

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

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



(10) 国際公開番号
WO 2014/091876 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 401/14 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) *A61P 25/20* (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01) *A61P 25/22* (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) *A61P 25/30* (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2013/080976

(22) 国際出願日: 2013 年 11 月 18 日(18.11.2013)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2012-272011 2012 年 12 月 13 日(13.12.2012) JP

(71) 出願人: 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 太田 裕之(OHTA Hiroshi); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株

式会社内 Tokyo (JP). 阿部 正人(ABE Masahito); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人浅村特許事務所(ASAMURA PATENT OFFICE, P.C.); 〒1408776 東京都品川区東品川 2 丁目 2 番 2 4 号 天王洲セントラルタワー Tokyo (JP).

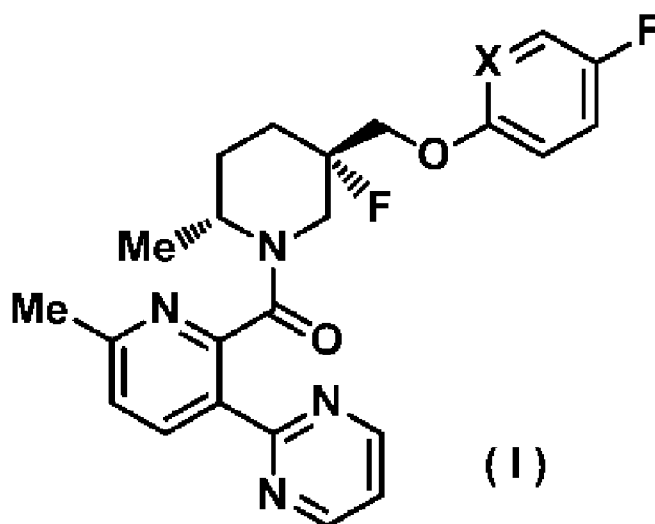
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,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

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

[続葉有]

(54) Title: FLUORINE-SUBSTITUTED PIPERIDINE COMPOUND

(54) 発明の名称: フッ素置換ピペリジン化合物



(57) Abstract: The fluorine-substituted piperidine compound represented in formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof is useful in the treatment or prevention of disorders that are on the basis of orexin (OX) receptor antagonism including sleep disorders, depression, anxiety disorders, panic disorders, schizophrenia, drug dependence, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, eating disorders, headaches, migraines, pain, gastrointestinal diseases, epilepsy, inflammation, immunological disorders, endocrine disorders, and high blood pressure.

(57) 要約: 式 (I) で示されるフッ素置換ピペリジン化合物、又はその医薬上許容される塩は、オレキシン (OX) 受容体拮抗作用に基づいた、睡眠障害、うつ病、不安障害、パニック障害、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、高血圧等の疾患の治療又は予防に有用である。



WO 2014/091876 A1

WO 2014/091876 A1



(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, 添付公開書類:
MR, NE, SN, TD, TG).

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称： フッ素置換ピペリジン化合物

技術分野

[0001] 本発明は、オレキシン（OX）受容体拮抗作用を有する化合物及びその医薬上許容される塩、並びにそれらを有効成分として含有する睡眠障害、うつ病、不安障害、パニック障害、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、高血圧等の疾患の治療又は予防薬に関する。

背景技術

[0002] オレキシンは、視床下部外側野に特異的に発現するプレプロオレキシンからスプライシングされる神経ペプチドである。これまでに、33個のアミノ酸からなるOX-Aおよび28個のアミノ酸からなるOX-Bが同定されており、これらはいずれも睡眠・覚醒パターンの調節や摂食の調節に深く関与している。

[0003] OX-AおよびOX-Bは、いずれもOX受容体に作用する。OX受容体は、これまでにOX1およびOX2受容体の2つのサブタイプがクローニングされており、いずれも主として脳内に発現する7回膜貫通Gタンパク質共役型受容体であることが知られている。OX1受容体は、Gタンパク質サブクラスのうちGqと特異的に共役しており、一方でOX2受容体はGqおよびGi/oに共役している（非特許文献1及び非特許文献2参照）。

OX受容体のサブタイプによって組織分布は異なっており、OX1受容体はノルアドレナリン作動性神経の起始核である青斑核、OX2受容体はヒスタミン神経の起始核である結節乳頭核に高密度に発現している（非特許文献3、非特許文献4及び非特許文献5参照）。セロトニン神経の起始核である縫線核や、ドパミン神経の起始核である腹側被蓋野にはOX1受容体とOX2受容体両方の発現がみられる（非特許文献3参照）。オレキシン神経は脳

幹と視床下部のモノアミン神経系に投射し、それらの神経に対して興奮性の影響を与えており、さらにREM睡眠の制御に関わる脳幹のアセチルコリン神経にもOX2受容体の発現がみられ、これらの神経核の活性にも影響を及ぼしている（非特許文献3及び非特許文献4参照）。

[0004] 近年、OX1およびOX2受容体と睡眠・覚醒調節との関連が注目されており、OX受容体拮抗作用を有する化合物の有用性が研究されている。OX-Aをラットの脳室内に投与すると、自発運動量の亢進（非特許文献6及び非特許文献7参照）、常同行動の亢進（非特許文献7参照）、覚醒時間の延長（非特許文献6参照）などが認められる。OX-Aの投与によるREM睡眠時間の短縮作用は、OX受容体拮抗物質の前処置により完全に拮抗される（非特許文献8参照）。さらに、経口投与が可能なOX1およびOX2受容体を同程度に拮抗する物質の投与により、運動量の減少、入眠潜時の短縮、non-REM睡眠量およびREM睡眠の増加が報告されている（非特許文献9および非特許文献10参照）。

OX受容体拮抗作用化合物として、特許文献1～3には、置換ピペリジン誘導体が開示されているが、本願記載の5位にフッ素置換したピペリジン化合物についての開示はない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：WO2008/147518号公報

特許文献2：WO2010/048010号公報

特許文献3：WO2010/048012号公報

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Zhu Y et al., J. Pharmacol. Sci., 92, 259-266, 2003.

非特許文献2：Zeitzer JM et al., Trends Pharmacol. Sci., 27, 368-374, 2006.

非特許文献3：Marcus JN et al., J. Comp. Neurol, 435, 6-25, 2001.

非特許文献4：Trivedi JP et al., FEBS Lett, 438, 71-75, 1998.

非特許文献5: Yamanaka A et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 290, 1237-1245, 2002.

非特許文献6: Hagan JJ et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 10911-10916, 1999.

非特許文献7: Nakamura T et al., Brain Res., 873, 181-187, 2000.

非特許文献8: Smith MI et al., Neurosci. Lett., 341, 256-258, 2003.

非特許文献9: Brisbare-Roch C et al., Nat. Med., 13, 150-155, 2007.

非特許文献10: Cox CD et al., J. Med. Chem., 53, 5320-5332, 2010.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、O X受容体拮抗作用を有する新規化合物を見出し、睡眠障害、うつ病、不安障害、パニック障害、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、高血圧等の疾患の治療又は予防薬を提供することにある。さらに詳しくは、優れたO X受容体拮抗作用と共に優れた薬物動態及び安全性を示す新規化合物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らはオレキシン受容体に対し拮抗作用を有する新規な骨格の化合物につき鋭意検討した結果、下記に示す式で表されるある種のフッ素置換ペリジン化合物に優れたO X受容体拮抗作用があることを見出し、本発明を完成した。

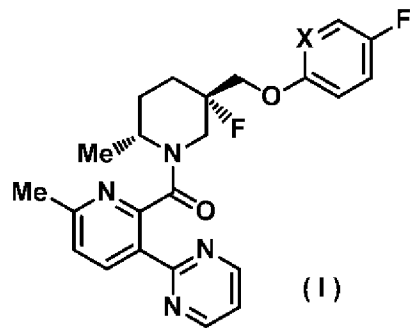
以下、本発明を詳細に説明する。本発明の態様（以下、「本発明化合物」という）は以下に示すものである。

(1)

式(1)

[0009]

[化1]



(式中、

Xは、式C₆H₄又は窒素原子を示す)

で表されるフッ素置換ピペリジン化合物、又はその医薬上許容される塩。

(2) 上記式 (I) において、

Xが、式C₆H₄である (1) に記載のフッ素置換ピペリジン化合物、又はその医薬上許容される塩。

(3) 上記式 (I) において、

Xが、窒素原子である (1) に記載のフッ素置換ピペリジン化合物、又はその医薬上許容される塩。

(4) (1) ~ (3) いずれか1つに記載のフッ素置換ピペリジン化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

(5) (1) ~ (3) いずれか1つに記載のフッ素置換ピペリジン化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する睡眠障害、うつ病、不安障害、パニック障害、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、又は高血圧の疾患の治療又は予防薬。

発明の効果

[0010] 本発明のフッ素置換ピペリジン化合物は、OX受容体に対して親和性を示すと共に生理的リガンドによる受容体への刺激に対して拮抗作用を示すことが明らかになった。

発明を実施するための形態

[0011] 本明細書中における「睡眠障害」とは、入眠時、睡眠持続相又は覚醒時の障害であり、例えば、不眠症等を挙げることができる。また、不眠症の分類としては、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒、熟眠障害等を挙げることができる。

[0012] 本明細書中における「医薬上許容される塩」とは、薬剤的に許容することのできる酸付加塩を意味し、用いられる酸としては、硫酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸等の無機酸との塩、或いは、酢酸、安息香酸、シュウ酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、マロン酸、マンデル酸、グルコン酸、ガラクトール酸、グルコヘプトン酸、グリコール酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸等の有機酸との塩が含まれる。遊離体から当該塩への変換は従来の方法で行うことができる。

[0013] 本発明化合物中の好ましい化合物は、

{(2R, 5S)-5-フルオロ-5-[(4-フルオロフェノキシ)メチル]-2-メチルピペリジン-1-イル}[6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル]メタノン、

[(2R, 5S)-5-フルオロ-5-{[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-2-メチルピペリジン-1-イル][6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル]メタノン、

又はそれらの医薬上許容される塩である。

なお、本発明化合物が水和物又は溶媒和物を形成する場合、それらも本発明の範囲内に含まれる。同様に、本発明化合物の水和物又は溶媒和物の医薬上許容される塩も本発明の範囲内に含まれる。

[0014] 本発明の化合物は、エナンチオマー、ジアステレオマー、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ体等を全て含む。

本発明に係る化合物には、一つ以上の水素原子、炭素原子、窒素原子、酸

素原子、ハロゲン原子が放射性同位元素や安定同位元素と置換された化合物も含まれる。これらの標識化合物は、代謝や薬物動態研究、受容体のリガンド等として生物学的分析等に有用である。

本発明に係る化合物は、経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、皮膚貼付剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤等であり、いずれも慣用の製剤技術（例えば、第15改正日本薬局方に規定する方法等）によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢、体重、及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。

これらの製剤は、本発明の化合物を含有する組成物に薬理的に許容されるキャリアー、すなわち、賦形剤（例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトール）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム）、その他薬理的に許容される各種添加剤を配合し、製造することができる。

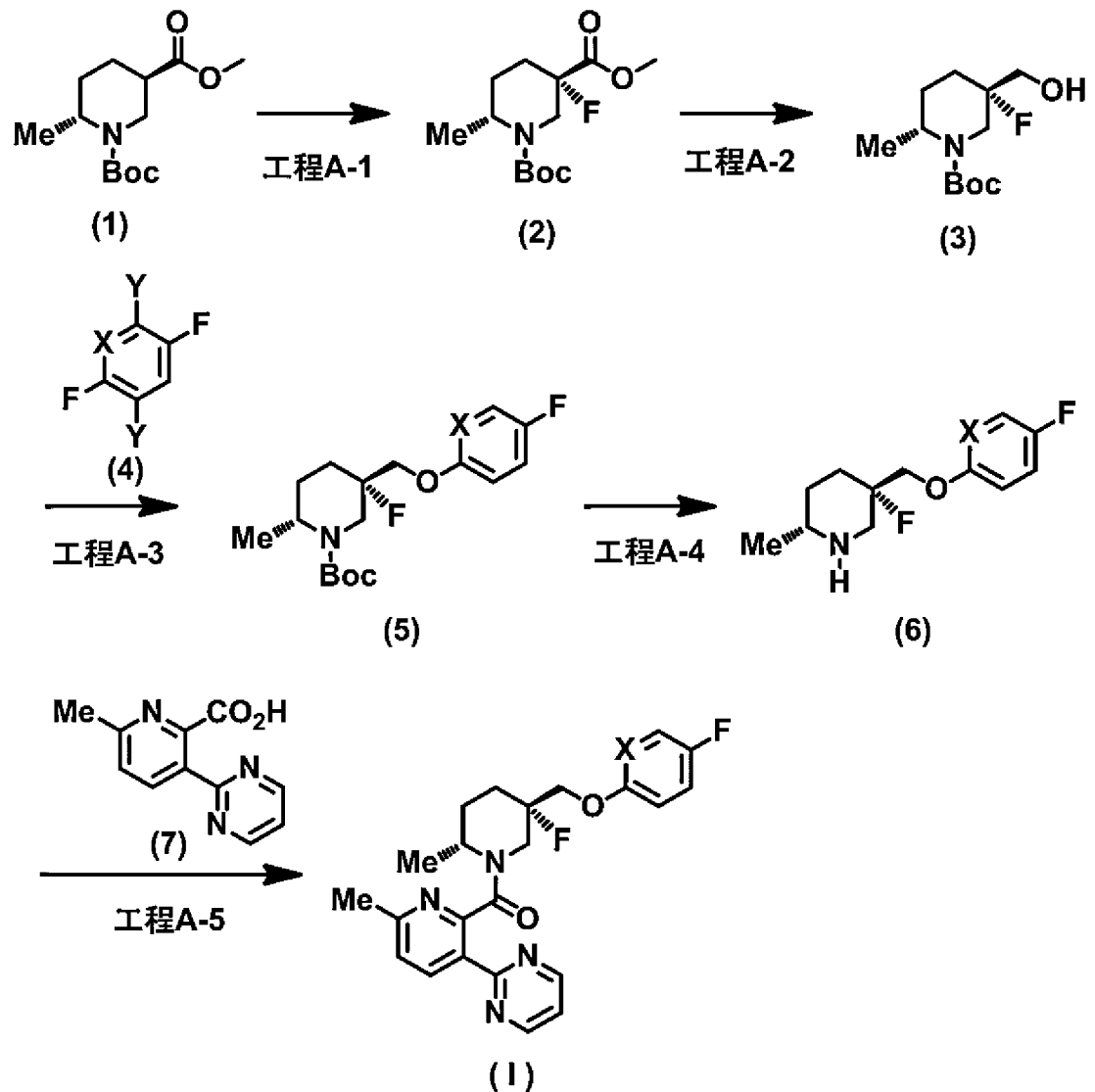
本発明の化合物は、成人患者に対して1回の投与量として0.001～500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能である。なお、この投与量は治療対象となる疾病の種類、患者の年齢、体重、症状等により適宜増減することができる。

[0015] 本発明の化合物（I）の代表的な製造法を以下のスキームAに示す。以下の方法は、本発明化合物の製造法の例示であり、これに限定されるものではない。なお、以下の製造法の例示において、化合物は反応に支障にならない塩を形成していてもよい。

スキームA

[0016]

[化2]



[0017] (式中、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を示し、Xは前記と同義であり、Yは水素原子又は臭素原子を示す。)

[0018] 工程A-1：化合物(2)は、化合物(1)のフッ素化反応により得ることができる。本反応で用いられる塩基としてはリチウムジイソプロピルアミド、フッ素化剤としてN-フルオロベンゼンスルホンイミドが挙げられる。本反応で用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が挙げられる。本反応は通常-78℃～室温、好ましくは-78℃で行うことができる。

[0019] 工程A-2：化合物(3)は、化合物(2)の還元反応により得ることがで

きる。本反応で用いられる還元剤としてはジイソブチルアルミニウムヒドリド等が挙げられる。本反応で用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が挙げられる。本反応は通常 -78°C ～ 0°C 、好ましくは 0°C で行うことができる。

[0020] 工程A-3：化合物(4)のYが水素原子の場合、化合物(5)は、化合物(4)を用いた、化合物(3)のアリール化反応により得ることができる。本反応で用いられる塩基としては水素化ナトリウム等が挙げられる。本反応で用いられる溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。本反応は通常 0°C ～ 80°C 、好ましくは 80°C で行うことができる。化合物(4)のYが臭素原子の場合、上記工程と同様にしてアリール化した中間体を水素化反応によって化合物(5)へと導くことが出来る。本反応で用いられる溶媒としては、MeOH等のアルコール系溶媒が挙げられる。本反応は室温で行うことができる。

[0021] 工程A-4：化合物(6)は、化合物(5)を、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸と反応させることにより得ることができる。工程A-4における反応に関する包括的概観は、J. F. W. McOmie著、Protective Groups in Organic Chemistry、及びT. W. Greene及びP. G. M. Wuts著、Protective Groups in Organic Synthesisに見出され得る。

[0022] 工程A-5：本発明化合物(1)は、化合物(6)と化合物(7)との縮合反応により得ることができる。工程A-5の縮合反応には、脱水縮合剤を用いた方法等が挙げられる。脱水縮合剤には、プロパンホスホニックアシッドアンハイドライド等が挙げられる。反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、クロロホルム等や、それらの混合溶媒が挙げられる。この際、塩基を用いて行うことができ、塩基の例としては、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等の有機アミン類等が挙げられる。反応は 0°C ～還流温度で行うことができる。

実施例

[0023] 以下、参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例及び実施例においてカラムクロマトグラフィーを使用して精製した際の「HP-Sil」にはBiotage社SNAPCartridge HP-Silを使用した。

[0024] 以下の参考例および実施例において、分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による精製は以下の条件により行った。ただし、塩基性官能基を有する化合物の場合、本操作でトリフルオロ酢酸を用いたときには、フリー体を得るための中和操作等を行う場合がある。

機械：Gilson社 Trilution LC

カラム：Waters社 SunFire prep C18 OBD 5.0 μ m 30×50mm 又はYMC社 YMC-Actus Triant 5.0 μ m 50×30mm

溶媒：A液；0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエント：0分（A液／B液＝90／10）、11分（A液／B液＝20／80）、12～13.5分（A液／B液＝5／95）

流速：40 mL/min

検出法：UV 254 nm

[0025] 以下の参考例、実施例中記載のNMRスペクトルは以下の測定機器で測定した。

測定機器：日本電子社JNM-ECA600（600MHz）

以下の参考例および実施例において、高速液体クロマトグラフィーマスペクトル（LCMS）は以下の条件のいずれかにより測定した。

（条件）

測定機械：Agilent社 Agilent 2900及びAgilent

6150

カラム：Waters社 Acquity CSH C18 1.7 μ m
2.1 x 50 mm

溶媒：A液；0.1%ギ酸含有水、B液；0.1%ギ酸含有アセトニトリル

グラジエント：0分（A液／B液＝80／20）、1.2～1.4分（A液／B液＝1／99）

流速：0.8 mL/min、検出法：UV 254 nm

イオン化法：エレクトロスプレー法（ESI：Electron Spray Ionization）

[0026] 以下の参考例において、ラセミ体の分割は以下の条件により実施した。

（条件）

カラム：CHIRALPAK IC（ダイセル化学工業）、10 cm x 25 cm

移動相：ヘキサン／2-プロパノール＝90／10（v／v）

流速：1.42 mL/min.

[0027] 以下の実施例において、旋光度分析は以下の条件により測定した。

測定機械：日本分光社 JASCO P-2300

[0028] 以下の参考例および実施例において、マススペクトル（MS）は以下の条件により測定した。

MS測定機器：SHIMADZU社LCMS-IT-TOFあるいはAgilent社 Agilent 2900及びAgilent 6150

以下の参考例および実施例において、化合物名はACD／Name（ACD／Labs 12.01, Advanced Chemistry Development Inc.）により命名した。

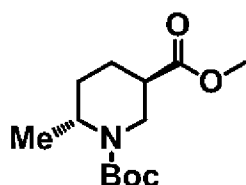
[0029] 参考例及び実施例中、以下の用語及び試薬は下記のように表記した。

MgSO₄（無水硫酸マグネシウム）、NaHCO₃（炭酸水素ナトリウム）、NaOH（水酸化ナトリウム）、MeOH（メタノール）、THF（テトラヒドロフラン）、DMF（N，N-ジメチルホルムアミド）、MeCN（ア

セトニトリル)、EtOAc (酢酸エチル)、CHCl₃ (クロロホルム)、Boc (tert-ブトキシカルボニル)、DIPEA (N, N-ジイソプロピルエチルアミン)、TEA (トリエチルアミン)、NaH (水素化ナトリウム)、HCl (塩化水素)、nBuLi (ノルマルブチルリチウム)、NH₄Cl (塩化アンモニウム)、TFA (トリフルオロ酢酸)、DIBAL (ジイソブチルアルミニウムヒドリド)。

[0030] 参考例1 1-tert-ブチル 3-メチル (3R*, 6R*)-6-メチルピペリジン-1, 3-ジカルボキシラート

[0031] [化3]



[0032] 1-tert-ブチル 3-メチル (3RS, 6RS)-6-メチルピペリジン-1, 3-ジカルボキシラート (80.0 g、329 mmol) のラセミ混合物を前記のラセミ体分割条件で分割し、2つのピーク (保持時間: 28.5 min、35.8 min) を分離した。このうち相対保持時間が長い化合物 (保持時間: 35.8 min) として表題化合物 (34.9 g) を得た (無色油状物)。

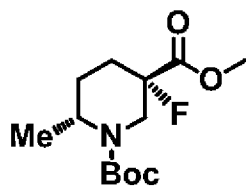
¹H NMR (CHLOROFORM-d) δ ppm 1.13 (d, J=6.61 Hz, 3 H) 1.32 - 1.39 (m, 1 H) 1.45 (s, 9 H) 1.74 - 1.84 (m, 1 H) 1.85 - 1.94 (m, 1 H) 1.98 - 2.06 (m, 1 H) 2.54 - 2.60 (m, 1 H) 3.06 (dd, J=13.6, 4.13 Hz, 1 H) 3.69 (s, 3 H) 4.31 - 4.44 (m, 2 H)

MS (ESI pos.) m/z : 280 [M+Na]⁺

[0033] 参考例2 1-tert-ブチル 3-メチル (3S, 6R)-3-フルオロ-6-メチルピペリジン-1, 3-ジカルボキシラート

[0034]

[化4]



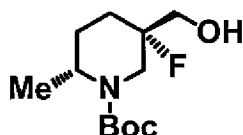
[0035] ジイソプロピルアミン (4.62 mL、32.8 mmol) の THF 溶液 (40 mL) に氷浴下 nBuLi-ヘキサン溶液 (11 mL、30.4 mmol、2.77 M) を加え、30 分間攪拌した。ドライアイス-アセトン浴下、1-tert-ブチル 3-メチル (3R*, 6R*)-6-メチルピペリジン-1, 3-ジカルボキシレート (6.00 g、23.4 mmol) の THF 溶液 (10 mL) を滴下し、-78℃において30分間攪拌した。食塩-氷浴下30分間攪拌し、氷浴下0℃において30分間攪拌した。ドライアイス-アセトン浴下-78℃においてN-フルオロベンゼンスルホンイミド (10.3 g、32.8 mmol) の THF 溶液 (60 mL) を滴下した。食塩-氷浴下60分間攪拌後、室温にて2時間攪拌した。飽和 NH₄Cl 水溶液を加え、EtOAc を用いて抽出した。有機層を MgSO₄ を用いて乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (HP-Sil、hexane/EtOAc) にて精製することにより表題化合物 (4.9 g) を得た (無色油状物)。

なお、表題化合物の絶対立体構造は、後述する2工程を経て得られた tert-ブチル (2R, 5S)-5-[(2, 5-ジブromo-4-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレートのX線結晶構造解析によって決定した。

¹H NMR (CHLOROFORM-d) δ ppm 1.16 (d, J=6.61 Hz, 3 H) 1.44 (s, 9 H) 1.47 - 1.55 (m, 1 H) 1.84 - 1.99 (m, 2 H) 2.10 - 2.24 (m, 1 H) 3.02 (dd, J=14.0, 10.3 Hz, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 4.24 -4.30 (m, 1 H) 4.43 (d, J=14.0 Hz, 1 H)

[0036] 参考例3 tert-ブチル (2R, 5S)-5-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート

[0037] [化5]

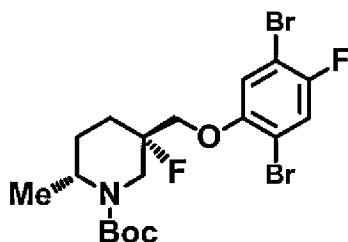


[0038] ドライアイスアセトン浴下、1-tert-ブチル 3-メチル (3S, 6R)-3-フルオロ-6-メチルピペリジン-1,3-ジカルボキシラート (4.9 g、17.8 mmol) のTHF溶液 (300 mL) へDIBAL (38 mL、37.4 mmol、1.0M toluene溶液) を滴下し、-78℃において60分間攪拌した。MeOH、2M塩酸を加え、EtOAcを用いて抽出し、有機層を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄を用いて乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (HP-Sil 50 g、hexane/EtOAc) にて精製することにより表題化合物 (3.93 g) を得た (無色油状物)。

¹H NMR (CHLOROFORM-d) δ ppm 1.20 (d, J=8.67 Hz, 3 H) 1.46 (s, 9 H) 1.47 - 1.59 (m, 2 H) 1.65 - 1.73 (m, 1 H) 1.77 - 1.91 (m, 1 H) 2.92 (dd, J=14.0, 8.67 Hz, 1 H) 3.56 - 3.69 (m, 2 H) 4.15 (d, J=14.0 Hz, 1 H) 4.20 - 4.26 (m, 1 H)

[0039] 参考例4 tert-ブチル (2R, 5S)-5-[(2,5-ジブロモ-4-フルオロフェノキシ) メチル]-5-フルオロ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート

[0040] [化6]



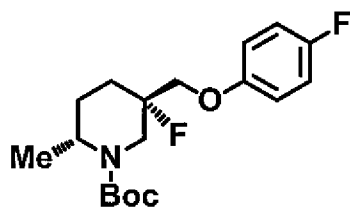
[0041] tert-ブチル (2R, 5S)-5-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート (100 mg、0.

40 mmol) のDMF溶液 (3 mL) に60% NaH (26 mg、0.61 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液に1,4-ジブロモ-2,5-ジフルオロベンゼン (220 mg、0.80 mmol) を加え、80℃で4時間攪拌した。反応溶液を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (HP-Sil 10 g、hexane/EtOAc) にて精製し、表題化合物 (160 mg) を得た (無色固体)。

^1H NMR (CHLOROFORM- d) δ ppm 1.21 (d, $J=7.02$ Hz, 3 H) 1.43 (s, 9 H) 1.49 – 1.53 (m, 1 H) 1.57 – 1.64 (m, 1 H) 1.70 – 1.82 (m, 1 H) 1.90 – 2.03 (m, 1 H) 3.02 (dd, $J=13.6, 9.91$ Hz, 1 H) 4.04 – 4.17 (m, 2 H) 4.20 – 4.33 (m, 2 H) 7.07 (d, $J=7.43$ Hz, 1 H) 7.35 (d, $J=7.43$ Hz, 1 H)

[0042] 参考例5 tert-ブチル (2R, 5S) – 5 – フルオロ – 5 – [(4 – フルオロフェノキシ) メチル] – 2 – メチルピペリジン – 1 – カルボキシラート

[0043] [化7]



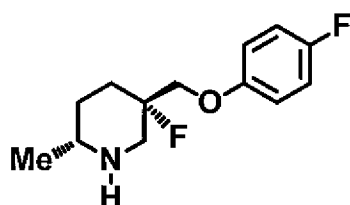
[0044] tert-ブチル (2R, 5S) – 5 – [(2,5-ジブロモ-4-フルオロフェノキシ) メチル] – 5 – フルオロ – 2 – メチルピペリジン – 1 – カルボキシラート (160 mg、0.32 mmol)、TEA (115 μ l、0.83 mmol) 及び10% Pd/C (0.160 g、0.150 mmol) のMeOH懸濁液を、水素雰囲気 (1 atm) 下、室温にて1時間攪拌した。反応溶液をセライト (登録商標) 濾過後、減圧下溶媒留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (HP-Sil 10 g、hexane/EtOAc) にて精製し表題化合物 (95 mg) を得た (無色油状物)。

^1H NMR (CHLOROFORM- d) δ ppm 1.21 (d, $J=7.02$ Hz, 3 H) 1.40 (s, 9 H) 1

.49 - 1.62 (m, 2 H) 1.69 - 1.80 (m, 1 H) 1.89 - 2.00 (m, 1 H) 3.00 (d, J=13.4, 9.70 Hz, 1 H) 3.93 - 4.08 (m, 2 H) 4.10 - 4.14 (m, 1 H) 4.24 - 4.30 (m, 2 H) 6.84 - 6.90 (m, 2 H) 6.94 - 7.00 (m, 2 H)

[0045] 参考例6 (2R, 5S) - 5-フルオロ-5-[(4-フルオロフェノキシ)メチル]-2-メチルピペリジン

[0046] [化8]



[0047] tert-ブチル (2R, 5S) - 5-フルオロ-5-[(4-フルオロフェノキシ)メチル]-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (95 mg, 0.28 mmol) のCHCl₃溶液 (1 mL) にTFA (1 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、2 mol/L NaOH水溶液を加え、EtOAcを用いて抽出した。得られた有機層をMgSO₄で乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去し、表題化合物 (61 mg) を得た (無色油状物)。

¹H NMR (CHLOROFORM-d) δ ppm 1.14 (d, J=6.61 Hz, 3 H) 1.39 - 1.50 (m, 1 H) 1.61 - 1.79 (m, 3 H) 2.06 - 2.15 (m, 1 H) 2.06 - 2.13 (m, 1 H) 2.59 - 2.71 (m, 1 H) 2.78 - 2.92 (m, 1 H) 3.23 - 3.34 (m, 1 H) 3.83 - 3.96 (m, 2 H) 6.83 - 6.87 (m, 2 H) 6.94 - 7.00 (m, 2 H)

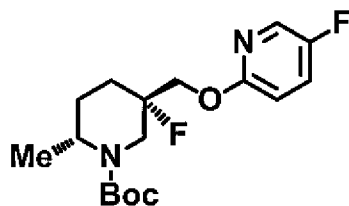
LCMS retention time 0.292 min.

MS (ESI pos.) m/z : 242 [M+H]⁺

[0048] 参考例7 tert-ブチル (2R, 5S) - 5-フルオロ-5-{[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート

[0049]

[化9]



[0050] 参考例3で得られたtert-ブチル (2R, 5S) -5-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (3.43 g、13.9 mmol) と2, 5-ジフルオロピリジン (3.19 g、27.7 mmol) を原料にして、参考例4と同手法により、表題化合物 (2.28 g) を得た (無色油状物)。

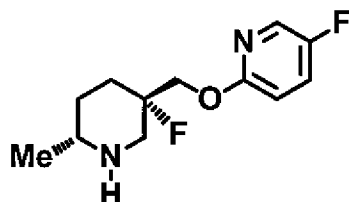
^1H NMR (CHLOROFORM- d) δ ppm 1.19 (d, $J=7.02$ Hz, 3 H) 1.36 (s, 9 H) 1.73 - 1.83 (m, 1 H) 1.73-1.82 (m, 1 H) 1.88 - 2.00 (m, 2 H) 2.98 (dd, $J=13.6, 9.50$ Hz, 1 H) 4.29 (d, $J=13.6$ Hz, 2 H) 4.33 - 4.46 (m, 2 H) 6.77 - 6.81 (m, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.94 (d, $J=3.30$ Hz, 1 H)

LCMS retention time 1.184 min.

MS (ESI pos.) m/z : 343 $[M+H]^+$

[0051] 参考例8 5-フルオロ-2-{[(3S, 6R) -3-フルオロ-6-メチルピペリジン-3-イル] メトキシ} ピリジン

[0052] [化10]



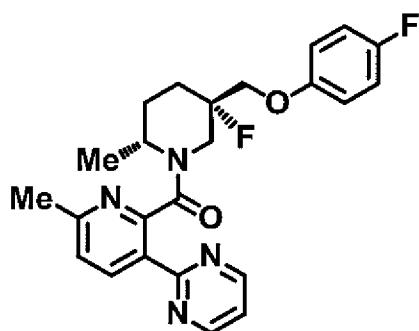
[0053] 参考例7で得られたtert-ブチル (2R, 5S) -5-フルオロ-5-{[(5-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] メチル}-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (2.28 g、6.66 mmol) を原料にして、参考例6と同手法により、表題化合物 (1.64 g) を得た (無色固体)。

^1H NMR (CHLOROFORM- d) δ ppm 1.13 (d, $J=6.61$ Hz, 3 H) 1.33 - 1.51 (m,

1 H) 1.53 - 1.75 (m, 2 H) 2.00 - 2.21 (m, 1 H) 2.54 - 2.69 (m, 1 H)
 2.71 - 2.87 (m, 1 H) 3.23 - 3.36 (m, 1 H) 4.19 - 4.35 (m, 2 H) 6.77 (dd, J=9.08, 3.30 Hz, 1 H) 7.33 - 7.36 (m, 1 H) 7.95 (d, J=3.30 Hz, 1 H)

[0054] 実施例1 { (2R, 5S) - 5-フルオロ-5- [(4-フルオロフェノキシ) メチル] - 2-メチルピペリジン-1-イル } [6-メチル-3- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-2-イル] メタノン

[0055] [化11]



[0056] 参考例6で得られた (2R, 5S) - 5-フルオロ-5- [(4-フルオロフェノキシ) メチル] - 2-メチルピペリジン (60 mg、0.25 mmol) の CHCl_3 溶液 (2 mL) に DIPEA (0.174 mL、0.65 mmol)、6-メチル-3- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-2-カルボン酸 (70 mg、0.33 mmol)、プロパンホスホン酸アンハイドライド (1.7 M EtOAc 溶液、0.51 mL、0.88 mmol) を加え、60℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、HPLCにて精製し、表題化合物 (10 mg) を得た (無色非晶質)。

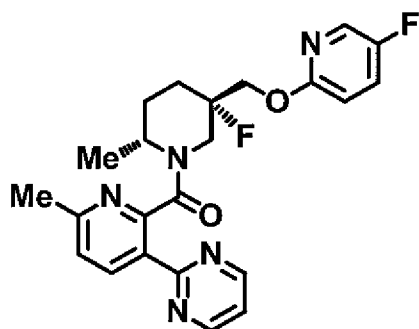
LCMS retention time 0.970 min.

MS (ESI pos.) m/z : 439 [M+H]⁺

$[\alpha]_D^{15} = -27.2$ (c = 0.61, CHCl_3)

[0057] 実施例2 [(2R, 5S) - 5-フルオロ-5- { [(5-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] メチル} - 2-メチルピペリジン-1-イル] [6-メチル-3- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-2-イル] メタノン

[0058] [化12]



[0059] 参考例8で得られた5-フルオロ-2- {[(3S, 6R)-3-フルオロ-6-メチルピペリジン-3-イル] メトキシ} ピリジン (150mg、0.62mmol)、6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル) ピリジン-2-カルボン酸 (200mg、0.93mmol) を原料にして、実施例1と同手法により、表題化合物 (200mg) を得た (無色固体)。

LCMS retention time 1.018 min.

MS (ESI pos.) m/z : 440 [M+H]⁺

$[\alpha]_D^{15} = +5.42$ (c = 0.61, CHCl₃)

[0060] 試験例 (オレキシン受容体拮抗活性の測定)

試験化合物のヒトオレキシン1型受容体 (hOX1R)、オレキシン2型受容体 (hOX2R) に対する拮抗活性の評価は、文献 (Toshikatsu Okumura et al., Biochemical and Biophysical Research Communications 280, 976-981, 2001) に記載された方法を改変して行った。hOX1R、hOX2Rを安定発現させたChinese hamster ovary (CHO) 細胞を96wellのBlack clear bottomプレート (Nunc) の各ウェルに20,000個となるように播種し、0.1mM MEM非必須アミノ酸、0.5mg/ml G418、10% 牛胎児血清を含むHam' s F-12培地 (以上インビトロジェン) で、37℃、5% CO₂の条件下で16時間培養した。培地を除去後、0.5μM Fluor-4AM (インビトロジェン) を含むアッセ

イ用緩衝液（25 mM HEPES（同仁化学研究所）、Hanks' balanced salt solution（インビトロジェン）、0.1% 牛血清アルブミン、2.5 mM プロベネシド、200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Amaranth（以上Sigma-Aldrich）、pH 7.4）を100 μL 添加し60分間インキュベートした。Fluo-4 AMを含むアッセイ用緩衝液を除去したのち、試験化合物は10 mMとなるようにジメチルスルホキシドで溶解し、終濃度0.3 nM～30 nMとなるようにアッセイ用緩衝液で希釈後、150 μL を添加して30分間インキュベートした。

アゴニストであるヒトオレキシン-Aの2アミノ酸を置換したペプチド（Pyr-Pro-Leu-Pro-Asp-Ala-Cys-Arg-Gln-Lys-Thr-Ala-Ser-Cys-Arg-Leu-Tyr-Glu-Leu-Leu-His-Gly-Ala-Gly-Asn-His-Ala-Ala-Gly-Ile-Leu-Thr-Leu-NH₂；ペプチド研究所）は、終濃度1 pM～1 μM となるようにアッセイ用緩衝液で希釈し、リガンド溶液50 μL を添加して反応を開始した。反応はFunctional Drug Screening System（FDSS；浜松ホトニクス社製）を用いて、細胞内Ca²⁺濃度の指標である蛍光値を測定した。種々の濃度のアゴニストを添加した際の最大蛍光値から、アゴニスト活性の濃度反応曲線を作成し、これを2倍濃度右方へ平行移動させるのに必要な試験化合物の濃度の負の対数値（pA₂値）を算出した。

試験化合物のpA₂値を表1に示す。

[0061] [表1]

実施例番号	pA ₂ 値	
	OX1	OX2
1	8.82	9.15
2	8.22	9.07

産業上の利用可能性

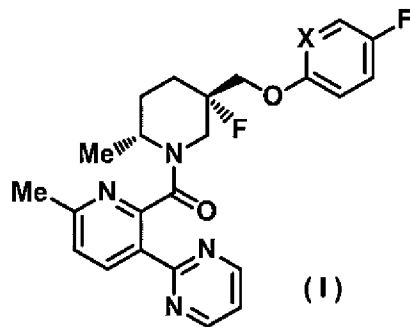
[0062] 本発明化合物は、OX受容体拮抗作用を有することが示された。従って、本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、OX受容体拮抗作用によって

調節される病気、例えば、睡眠障害、うつ病、不安障害、パニック障害、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、高血圧等の治療又は予防薬として使用することが可能である。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I)

[化1]



(式中、

Xは、式C H又は窒素原子を示す)

で表されるフッ素置換ピペリジン化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項2] 上記式 (I) において、

Xが、式C Hである請求項1に記載のフッ素置換ピペリジン化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項3] 上記式 (I) において、

Xが、窒素原子である請求項1に記載のフッ素置換ピペリジン化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項4] 請求項1～3いずれか1項に記載のフッ素置換ピペリジン化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項5] 請求項1～3いずれか1項に記載のフッ素置換ピペリジン化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する睡眠障害、うつ病、不安障害、パニック障害、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、又は高血圧の疾患の治療又は予防薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/080976

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)

C07D401/14, A61K31/506, A61P1/00, A61P5/00, A61P9/12, A61P25/00, A61P25/04, A61P25/06, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/30, A61P29/00,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/147518 A1 (MERCK & CO., INC.), 04 December 2008 (04.12.2008), claims; examples 1-19, 1-28, 1-39, 1-40, E-5, H-4, I-7 & JP 2010-528011 A & US 2010/0168134 A1 & EP 2152690 A1 & CN 101679366 A & KR 10-2010-0019984 A	1-5
A	WO 2010/048010 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.), 29 April 2010 (29.04.2010), claims; examples & JP 2012-506374 A & US 2011/0251237 A1 & EP 2350066 A1	1-5

☒ 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
24 January, 2014 (24.01.14)

Date of mailing of the international search report
04 February, 2014 (04.02.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/080976

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/048012 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.), 29 April 2010 (29.04.2010), claims; examples & JP 2012-506375 A & US 2011/0201632 A1 & EP 2349269 A1	1-5
A	WO 2011/137331 A2 (KINENTIA BIOSCIENCES LLC), 03 November 2011 (03.11.2011), claims; examples & US 2013/0045165 A1	1-5
A	WO 2002/068409 A1 (MERCK & CO., INC.), 06 September 2002 (06.09.2002), claims; example 147 & JP 2004-524314 A & US 2004/0209889 A1 & EP 1379520 A1 & CN 1503793 A	1-5
A	BOLLINGER, S. et al, Journal of Medicinal Chemistry, 2010, Vol.53, p.7167-7179, Compound 8, 9	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/080976

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

C07D401/14(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i,
A61P5/00(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P25/04(2006.01)i, A61P25/06(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, A61P25/30(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P37/02(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))

A61P37/02

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

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. C07D401/14, A61K31/506, A61P1/00, A61P5/00, A61P9/12, A61P25/00, A61P25/04, A61P25/06, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/30, A61P29/00, A61P37/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2008/147518 A1 (MERCK & CO., INC.) 2008.12.04, Claims, Example 1-19, 1-28, 1-39, 1-40, E-5, H-4, I-7 & JP 2010-528011 A & US 2010/0168134 A1 & EP 2152690 A1 & CN 101679366 A & KR 10-2010-0019984 A	1-5
A	WO 2010/048010 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 2010.04.29, Claims, Examples & JP 2012-506374 A & US 2011/0251237 A1 & EP 2350066 A1	1-5

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 4 . 0 1 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

0 4 . 0 2 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

深谷 良範

4 P

3 8 5 2

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2010/048012 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 2010.04.29, Claims, Examples & JP 2012-506375 A & US 2011/0201632 A1 & EP 2349269 A1	1-5
A	WO 2011/137331 A2 (KINENTIA BIOSCIENCES LLC) 2011.11.03, Claims, Examples & US 2013/0045165 A1	1-5
A	WO 2002/068409 A1 (MERCK & CO., INC.) 2002.09.06, Claims, Example 147 & JP 2004-524314 A & US 2004/0209889 A1 & EP 1379520 A1 & CN 1503793 A	1-5
A	BOLLINGER, S. et al, Journal of Medicinal Chemistry, 2010, Vol.53, p.7167-7179, Compound 8,9	1-5

発明の属する分野の分類

C07D401/14(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P5/00(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P25/06(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, A61P25/30(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i