間帯域変化症候群（時差ボケ）、交代勤務睡眠障害、不規則型睡眠覚醒パターン、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非24時間睡眠覚醒）等の睡眠異常；睡眠時随伴症；内科または精神科障害（例、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳血管性痴呆、統合失調症、うつ病、不安神経症）に伴う睡眠障害の予防または治療剤として有用である。

[0041] 対象の化合物はさらに、本発明のための方法、本明細書に記載される疾病、障害及び状態の危険性の予防、治療、調節、寛解又は低下のための方法において有用である。本発明の組成物中の活性成分の用量は変動し得るが、しかしながら、前記活性成分の量が、適切な剤形を得るようになっていることが必要である。前記活性成分は、最適な薬学的効能を提供する用量でこのような治療を要する患者（動物及びヒト）へ投与され得る。選択された用量は、望まれる治療効果、投与の経路、治療の期間に依存する。投与量は、疾病の性質及び重度、患者の体重、患者によって後で遂行される特別食、同時に実施する投薬、及び当業者が認識する他の因子に依存して、患者によって変動する。一般的に、FAAHの効果的な阻害作用を得るために、毎日、0.0001mg/体重kgと10mg/体重kgとの間の用量レベルが、患者、例えばヒト及び高齢者へ投与される。単回投与又は複数投与で投与され得る用量の範囲は一般的に、患者あたり1日あたり約0.5mgないし1.0gである。好ましくは、投与量範囲は、患者あたり1日あたり約0.5mgないし500mg、より好ましくは患者あたり1日あたり約0.5mgないし200mg、さらにより好ましくは患者あたり1日あたり約5mgないし

50mgである。本発明の医薬組成物は、好ましくは約0.5mgないし500mgの活性成分を含む、より好ましくは約1mgないし250mgの活性成分を含む固体剤形中で提供され得る。前記医薬組成物は、好ましくは約1mg、5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、200mg又は250mgの活性成分を含む固体剤形中に提供される。経口投与の場合、前記組成物は好ましくは、活性成分1.0ないし1000mg、特に、治療すべき患者への用量の対症調整のために、活性成分1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900及び1000mgを含有する錠剤の形態で提供される。前記化合物は、1日あたり1ないし4回の、好ましくは1日あたり1回又は2回の投与計画で投与され得る。

[0042] 化合物（I）またはそのプロドラッグは、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性）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・治療剤として用いることができる。

[0043] 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。

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。

[0044] 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。

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。

[0045] 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。

[0046] 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等が挙げられる。

[0047] 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、コロイドシリカ等が挙げられる。

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等が挙げられる。

[0048] 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等が挙げられる。

[0049] 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、綿実油等が挙げられる。

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、酢酸ナトリウム等が挙げられる。

[0050] 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；例えば、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等が挙げられる。

[0051] 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、ブドウ糖等が挙げられる。

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等が挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコール等が挙げられる。

[0052] 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、ソルビン酸等が挙げられる。

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。

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）等が挙げられる。

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、ステビア等が挙げられる。

[0053] 本発明の化合物は、本発明の化合物又は他の薬物が有用性を有し得る疾病又は状態の危険性の治療、予防、寛解、又は低下において、1つ又はそれ以上の他の薬物との組み合わせで使用され得、その場合、薬物の組み合わせは互いに、いずれの薬物単独よりも安全であるかまたはより効果的である。このような他の薬物は、当該薬物に関して一般的に使用される経路及び量で、本発明の化合物と同時に又は連続して投与され得る。本発明の化合物が1つ又はそれ以上の他の薬物と同時に使用される場合には、このような他の薬物及び本発明の化合物を含有する単位剤形中の医薬組成物が好ましい。しかしながら、組み合わせ療法には、本発明の化合物及び1つ以上の他の薬物が異別の重複スケジュールで投与される療法も含まれ得る。1つ又はそれ以上の他の活性成分との組み合わせで使用される場合には、本発明の化合物及び前記他の活性成分が、各々単独で使用される場合よりも少量の用量で使用され得ることも想定される。従って、本発明の医薬組成物には、本発明の化合物に加え、1つ又はそれ以上の他の活性成分を含有するものが含まれる。上述の組み合わせには、本発明の化合物と、1つの他の活性化合物だけでなく、2つ又はそれ以上の他の活性化合物との組み合わせが含まれる。

[0054] 同様に、本発明の化合物は、本発明の化合物が有用である疾病又は状態の危険性の予防、治療、調節、寛解、又は低下において使用される他の薬物との組み合わせにおいて使用される。このような他の薬物は、当該薬物に対して一般的に使用される経路及び量で、本発明の化合物と同時に又は連続して投与され得る。本発明の化合物が1つ又はそれ以上の他の薬物と同時に使用される場合には、本発明の化合物に加えて、このような他の薬物を含有する医薬組成物が好ましい。従って、本発明の医薬組成物には、本発明の化合物に加え、1つ又はそれ以上の他の活性成分も含有するものが含まれる。

[0055] 第二の活性成分に対する本発明の化合物の重量比は変動し得、各成分の効果的な用量に依存する。一般的に、各々の効果的な用量が使用される。従っ

て、例えば、本発明の化合物が別の薬物と組み合わせられるとき、他の薬物に対する本発明の化合物の重量比は一般的に、約 1000 : 1 ないし約 1 : 1000、好ましくは約 200 : 1 ないし約 1 : 200 の範囲である。本発明の化合物と他の活性成分との組み合わせも一般的に、上述の範囲内であるが、各場合において、各活性成分の効果的な用量が使用されるべきである。このような組み合わせにおいて、本発明の化合物及び他の活性薬物は、個別に又は共に投与され得る。さらに、1つの要素の投与は、他の薬物の投与前、投与と同時に、投与後であり得る。

[0056] 本発明化合物と併用し得る薬物（以下、併用薬物と略記する場合がある）としては、例えば、非ステロイド性抗炎症薬（例、メロキシカム、テオキシカム、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、インドメタシン等）、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）、解熱鎮痛剤（アセトアニリド、アセトアミノフェン、フェナセチン等）、ステロイド性抗炎症薬（ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベタメサゾン、デキサメサゾンなど）、麻薬性鎮痛薬（モルヒネ、フェンタニール、リン酸コデイン、ペチジン、オキシコドン等）、非麻薬性鎮痛薬（トラマドール等）、局所麻酔薬（リドカイン等）、抗痙攣薬（ガバペンチン、ブピバカイン、カルバマゼピン、フェニトイン等）、抗不整脈薬（プロカイン等）、抗サイトカイン薬（TNF阻害薬、MAPキナーゼ阻害薬等）、アルドース還元酵素阻害薬（キネダック等）、カンナビノイド作動薬（テトラヒドロカンナビノール等）など挙げられる。さらに併用薬物としては、抗認知症治療薬、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、ザナペジル等）、 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、WO98/38156記載の化合物、WO02/2505、WO02/2506、WO02/2512記載の化合物、OM99-2（WO01/00663））、 γ セクレターゼ阻害剤（LY-450139等）、 γ セクレターゼモジュレーター（E2012等）、 β アミロイド蛋白凝集

阻害剤（例、PTI-00703、ALZHEMED（NC-531）、PPI-368（特表平11-514333）、PPI-558（特表平2001-500852）、SKF-74652（Biochem. J.（1999）, 340（1）, 283-289））、 β アミロイド抗体、 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、ニセルゴリン等）、神経新生・再生促進薬（例、Akt／PKB活性化剤、GSK-3 β 阻害剤など）、パーキンソン病治療薬〔（例、ドーパミン受容体作動薬（レドーパ、ブロモクリプテン、パーゴライド、タリペキソール、プラシペキソール、カベルゴリン、アダマンタジン等）、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬（デプレニル、セルジリン（セレギリン）、レマセミド（remacemide）、リルゾール（riluzole）等）、抗コリン剤（例、トリヘキシフェニジル、ビペリデン等））、）、COMT阻害剤（例、エンタカポン等）〕、筋萎縮性側索硬化症治療薬（例、リルゾール等、神経栄養因子等）、痴呆の進行に伴う異常行動、徘徊等の治療薬（例、鎮静剤、抗不安剤等）、アポトーシス阻害薬（例、CPI-1189、IDN-6556、CEP-1347等）、神経分化・再生促進剤（レテプリニム（Leteprinim）、キサリプロデン（Xaliproden；SR-57746-A）、SB-216763等）、抗うつ剤（例、MAO阻害薬、3環性抗うつ薬、選択的セロトニン取り込み阻害薬SSRI、選択的セロトニン・ノルアドレナリン取り込み阻害薬SNRI、トリプル取り込み阻害薬、CRF拮抗薬等）、抗不安薬（例、ベンゾジアゼピン系薬剤等）、睡眠薬（例、ベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系薬剤、メラトニン作動薬等）、血栓溶解剤（例、ティシュープラスミノゲンアクチベーター、ウロキナーゼ等）、抗凝固剤（例、アルガトロバン、ワーファリン等）、第10因子阻害剤、トロンボキサン合成酵素阻害剤（例、オザグレール等）、抗酸化剤（例、エダラボン等）、抗浮腫剤（例、グリセロール、マンニトール等）、コレステロール低下薬等の高脂血症治療薬〔スタチン系（例、プラバスタチンナトリウム、アトロバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン等）、フィブラート（例、クロフィブラート等）、スクアレン合成酵素阻害剤〕、降圧剤（ACE阻害薬、アンジオテンシンII拮抗薬、レ

ニン阻害薬等）、抗糖尿病薬（例、インスリン製剤、スルホニルウレア剤などのインスリン分泌促進剤、PPAR作動薬、PPAR部分作動薬などのインスリン抵抗性改善薬、DPPⅣ阻害薬等）、抗がん剤（例、白金製剤、5-FU、アントラサイクリン系、分子標的薬、ホルモン療法剤等）、頻尿、尿失禁治療薬（例、ハルンケア、ソリフェナシン等）、過活動膀胱治療薬（例、トルテロジン等）、骨粗鬆症治療薬（例、ビタミンD製剤、PTH、カルシウム受容体拮抗薬、カルシトニン、リセドロネート、アレンドロネート等）等が挙げられる。

[0057] 本発明化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

（１）本発明化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、

（２）本発明化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、

（３）本発明化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、

（４）本発明化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、などの優れた効果を得ることができる。

[0058] 以下、本発明化合物と併用薬物とを組み合わせる場合、本発明化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明化合物と併用薬物とを、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。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせなどにより適宜選択することができる。

[0059] 本発明化合物と併用薬物の投与形態としては、例えば、（１）本発明化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路

での同時投与、（５）本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物；併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

実施例

[0060] 本発明は、更に以下の実施例、製剤例及び実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、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。なお、以下の製造法の説明において、原料となる化合物および反応生成物は反応に支障とならない塩を形成していてもよい。

[0061] 以下の参考例、実施例中の「室温」は、通常、約 10℃～約 35℃を示す。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)

d : ダブルレット (doublet)

t : トリプレット (triplet)

q : クアルテット (quartet)

m : マルチプレット (multiplet)

br : ブロード (broad)

J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

CDCl₃ : 重クロロホルム

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

¹H NMR : プロトン核磁気共鳴

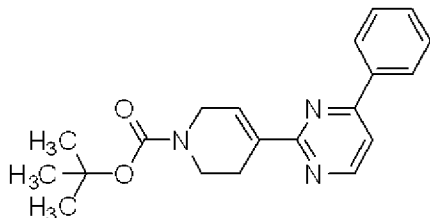
(R, R) - Me - BPE : (+) - 1, 2 - ビス ((2R, 5R) - 2, 5 - ジメチルホスホラノ) エタン

(S, S) - Et - FerroTANE : (-) - 1, 1' - ビス ((2S, 4S) - 2, 4 - ジエチルホスホタノ) フェロセン

[0062] 参考例 1

tert-ブチル 4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

[化14]



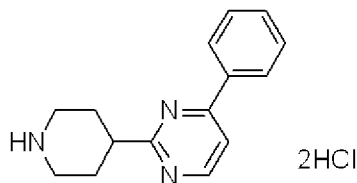
2-クロロ-4-フェニルピリミジン(6.00g、31.5ミリモル)、*tert*-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(10.7g、34.7ミリモル)、炭酸ナトリウム(6.68g、63.0ミリモル)の1,4-ジオキサン(100ml)/水(25ml)溶液に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(1.82g、1.60ミリモル)を室温に加え、80℃で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=25：1、0.5%トリエチルアミン添加)で精製し、表題化合物(8.05g、76%)を固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 2.76 (2H, s), 3.60 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 4.14 (2H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.20–7.30 (1H, br s), 7.40–7.50 (4H, m), 8.02–8.11 (2H, m), 8.65 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$)。

[0063] 参考例 2

4-フェニル-2-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩

[化15]



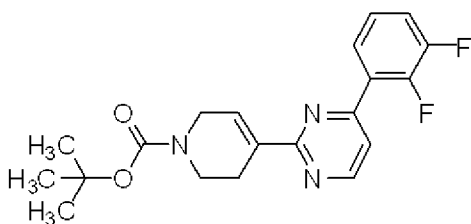
参考例 1 で得た *tert*-ブチル 4- (4-フェニルピリミジン-2-イル) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシラート (8.00 g、24.0 ミリモル) のメタノール (300 ml) 溶液に、窒素雰囲気下、10%パラジウム炭素 (800 mg) を加え、反応溶液を 3 気圧の水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応溶液をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 ml) に溶解させ、飽和塩化水素/酢酸エチル溶液 (25 ml) を加えて室温で 2 時間攪拌した。生じた固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥して表題化合物 (7.91 g、quant.) を固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.99–2.12 (2H, m), 2.14–2.22 (2H, m), 3.00 (2H, q, $J=11.7$ Hz), 3.17–3.35 (3H, m), 7.48–7.57 (3H, m), 8.00 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.21 (2H, dd, $J=7.6, 4.4$ Hz), 8.84 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 9.17 (1H, brs), 9.41 (1H, brs)。

[0064] 参考例 3

tert-ブチル 4- [4- (2, 3-ジフルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシラート

[化16]



参考例 1 と同様にして 2-クロロ-4- (2, 3-ジフルオロフェニル)

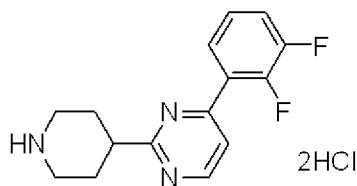
ピリミジンから表題化合物（6.11 g、62%）を固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.78 (2H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 3.65 (2H, s), 4.19 (2H, s), 7.17–7.36 (3H, m), 7.62 (1H, dd, $J=5.2, 2.0\text{ Hz}$), 7.96 (1H, t, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.75 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$)。

[0065] 参考例 4

4-（2, 3-ジフルオロフェニル）-2-ペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩

[化17]



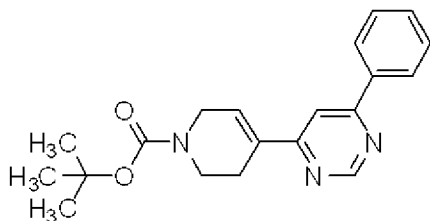
参考例 2 と同様にして、参考例 3 で得た *tert*-ブチル 4-[4-（2, 3-ジフルオロフェニル）ピリミジン-2-イル]-3, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレートから表題化合物（4.65 g、82%）を固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.95–2.09 (2H, m), 2.10–2.20 (2H, m), 3.01 (2H, q, $J=11.6\text{ Hz}$), 3.15–3.25 (1H, m), 3.25–3.45 (2H, m), 7.34–7.45 (1H, m), 7.56–7.68 (1H, m), 7.77 (1H, dd, $J=5.2, 2.0\text{ Hz}$), 7.84 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 8.89 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 9.04 (1H, brs), 9.33 (1H, brs)。

[0066] 参考例 5

tert-ブチル 4-（6-フェニルピリミジン-4-イル）-3, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート

[化18]



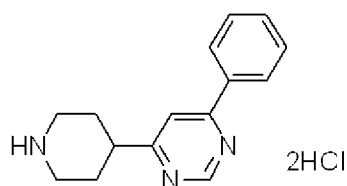
参考例 1 と同様にして 4-クロロ-6-フェニルピリミジンから表題化合物（1.64 g、47%）を固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.62–2.75 (2H, m), 3.69 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 4.20 (2H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 6.99 (1H, s), 7.47–7.54 (3H, m), 7.71 (1H, s), 8.03–8.12 (2H, m), 9.19 (1H, s)。

[0067] 参考例 6

4-フェニル-6-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩

[化19]

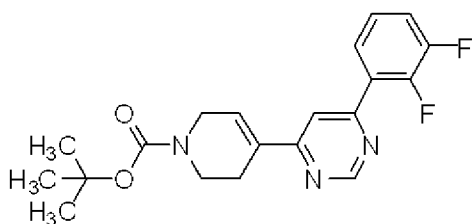


参考例 2 と同様にして、参考例 5 で得た tert-ブチル 4-(6-フェニルピリミジン-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートから表題化合物（3.30 g、74%）を固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.90–2.09 (4H, m), 2.92–3.11 (3H, m), 3.30–3.40 (2H, m), 7.46–7.60 (3H, m), 7.97 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 8.13–8.23 (2H, m), 9.01 (1H, brs), 9.15 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 9.30 (1H, brs)。

[0068] 参考例 7

tert-ブチル 4-[6-(2,3-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート
[化20]



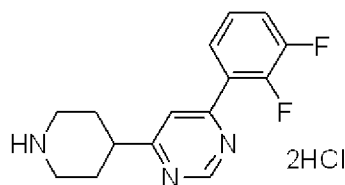
参考例 1 と同様にして 4-クロロ-6-(2,3-ジフルオロフェニル)ピリミジンから表題化合物 (7.10 g、68%) を固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.65 (2H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 3.66 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 4.18 (2H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 6.98 (1H, s), 7.18–7.35 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.87 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 9.21 (1H, s)。

[0069] 参考例 8

4-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-ペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩

[化21]



参考例 2 と同様にして参考例 7 で得た *tert*-ブチル 4-[6-(2,3-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラートから表題化合物 (5.70 g、86%) を固体として得た。

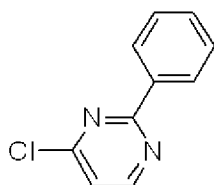
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.90–2.12 (4H, m), 2.99 (2H, q, $J=11.2\text{ Hz}$), 3.06–3.21 (1H, m), 3.30–3.40 (2H, m), 7.33–7.47 (1H, m), 7.6

3 (1 H, d, $J=8.4$ Hz), 7.75–7.88 (2 H, m), 9.15 (1 H, br s), 9.26 (1 H, s), 9.35 (1 H, br s)。
。

[0070] 参考例 9

4-クロロ-2-フェニルピリミジン

[化22]



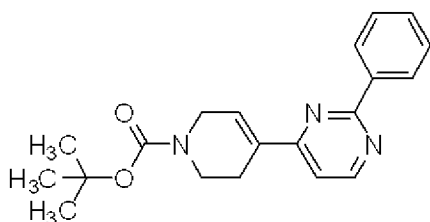
2-フェニル-4-メトキシピリミジン (9.00 g、48.6ミリモル) のフェニルホスホン酸ジクロリド (36 ml) 溶液を 140℃で終夜撹拌した。反応溶液を氷水 (200 ml) で希釈し、炭酸ナトリウムを用いて pH=8 とし、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して表題化合物 (8.75 g、94%) を固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.21 (1 H, d, $J=5.2$ Hz), 7.38–7.52 (3 H, m), 8.42 (2 H, d, $J=7.4, 2.2$ Hz), 8.65 (1 H, d, $J=5.2$ Hz)。

[0071] 参考例 10

tert-ブチル 4-(2-フェニルピリミジン-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

[化23]



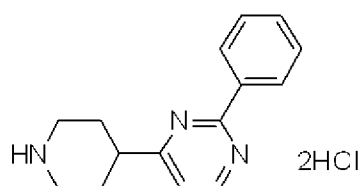
参考例 1 と同様にして、参考例 9 で得た 4-クロロ-2-フェニルピリミジンから表題化合物 (7.08 g、67%) を固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 2.73 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 3.69 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.21 (2H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 7.03 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 7.45–7.56 (3H, m), 8.45–8.55 (2H, m), 8.75 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$)。

[0072] 参考例 1 1

2-フェニル-4-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩

[化24]



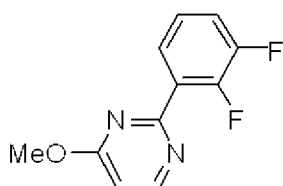
参考例 2 と同様にして、参考例 10 で得た *tert*-ブチル 4-(2-フェニルピリミジン-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートから表題化合物 (6.38 g、97%) を固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.95–2.18 (4H, m), 2.91–3.15 (3H, m), 3.30–3.40 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 7.46–7.55 (3H, m), 8.34–8.47 (2H, m), 8.83 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 9.12 (1H, brs), 9.43 (1H, brs)。

[0073] 参考例 1 2

2-(2,3-ジフルオロフェニル)-4-メトキシピリミジン

[化25]



2-クロロ-4-メトキシピリミジン (30.0 g、210 ミリモル)、

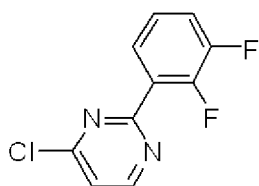
2, 3-ジフルオロフェニルボロン酸 (50.5 g、320ミリモル)、炭酸ナトリウム (44.5 g、420ミリモル) の1, 4-ジオキサン (240 ml) / 水 (60 ml) 溶液に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (11.6 g、10.0ミリモル) を室温に加え、80℃で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=50：1、0.5% トリエチルアミン添加) で精製し、ヘキサンと塩化メチレンから再結晶して表題化合物 (25.6 g、55%) を固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.95 (3H, s), 6.85–6.96 (1H, m), 7.22–7.34 (1H, m), 7.46–7.60 (1H, m), 8.86 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 8.62 (1H, d, $J=8.8$ Hz)。

[0074] 参考例 13

4-クロロ-2-(2, 3-ジフルオロフェニル) ピリミジン

[化26]



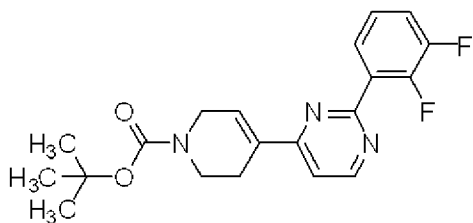
参考例 9 と同様にして、参考例 12 で得た 2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-4-メトキシピリミジンから表題化合物 (9.00 g、88%) を固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.30–7.40 (1H, m), 7.63 (1H, q, $J=4.0$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.85 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 8.94 (1H, d, $J=5.2$ Hz)。

[0075] 参考例 14

tert-ブチル 4-[2-(2, 3-ジフルオロフェニル)ピリミジン

ー４－イル]ー３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラート
[化27]



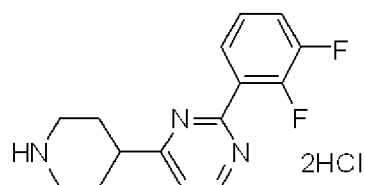
参考例１と同様にして、参考例１３で得た４－クロロ－２－（２，３－ジフルオロフェニル）ピリミジンから表題化合物（５．５０ｇ、５６％）を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : １．５０（９Ｈ，ｓ），２．６８（２Ｈ，ｄ， $J=1.6\text{ Hz}$ ），３．５８－３．７４（２Ｈ，ｍ），４．２１（２Ｈ，ｓ），７．０５（１Ｈ，ｓ），７．１３－７．２２（１Ｈ，ｍ），７．２３－７．３７（２Ｈ，ｍ），７．８８（１Ｈ，ｔ， $J=7.2\text{ Hz}$ ），８．８１（１Ｈ，ｄ， $J=5.2\text{ Hz}$ ）。

[0076] 参考例１５

２－（２，３－ジフルオロフェニル）－４－ピペリジン－４－イルピリミジン二塩酸塩

[化28]



参考例２と同様にして、参考例１４で得たｔｅｒｔ－ブチル ４－[２－（２，３－ジフルオロフェニル）ピリミジン－４－イル]ー３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラートから表題化合物（１．１３ｇ、９０％）を固体として得た。

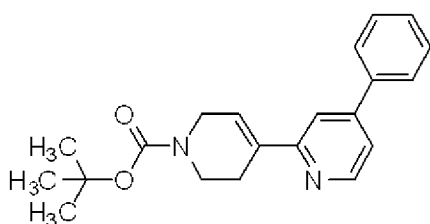
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : １．８８－２．０２（２Ｈ，ｍ），２．０３－２．１５（２Ｈ，ｍ），３．３０－３．４０（２Ｈ，ｍ），３．０５－３．１６（１Ｈ，ｍ），３．３４（２Ｈ，ｄ， $J=12.0\text{ Hz}$ ），７．３

4 (1 H, d d, J = 13.4, 7.8 Hz), 7.44 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 7.58 (1 H, d d, J = 7.8, 6.4 Hz), 7.83 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 8.70–9.09 (2 H, m), 9.13–9.51 (1 H, b r s)。

[0077] 参考例 16

t e r t -ブチル 4-フェニル-3', 6'-ジヒドロ-2, 4'-ビピリジン-1' (2' H)-カルボキシラート

[化29]



2-クロロ-4-フェニルピリジン (3.51 g、18.5ミリモル)、t e r t -ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1 (2 H)-カルボキシラート (6.20 g、19.4ミリモル)、炭酸カリウム (7.67 g、55.5ミリモル) の1,2-ジメトキシエタン (40 ml) / 水 (20 ml) 溶液に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (1.07 g、0.925ミリモル) を室温に加え、90℃で17時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、塩化メチレンで抽出した。抽出液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=1：8) で精製して表題化合物 (4.10 g、66%) を固体として得た。

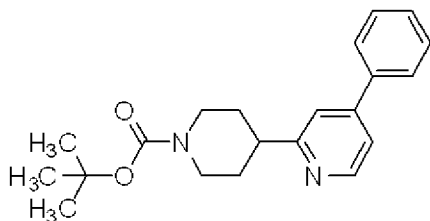
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9 H, s), 2.70–2.73 (2 H, m), 3.68 (2 H, b r s), 4.16 (2 H, d, J = 2.8 Hz), 6.66–6.68 (1 H, m), 7.38 (1 H, d d, J = 4.8, 1.6 Hz), 7.43–7.52 (3 H, m), 7.52 (1 H, b r s), 7.62–7.65 (2 H, m), 8.61 (1 H, d d, J =

4. 8, 0. 8 Hz)。

[0078] 参考例 17

t e r t -ブチル 4-(4-フェニルピリジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシラート

[化30]



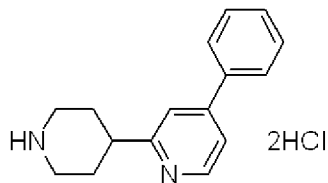
参考例 16 で得た t e r t -ブチル 4-フェニル-3', 6'-ジヒドロ-2, 4'-ビピリジン-1' (2' H)-カルボキシラート (4. 10 g、12. 2 ミリモル) のエタノール (40 ml) 懸濁液に、窒素雰囲気下、10%パラジウム炭素 (50. 0 mg) を加え、反応溶液を水素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌した。反応溶液をろ過し、ろ液を濃縮して表題化合物 (4. 15 g、quant.) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 47 (9H, s), 1. 73–1. 84 (2H, m), 1. 97 (2H, d, $J=13. 2\text{ Hz}$), 2. 86–2. 96 (3H, m), 4. 29 (2H, brs), 7. 35–7. 37 (2H, m), 7. 44–7. 51 (3H, m), 7. 62–7. 64 (2H, m), 8. 58 (1H, dd, $J=4. 8, 1. 2\text{ Hz}$)。

[0079] 参考例 18

4-フェニル-2-ピペリジン-4-イルピリジン二塩酸塩

[化31]



参考例 17 で得た t e r t -ブチル 4-(4-フェニルピリジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシラート (4. 15 g、12. 3 ミリモル

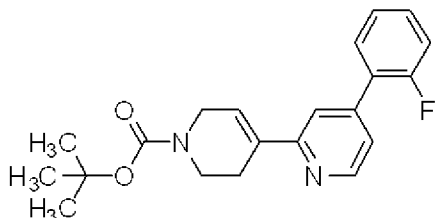
）のメタノール（20 ml）溶液に4.0 Mの塩化水素／メタノール溶液（12.3 ml）を加え、室温で24時間攪拌した。生じた固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥して表題化合物（3.77 g、88%）を固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.10–2.20 (4H, m), 2.97–3.06 (2H, m), 3.35–3.42 (3H, m), 7.57–7.63 (3H, m), 7.96–7.98 (2H, m), 8.01 (1H, brs), 8.08 (1H, brs), 8.77 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 9.08 (1H, brs), 9.24 (1H, brs)。

[0080] 参考例19

tert-ブチル 4-（2-フルオロフェニル）-3', 6'-ジヒドロ-2, 4'-ビピリジン-1'（2'-H）-カルボキシレート

[化32]



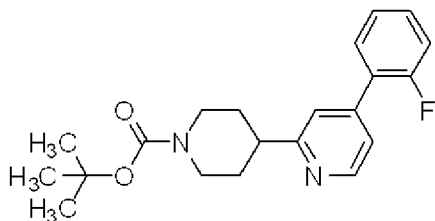
参考例16と同様にして2-クロロ-4-（2-フルオロフェニル）ピリジンから表題化合物（6.47 g、89%）を固体として得た。

^1H NMR (CDCl $_3$) δ : 1.49 (9H, s), 2.68–2.71 (2H, m), 3.66 (2H, brs), 4.15–4.16 (2H, m), 6.66–6.67 (1H, m), 7.17–7.29 (2H, m), 7.34–7.36 (1H, m), 7.39–7.44 (1H, m), 7.48 (1H, td, $J=7.6, 1.6$ Hz), 7.55 (1H, brs), 8.63 (1H, dd, $J=5.4, 0.6$ Hz)。

[0081] 参考例20

tert-ブチル 4-[4-（2-フルオロフェニル）ピリジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

[化33]



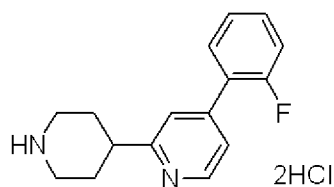
参考例 17 と同様にして参考例 19 で得た *tert*-ブチル 4- (2-フルオロフェニル) -3', 6'-ジヒドロ-2, 4'-ビピリジン-1' (2' H) -カルボキシレートから表題化合物 (6.51 g、quant.) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 1.72–1.83 (2H, m), 1.97 (2H, d, $J=13.6\text{ Hz}$), 2.86–2.95 (3H, m), 4.28 (2H, brs), 7.17–7.28 (2H, m), 7.32–7.34 (2H, m), 7.38–7.43 (1H, m), 7.46 (1H, td, $J=7.7, 2.0\text{ Hz}$), 8.60 (1H, dd, $J=5.2, 0.8\text{ Hz}$)。

[0082] 参考例 21

4- (2-フルオロフェニル) -2-ピペリジン-4-イルピリジン二塩酸塩

[化34]



参考例 18 と同様にして参考例 20 で得た *tert*-ブチル 4- [4- (2-フルオロフェニル) ピリジン-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレートから表題化合物 (4.50 g、67%) を固体として得た。

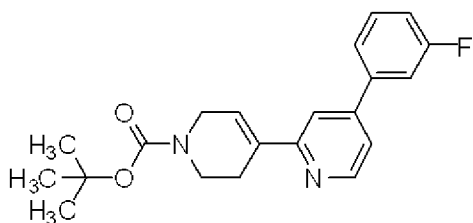
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.09–2.21 (4H, m), 3.01–3.04 (2H, m), 3.41 (3H, d, $J=11.6\text{ Hz}$), 7.45 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.64 (1H, q, $J=7.2\text{ Hz}$)

z), 7.81 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.91 (1H, brs), 7.95 (1H, d, J=4.0 Hz), 8.82 (1H, d, J=5.2 Hz), 9.29 (1H, brs), 9.44 (1H, brs)。

[0083] 参考例 22

tert-ブチル 4-(3-フルオロフェニル)-3',6'-ジヒドロ-2,4'-ビピリジン-1'(2'H)-カルボキシレート

[化35]



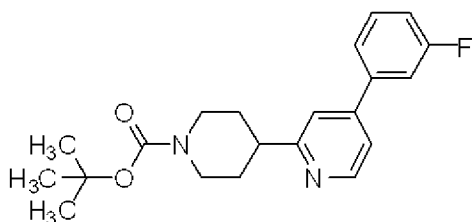
参考例 16と同様にして、2-クロロ-4-(3-フルオロフェニル)ピリジンから表題化合物(4.77 g、93%)を固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.69–2.72 (2H, m), 3.68 (2H, brs), 4.16 (2H, d, J=2.0 Hz), 6.67–6.70 (1H, m), 7.12–7.17 (1H, m), 7.31–7.36 (2H, m), 7.41–7.49 (2H, m), 7.54 (1H, brs), 8.63 (1H, dd, J=5.2, 0.8 Hz)。

[0084] 参考例 23

tert-ブチル 4-[4-(3-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

[化36]



参考例 17と同様にして、参考例 22で得た tert-ブチル 4-(3

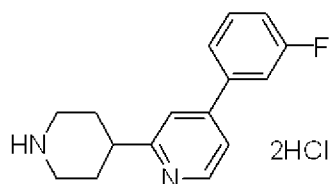
ーフルオロフェニル)－3′, 6′－ジヒドロ－2, 4′－ビピリジン－1′ (2′ H)－カルボキシラートから表題化合物 (4. 80 g、quant.) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 49 (9H, s), 1. 73–1. 84 (2H, m), 1. 97 (2H, d, $J=13. 2\text{ Hz}$), 2. 86–2. 96 (3H, m), 4. 29 (2H, brs), 7. 11–7. 16 (1H, m), 7. 30–7. 34 (3H, m), 7. 39–7. 49 (2H, m), 8. 60 (1H, dd, $J=4. 8, 1. 2\text{ Hz}$)。

[0085] 参考例 24

4－(3－フルオロフェニル)－2－ピペリジン－4－イルピリジン二塩酸塩

[化37]



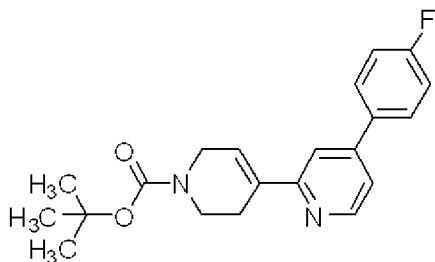
参考例 18と同様にして、参考例 23で得たtert-ブチル 4－[4－(3－フルオロフェニル)ピリジン－2－イル]ピペリジン－1－カルボキシラートから表題化合物 (3. 50 g、71%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2. 10–2. 23 (4H, m), 2. 99–3. 08 (2H, m), 3. 40–3. 43 (3H, m), 7. 46 (1H, td, $J=8. 4, 2. 4\text{ Hz}$), 7. 63–7. 69 (1H, m), 7. 86 (1H, d, $J=8. 0\text{ Hz}$), 7. 93 (1H, d, $J=10. 0\text{ Hz}$), 8. 07 (1H, s), 8. 12 (1H, d, $J=5. 2\text{ Hz}$), 8. 81 (1H, d, $J=5. 6\text{ Hz}$), 9. 23 (1H, brs), 9. 39 (1H, brs)。

[0086] 参考例 25

tert-ブチル 4－(4－フルオロフェニル)－3′, 6′－ジヒドロ－2, 4′－ビピリジン－1′ (2′ H)－カルボキシラート

[化38]



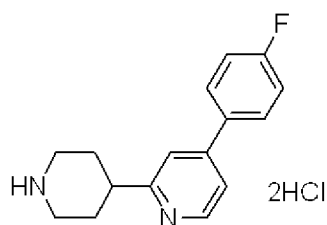
参考例 16 と同様にして 2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジンから表題化合物 (4.77 g、93%) を固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.69–2.72 (2H, m), 3.68 (2H, brs), 4.16 (2H, d, $J=2.4$ Hz), 6.67–6.68 (1H, m), 7.16–7.21 (2H, m), 7.33 (1H, dd, $J=5.2, 1.6$ Hz), 7.52 (1H, brs), 7.60–7.63 (2H, m), 8.61 (1H, dd, $J=5.2, 0.8$ Hz)。

[0087] 参考例 26

4-(4-フルオロフェニル)-2-ピペリジン-4-イルピリジン二塩酸塩

[化39]



参考例 17 と同様にして、参考例 25 で得た tert-ブチル 4-(4-フルオロフェニル)-3', 6'-ジヒドロ-2, 4'-ビピリジン-1'-(2'H)-カルボキシレートから tert-ブチル 4-[4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (4.80 g、quant.) を油状物として得た。この化合物 (4.80 g、13.5 ミリモル) をメタノール (27 ml) に溶解させ、4.0 M

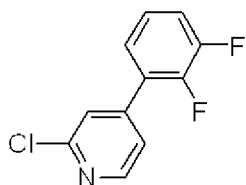
の塩化水素／メタノール溶液（13.5 ml、53.9ミリモル）を加え、室温で24時間攪拌した。生じた固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥して表題化合物（3.80 g、86%）を固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.07–2.19 (4H, m), 2.99–3.02 (2H, m), 3.37–3.40 (3H, m), 7.44 (2H, t, $J=8.6$ Hz), 7.99–8.05 (4H, m), 8.75 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 9.12 (1H, br s), 9.29 (1H, br s)。

[0088] 参考例27

2-クロロ-4-(2,3-ジフルオロフェニル)ピリジン

[化40]



4-ブロモ-2-クロロピリジン（5.00 g、26.0ミリモル）、2,3-ジフルオロフェニルボロン酸（4.10 g、26.0ミリモル）、炭酸カリウム（7.18 g、52.0ミリモル）のメタノール（90 ml）溶液に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（1.50 g、1.30ミリモル）を室温に加え、50℃で17時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、塩化メチレンで抽出した。抽出液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=1：8）で精製して表題化合物（4.30 g、73%）を固体として得た。

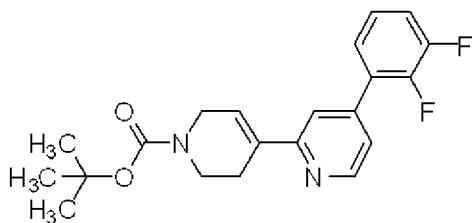
^1H NMR (CDCl $_3$) δ : 7.18–7.31 (3H, m), 7.41–7.43 (1H, m), 7.52–7.53 (1H, m), 8.48 (1H, dd, $J=5.0, 1.6$ Hz)。

[0089] 参考例28

tert-ブチル 4-(2,3-ジフルオロフェニル)-3',6'-ジ

ヒドロ-2, 4'-ビピリジン-1' (2' H)-カルボキシラート

[化41]



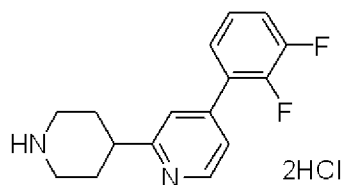
参考例 16 と同様にして、参考例 27 で得た 2-クロロ-4-(2, 3-ジフルオロフェニル)ピリジンから表題化合物 (6. 50 g、98%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 49 (9H, s), 2. 68–2. 71 (2H, m), 3. 67 (2H, t, $J=5. 4\text{ Hz}$), 4. 15–4. 16 (2H, m), 6. 66–6. 69 (1H, m), 7. 18–7. 28 (3H, m), 7. 32–7. 34 (1H, m), 7. 53 (1H, brs), 8. 65 (1H, dd, $J=5. 2, 0. 8\text{ Hz}$)。

[0090] 参考例 29

4-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-ピペリジン-4-イルピリジン二塩酸塩

[化42]



参考例 17 と同様にして、参考例 28 で得た tert-ブチル 4-(2, 3-ジフルオロフェニル)-3', 6'-ジヒドロ-2, 4'-ビピリジン-1' (2' H)-カルボキシラートから tert-ブチル 4-[4-(2, 3-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート (6. 50 g、99%) を油状物として得た。この化合物 (6. 50 g、17. 4 ミリモル) をメタノール (35 ml) に溶解させ、4. 0 M の塩化水素/メタノール溶液 (17. 4 ml、69. 4 ミリモル) を

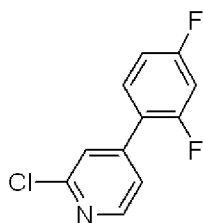
加え、室温で24時間攪拌した。生じた固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥して表題化合物(4.88g、81%)を固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.04–2.17 (4H, m), 3.01–3.06 (2H, m), 3.32–3.41 (3H, m), 7.42 (1H, q, $J=4.8\text{ Hz}$), 7.56 (1H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.64 (1H, q, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.80 (2H, brs), 8.79 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 9.11 (1H, brs), 9.31 (1H, brs)。

[0091] 参考例30

2-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン

[化43]



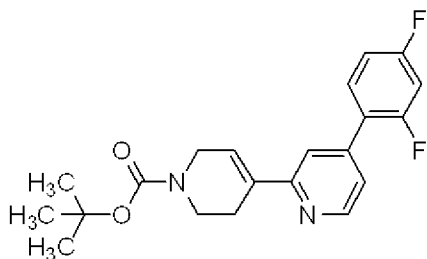
参考例27と同様にして4-ブロモ-2-クロロピリジンから表題化合物(3.70g、79%)を固体として得た。

^1H NMR (CDCl₃) δ : 6.95–7.05 (2H, s), 7.37–7.39 (1H, m), 7.43–7.47 (1H, m), 7.49 (1H, brs), 8.47 (1H, d, $J=13.2\text{ Hz}$)。

[0092] 参考例31

tert-ブチル 4-(2,4-ジフルオロフェニル)-3',6'-ジヒドロ-2,4'-ビピリジン-1'(2'H)-カルボキシレート

[化44]



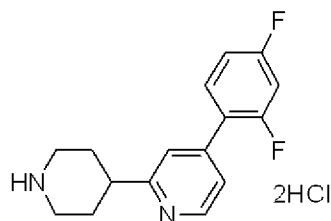
参考例 16 と同様にして、参考例 30 で得た 2-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジンから表題化合物 (4.15 g、68%) を固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.67–2.71 (2H, m), 3.67 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.15–4.16 (2H, m), 6.65–6.67 (1H, m), 6.93–7.04 (2H, m), 7.29–7.31 (1H, m), 7.43–7.49 (1H, m), 7.50 (1H, br s), 8.62 (1H, dd, $J=5.2, 0.8\text{ Hz}$)。

[0093] 参考例 32

4-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ピペリジン-4-イルピリジン
二塩酸塩

[化45]



参考例 17 と同様にして、参考例 31 で得た *tert*-ブチル 4-(2,4-ジフルオロフェニル)-3',6'-ジヒドロ-2,4'-ビピリジン-1'-(2'H)-カルボキシレートから *tert*-ブチル 4-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (4.07 g、98%) を油状物として得た。この化合物 (4.07 g、10.9 ミリモル) をメタノール (36 ml) に溶解させ、4.0 M の塩化水素/メタノール溶液 (10.1 ml、43.5 ミリモル) を加え、室温で 24 時間攪拌した。生じた固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥して表題化合物 (3.40 g、82%) を固体として得た。

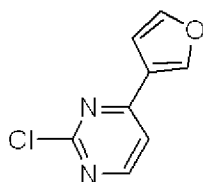
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.01–2.15 (4H, m), 2.98–3.07 (2H, m), 3.28 (1H, t, $J=11.4\text{ Hz}$), 3

. 39 (2H, d, $J=12.4$ Hz), 7.33 (1H, td, $J=8.4, 2.0$ Hz), 7.49–7.55 (1H, m), 7.74–7.87 (3H, m), 8.75 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 9.01 (1H, brs), 9.21 (1H, brs)。

[0094] 参考例 33

2-クロロ-4-フラン-3-イルピリミジン

[化46]



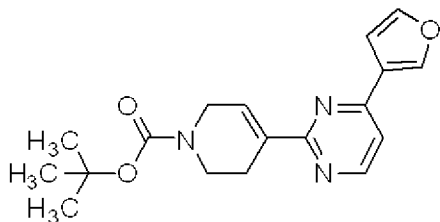
2, 4-ジクロロピリミジン (1.00 g、6.71ミリモル)、フラン-3-イルボロン酸 (826.1 mg、7.38ミリモル)、2N炭酸ナトリウム水溶液 (6.7 ml) の1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液に、窒素雰囲気下、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (931 mg、0.805ミリモル) を室温に加え、マイクロウェーブリアクター (Initiator™、Biotage社) によって、105℃で40分間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：4) で精製し、表題化合物 (916 mg、76%) を固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 6.88–6.93 (1H, m), 7.29–7.35 (1H, m), 7.52–7.56 (1H, m), 8.21–8.25 (1H, m), 8.55 (1H, d, $J=4.9$ Hz)。

[0095] 参考例 34

tert-ブチル 4-(4-フラン-3-イルピリミジン-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボキシレート

[化47]



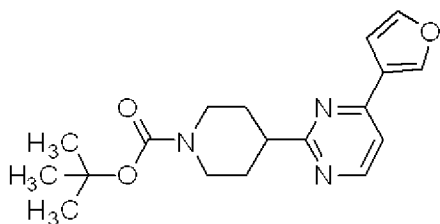
参考例 33 で得た 2-クロロ-4-フラン-3-イルピリミジン (500 mg、2.77 ミリモル)、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (942 mg、3.05 ミリモル)、2N 炭酸ナトリウム水溶液 (4.2 ml) の 1,2-ジメトキシエタン (7.5 ml) 溶液に、窒素雰囲気下、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (384 mg、0.332 ミリモル) を室温に加え、マイクロウェーブリアクター (Initiator™、Biotage 社) によって、105℃で40分間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、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=1：4) で精製し、表題化合物 (782 mg、86%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.77 (2H, br s), 3.59–3.71 (2H, m), 4.12–4.27 (2H, m), 6.89–6.96 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 7.24 (1H, br s), 7.53 (1H, t, $J=1.7\text{ Hz}$), 8.17 (1H, s), 8.64 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$)。

[0096] 参考例 35

tert-ブチル 4-(4-フラン-3-イルピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

[化48]

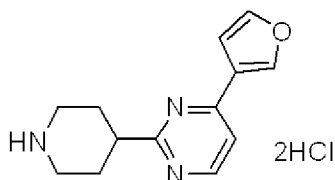


参考例 34 で得た *tert*-ブチル 4-(4-フラン-3-イルピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (780 mg、2.38 ミリモル) のテトラヒドロフラン (12 ml) 溶液に、窒素雰囲気下、パラジウム炭素 (156 mg) を加え、反応溶液を水素雰囲気下、室温で 6 時間攪拌した。反応溶液をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4) で精製し、表題化合物 (542 mg、69%) を油状物として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 1.77–1.95 (2H, m), 1.96–2.08 (2H, m), 2.79–3.10 (3H, m), 4.09–4.35 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.48–7.55 (1H, m), 8.16 (1H, s), 8.61 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$)。

[0097] 参考例 36

4-フラン-3-イル-2-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩

[化49]



参考例 35 で得た *tert*-ブチル 4-(4-フラン-3-イルピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (540 mg、1.64 ミリモル) の酢酸エチル (5.4 ml) 溶液に 4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (5.4 ml) を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで

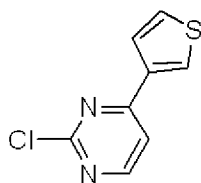
希釈し、生じた結晶をろ取して表題化合物（407mg、77%）を固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.94–2.26 (4H, m), 2.93–3.13 (2H, m), 3.13–3.27 (1H, m), 3.27–3.41 (2H, m), 7.12–7.19 (1H, m), 7.75 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 7.85–7.92 (1H, m), 8.58–8.65 (1H, m), 8.80 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 9.09 (1H, brs), 9.32 (1H, brs)。

[0098] 参考例 37

2-クロロ-4-チオフェン-3-イルピリミジン

[化50]



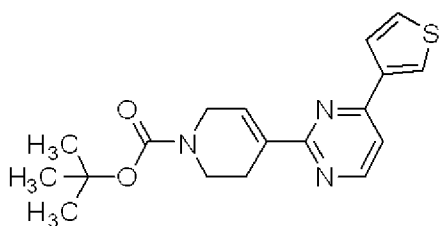
参考例 33 と同様にして 2, 4-ジクロロピリミジンとチオフェン-3-イルボロン酸から表題化合物（1.02g、77%）を固体として得た。

^1H NMR (CDCl₃) δ : 7.42–7.50 (2H, m), 7.65–7.72 (1H, m), 8.18–8.25 (1H, m), 8.58 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$)。

[0099] 参考例 38

tert-ブチル 4-(4-チオフェン-3-イルピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

[化51]



参考例 34 と同様にして、参考例 37 で得た 2-クロロ-4-チオフェン

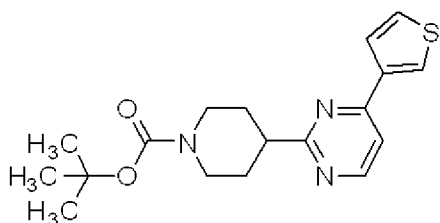
ー3-イルピリミジンから表題化合物（793mg、90%）を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.80 (2H, br s), 3.60–3.71 (2H, m), 4.15–4.26 (2H, m), 7.19–7.32 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=5.3, 3.0\text{ Hz}$), 7.68–7.76 (1H, m), 8.12–8.18 (1H, m), 8.67 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$)。

[0100] 参考例39

tert-ブチル 4-（4-チオフエン-3-イルピリミジン-2-イル）
ピペリジン-1-カルボキシレート

[化52]



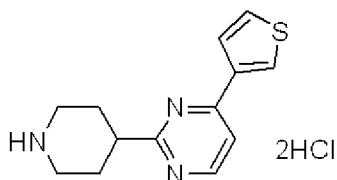
参考例38で得たtert-ブチル 4-（4-チオフエン-3-イルピリミジン-2-イル）-3,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（790mg、2.30ミリモル）の酢酸エチル（12ml）溶液に、窒素雰囲気下、パラジウム炭素（158mg）を加え、反応溶液を3気圧の水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。反応溶液をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：4）で精製し、表題化合物（477mg、60%）を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 1.80–1.97 (2H, m), 1.98–2.11 (2H, m), 2.82–2.98 (2H, m), 2.99–3.12 (1H, m), 4.12–4.34 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=$

5. 3, 3. 0 Hz), 7. 67–7. 74 (1H, m), 8. 11–8. 17 (1H, m), 8. 65 (1H, d, J=5. 3 Hz)。

[0101] 参考例 40

4-チオフェン-3-イル-2-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩
[化53]

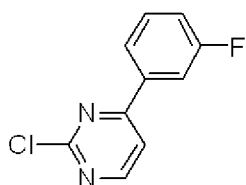


参考例 36と同様にして、参考例 39で得たtert-ブチル 4-(4-チオフェン-3-イルピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートから表題化合物(415mg、95%)を固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1. 96–2. 14 (2H, m), 2. 14–2. 27 (2H, m), 2. 97–3. 13 (2H, m), 3. 14–3. 27 (1H, m), 3. 28–3. 42 (2H, m), 7. 71–7. 77 (1H, m), 7. 81–7. 90 (2H, m), 8. 48–8. 55 (1H, m), 8. 80 (1H, d, J=5. 3 Hz), 8. 92 (1H, brs), 9. 17 (1H, brs)。

[0102] 参考例 41

2-クロロ-4-(3-フルオロフェニル)ピリミジン
[化54]



参考例 33と同様にして2, 4-ジクロロピリミジンと3-フルオロフェニルボロン酸から表題化合物(780mg、56%)を固体として得た。

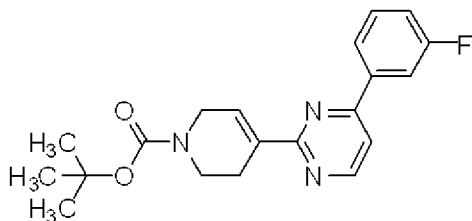
^1H NMR (CDCl $_3$) δ : 7. 20–7. 30 (1H, m), 7. 44–7. 55 (1H, m), 7. 64 (1H, d, J=4. 9 Hz), 7. 79

－7. 91 (2H, m), 8. 68 (1H, d, J=4. 9 Hz)。

[0103] 参考例 4 2

t e r t－ブチル 4－[4－(3－フルオロフェニル) ピリミジン－2－
イル]－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－カルボキシラート

[化55]



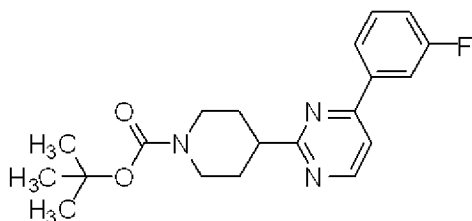
参考例 3 4 と同様にして、参考例 4 1 で得た 2－クロロ－4－(3－フル
オロフェニル) ピリミジンから表題化合物 (1. 19 g、90%) を油状物
として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 50 (9H, s), 2. 82 (2H, br
s), 3. 63－3. 72 (2H, m), 4. 18－4. 26 (2H, m)
, 7. 16－7. 25 (1H, m), 7. 27－7. 39 (1H, m), 7
. 42－7. 54 (2H, m), 7. 84－7. 93 (2H, m), 8. 7
5 (1H, d, J=5. 3 Hz)。

[0104] 参考例 4 3

t e r t－ブチル 4－[4－(3－フルオロフェニル) ピリミジン－2－
イル] ピペリジン－1－カルボキシラート

[化56]



参考例 3 5 と同様にして、参考例 4 2 で得た t e r t－ブチル 4－[4
－(3－フルオロフェニル) ピリミジン－2－イル]－3, 6－ジヒドロピ
リジン－1 (2H)－カルボキシラートから表題化合物 (943mg、79

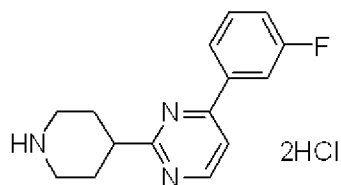
%) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 1.82–2.00 (2H, m), 2.01–2.13 (2H, m), 2.83–3.01 (2H, m), 3.03–3.17 (1H, m), 4.09–4.40 (2H, m), 7.15–7.24 (1H, m), 7.41–7.57 (2H, m), 7.81–7.90 (2H, m), 8.73 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$)。

[0105] 参考例 44

4-(3-フルオロフェニル)-2-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩

[化57]



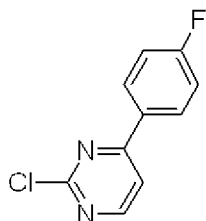
参考例 36 と同様にして、参考例 43 で得た *tert*-ブチル 4-[4-(3-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレートから表題化合物 (836mg、96%) を固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.98–2.16 (2H, m), 2.17–2.30 (2H, m), 2.97–3.15 (2H, m), 3.17–3.43 (3H, m), 7.36–7.48 (1H, m), 7.56–7.69 (1H, m), 7.98–8.15 (3H, m), 8.89 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 8.97 (1H, brs), 9.25 (1H, brs)。

[0106] 参考例 45

2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン

[化58]



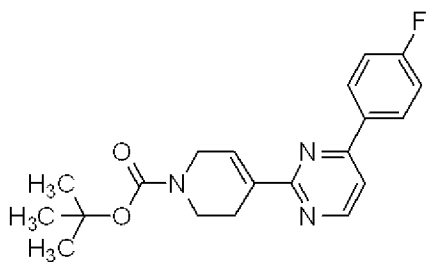
2, 4-ジクロロピリミジン (1. 00 g、6. 71ミリモル)、4-フルオロフェニルボロン酸 (1. 03 g、7. 38ミリモル)、2 N炭酸ナトリウム水溶液 (6. 7 ml) の1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液に、窒素雰囲気下、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (931 mg、0. 805ミリモル) を室温に加え、マイクロウェーブリアクター (Initiator™、Biotage社) によって、105℃で40分間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：4) で精製し、表題化合物 (930 mg、66%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7. 15–7. 25 (2H, m), 7. 61 (1H, d, $J=5. 3\text{ Hz}$), 8. 08–8. 16 (2H, m), 8. 64 (1H, d, $J=5. 3\text{ Hz}$)。

[0107] 参考例 46

tert-ブチル 4-[4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル]-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

[化59]



参考例 45 で得た 2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン

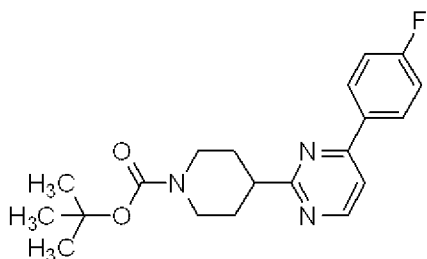
(700 mg、3.36ミリモル)、tert-ブチル 4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシレート (1.04 g、3.36ミリモル)、2N炭酸ナトリウム水溶液 (5.0 ml) の1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液に、窒素雰囲気下、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (465 mg、0.403ミリモル) を室温に加え、マイクロウェーブリアクター (Initiator™、Biotage社) によって、105℃で40分間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、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 = 1 : 4) で精製し、表題化合物 (1.12 g、94%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.82 (2H, br s), 3.67 (2H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 4.17–4.25 (2H, m), 7.14–7.23 (2H, m), 7.31 (1H, br s), 7.48 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 8.10–8.19 (2H, m), 8.72 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$)。

[0108] 参考例 47

tert-ブチル 4- [4- (4-フルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート

[化60]



参考例 46 で得た tert-ブチル 4- [4- (4-フルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カル

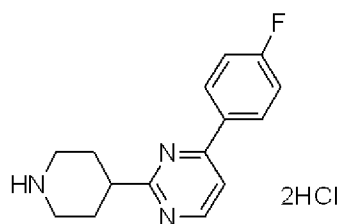
ボキシラート（1.12 g、3.15ミリモル）のエタノール（14 ml）－テトラヒドロフラン（7 ml）溶液に、窒素雰囲気下、パラジウム炭素（224 mg）を加え、反応溶液を水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。反応溶液をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：4）で精製し、表題化合物（782 mg、70%）を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 1.81–1.99 (2H, m), 1.99–2.12 (2H, m), 2.81–3.00 (2H, m), 3.01–3.15 (1H, m), 4.11–4.38 (2H, m), 7.11–7.24 (2H, m), 7.49 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.06–8.19 (2H, m), 8.69 (1H, d, $J=5.3$ Hz)。

[0109] 参考例 48

4－（4－フルオロフェニル）－2－ピペリジン－4－イルピリミジン二塩酸塩

[化61]



参考例 47 で得た *tert*-ブチル 4－[4－（4－フルオロフェニル）ピリミジン－2－イル]ピペリジン－1－カルボキシラート（780 mg、2.18ミリモル）の酢酸エチル（7.8 ml）溶液に 4 N 塩化水素－酢酸エチル溶液（7.8 ml）を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、生じた結晶をろ取して表題化合物（686 mg、95%）を固体として得た。

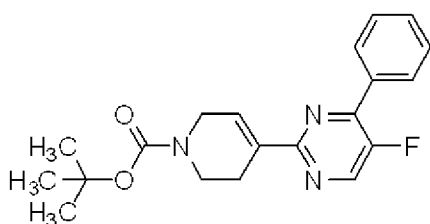
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.98–2.16 (2H, m), 2.17–2.30 (2H, m), 2.97–3.15 (2H, m), 3.17–

3. 42 (3 H, m), 7. 35–7. 48 (2 H, m), 8. 00 (1 H, d, J=5. 3 Hz), 8. 25–8. 38 (2 H, m), 8. 86 (1 H, d, J=5. 3 Hz), 9. 06 (1 H, br s), 9. 32 (1 H, br s)。

[0110] 参考例 49

t e r t -ブチル 4- (5-フルオロ-4-フェニルピリミジン-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2 H)-カルボキシラート

[化62]



2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン (5. 29 g、31. 7ミリモル)、フェニルボロン酸 (3. 86 g、31. 7ミリモル)、2 N炭酸ナトリウム水溶液 (98 ml) の1, 2-ジメトキシエタン (200 ml) 溶液に、窒素雰囲気下、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (7. 33 g、6. 34ミリモル) を室温に加え、100℃で5時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、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=10：1) で精製して白色固体 (4. 75 g) を得た。得られた固体 (2. 0 g)、t e r t -ブチル 4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2 H)-カルボキシラート (0. 98 g、3. 2ミリモル)、2 N炭酸ナトリウム水溶液 (10 ml) の1, 2-ジメトキシエタン (30 ml) 溶液に、窒素雰囲気下、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0. 733 g、0. 634ミリモル) を室温に加え、100℃で5時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去

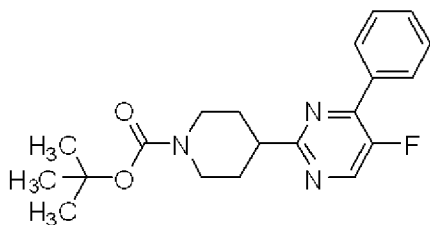
した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１０：１）で精製して表題化合物（１．０ｇ、２１％）を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : １．５０（９Ｈ，ｓ），２．７５－２．８５（２Ｈ，ｍ），３．６４－３．６８（２Ｈ，ｍ），４．１７－４．２３（２Ｈ，ｍ），７．１７－７．２４（１Ｈ，ｍ），７．５１－７．５５（３Ｈ，ｍ），８．１６－８．１９（２Ｈ，ｍ），８．５７（１Ｈ，ｄ， $J=3.3\text{ Hz}$ ）。

[0111] 参考例５０

tert-ブチル ４－（５－フルオロ－４－フェニルピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

[化63]



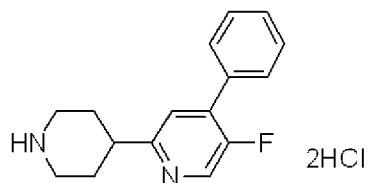
参考例４９で得た *tert*-ブチル ４－（５－フルオロ－４－フェニルピリミジン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（０．７５ｇ、２．１１ミリモル）のエタノール（１００ｍｌ）溶液に、窒素雰囲気下で、１０％パラジウム炭素（５０％含水、２２０ｍｇ）を加えた後、水素雰囲気下、室温で１８時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮し残留物を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝５：１）で精製して表題化合物（６２０ｍｇ、８２％）を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : １．４８（９Ｈ，ｓ），１．８１－２．１０（４Ｈ，ｍ），２．８７－３．１３（３Ｈ，ｍ），４．１７－４．３０（２Ｈ，ｍ），７．５１－７．５３（３Ｈ，ｍ），８．１４－８．１６（２Ｈ，ｍ），８．５５（１Ｈ，ｄ， $J=3.9\text{ Hz}$ ）。

[0112] 参考例 5 1

5-フルオロ-4-フェニル-2-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩

[化64]



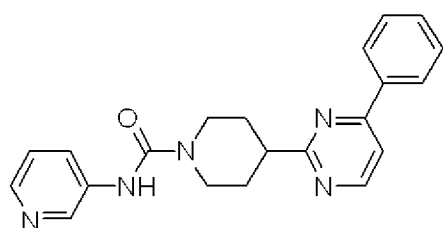
参考例 50 で得た *tert*-ブチル 4-(5-フルオロ-4-フェニルピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (580 mg、1.62 ミリモル) のメタノール懸濁溶液に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 ml、40 ミリモル) を加え、室温で 4 時間攪拌した。ジイソプロピルエーテル (20 ml) を加えて、氷冷下、1 時間攪拌した。析出物をろ取り、ジイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物 (400 mg、75%) を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.96–2.24 (4 H, m), 3.00–3.12 (2 H, m), 3.20–3.43 (4 H, m), 7.59–7.63 (3 H, m), 8.06–8.09 (2 H, m), 8.82 (1 H, br s), 8.92 (1 H, d, $J=3.3$ Hz), 9.10 (1 H, br s)。

[0113] 実施例 1

4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)-N-ピペリジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド

[化65]



参考例 2 で得た 4-フェニル-2-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩

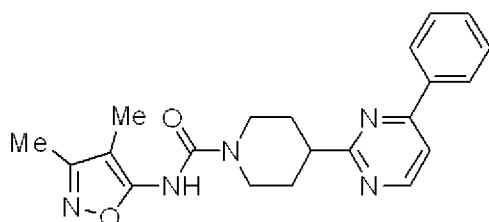
酸塩（250mg、1.00ミリモル）、3-ピリジンイソシアネート（127mg、1.0ミリモル）のテトラヒドロフラン（4ml）溶液にトリエチルアミン（210mg、2.1ミリモル）を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと塩化メチレンから再結晶して表題化合物（345mg、92%）を固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.68–1.85 (2H, m), 2.00–2.18 (2H, m), 3.01 (2H, t, $J=12.8\text{ Hz}$), 3.07–3.18 (1H, m), 4.20–4.30 (2H, m), 7.23 (1H, dd, $J=8.4, 4.8\text{ Hz}$), 7.45–7.58 (3H, m), 7.82–7.94 (2H, m), 8.11 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$), 8.15–8.23 (2H, m), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.78 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$)。

[0114] 実施例2

N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

[化66]



参考例2で得た4-フェニル-2-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩（250mg、1.00ミリモル）、（3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル）カルバミン酸2,2,2-トリクロロエチル（295mg、1.00ミリモル）、ジイソプロピルエチルアミン（268mg、2.10ミリモル）のジメチルスルホキシド（2.0ml）の混合液を80℃で終夜撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、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

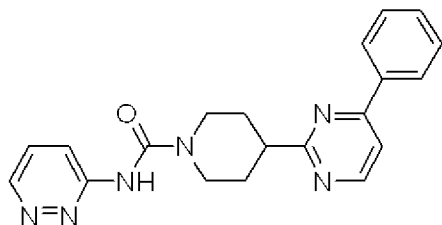
トグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝１００：１、０．５％トリエチルアミン添加）で精製し、ヘキサンと塩化メチレンから再結晶して表題化合物（１５８ｍｇ、４０％）を固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : １．６８－１．８４ (５H, m), ２．０１－２．１０ (２H, m), ２．０９ (３H, s), ３．００ (２H, t, $J=12.8\text{ Hz}$), ３．０６－３．１７ (１H, m), ４．１２－４．２０ (２H, m), ７．４４－７．５８ (３H, m), ７．８８ (１H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), ８．１５－８．２５ (２H, m), ８．７８ (１H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), ９．１２ (１H, s)。

[0115] 実施例 3

４－（４－フェニルピリミジン－２－イル）－N－ピリダジン－３－イルピペリジン－１－カルボキサミド

[化67]



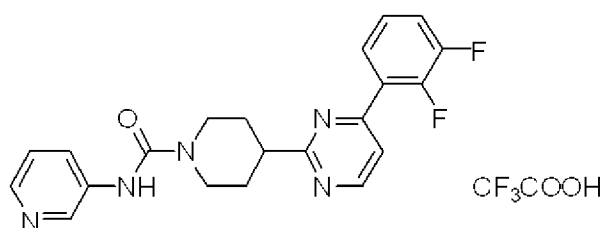
参考例 2 で得た ４－フェニル－２－ピペリジン－４－イルピリミジン二塩酸塩（２５０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、ピリダジン－３－イルカルバミン酸 2, 2, 2－トリクロロエチル（２８１ｍｇ、１．０ミリモル）、ジイソプロピルエチルアミン（２６８ｍｇ、２．１０ミリモル）のジメチルスルホキシド（２．０ｍｌ）の混合液を 80℃で終夜攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝１００：１、０．５％トリエチルアミン添加）で精製し、ヘキサンと塩化メチレンから再結晶して表題化合物（２７７ｍｇ、７４％）を固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : １．７１－１．８７ (２H, m), ２．０

2.10 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J=12.8$ Hz), 3.09–3.17 (1H, m), 4.20–4.35 (2H, m), 7.45–7.60 (4H, m), 7.88 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J=9.2, 1.2$ Hz), 8.12–8.26 (2H, m), 8.72–8.85 (2H, m), 9.83 (1H, s)。

[0116] 実施例 4

4- [4- (2, 3-ジフルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] -N-ピリジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩
[化68]



参考例 4 で得た 4- (2, 3-ジフルオロフェニル) -2-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩 (250 mg、0.900 ミリモル)、3-ピリジンイソシアネート (111 mg、0.900 ミリモル) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液にトリエチルアミン (184 mg、1.80 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと塩化メチレンから再結晶し、高速液体クロマトグラフィー (Fujic18 HPLC カラム A 液 0.1% トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、B 液 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液) により精製して表題化合物 (300 mg、83%) を得た。

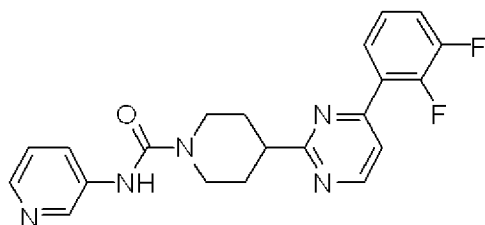
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.70–1.84 (2H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 3.06 (2H, t, $J=12.4$ Hz), 3.12–3.24 (1H, m), 4.20–4.30 (2H, m), 7.38 (1H, dd, $J=13.0, 7.2$ Hz), 7.55–7.68 (1H, m), 7.69–7.94 (3H, m), 8.22–8.43 (2H, m)

), 8.88 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.92–9.07 (1H, m), 9.22–9.42 (1H, m).

[0117] 実施例 5

4-[4-(2,3-ジフルオロフェニル)ピリミジン-2-イル]-N-
ピリジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド

[化69]



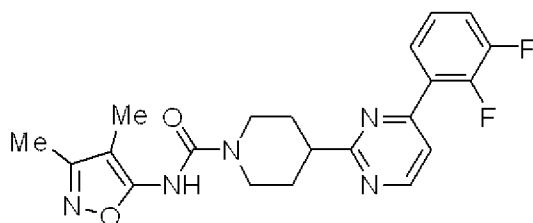
参考例 4 で得た 4-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ピペリジン-
4-イルピリミジン二塩酸塩 (1.00 g、2.87 ミリモル)、ピリジン-
3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (851 mg、3.
16 ミリモル) のアセトン (5 ml) の懸濁液にトリエチルアミン (1.6
0 ml、11.5 ミリモル) を室温で滴下し、反応溶液を 65℃ で終夜攪拌
した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無
水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、ヘキサンとテトラヒドロ
フランから再結晶して表題化合物 (773 mg、68%) を固体として得た。
。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.70–1.89 (2H, m), 1.9
8–2.14 (2H, m), 2.93–3.10 (2H, m), 3.10–
3.25 (1H, m), 4.16–4.32 (2H, m), 7.26 (1H
, dd, J=8.1, 4.7 Hz), 7.34–7.47 (1H, m), 7.
56–7.70 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J=5.1, 2.
3 Hz), 7.83–7.95 (2H, m), 8.14 (1H, dd, J=
4.7, 1.5 Hz), 8.65 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.73
(1H, s), 8.91 (1H, d, J=5.1 Hz)。

[0118] 実施例 6

4- [4- (2, 3-ジフルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] -N-
 (3, 4-ジメチルイソキサゾール-5-イル) ピペリジン-1-カルボ
 キサミド

[化70]



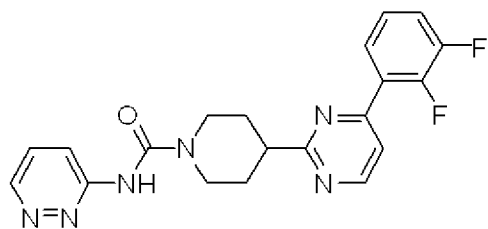
実施例 2 と同様にして、参考例 4 で得た 4- (2, 3-ジフルオロフェニル)
) -2-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩と (3, 4-ジメチル
 イソキサゾール-5-イル) カルバミン酸 2, 2, 2-トリクロロエチル
 から表題化合物 (222 mg、59%) を固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.67–1.83 (5H, m), 1.95–2.05 (2H, m), 2.09 (3H, s), 3.00 (2H, t, $J=12.2$ Hz), 3.06–3.22 (1H, m), 4.00–4.15 (2H, m), 7.34–7.42 (1H, m), 7.55–7.68 (1H, m), 7.74 (1H, dd, $J=5.2, 1.6$ Hz), 7.86 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 8.88 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 9.14 (1H, s)。

[0119] 実施例 7

4- [4- (2, 3-ジフルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] -N-
 ピリダジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド

[化71]



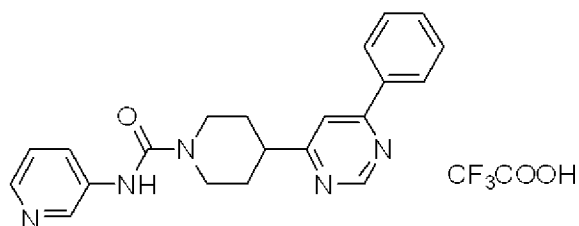
実施例 3 と同様にして、参考例 4 で得た 4-（2, 3-ジフルオロフェニル）-2-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩とピリダジン-3-イルカルバミン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルから表題化合物（229mg、63%）を固体として得た。

^1H NMR（DMSO- d_6 ） δ ：1.64-1.85（2H, m）, 1.92-2.05（2H, m）, 3.02（2H, t, $J=12.0\text{ Hz}$ ）, 3.09-3.21（1H, m）, 4.20-4.30（2H, m）, 7.30-7.40（1H, m）, 7.54（1H, dd, $J=9.2, 4.8\text{ Hz}$ ）, 7.61（1H, q, $J=8.8\text{ Hz}$ ）, 7.73（1H, dd, $J=5.2, 2.4\text{ Hz}$ ）, 7.84-7.88（1H, m）, 7.97（1H, dd, $J=9.2, 1.2\text{ Hz}$ ）, 8.80（1H, dd, $J=4.4, 1.2\text{ Hz}$ ）, 8.87（1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$ ）, 9.86（1H, s）。

[0120] 実施例 8

4-（6-フェニルピリミジン-4-イル）-N-ピリジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

[化72]



実施例 4 と同様にして、参考例 6 で得た 4-フェニル-6-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩と 3-ピリジンイソシアネートから表題化合物（123mg、54%）を固体として得た。

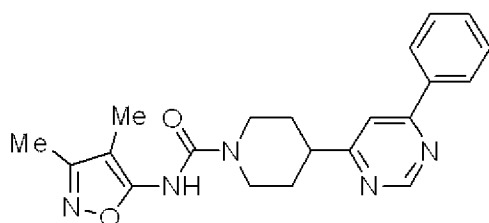
^1H NMR（DMSO- d_6 ） δ ：1.62-1.87（2H, m）, 1.90-2.05（2H, m）, 2.91-3.16（3H, m）, 4.30-4.40（2H, m）, 7.50-7.60（3H, m）, 7.89-7.95（1H, m）, 8.02-8.05（1H, m）, 8.20-8.30

(2H, m), 8.40–8.50 (2H, m), 9.13 (2H, d, J = 16.8 Hz), 9.54 (1H, s)。

[0121] 実施例 9

N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(6-フェニルピリミジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

[化73]



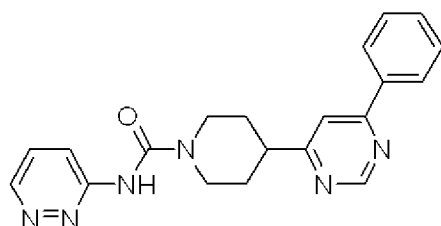
実施例 2 と同様にして、参考例 6 で得た 4-フェニル-6-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩と (3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチルから表題化合物 (149 mg、47%) を固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.70–1.80 (5H, m), 1.90–2.00 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.91–3.06 (3H, m), 4.15–4.25 (2H, m), 7.50–7.60 (3H, m), 8.03 (1H, s), 8.15–8.32 (2H, m), 9.15 (2H, br s)。

[0122] 実施例 10

4-(6-フェニルピリミジン-4-イル)-N-ピリダジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド

[化74]



実施例 3 と同様にして、参考例 6 で得た 4-フェニル-6-ピペリジン-

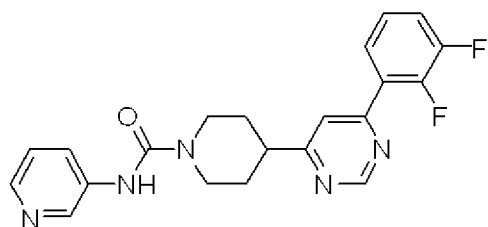
4-イルピリミジン二塩酸塩とピリダジン-3-イルカルバミン酸2, 2, 2-トリクロロエチルから表題化合物 (104 mg、34%) を固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.64–1.85 (2H, m), 1.90–2.00 (2H, m), 2.86–3.08 (3H, m), 4.30–4.40 (2H, m), 7.45–7.60 (4H, m), 7.94–8.06 (2H, m), 8.22–8.35 (2H, m), 8.83 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 9.14 (1H, s), 9.87 (1H, s)。

[0123] 実施例 11

4-[6-(2, 3-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]-N-ピリジン-3-イルペリジン-1-カルボキサミド

[化75]



参考例 8 で得た 4-(2, 3-ジフルオロフェニル)-6-ペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩 (300 mg、1.10 ミリモル)、3-ピリジンイソシアネート (135 mg、1.1 ミリモル) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液にトリエチルアミン (223 mg、2.2 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルから再結晶して表題化合物 (99.0 mg、23%) を固体として得た。

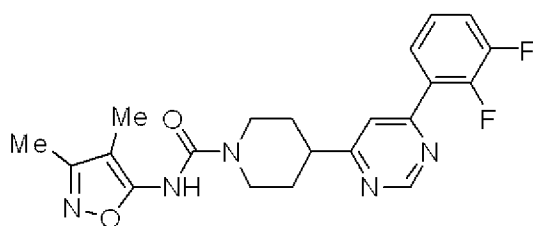
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.67–1.83 (2H, m), 1.95–2.05 (2H, m), 2.93–3.12 (3H, m), 4.25–4.35 (2H, m), 7.28 (1H, dd, $J=8.4, 4.4\text{ Hz}$), 7.37–7.46 (1H, m), 7.65 (1H, q, $J=8.4\text{ Hz}$)

), 7.80–7.95 (3H, m), 8.16 (1H, dd, $J=4.6$, 1.4 Hz), 8.67 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.75 (1H, s), 9.26 (1H, s)。

[0124] 実施例 12

4-[6-(2,3-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]-N-(3,4-ジメチルイソキサゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

[化76]



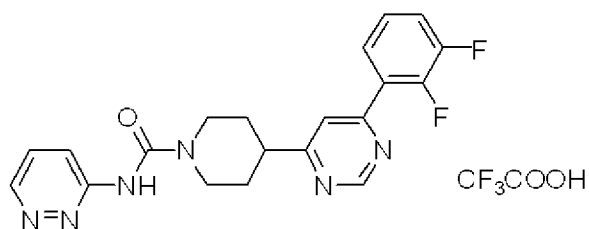
参考例 2 と同様にして、参考例 8 で得た 4-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩と (3,4-ジメチルイソキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチルから表題化合物 (114 mg、25%) を固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.61–1.76 (5H, m), 1.85–1.95 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.87–3.06 (3H, m), 4.10–4.20 (2H, m), 7.31–7.40 (1H, m), 7.60 (1H, q, $J=6.8$ Hz), 7.74–7.85 (2H, m), 9.11 (1H, s), 9.21 (1H, s)。

[0125] 実施例 13

4-[6-(2,3-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]-N-ピリダジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

[化77]



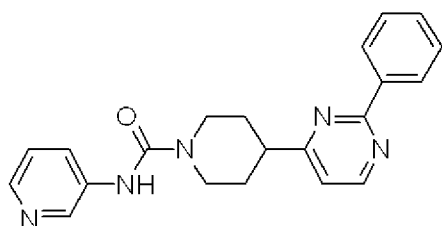
参考例 8 で得た 4- (2, 3-ジフルオロフェニル) -6-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩 (300 mg、1.10 mmol)、ピリダジン-3-イルカルバミン酸 2, 2, 2-トリクロロエチル (295 mg、1.10 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (281 mg、2.20 mmol) のジメチルスルホキシド (2.0 ml) の混合液を 80°C で終夜攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン、0.5% トリエチルアミン添加) で精製し、高速液体クロマトグラフィー (Fujic18 HPLC カラム A 液 0.1% トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、B 液 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液) により精製して表題化合物 (85.0 mg、20%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.64–1.85 (2H, m), 1.90–2.00 (2H, m), 2.94–3.17 (3H, m), 4.30–4.40 (2H, m), 7.35–7.46 (1H, m), 7.58–7.70 (2H, m), 7.79–7.90 (2H, m), 8.07 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.88 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 9.25 (1H, s)。

[0126] 実施例 14

4- (2-フェニルピリミジン-4-イル) -N-ピリジン-3-イルペリジン-1-カルボキサミド

[化78]



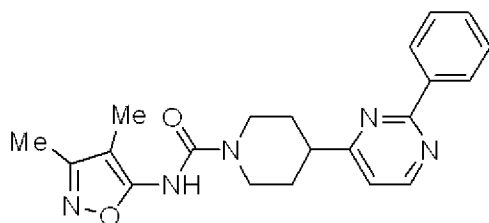
実施例 1 と同様にして、参考例 11 で得た 2-フェニル-4-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩と 3-ピリジンイソシアネートから表題化合物 (334 mg、89%) を固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.62–1.82 (2H, m), 1.90–2.10 (2H, m), 2.86–3.07 (3H, m), 4.25–4.35 (2H, m), 7.23 (1H, dd, $J=8.4, 4.8\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 7.40–7.50 (3H, m), 7.88 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 8.39 (2H, t, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.64 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.78 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)。

[0127] 実施例 15

N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(2-フェニルピリミジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

[化79]



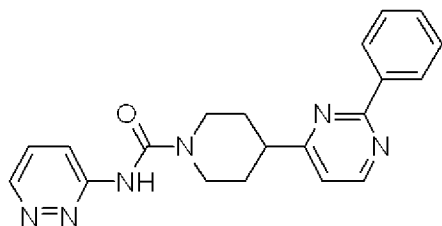
実施例 2 と同様にして、参考例 11 で得た 2-フェニル-4-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩と (3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチルから表題化合物 (200 mg、51%) を固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.64–1.82 (5H, m), 1.90–2.00 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.89–3.08 (3H, m), 4.10–4.20 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 7.51 (3H, t, $J=3.2\text{ Hz}$), 8.39 (2H, dd, $J=6.4, 2.8\text{ Hz}$), 8.79 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 9.15 (1H, s)。

[0128] 実施例 16

4-(2-フェニルピリミジン-4-イル)-N-ピリダジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド

[化80]



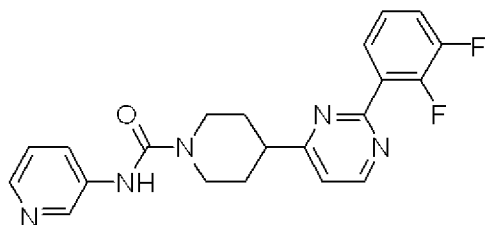
実施例 3 と同様にして、参考例 11 で得た 2-フェニル-4-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩とピリダジン-3-イルカルバミン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルから表題化合物 (253 mg、67%) を固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.63–1.85 (2H, m), 1.90–2.00 (2H, m), 2.91–3.06 (3H, m), 4.30–4.40 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.50 (3H, t, $J=3.2$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J=8.8, 4.4$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J=8.8, 0.8$ Hz), 8.34–8.43 (2H, m), 8.78 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.81 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 9.86 (1H, s)。

[0129] 実施例 17

4-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]-N-ピリジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド

[化81]



実施例 1 と同様にして、参考例 15 で得た 2-(2,3-ジフルオロフェニル)-4-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩と 3-ピリジンイソシアネートから表題化合物 (309 mg、86%) を固体として得た。

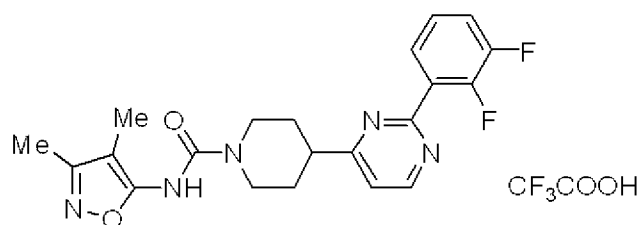
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.62–1.76 (2H, m), 1.9

0-2.00 (2H, m), 2.91-3.08 (3H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=8.4, 4.8 Hz), 7.27-7.36 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.52-7.62 (1H, m), 7.80-7.94 (2H, m), 8.13 (1H, dd, J=4.4, 1.2 Hz), 8.64 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.74 (1H, s), 8.87 (1H, d, J=5.2 Hz)。

[0130] 実施例 18

4-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]-N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

[化82]



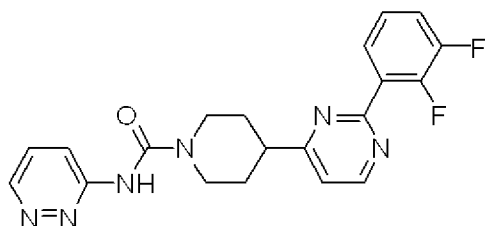
実施例 2 と同様にして、参考例 15 で得た 2-(2,3-ジフルオロフェニル)-4-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩 (250mg、0.90ミリモル)、(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (258mg、0.9ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン (235mg、1.80ミリモル) のジメチルスルホキシド (2.0ml) の混合液を 80℃ で終夜攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン、0.5% トリエチルアミン添加) で精製し、高速液体クロマトグラフィー (Fujic18 HPLC カラム A 液 0.1% トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、B 液 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液) により精製して表題化合物 (43mg、11%) を固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.52–1.81 (5H, m), 1.90–2.00 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.88–3.11 (3H, m), 4.15–4.25 (2H, m), 7.28–7.42 (1H, m), 7.47 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 7.58 (1H, q, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.85 (1H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 8.86 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 9.15 (1H, s)。

[0131] 実施例 19

4-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]-N-ピリダジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド

[化83]



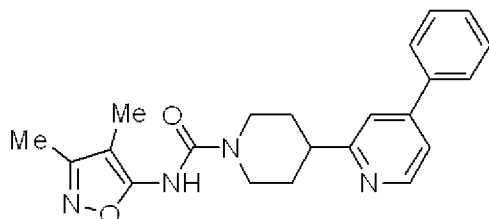
実施例 3 と同様にして、参考例 15 で得た 2-(2,3-ジフルオロフェニル)-4-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩とピリダジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチルから表題化合物 (63 mg、17%) を油状物として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.62–1.82 (2H, m), 1.90–2.00 (2H, m), 2.91–3.11 (3H, m), 4.30–4.40 (2H, m), 7.33 (1H, q, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 7.52–7.64 (2H, m), 7.85 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.99 (1H, dd, $J=9.0, 1.0\text{ Hz}$), 8.82 (1H, dd, $J=4.6, 1.0\text{ Hz}$), 8.86 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 9.87 (1H, s)。

[0132] 実施例 20

N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(4-フェニルピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

[化84]



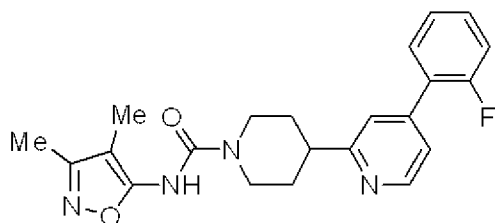
参考例 18 で得た 4-フェニル-2-ピペリジン-4-イルピリジン二塩酸塩 (300 mg、0.964 ミリモル) のジメチルスルホキシド (3.2 ml) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (0.588 ml、3.37 ミリモル) を室温に加え、反応溶液を 30 分撹拌した後、(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (333 mg、1.16 ミリモル) を室温に加え、45°C で 17 時間撹拌した。反応溶液に水を注ぎ、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1:1) で精製して表題化合物 (210 mg、58%) を固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.87–1.98 (2H, m), 1.90 (3H, s), 2.05–2.21 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.98–3.13 (3H, m), 4.21 (2H, d, $J=13.6$ Hz), 6.52 (1H, br s), 7.37–7.39 (2H, m), 7.43–7.52 (3H, m), 7.62–7.65 (2H, m), 8.60 (1H, dd, $J=3.6, 2.4$ Hz)。

[0133] 実施例 21

N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキサミド

[化85]

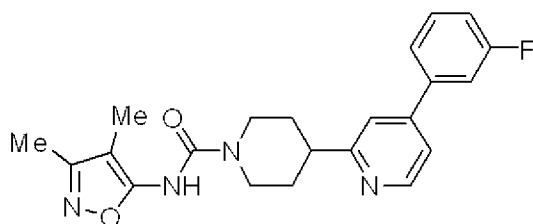


実施例 20 と同様にして、参考例 21 で得た 4-（2-フルオロフェニル）-2-ピペリジン-4-イルピリジン二塩酸塩と（3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル）カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチルから表題化合物（210mg、58%）を固体として得た。

^1H NMR（DMSO- d_6 ） δ ：1.67–1.77（2H, m）, 1.76（3H, s）, 1.89–1.92（2H, m）, 2.13（3H, s）, 2.93–3.04（3H, m）, 4.19（2H, d, $J=12.8\text{ Hz}$ ）, 7.34–7.40（2H, m）, 7.42–7.44（1H, m）, 7.49–7.55（2H, m）, 7.66（1H, td, $J=7.9, 1.6\text{ Hz}$ ）, 8.60（1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$ ）, 9.15（1H, br s）。

[0134] 実施例 22

N-（3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル）-4-〔4-（3-フルオロフェニル）ピリジン-2-イル〕ピペリジン-1-カルボキサミド
[化86]



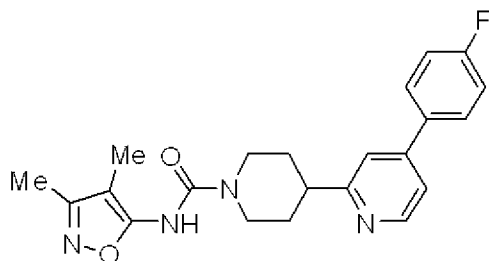
実施例 20 と同様にして、参考例 24 で得た 4-（3-フルオロフェニル）-2-ピペリジン-4-イルピリジン二塩酸塩と（3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル）カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチルから表題化合物（160mg、45%）を固体として得た。

^1H NMR（DMSO- d_6 ） δ ：1.74–1.81（2H, m）, 1.77（3H, s）, 1.90–1.93（2H, m）, 2.13（3H, s）, 2.93–3.02（3H, m）, 4.21（2H, d, $J=13.6\text{ Hz}$ ）, 7.29–7.34（1H, m）, 7.54–7.60（2H, m）, 7.68–7.74（3H, m）, 8.58（1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$ ）。

), 9.15 (1H, brs)。

[0135] 実施例 23

N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキサミド
[化87]



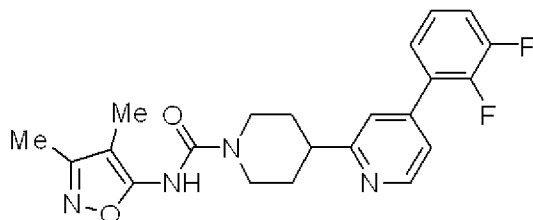
実施例 20 と同様にして、参考例 26 で得た 4-(4-フルオロフェニル)-2-ピペリジン-4-イルピリジン二塩酸塩と (3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチルから表題化合物 (160mg、45%) を固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.71-1.77 (2H, m), 1.79 (3H, s), 1.89 (2H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 2.11 (3H, s), 2.91-3.01 (3H, m), 4.19 (2H, d, $J=13.2\text{ Hz}$), 7.34 (2H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.51-7.53 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.86-7.89 (2H, m), 8.54 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 9.12 (1H, brs)。

[0136] 実施例 24

4-[4-(2,3-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

[化88]



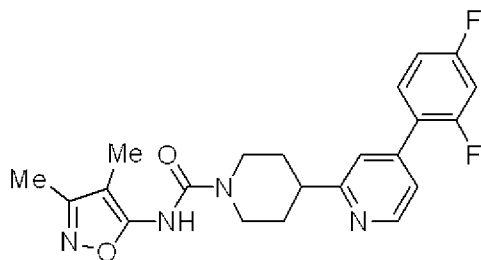
実施例 20 と同様にして、参考例 29 で得た 4- (2, 3-ジフルオロフェニル) -2-ピペリジン-4-イルピリジン二塩酸塩と (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) カルバミン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルから表題化合物 (110 mg、31%) を固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.71-1.76 (2H, m), 1.76 (3H, s), 1.91 (2H, d, $J=12.0\text{ Hz}$), 2.13 (3H, s), 2.93-3.02 (3H, m), 4.20 (2H, d, $J=12.8\text{ Hz}$), 7.36-7.59 (5H, m), 8.63 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 9.15 (1H, br s)。

[0137] 実施例 25

4- [4- (2, 4-ジフルオロフェニル) ピリジン-2-イル] -N- (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) ピペリジン-1-カルボキサミド

[化89]



実施例 20 と同様にして、参考例 32 で得た 4- (2, 4-ジフルオロフェニル) -2-ピペリジン-4-イルピリジン二塩酸塩と (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) カルバミン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルから表題化合物 (203 mg、57%) を固体として得た。

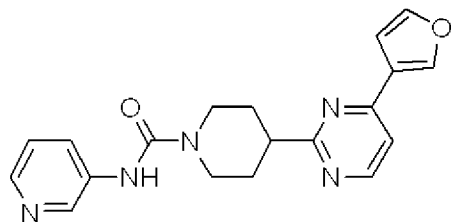
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.66-1.75 (2H, m), 1.74 (3H, s), 1.90 (2H, d, $J=11.6\text{ Hz}$), 2.13 (3H, s), 2.92-3.03 (3H, m), 4.19 (2H, d, $J=13.2\text{ Hz}$), 7.24-7.29 (1H, m), 7.40-7.48 (3H, m), 7.71-7.77 (1H, m), 8.60 (1H, d, $J=5$

. 2 Hz), 9.15 (1H, br s)。

[0138] 実施例 26

4-(4-フラン-3-イルピリミジン-2-イル)-N-ピリジン-3-イル
 イルピペリジン-1-カルボキサミド

[化90]



参考例 36 で得た 4-フラン-3-イル-2-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩 (120 mg、0.397 ミリモル)、ピリジン-3-イルカルバミン酸 2, 2, 2-トリクロロエチル (126 mg、0.437 ミリモル) のアセトン (1 ml) の懸濁液にトリエチルアミン (0.221 ml、1.59 ミリモル) を室温で滴下し、反応溶液を 65°C で終夜攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、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、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して表題化合物 (41.8 mg、30%) を固体として得た。融点 145-146°C

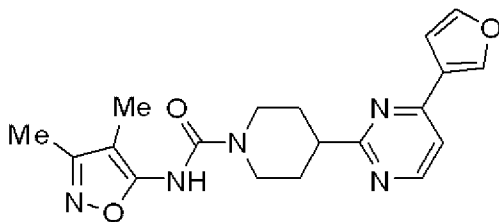
¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.67-1.68 (2H, m), 1.95-2.09 (2H, m), 2.92-3.15 (3H, m), 4.16-4.30 (2H, m), 7.10-7.17 (1H, m), 7.26 (1H, dd, J=8.1, 4.3 Hz), 7.63 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.81-7.94 (2H, m), 8.10-8.18 (1H, m), 8.55 (1H, s), 8.63-8.68 (1H, m), 8.70-8.76 (2H, m)。

[0139] 実施例 27

N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(4-フラン

ー3-イルピリミジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキサミド

[化91]



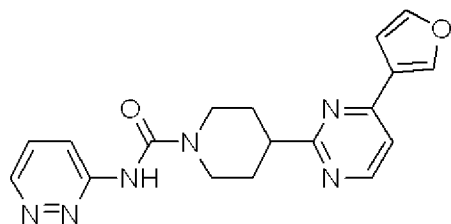
参考例 36 で得た 4-フラン-3-イル-2-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩 (120 mg、0.397 ミリモル)、(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (126 mg、0.437 ミリモル) のアセトン (1 ml) の懸濁液にトリエチルアミン (0.221 ml、1.59 ミリモル) を室温で滴下し、反応溶液を 45℃ で 3 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、少量のシリカゲルに通し、酢酸エチルで溶出し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して表題化合物 (107 mg、73%) を固体として得た。融点 190-191℃

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.65-1.84 (5H, m), 1.92-2.05 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.92-3.15 (3H, m), 4.07-4.22 (2H, m), 7.10-7.15 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 7.85 (1H, t, $J=1.7$ Hz), 8.52-8.58 (1H, m), 8.73 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 9.14 (1H, s)。

[0140] 実施例 28

4-(4-フラン-3-イルピリミジン-2-イル)-N-ピリダジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド

[化92]



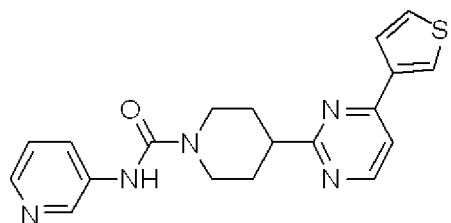
参考例 36 で得た 4-フラン-3-イル-2-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩 (120 mg、0.397 ミリモル)、ピリダジン-3-イルカルバミン酸フェニル (94.0 g、0.437 ミリモル) のアセトン (1 ml) の懸濁液にトリエチルアミン (0.221 ml、1.59 ミリモル) を室温で滴下し、反応溶液を 45℃ で 3 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して表題化合物 (51.5 mg、37%) を固体として得た。融点 146-147℃

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.66-1.88 (2H, m), 1.92-2.11 (2H, m), 2.94-3.17 (3H, m), 4.17-4.42 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.50-7.69 (2H, m), 7.84 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.55 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.83 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 9.86 (1H, s)。

[0141] 実施例 29

N-ピリジン-3-イル-4-(4-チオフエン-3-イルピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

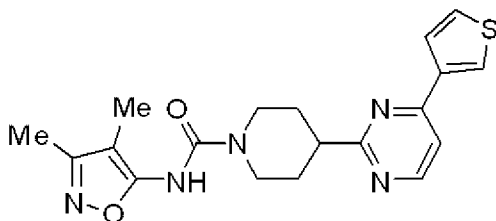
[化93]



実施例 26 と同様にして、参考例 40 で得た 4-チオフェン-3-イル-2-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩とピリジン-3-イルカルバミン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルから表題化合物 (39.5 mg、27%) を固体として得た。融点 160–161°C (酢酸エチル-ヘキサン)
¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.69–1.88 (2H, m), 1.97–2.10 (2H, m), 2.94–3.18 (3H, m), 4.16–4.30 (2H, m), 7.26 (1H, dd, J=8.3, 5.3 Hz), 7.71 (1H, dd, J=4.9, 3.0 Hz), 7.78 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.82–7.87 (1H, m), 7.87–7.93 (1H, m), 8.14 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz), 8.48 (1H, dd, J=3.0, 1.5 Hz), 8.66 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.73 (1H, s), 8.76 (1H, d, J=5.3 Hz)。

[0142] 実施例 30

N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(4-チオフェン-3-イルピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド
 [化94]



実施例 27 と同様にして、参考例 40 で得た 4-チオフェン-3-イル-2-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩と (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルから表題化合物 (108 mg、69%) を固体として得た。融点 180–181°C (酢酸エチル-ヘキサン)

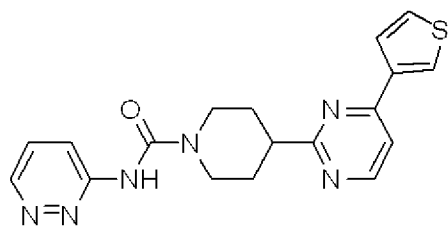
¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.68–1.86 (5H, m), 1.94–2.07 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.94–3.17 (

3 H, m), 4. 06–4. 22 (2 H, m), 7. 72 (1 H, dd, J = 5. 3, 3. 0 Hz), 7. 78 (1 H, d, J = 5. 3 Hz), 7. 82–7. 87 (1 H, m), 8. 48 (1 H, dd, J = 3. 0, 1. 5 Hz), 8. 76 (1 H, d, J = 5. 3 Hz), 9. 14 (1 H, s)。

[0143] 実施例 3 1

N-ピリダジン-3-イル-4-(4-チオフェン-3-イルピリミジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキサミド

[化95]



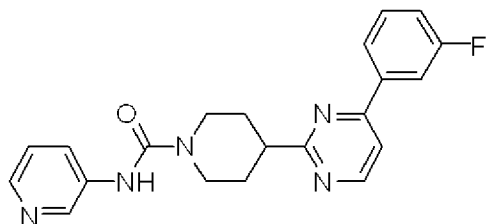
実施例 2 8 と同様にして、参考例 4 0 で得た 4-チオフェン-3-イル-2-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩とピリダジン-3-イルカルバミン酸フェニルから表題化合物 (68. 0 mg、45%) を固体として得た。融点 132–133°C (酢酸エチル-ヘキサン)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1. 69–1. 90 (2 H, m), 1. 93–2. 11 (2 H, m), 2. 94–3. 19 (3 H, m), 4. 18–4. 39 (2 H, m), 7. 57 (1 H, dd, J = 9. 0, 4. 5 Hz), 7. 71 (1 H, dd, J = 4. 5, 3. 0 Hz), 7. 78 (1 H, d, J = 5. 3 Hz), 7. 81–7. 88 (1 H, m), 7. 96–8. 07 (1 H, m), 8. 44–8. 51 (1 H, m), 8. 76 (1 H, d, J = 5. 3 Hz), 8. 83 (1 H, d, J = 3. 0 Hz), 9. 87 (1 H, s)。

[0144] 実施例 3 2

4-[4-(3-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド

[化96]



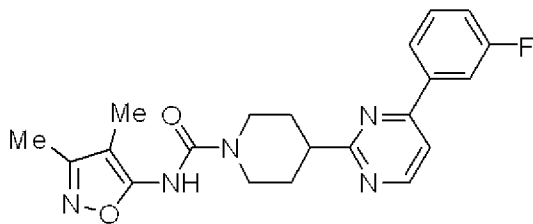
実施例 26 と同様にして、参考例 44 で得た 4-（3-フルオロフェニル）-2-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩とピリジン-3-イルカルバミン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルから表題化合物（84. 9 mg、37%）を固体として得た。融点 149-150°C（酢酸エチル-ヘキサン）

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.70-1.93 (2H, m), 1.96-2.17 (2H, m), 2.94-3.25 (3H, m), 4.10-4.38 (2H, m), 7.19-7.34 (1H, m), 7.34-7.49 (1H, m), 7.53-7.71 (1H, m), 7.82-7.24 (5H, m), 8.66 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 8.74 (1H, s), 8.86 (1H, d, $J=5.3$ Hz)。

[0145] 実施例 33

N-（3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル）-4-〔4-（3-フルオロフェニル）ピリミジン-2-イル〕ピペリジン-1-カルボキサミド

[化97]



実施例 27 と同様にして、参考例 44 で得た 4-（3-フルオロフェニル）-2-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩とから表題化合物（19. 8 mg、83%）を固体として得た。融点 181-182°C（酢酸エチル-

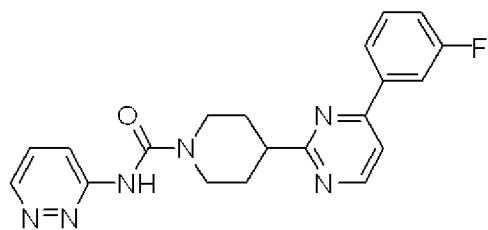
ヘキサン)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.69–1.88 (5H, m), 1.96–2.10 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.97–3.22 (3H, m), 4.09–4.22 (2H, m), 7.36–7.47 (1H, m), 7.56–7.66 (1H, m), 7.98 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.01–8.13 (2H, m), 8.86 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 9.15 (1H, s)。

[0146] 実施例 34

4-[4-(3-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル]-N-ピリダジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド

[化98]



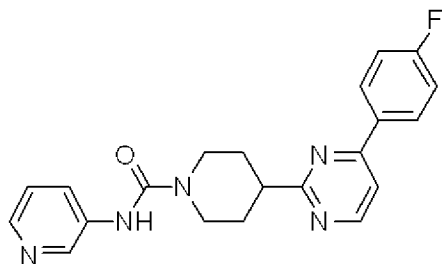
実施例 28 と同様にして、参考例 44 で得た 4-(3-フルオロフェニル)-2-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩とピリダジン-3-イルカルバミン酸フェニルから表題化合物 (149 mg、65%) を固体として得た。融点 163–164°C (酢酸エチル-ヘキサン)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.72–1.91 (2H, m), 1.99–2.14 (2H, m), 2.96–3.24 (3H, m), 4.23–4.37 (2H, m), 7.36–7.46 (1H, m), 7.52–7.66 (2H, m), 7.94–8.14 (4H, m), 8.79–8.90 (2H, m), 9.87 (1H, s)。

[0147] 実施例 35

4-[4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド

[化99]



参考例 48 で得た 4- (4-フルオロフェニル) -2-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩 (200 mg、0.606 ミリモル)、ピリジン-3-イルカルバミン酸 2, 2, 2-トリクロロエチル (180 mg、0.666 ミリモル) のアセトン (1 ml) の懸濁液にトリエチルアミン (0.338 ml、2.42 ミリモル) を室温で滴下し、反応溶液を 65℃ で終夜攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、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、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して表題化合物 (87.8 mg、38%) を固体として得た。

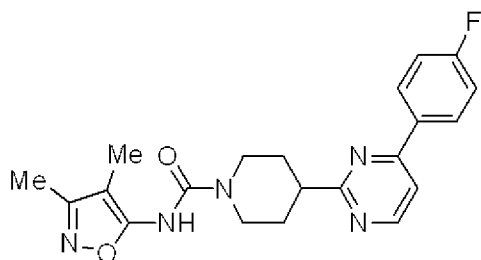
融点 156-157℃

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.71-1.90 (2H, m), 1.99-2.14 (2H, m), 2.94-3.22 (3H, m), 4.16-4.33 (2H, m), 7.26 (1H, dd, $J=8.5, 4.7$ Hz), 7.33-7.45 (2H, m), 7.85-7.96 (2H, m), 8.09-8.19 (1H, m), 8.24-8.36 (2H, m), 8.67 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.74 (1H, s), 8.82 (1H, d, $J=4.7$ Hz)。

[0148] 実施例 36

N- (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) -4- [4- (4-フルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] ピペリジン-1-カルボキサミド

[化100]



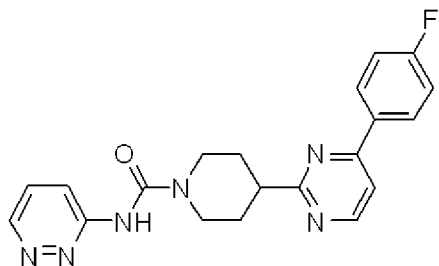
参考例 48 で得た 4- (4-フルオロフェニル) -2-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩 (200 mg、0.606 ミリモル)、(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) カルバミン酸 2, 2, 2-トリクロロエチル (192 mg、0.666 ミリモル) のアセトン (1 ml) の懸濁液にトリエチルアミン (0.338 ml、2.42 ミリモル) を室温で滴下し、反応溶液を 45℃ で 3 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルから再結晶して表題化合物 (171 mg、72%) を固体として得た。融点 145-146℃

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.68-1.88 (5H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.95-3.21 (3H, m), 4.09-4.23 (2H, m), 7.33-7.46 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.25-8.36 (2H, m), 8.82 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 9.14 (1H, s)。

[0149] 実施例 37

4- [4- (4-フルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] -N-ピリダジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド

[化101]

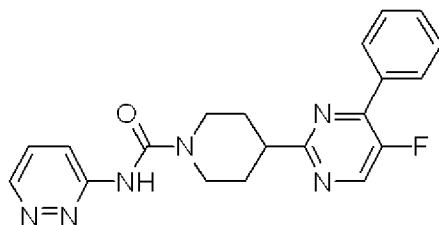


参考例 48 で得た 4-（4-フルオロフェニル）-2-ピペリジン-4-イルピリミジン二塩酸塩（200mg、0.606ミリモル）、ピリダジン-3-イルカルバミン酸フェニル（143mg、0.666ミリモル）のアセトン（1ml）の懸濁液にトリエチルアミン（0.338ml、2.42ミリモル）を室温で滴下し、反応溶液を 45℃で3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して表題化合物（130mg、57%）を固体として得た。融点 115-116℃
¹H NMR（DMSO-d₆）δ：1.71-1.91（2H, m）, 1.96-2.14（2H, m）, 2.98-3.24（3H, m）, 4.21-4.39（2H, m）, 7.31-7.45（2H, m）, 7.57（1H, dd, J=9.1, 4.5Hz）, 7.92（1H, d, J=5.3Hz）, 8.01（1H, d, J=9.1Hz）, 8.23-8.37（2H, m）, 8.75-8.91（2H, m）, 9.86（1H, s）。

[0150] 実施例 38

4-（5-フルオロ-4-フェニルピリミジン-2-イル）-N-ピリダジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド

[化102]



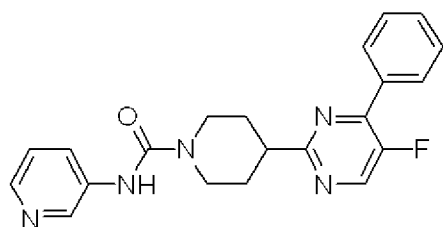
参考例 5 1 で得た 5-フルオロ-4-フェニル-2-ピペリジン-4-イルピルイミジン二塩酸塩 (0.16 g、0.48 ミリモル)、ピリダジン-3-イルカルバミン酸フェニル (0.13 g、0.60 ミリモル) のアセトン (2 ml) の懸濁液にトリエチルアミン (0.20 g、2.0 ミリモル) を室温で滴下し、反応溶液を 40℃ で 2 時間攪拌した。反応液に水 (4 ml) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。生じた結晶をろ過し、水で洗浄して粗結晶を固体として得た。得られた粗結晶を再結晶 (酢酸エチル) して、表題化合物 (140 mg、77%) を白色結晶として得た。融点 135-136℃

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.72-1.86 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.02-3.24 (3H, m), 4.27-4.31 (2H, m), 7.54-7.62 (4H, m), 7.99-8.10 (3H, m), 8.83-8.84 (1H, m), 8.89-8.90 (1H, m), 9.87 (1H, s)。

[0151] 実施例 39

4-(5-フルオロ-4-フェニルピルイミジン-2-イル)-N-ピリジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド

[化103]



参考例 5 1 で得た 5-フルオロ-4-フェニル-2-ピペリジン-4-イルピルイミジン二塩酸塩 (0.16 g、0.48 ミリモル)、ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (0.24 g、0.90 ミリモル) のアセトン (2 ml) の懸濁液にトリエチルアミン (0.20 g、2.0 ミリモル) を室温で滴下し、反応溶液を 40℃ で 2 時間攪拌した。反応液に水 (4 ml) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エ

チルで希釈し、水を加えて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を再結晶（ヘキサンー酢酸エチル）して、表題化合物（10 mg、6%）を白色結晶として得た。融点 148–150 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.71–1.85 (2H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 2.98–3.25 (3H, m), 4.20–4.30 (2H, m), 7.24–7.28 (1H, m), 7.57–7.62 (3H, m), 7.88–7.91 (1H, m), 8.07–8.15 (3H, m), 8.64–8.66 (1H, m), 8.73 (1H, s), 8.89–8.90 (1H, m).

[0152] 製剤例 1

(1) 実施例 1 の化合物	10 mg
(2) 乳糖	60 mg
(3) コーンスターチ	35 mg
(4) ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	2 mg

実施例 1 で得られた化合物 10 mg と乳糖 60 mg およびコーンスターチ 35 mg との混合物を、10 重量% ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液 0.03 mL（ヒドロキシプロピルメチルセルロースとして 3 mg）を用いて顆粒化した後、40 °C で乾燥し篩過する。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2 mg と混合し、圧縮する。得られる素錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

[0153] 実験例 1

FAAH 阻害活性の測定

(1) 細胞画分の調製

PCR 法にて増幅したヒト FAAH 遺伝子を p cDNA 3.1 ベクターに挿入し、発現プラスミドを構築した。K562 細胞株に本プラスミドを導入

し、自体公知の方法でヒトFAAHを安定発現させた細胞株K562／ヒトFAAHを構築した。K562／ヒトFAAHを培地（RPMI 1640培地にFBS（ウシ胎児血清）を終濃度10%およびG418を終濃度300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ になるよう添加したもの）を用いてCO₂培養器で37℃下培養後、細胞を回収した。細胞をPBSで洗浄後、バッファー（いずれも終濃度10mMのTris-HCl、1mMのEDTA、10mMのMgCl₂）に懸濁し、ポリトロンホモジナイザーを用いて細胞を破碎した。2,000rpmで遠心後、上清を回収しさらに40,000rpmで遠心分離し、ペレットを上記のバッファーに懸濁し、酵素画分を調製した。

（２）酵素反応

96ウエル・プレート（Costar社製）を用い、各濃度の被検化合物、酵素画分（終濃度37.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）および基質AMCアラキドニルアミド（AMCAA：CAYMAN CHEMICAL社製：終濃度3 μM ）を反応バッファー（いずれも終濃度125mMのTris-HCl（pH9.0）、1mMのEDTA、0.4mMのHEPES、0.2%のグリセロール、0.02%のTriton X-100および0.3%のBSA）50 μL 中で37℃、90分間反応させた。反応後プレートをARVO SX 1420 MULTILABEL COUNTER（WALLAC 社製）にて励起355nm、発光460nmで蛍光強度を測定した。酵素を含まない反応を阻害率100%として、被検化合物の阻害率を算出した。

[0154]

[表1]

1 μ MでのヒトFAAHに対する阻害率

A : 80%以上

B : 50%以上～80%未満

C : 50%未満

実施例番号	阻害率
実施例 1	A
実施例 2	A
実施例 3	A
実施例 4	A
実施例 7	A
実施例 10	A
実施例 13	A
実施例 16	A
実施例 19	A
実施例 28	A
実施例 31	A
実施例 34	A
実施例 35	A
実施例 36	A
実施例 37	A
実施例 38	A

表1の結果より、本発明化合物は優れたFAAH阻害活性を有することがわかる。

[0155] 実験例2

マウス酢酸ライジング試験における鎮痛効果

試験化合物の懸濁液（10mg/kg）をマウス経口投与し、投与60分後に0.6%酢酸水溶液を10ml/kg体重で腹腔内投与し、直後から20分後まで専用ケージにマウスを収容しカウンターにてライジング反応数を計測した。対照群に対して2群間で平均値の差の検定（Student's t-test）を行い、鎮痛効果を評価した。

[0156] [表2]

実施例番号	writhing回数 抑制率 (%)
3	43.9
5	49.4
34	30.0
37	43.5

表 2 の結果より、本発明化合物は優れた鎮痛効果を有することがわかる。

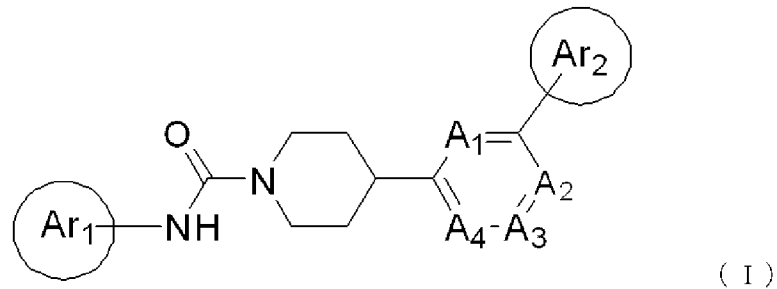
産業上の利用可能性

[0157] 本発明の式 (I) で示される化合物でまたはその塩は、優れた F A A H 阻害活性を有しており、安全で優れた痛み、うつまたは不安などの予防・治療剤として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I)

[化1]



[式中、

環 A_{r1} は、置換されていてもよい芳香族複素環を示す；

A_1 は CR_1 又は N を示し、 A_2 は CR_2 又は N を示し、 A_3 は CR_3 又は N を示し、 A_4 は CR_4 又は N を示し、かつ A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 のうち少なくとも 1 つは N を示す；

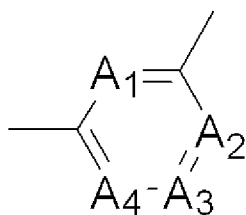
環 A_{r2} は、1 個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい芳香族炭化水素環、又は 1 個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい芳香族複素環を示す；

R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。]

で示される化合物、又はその塩。

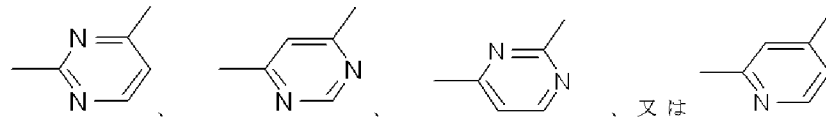
[請求項2] 式 (I) の部分構造

[化2]



が、

[化3]

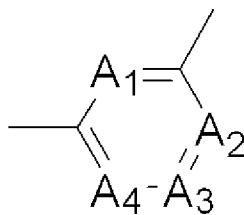


である請求項 1 記載の化合物。

[請求項3]

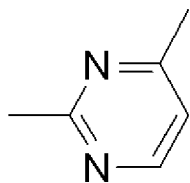
式 (I) の部分構造

[化4]



が、

[化5]



である請求項 1 記載の化合物。

[請求項4]

環 A_{r1} が、ピリジン環、ピリダジン環、又は C_{1-6} アルキル基で置換されたイソオキサゾール環である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項5]

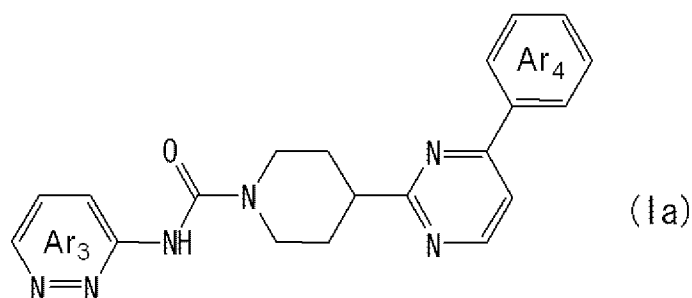
環 A_{r2} が、1 個または 2 個のハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環、フラン環、又はチオフェン環である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項6]

環 A_{r1} が、ピリジン環、ピリダジン環、又は C_{1-6} アルキル基で置換されたイソオキサゾール環であり、
環 A_{r2} が、1 個または 2 個のハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環、フラン環、又はチオフェン環、
である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項7] 式 (I) が、式 (I a)

[化6]



[式中、

環 Ar_3 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいピリダジン環を示す；

環 Ar_4 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環を示す。]

である、請求項 1 記載の化合物。

[請求項8] 4- (4-フェニルピリミジン-2-イル) -N-ピリダジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミドまたはその塩。

[請求項9] 4- [4- (2, 3-ジフルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] -N-ピリダジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミドまたはその塩。

[請求項10] 4- [4- (3-フルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] -N-ピリダジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミドまたはその塩。

[請求項11] 4- [4- (4-フルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] -N-ピリダジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミドまたはその塩。

[請求項12] 請求項 1 記載の化合物のプロドラッグ。

[請求項13] 請求項 1 記載の化合物、又はそのプロドラッグを含有する医薬。

[請求項14] 請求項 1 記載の化合物、又はそのプロドラッグを含有する F A A H 阻害剤。

- [請求項15] 請求項 1 記載の化合物若しくはそのプロドラッグを含有する、痛み、うつ若しくは不安の予防剤、又は治療剤。
- [請求項16] 請求項 1 記載の化合物、又はそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする F A A H 阻害方法。
- [請求項17] 請求項 1 記載の化合物若しくはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、痛み、うつ若しくは不安の予防方法、又は治療方法。
- [請求項18] F A A H 阻害剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物、又はそのプロドラッグの使用。
- [請求項19] 痛み、うつ若しくは不安の予防剤、又は治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物若しくはそのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/070098

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	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

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

BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2006-528642 A (Euro-Celtique S.A.), 21 December 2006 (21.12.2006), claims; examples; paragraphs [0095], [0099], [0100] & WO 2005/009987 A1 & US 2006/0199824 A1 & EP 2067776 A1	1-6, 12-15, 18, 19 7-11
Y A	JP 2007-522233 A (Amgen, Inc.), 09 August 2007 (09.08.2007), claims; examples 219, 233; paragraph [0071] & WO 2005/077938 A1 & US 2005/0182067 A1	1-6, 12-15, 18, 19 7-11
Y A	JP 2007-509915 A (Merck Sharp & Dohme Ltd.), 19 April 2007 (19.04.2007), claims; example 29; paragraph [0042] & WO 2005/051390 A1 & US 2007/0135423 A1	1-6, 12-15, 18, 19 7-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 December, 2009 (17.12.09)Date of mailing of the international search report
28 December, 2009 (28.12.09)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/070098

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 2006/054652 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 26 May 2006 (26.05.2006), examples 188 to 190 & US 2008/0312226 A1 & EP 1813606 A1	1-15, 18, 19
A	WO 2008/023720 A1 (Astellas Pharma Inc.), 28 February 2008 (28.02.2008), claims; examples & EP 2065369 A1	1-15, 18, 19
A	WO 2008/047229 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.), 24 April 2008 (24.04.2008), claims; examples & US 2008/0261941 A1	1-15, 18, 19
P, A	WO 2009/127943 A1 (PFIZER INC.), 22 October 2009 (22.10.2009), claims; examples (Family: none)	1-15, 18, 19
P, A	WO 2009/127948 A1 (PFIZER INC.), 22 October 2009 (22.10.2009), claims; examples (Family: none)	1-15, 18, 19
P, A	WO 2008/153752 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 18 December 2008 (18.12.2008), claims; examples & US 2009/062294 A1	1-15, 18, 19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/070098

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

C07D401/14(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,
A61P1/04(2006.01)i, A61P1/08(2006.01)i, A61P1/14(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/08(2006.01)i,
A61P3/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i,
A61P11/06(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i, A61P15/16(2006.01)i,
A61P15/18(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P21/04(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i,
A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i,
A61P25/20(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P29/02(2006.01)i, A61P31/00(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P37/04(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i,
A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i,
C07D409/14(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D401/14, A61K31/4545, A61K31/506, A61P1/04, A61P1/08, A61P1/14,
A61P3/04, A61P3/06, A61P3/08, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/10, A61P11/06,
A61P13/10, A61P15/16, A61P15/18, A61P19/02, A61P21/04, A61P25/00,
A61P25/02, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/20,
A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P27/06, A61P29/00, A61P29/02,
A61P31/00, A61P31/18, A61P35/00, A61P37/04, A61P37/06, A61P37/08,
A61P43/00, C07D405/14, C07D409/14, C07D413/14

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/070098

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.: 16, 17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 16 and 17 include the methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy.
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 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 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)

BIOSIS (STN), C Aplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (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
Y A	JP 2006-528642 A (ユーローセルティーク エス. エイ.) 2006. 12. 21, 特許請求の範囲、実施例、【0 0 9 5】、【0 0 9 9】、 【0 1 0 0】 & WO 2005/009987 A1 & US 2006/0199824 A1 & EP 2067776 A1	1-6, 12-15, 18, 19 7-11
Y	JP 2007-522233 A (アムジエン・インコーポレーテッド) 2007. 08. 09, 特許請求の範囲、実施例 2 1 9、2 3 3、【0 0 7 1】	1-6, 12-15, 18, 19

☒ 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

1 7 . 1 2 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

2 8 . 1 2 . 2 0 0 9

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)

松波 由美子

4 C

4 0 4 3

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 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 2005/077938 A1 & US 2005/0182067 A1	7-11
Y	JP 2007-509915 A (メルク シャープ エンド ドーム リミテッ ド) 2007. 04. 19, 特許請求の範囲、実施例 2 9、【0 0 4 2】	1-6, 12-15, 18, 19
A	& WO 2005/051390 A1 & US 2007/0135423 A1	7-11
A	WO 2006/054652 A1 (武田薬品工業株式会社) 2006. 05. 26, 実施例 1 8 8 - 1 9 0 & US 2008/0312226 A1 & EP 1813606 A1	1-15, 18, 19
A	WO 2008/023720 A1 (アステラス製薬株式会社) 2008. 02. 28, 特許請求の範囲、実施例 & EP 2065369 A1	1-15, 18, 19
A	WO 2008/047229 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2008. 04. 24, Claims, Examples & US 2008/0261941 A1	1-15, 18, 19
P, A	WO 2009/127943 A1 (PFIZER INC.) 2009. 10. 22, Claims, Examples (ファミリーなし)	1-15, 18, 19
P, A	WO 2009/127948 A1 (PFIZER INC.) 2009. 10. 22, Claims, Examples (ファミリーなし)	1-15, 18, 19
P, A	WO 2008/153752 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 2008. 12. 18, Claims, Examples & US 2009/062294 A1	1-15, 18, 19

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 1 6 , 1 7 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 1 6 , 1 7 は、「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。
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ので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求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ので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求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。

発明の属する分野の分類

C07D401/14(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,
A61P1/04(2006.01)i, A61P1/08(2006.01)i, A61P1/14(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,
A61P3/06(2006.01)i, A61P3/08(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i, A61P15/16(2006.01)i,
A61P15/18(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P21/04(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P25/02(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i,
A61P25/18(2006.01)i, A61P25/20(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P29/02(2006.01)i,
A61P31/00(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/04(2006.01)i,
A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i,
C07D409/14(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07D401/14, A61K31/4545, A61K31/506, A61P1/04, A61P1/08, A61P1/14, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/08, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/10, A61P11/06, A61P13/10, A61P15/16, A61P15/18, A61P19/02, A61P21/04, A61P25/00, A61P25/02, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P27/06, A61P29/00, A61P29/02, A61P31/00, A61P31/18, A61P35/00, A61P37/04, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D405/14, C07D409/14, C07D413/14