

明 細 書

発明の名称：ピリドン化合物

技術分野

[0001] 本発明は、皮膚疾患の予防及び／又は治療剤として有用なピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩等に関する。

背景技術

- [0002] ケモカインは、強力な走化活性を持つ約70～120のアミノ酸から構成される小さな炎症性サイトカインの一連のファミリーであり、単球、マクロファージ、T細胞、好酸球、好塩基球、好中球等の種々の細胞を炎症サイトへ誘導するために広範な細胞により放出される走化性サイトカインである。ケモカインファミリーは、元々、アミノ酸配列中の4つの保存されたシステイン残基によって定義され、即ち、N末端側の最初のシステイン対(2残基)の配置に基づいてCXC-ケモカインファミリー及びCC-ケモカインファミリーの2つのサブファミリーに分類された。CXCL1、Mig、CX3CL1、IL-8、Gro- α 、NAP-2、IP-10等を含むCXC-ケモカインファミリーでは、これらの2つのシステイン残基がシステインとは異なるアミノ酸残基の一つによって隔てられており、一方、RANTES(CCL5)、MCP-1(CCL2)、MCP-2(CCL8)、MCP-3(CCL7)、MCP-4(CCL13)、MIP-1 α (CCL3)、MIP-1 β (CCL4)、Eotaxin(CCL11)、Eotaxin-2(CCL24)、Eotaxin-3(CCL26)、PARC(CCL18)、TARC(CCL17)、MDC(CCL22)、LARC(CCL20)、ELC(CCL19)、SLC(CCL21)、I-309(CCL1)、TECK(CCL25)、CTACK(CCL27)、MEC(CCL28)等を含むCC-ケモカインファミリーでは、これらの2つのシステイン残基は隣接している。その後、本来4つあるべきシステイン残基のうちN末端側から2及び4番目にあたる2つのシステイン残基しか有しないCケモカインファミリー、N末端側の最初の2つのシステイン残基の間にシステインとは異なるアミノ酸残基が3つ存在する配列を有するCX3Cケモカインファミリーが見出されている。
- [0003] CC-ケモカインファミリーが結合するケモカイン受容体として、10種類の受容体が報告されている。即ち、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-3、RANTES等が結合す

るCCR1(別名、CKR1又はCC-CKR-1)、MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4等が結合するCCR2A(別名、CKR2A又はCC-CKR-2A)及びCCR2B(別名、CKR2B又はCC-CKR-2B)、Eotaxin、Eotaxin-2、RANTES、MCP-2及びMCP-3等が結合するCCR3(別名、CKR-3又はCC-CKR-3)、TARC及びMDC等が結合するCCR4(別名、CKR4又はCC-CKR-4)、MIP-1 α 、RANTES、MIP-1 β 等が結合するCCR5(別名、CKR-5又はCC-CKR-5)、LARC等が結合するCCR6(別名、GPCY4)、ELC及びSLC等が結合するCCR7(別名、EBI-1)、I-309等が結合するCCR8、TECK等が結合するCCR9(別名、GPR9-6)、並びに、CTACK、MEC等が結合するCCR10が知られている[ネイチャー・レビューズ・免疫学(Nature Reviews Immunology)、2002年、第2巻、106頁]。

[0004] ケモカイン受容体は受容体の種類によってその発現細胞が異なっている。例えば、CCR1は単球、T細胞、肥満細胞、好酸球、好塩基球等、CCR2は樹状細胞、B細胞、好塩基球、好酸球、血管内皮細胞、線維芽細胞、血小板、T細胞等の多様な細胞に発現している。一方で、好酸球、好塩基球に発現するCCR3、T細胞に発現するCCR9といったように一部の細胞に局限して発現している受容体もある。

[0005] ケモカイン受容体は様々な疾患に関与していることが報告されていることから、ケモカイン受容体活性を調節する薬剤は様々な疾患の治療薬になることが期待されている[エキスパート・オピニオン・オン・インベスティゲーショナル・ドラッグス(Expert Opinion on Investigational Drugs)、2010年、第19巻、345頁]。これまでに複数のケモカイン受容体活性調節剤が治療薬として用いられている。例えば、HIVがCD4+T細胞に感染する際、HIVはCCR5を介して細胞内に進入することが明らかになっており、このことから、CCR5拮抗剤がHIV感染治療薬として使われている。また非ホジキンリンパ腫や多発性骨髄腫患者における自己幹細胞移植時の幹細胞動員のための薬剤として、CXC-ケモカインファミリーの受容体であるCXCR4の拮抗薬がG-CSFとの併用で承認されている。その他、CCR3の拮抗剤、CCR9の拮抗剤、CCR4に対する抗体等が臨床試験に進められている[エキスパート・オピニオン・オン・インベスティゲーショナル・ドラッグス(Expert Opinion on Investigational Drugs)、20

10年、第19巻、345頁]。

[0006] ケモカイン受容体が関与する疾患として、喘息、鼻炎、皮膚炎、アレルギー疾患等の炎症性疾患、免疫調節性の障害及び疾患、関節リウマチ、エリテマトーデス、全身性強皮症、シェーグレン症候群、セリアック病等の自己免疫疾患等が知られている[カレント・オピニオン・イン・イムノロジー(Current Opinion in Immunology)、2001年、第13巻、670頁]。これらの疾患の発症にはCCR1、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXC-ケモカインファミリーの受容体であるCXCR3、CXCR4等のケモカイン受容体が関与することが報告されている。中でも、CCR4、CCR8、CCR9、CCR10等が関与する疾患として、皮膚疾患等が知られている[ジャーナル・オブ・インベスティゲイティブ・ダーマトロジー(Journal of Investigative Dermatology)、2009年、第129巻、2552頁]。

[0007] ケモカイン受容体が関与する皮膚疾患としては、尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、バラ色粧糠疹、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、単純疱疹、エリテマトーデス、ケロイド、疥癬、全身性強皮症、抗がん剤による副作用としての皮膚炎等が知られている。これらの皮膚疾患では、様々なケモカインが皮膚に高発現している。例えば、乾癬では、MCP-1、RANTES、TARC、MDC、CTACK、CXCL1、Gro- α 、IL-8、Mig、IP-10、CX3CL1等のケモカインの発現が皮膚炎部位で上昇しており、CCR4、CCR6、CCR10、CXC-ケモカインファミリーの受容体であるCXCR1、CXCR2、CXCR3等を介してT細胞や好中球が皮膚に浸潤すること(非特許文献1)、アトピー性皮膚炎ではI-309、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、RANTES、Eotaxin、MCP-4、PARC、LARC、MDC、Eotaxin-3、CTACK等のケモカインの発現が皮膚炎部位で上昇しており、CCR1、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR8、CCR10、CX3Cケモカインファミリーの受容体であるCX3CR1等を介して、T細胞、単球、好酸球が皮膚に浸潤すること(非特許文献2)等が知られている。また、抗CTACK抗体が各種皮膚炎モデルで皮

膚炎を抑制すること等が報告されている(例えば、非特許文献3、4、5、6等)。ケモカイン受容体が関与する皮膚疾患等に対するケモカイン受容体活性を調節する薬剤として、ピラゾロピリミジン誘導体が知られている(特許文献12)。

[0008] CCR10はC-Cケモカインファミリーに属するケモカイン受容体であり[ゲノミクス(Genomics)、1994年、第23巻、609頁]、主にCutaneous lymphocyte-associated antigen(CLA)陽性の皮膚指向性T細胞、皮膚血管内皮細胞、皮膚線維芽細胞、皮膚ケラチノサイト等、皮膚に局在する細胞に発現している。CCR10を受容体とするケモカインとして、Cutaneous T-cell attracting chemokine(CTACK：別名CCL27)及びMucosae-associated epithelial chemokine(MEC：別名CCL28)の2種類が知られている。CCR10とそのリガンドは、上皮細胞の免疫に関与していると言われている[プロテイン・アンド・セル(Protein & Cell)、2012年、第3巻、571頁]。

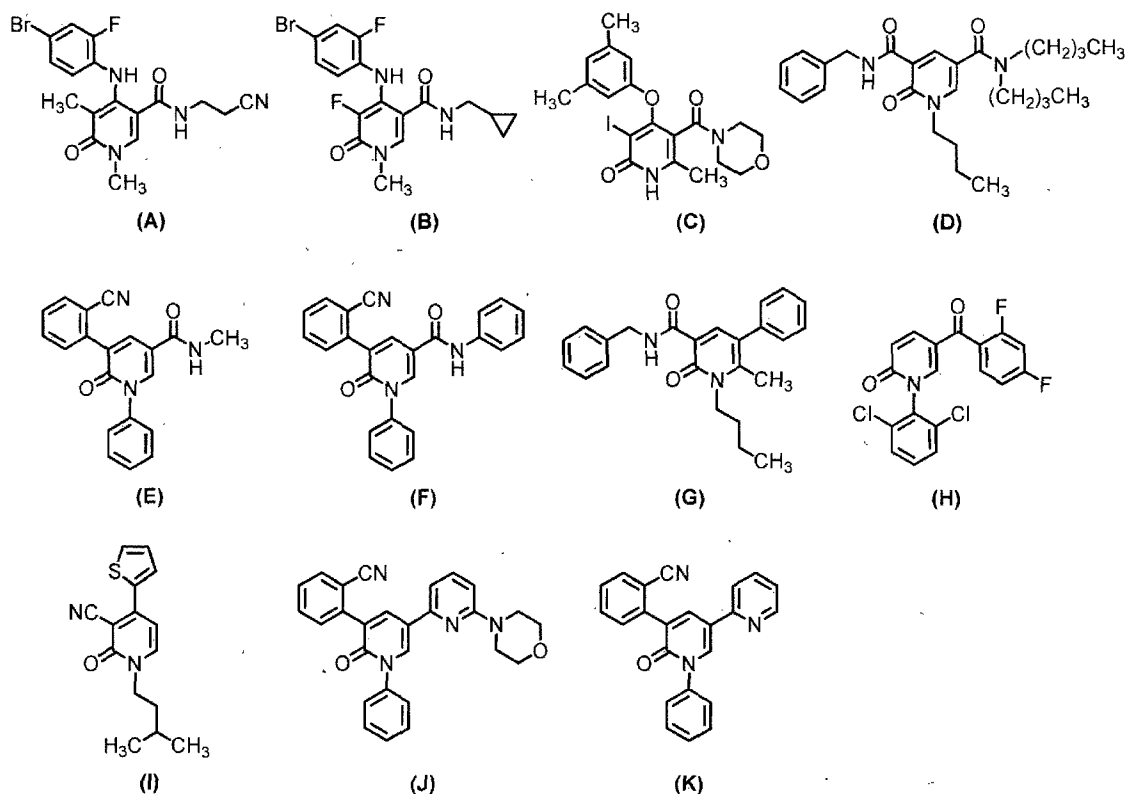
[0009] 近年、アトピー性皮膚炎におけるCCR10の関与が報告されている。CTACKは、皮膚のケラチノサイトに選択的に発現しており、皮膚指向性のCCR10陽性細胞はCTACKに対して選択的に遊走する。アトピー性皮膚炎患者では病変部皮膚のCTACK発現が亢進しており、アトピー性皮膚炎患者の血中CTACK濃度は皮膚炎の重症度に正の相関性を示す(非特許文献7)。また、アトピー性皮膚炎患者の病変部皮膚ではCCR10陽性T細胞の局在が認められ、アトピー性皮膚炎患者の末梢血CD4陽性T細胞におけるCCR10 mRNA発現量は健康成人に比べて高値である(非特許文献8)。更に、アトピー性皮膚炎患者の皮膚病変部ではIL-22が高発現しており、皮膚のフィラグリン産生を抑制して皮膚バリアの破壊に関与しているが、このIL-22を高産生するTh22細胞にCCR10が選択的に発現している(非特許文献9及び10)。

[0010] 皮膚炎におけるCTACK及びCCR10の役割は、マウス皮膚炎モデルを用いて研究されている。ケラチノサイト選択的CTACK高発現マウスに、2型ヘルパーT細胞の関与する慢性接触性皮膚炎を発症させると、CCR10陽性T細胞の皮膚組織への浸潤及び皮膚の腫脹が、野生型マウスに比べて有意に増加する(非特許文

献11)。

一方、ピリドン化合物としては、例えば4位にアリールアミノを有し、5位にモノアルキルカルバモイルを有する化合物として、下記式(A)、(B)で示される化合物(特許文献1、2)等が、4位にアリールオキシを有し、5位に脂肪族複素環カルボニルを有する化合物として、下記式(C)で示される化合物(特許文献3)等が、5位にジアルキルカルバモイルを有する化合物として、下記式(D)で示される化合物(特許文献4)等が、5位にモノアルキルカルバモイルを有する化合物として、下記式(E)で示される化合物(特許文献5)等が、5位にモノアリールカルバモイルを有する化合物として、下記式(F)で示される化合物(特許文献6)等が知られている。また、その他にも例えば下記式(G)～(K)で示される種々のピリドン化合物等が知られている(特許文献7～11)。

[0011] [化1]



先行技術文献

特許文献

[0012] 特許文献1：国際公開第05/051301号パンフレット

特許文献2：国際公開第06/056427号パンフレット

特許文献3：国際公開第02/024650号パンフレット

特許文献4：国際公開第03/070277号パンフレット

特許文献5：国際公開第01/096308号パンフレット

特許文献6：国際公開第03/047577号パンフレット

特許文献7：国際公開第02/053543号パンフレット

特許文献8：国際公開第05/105743号パンフレット

特許文献9：国際公開第06/030032号パンフレット

特許文献10：国際公開第06/107860号パンフレット

特許文献11：国際公開第06/109876号パンフレット

特許文献12：国際公開第13/031931号パンフレット

非特許文献

[0013] 非特許文献1：「クリニカル・ダーマトロジー(Clinical Dermatology)」、2008年、第26巻、539頁

非特許文献2：「ジャーナル・オブ・アラジー・アンド・クリニカル・イムノロジー(Journal of Allergy and Clinical Immunology)」、2006年、第118巻、178頁

非特許文献3：「ネイチャー・メディシン(Nature Medicine)」、2002年、第8巻、157-165頁

非特許文献4：「インターナショナル・イムノロジー(International Immunology)」、2006年、第18巻、1233-1242頁

非特許文献5：「ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・イムノロジー(European Journal of Immunology)」、2008年、第38巻、647-657頁

非特許文献6：「イクスペリメンタル・ダーマトロジー(Experimental Dermatology)」、2007年、第17巻、30-34頁

非特許文献7：「ジャーナル・オブ・アラジー・アンド・クリニカル・イムノロジー(Journal of Allergy and Clinical Immunology)」、2004年、第113巻、334頁

非特許文献8：「ジャーナル・オブ・インベスティゲート・ダーマトロジー(Journal of Investigative Dermatology)」、2005年、第125巻、1149頁

非特許文献9：「ネイチャー・イムノロジー(Nature Immunology)」、2009年、第10巻、857頁

非特許文献10：「ネイチャー・イムノロジー(Nature Immunology)」、2009年、第10巻、864頁

非特許文献11：「ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・イムノロジー(European Journal of Immunology)」、2008年、第38巻、647頁

発明の概要

発明が解決しようとする課題

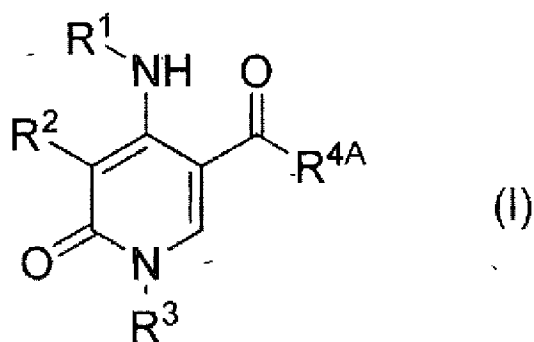
[0014] 本発明の目的は、皮膚疾患の予防及び／又は治療剤として有用なピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩等を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0015] 本発明は、以下の(1)～(33)に関する。

(1) 一般式(I)

[0016] [化2]



[0017] [式中、R¹は、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよいアラルキル、又は置換基を有していてもよい複素環アルキルを表し、

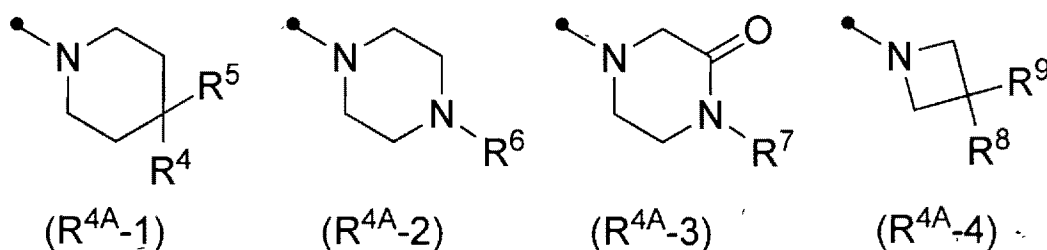
R²は、水素原子、シアノ、ニトロ、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、又は-NR¹ᵃR¹ᵇ（式中、R¹ᵃ及びR¹ᵇは、それぞれ同一又は異なって水素

原子、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、又は置換基を有していてもよい低級アルキルカルバモイルを表す)を表し、

R^3 は、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい複素環アルキル、又は $-NR^{3a}R^{3b}$ (式中、 R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、又は置換基を有していてもよいアラルキルを表すか、又は R^{3a} と R^{3b} が隣接する窒素原子と一緒にあって置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する)を表し、

R^{4A} は、下記式(R^{4A-1})、(R^{4A-2})、(R^{4A-3})又は(R^{4A-4})

[0018] [化3]



[0019] (式中、 R^4 及び R^5 は、それぞれ同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよいアリール、又は置換基を有していてもよい低級アルコキシを表すか、又は R^4 と R^5 が隣接する炭素原子と一緒にあって置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を形成し、 R^6 及び R^7 は、置換基を有していてもよいアリールを表し、 R^8 及び R^9 は、それぞれ同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよいアリール、又は置換基を有していてもよい低級アルコキシを表すか、又は R^8 と R^9 が隣接する炭素原子と一緒にあって置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を形成する)で表されるいずれか1つの基を表す]で表されるピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

(2) R^1 が、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳

香族複素環基、又は置換基を有していてもよい脂肪族複素環基である(1)記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

(3) R^1 が、置換基を有していてもよいアリールである(1)記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

(4) R^1 が、置換基を有していてもよいフェニルである(1)記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

(5) R^1 が、置換基を有していてもよい芳香族複素環基である(1)記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

(6) R^1 が、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基である(1)記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0020] (7) R^2 が、水素原子、ハロゲン又は置換基を有していてもよい低級アルキルである(1)～(6)のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

(8) R^2 が、置換基を有していてもよい低級アルキルである(1)～(6)のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

(9) R^2 が、ハロゲンである(1)～(6)のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

(10) R^3 が、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、又は $-NR^{3a}R^{3b}$ (式中、 R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ前記と同義である)である(1)～(9)のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

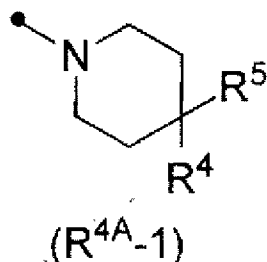
(11) R^3 が、置換基を有していてもよい低級アルキルである(1)～(9)のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

(12) R^3 が、置換基を有していてもよい低級アルコキシである(1)～(9)のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

(13) R^3 が、 $-NR^{3a}R^{3b}$ (式中、 R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ前記と同義である)である(1)～(9)のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

(14) R^{4A} が、下記式($R^{4A}-1$)

[0021] [化4]



[0022] (式中、R⁴及びR⁵は、それぞれ前記と同義である)である(1)～(13)のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

(15) R⁴及びR⁵が、それぞれ同一又は異なって水素原子、又は置換基を有していてもよいアリールである(14)記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

(16) R⁴及びR⁵が、それぞれ同一又は異なって水素原子、又は置換基を有していてもよいフェニルである(14)記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0023] (17) (1)～(16)のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(18) (1)～(16)のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、CCR10受容体拮抗剤。

(19) (1)～(16)のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する皮膚疾患の予防及び／又は治療剤。

(20) 皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色粧糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬（毛孔性角化症）、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である(19)記載の皮膚疾患の予防及び／又は治療剤。

(21) 皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である(19)記載の皮膚疾患の予防及び／又は治療剤。

[0024] (22) (1)～(16)のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、CCR10受容体を阻害する方法。

(23) (1)～(16)のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む皮膚疾患の予防及び／又は治療の方法。

(24) 皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色粧糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である(23)記載の方法。

(25) 皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である(23)記載の方法。

[0025] (26) CCR10受容体を阻害するために使用するための、(1)～(16)のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

(27) 皮膚疾患の予防及び／又は治療に使用するための、(1)～(16)のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

(28) 皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色粧糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選

ばれる皮膚疾患である(27)記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

(29) 皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である(27)記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0026] (30) CCR10受容体拮抗剤の製造のための、(1)～(16)のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

(31) 皮膚疾患の予防及び／又は治療剤の製造のための、(1)～(16)のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

(32) 皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色粧糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である(31)記載の使用。

(33) 皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である(31)記載の使用。

発明の効果

[0027] 本発明のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩は、例えば皮膚疾患等の予防及び／又は治療剤として有用である。

本発明により、皮膚疾患の予防及び／又は治療剤として有用なピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩等が提供される。

発明を実施するための形態

[0028] 以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

一般式(I)の各基の定義において、

低級アルキル、並びに低級アルコキシ、低級アルカノイル及び低級アルキ

ルカルバモイルの低級アルキル部分としては、例えば直鎖又は分岐状の炭素数1～10のアルキルがあげられ、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、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、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等があげられる。

[0029] 低級アルケニルとしては、例えば直鎖又は分岐状の炭素数2～10のアルケニルがあげられ、より具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル等があげられる。

低級アルキニルとしては、例えば直鎖又は分岐状の炭素数2～10のアルキニルがあげられ、より具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等があげられる。

[0030] シクロアルキルとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキルがあげられ、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。

アラルキルとしては、例えば炭素数7～16のアラルキルがあげられ、より具体的にはベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル、フェニルヘプチル、フェニルオクチル、フェニルノニル、フェニルデシル、ナフチルメチル、ナフチルエチル、ナフチルプロピル、ナフチルブチル、ナフチルペンチル、ナフチルヘキシル、アントリルメチル、アントリルエチル等があげられる。

[0031] アリールとしては、例えば炭素数6～14のアリールがあげられ、より具体的にはフェニル、ナフチル、アズレニル、アントリル等があげられる。

脂肪族複素環基、及び隣接する炭素原子と一緒に形成される脂肪族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む3～7員の単環性脂肪族複素環基、3～8員の環が縮合した二環又は三環性で窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子から選ばれる少

なくとも1個の原子を含む縮環性脂肪族複素環基等があげられ、より具体的にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジニル、アゼパニル、1,2,5,6-テトラヒドロピリジル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピラゾリニル、オキシラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピラニル、オキサゾリジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオキサゾリジニル、チオモルホリニル、2H-オキサゾリル、2H-チオキサゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリジニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチオキサゾリル、ベンゾジオキサソリニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロ-2H-クロマニル、ジヒドロ-1H-クロマニル、ジヒドロ-2H-チオクロマニル、ジヒドロ-1H-チオクロマニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロキナゾリニル、ジヒドロベンゾジオキサニル、ジヒドロオキサジアゾリル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロベンゾジオキセピニル、ジヒドロイソベンゾフラニル等があげられる。

[0032] 芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員又は6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環又は三環性で窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等があげられ、より具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、イミダゾピリジニル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナ

フチリジニル、ベンゾオキサジアゾリル、ジオキサベンゾチオフェニル等があげられる。

[0033] 隣接する窒素原子と一緒に形成される含窒素複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員又は6員の単環性複素環基(該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい)、3～8員の環が縮合した二環又は三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性複素環基(該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい)等があげられ、より具体的にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、アゼパニル、ピロリル、イミダゾリジニル、イミダゾリル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、オキサゾリジニル、2H-オキサゾリル、チオキサゾリジニル、2H-チオキサゾリル、モルホリノ、チオモルホリニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、インドリル、イソインドリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチオキサゾリル、ベンゾイミダゾリジニル、ベンゾイミダゾリル、ジヒドロインダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、イミダゾピリジニル、プリニル、ジヒドロイソベンゾフラニル等があげられる。

[0034] 複素環アルキルの複素環基部分としては、例えば前記脂肪族複素環基及び前記芳香族複素環基の定義であげた基等があげられる。

複素環アルキルのアルキレン部分は、例えば前記低級アルキルの例示であげた基から水素原子を1つ除いたものがあげられ、より具体的にはメチレン、エチレン、プロピレン等があげられる。

[0035] ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、及び置換基を有していてもよい低級アルキルカルバモイルにおける置換基とし

ては、同一又は異なって、例えば置換数1~3の、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、シアノ、カルボキシ、ヒドロキシイミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル(該置換カルバモイルにおける置換基としては、例えば置換基数1~2のシアノ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルスルホニル等があげられる)、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルコキシ、 C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{7-15} アロイルオキシ、 C_{1-10} アルキルチオ、 $-NR^X R^Y$ (式中、 R^X 及び R^Y は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、芳香族複素環基、 C_{7-16} アラルキル、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル等を表す)、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環カルボニル(該置換脂肪族複素環カルボニルにおける置換基としては、例えば置換基数1~3のシアノ等があげられる)等からなる群から選ばれる置換基があげられる。

[0036] 置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、及び置換基を有していてもよいアラルキルにおける置換基としては、同一又は異なって例えば置換数1~3の、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-10} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、脂肪族複素環基、芳香族複素環基、置換基を有していてもよい C_{1-10} アルコキシ(該置換 C_{1-10} アルコキシにおける置換基としては、例えば置換基数1~3のハロゲン等があげられる)、 C_{3-8} シクロアルコキシ、 C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{7-15} アロイルオキシ、 C_{1-10} アルキルチオ、 C_{1-10} アルキルスルホニル、 $-NR^{Xa} R^{Ya}$ (式中、 R^{Xa} 及び R^{Ya} は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、芳香族複素環基、 C_{7-16} アラルキル、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル等を表す)、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{1-10}

アルキルカルバモイル、ジ C_{1-10} アルキルカルバモイル等からなる群から選ばれる置換基があげられる。

[0037] また、置換基を有していてもよいアリールにおける置換基には、前記に加え、 C_{5-8} シクロアルキルが縮環したフェニルも含む。該 C_{5-8} シクロアルキルが縮環したフェニルとしては、例えば炭素数9~12の、シクロアルキル縮環フェニルがあげられ、より具体的には、例えばジヒドロ-1H-インデニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル等があげられる。

置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、隣接する窒素原子と一緒に形成される置換基を有していてもよい含窒素複素環基、隣接する炭素原子と一緒に形成される置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、及び置換基を有していてもよい複素環アルキルにおける置換基としては、同一又は異なって、例えば置換数1~3の、オキソ、チオキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-10} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、脂肪族複素環基、芳香族複素環基、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルコキシ、 C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{7-15} アロイルオキシ、 C_{1-10} アルキルチオ、 $-NR^{Xb}R^{Yb}$ (式中、 R^{Xb} 及び R^{Yb} は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、芳香族複素環基、 C_{7-16} アラルキル、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル等を表す)、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{1-10} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-10} アルキルカルバモイル等からなる群から選ばれる置換基があげられる。

[0038] ここで示した C_{1-10} アルキル並びに C_{1-10} アルコキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{1-10} アルキルチオ、 C_{1-10} アルキルスルホニル、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{1-10} アルキルカルバモイル及びジ C_{1-10} アルキルカルバモイルの C_{1-10} アルキル部分としては、例えば前記低級アルキルの例示であげた基が例示される。ジ C_{1-10} アルキルカルバモイルにおける2つの C_{1-10} アルキル部分は同一

でも異なってもよい。

[0039] C_{3-8} シクロアルキル及び C_{3-8} シクロアルコキシのシクロアルキル部分としては、例えば前記シクロアルキルの例示であげた基が例示される。 C_{5-8} シクロアルキルは、例えば炭素数5~8のシクロアルキルがあげられ、より具体的にはシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。

C_{6-14} アリール並びに C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-15} アロイル、 C_{7-15} アロイルオキシ及び C_{6-14} アリールオキシカルボニルのアリール部分としては、例えば前記アリのールの例示であげた基が例示される。

[0040] C_{7-16} アラルキル並びに C_{7-16} アラルキルオキシ及び C_{7-16} アラルキルオキシカルボニルのアラルキル部分としては、例えば前記アラルキルの例示であげた基が例示される。

脂肪族複素環基及び脂肪族複素環カルボニルの脂肪族複素環部分としては、例えば前記脂肪族複素環基の例示であげた基が例示される。

芳香族複素環基及びハロゲンは、それぞれ前記芳香族複素環基及び前記ハロゲンと同義である。

[0041] 化合物(I)の各基において、

R^1 としては、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、又は置換基を有していてもよい脂肪族複素環基が好ましく、より好ましくは置換基を有していてもよいフェニルである場合が選択され、該置換基を有していてもよいフェニルの置換基としては、 C_{1-10} アルキル又はハロゲンが好ましく、その数は1又は2が好ましい。また、 R^1 が芳香族複素環基である場合もさらに好ましい。

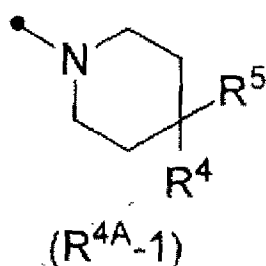
[0042] R^2 としては、水素原子、ハロゲン、又は置換基を有していてもよい C_{1-10} アルキルが好ましく、より好ましくはハロゲン又は C_{1-10} アルキルである場合が選択され、さらに好ましくはハロゲンである場合が選択される。

R^3 としては、置換基を有していてもよい C_{1-10} アルキル、置換基を有していてもよい C_{1-10} アルコキシ、又は $-NR^{3a}R^{3b}$ (式中、 R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ前記と同義

である)が好ましく、より好ましくは置換基を有していてもよい C_{1-10} アルキルである場合が選択され、該置換基を有していてもよい C_{1-10} アルキルの置換基としては、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ又は C_{1-10} アルコキシが好ましく、その数は0又は1が好ましい。また、 R^3 が置換基を有していてもよい C_{1-10} アルコキシである場合もさらに好ましく、該置換基を有していてもよい C_{1-10} アルコキシの置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ又は C_{1-10} アルコキシが好ましく、その数は0又は1が好ましい。

[0043] R^{4A} が、下記式(R^{4A-1})である場合には、

[0044] [化5]



[0045] R^4 としては、水素原子が好ましい。

R^5 としては、置換基を有していてもよいフェニルが好ましく、該置換基を有していてもよいフェニルの置換基としては、ハロゲンが好ましく、その数は0又は1が好ましい。

化合物(I)としては、上記で示した好ましい置換基が一つ以上それぞれ組み合わされた化合物が好ましい。さらに、「課題を解決するための手段」においてあげた(2)～(16)に記載の化合物(I)を、上記で示した好ましい置換基で限定した化合物が好ましい。「課題を解決するための手段」においてあげた(2)～(16)に記載の化合物(I)を、上記で示した好ましい置換基の二つ以上をそれぞれの組み合わせられた置換基で限定した化合物も、より好ましい。

[0046] 化合物(I)の薬学的に許容される塩は、例えば薬学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。化合物(I)の薬学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、

マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩等があげられ、薬学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩等の塩があげられ、薬学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の付加塩があげられるがこれらに限定されるものではない。

[0047] また、化合物(I)の薬学的に許容される塩には四級アンモニウム塩が含まれる。該四級アンモニウム塩とは、化合物中の窒素原子が、 R_x (R_x としては、低級アルキル又はアラルキル等があげられる。ここで低級アルキル及びアラルキルは前記と同義である)により四級化されたものを表す。

さらに、化合物(I)の薬学的に許容される塩には、N-オキシド体も含まれる。N-オキシド体とは化合物中の窒素原子が、酸化されたものを表す。化合物(I)のN-オキシド体は、N-オキシドではない化合物(I)を用いて、任意の酸化方法で、例えばm-クロロ過安息香酸、空気酸化、肝臓抽出物等の酸化試薬を用いて得ることができる。

[0048] 本発明における皮膚疾患とは、病変が皮膚に現れる疾患のことを指す。具体例としては、尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色秕糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジー水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬、線状皮膚炎等があげられるが、本発明における皮膚疾患はこれらに限定されるものではない。

[0049] 本発明における治療は、適用される疾患もしくは状態、あるいはこのよう

な疾患もしくは状態の一つ又はそれ以上の症状の進行を逆転し、緩和し、阻害することを指す。さらには、疾患の寛解前、もしくは症状が軽微のとき、その進行を阻害するために適用する場合も含む。皮膚疾患では、定期的・慢性的に増悪・寛解を繰り返すことがあるが、本発明の治療剤及び／又は予防剤は寛解期間の延長ならびに増悪の予防を行うためにも用いられる。予防剤は疾患の発症の予防を行うためにも用いられる。

[0050] 本明細書中で用いられる増悪は、疾患の症状が悪化することを指す。

本明細書中で用いられる寛解は、疾患の症状が一時的もしくは永続的に、軽減又は消失することを指す。さらに寛解時とは寛解している状態を示し、寛解期間とは、寛解している状態が継続する期間を意味する。

本発明には化合物(I)のプロドラッグ体も包含される。化合物(I)のプロドラッグ体とは、生体内において酵素や胃酸等による反応により、化合物(I)に変換される化合物である。プロドラッグ体としては多くの種類が知られ、公知の文献(例えば医薬品の開発、廣川書店、1990年、第7巻、163ページ)に基づいて適当なプロドラッグ体を選択し、公知の方法を用いて合成することが可能である。例えば、化合物(I)のプロドラッグ体としては、化合物(I)がアミノを有する場合、そのアミノがアシル化、アルキル化又はリン酸化された化合物、化合物(I)がヒドロキシを有する場合、そのヒドロキシがアシル化、アルキル化、リン酸化又はホウ酸化された化合物、化合物(I)がカルボキシを有する場合、そのカルボキシがエステル化又はアミド化された化合物等が例示される。また、化合物(I)のプロドラッグ体は、水和物、非水和物及び溶媒和物のいずれであってもよく、化合物(I)と同様に薬学的に許容される酸又は塩基と塩を形成していてもよい。

[0051] 本明細書中で用いられる好ましい化合物は、薬理学的な活性に留まらず、物理的な安定性、生理的条件下での安定性、生体に対する安全性等、皮膚疾患の予防及び／又は治療剤等の医薬品に要求される多様な評価項目のうち1つもしくはそれ以上の項目について望ましい性質を有する化合物である。

本発明の化合物(I)又はその薬学的に許容される塩は、生物に対して好まし

くない作用を示す場合もある。このような場合にも、適切な投与量、投与方法を用いて、好ましくない作用を低減しつつ、皮膚疾患の予防及び／又は治療剤、ならびに医薬品としての有用性を発揮することができる。

[0052] 本発明の化合物(I)の中には、幾何異性体、光学異性体等の立体異性体、互変異性体等が存在し得るものもあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体及びそれらの混合物を包含し、その混合比についても任意の比率でよい。

本発明の化合物(I)又はその薬学的に許容される塩は、水又は各種溶媒との付加物として存在することもあるが、本発明はこれら付加物も包含する。

[0053] 化合物(I)中の各原子の一部又はすべては、それぞれ対応する同位体原子で置き換わっていてもよく、本発明は、これら同位体原子で置き換わった化合物も包含する。例えば、化合物(I)中の水素原子の一部又はすべては、原子量2の水素原子(重水素原子)であってもよい。同位体原子の中で例えば ^3H (トリチウム)又は ^{14}C のような放射性同位体原子が組み込まれた化合物は、化合物の組織分布調査や、皮膚疾患の予防及び／又は治療剤のスクリーニングに有用である。

[0054] 例えば、化合物(I)中の各原子の一部又はすべてが、それぞれ対応する同位体原子で置き換わった化合物は、市販のビルディングブロックを用いて、以下に示す各製造法と同様な方法で製造することができる。また、化合物(I)中の水素原子の一部又はすべてが重水素原子で置き換わった化合物は、例えば、1) 過酸化重水素を用い、塩基性条件下にカルボン酸等を重水素化する方法(US3849458)、2) イリジウム錯体を触媒として用い、重水を重水素源として用いてアルコール、カルボン酸等を重水素化する方法[J. Am. Chem. Soc., Vol. 124, No. 10, 2092(2002)]、3) パラジウムカーボン触媒を用い、重水素源として重水素ガスのみを用いて脂肪酸を重水素化する方法[LIPIDS, Vol. 9, No. 11, 913(1974)]、4) 白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、イリジウム等の金属を触媒として用い、重水又は重水及び重水素ガスを重水素源として用いてアクリル酸、アクリル酸メチル、メタクリル酸、メタクリル

酸メチル等を重水素化する方法(JPH5-19536、JPS61-277648、及びJPS61-275241)、5) パラジウム、ニッケル、銅又は亜クロム酸銅等の触媒を用い、重水を重水素源として用いて、アクリル酸、メタクリル酸メチル等を重水素化する方法(JPS63-198638)等を用いて合成することもできる。

[0055] 本明細書中で使用される同位体原子とは、通常天然に見出される原子価又は質量数と異なる原子価又は質量数を有する原子を指す。本発明の化合物における同位体原子の例として、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 等があげられる。

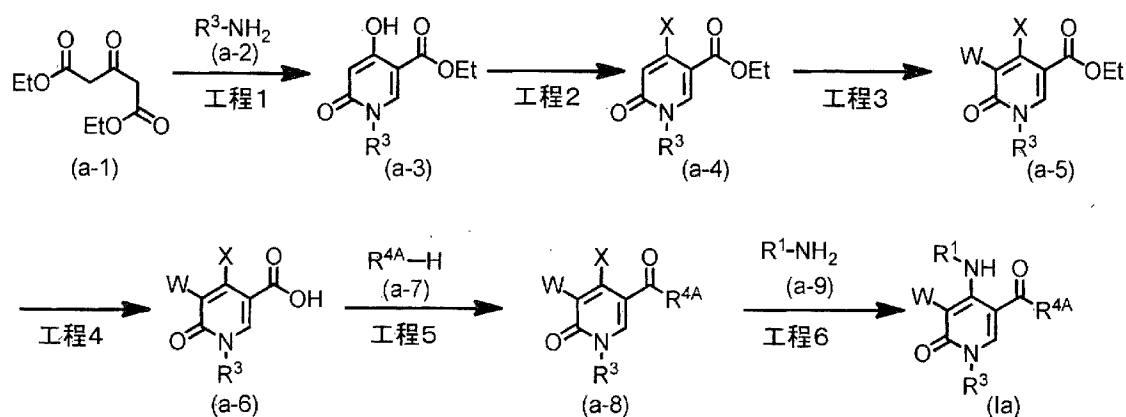
次に化合物(I)の製造法について説明する。

[0056] なお、以下に示す製造法において、定義した基が該製造法の条件下で変化するか、又は該製造法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入、及び除去方法[例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第3版(Protective Groups in Organic Synthesis, third edition)、グリーン(T. W. Greene)著、John Wiley & Sons Inc. (1999年)等に記載の方法]等を用いることにより、目的化合物を製造することができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

製造法1

化合物(I)のうち、 R^2 がハロゲンである化合物(Ia)は、例えば以下の工程に従い製造することができる。

[0057] [化6]



[0058] [式中、 R^1 、 R^3 及び R^{4A} はそれぞれ前記と同義であり、 W はハロゲンを表し、 Et はエチルを表し、 X はハロゲン、又はスルホナート(例えば、メタンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等)等の脱離基を表す]

工程1

化合物(a-3)は、市販の3-オキソペンタン二酸ジエチル(a-1)を、1~5当量のオルトギ酸トリアルキル及び1~10当量の無水酢酸の存在下、80℃と150℃の間の温度で、5分間~72時間反応させた後、減圧濃縮し、溶媒及び1~10当量の化合物(a-2)を加え、-20℃と100℃の間の温度で5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

[0059] オルトギ酸トリアルキルとしては、例えばオルトギ酸トリメチル、オルトギ酸トリエチル等があげられる。

溶媒としては、例えばアセトニトリル、テトラヒドロフラン(THF)、1,2-ジメトキシエタン(DME)、メタノール、エタノール、*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)、水等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

[0060] 化合物(a-2)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p. 351、丸善株式会社(2005年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

なお、化合物(a-2)の種類によっては反応性が乏しく、化合物(a-3)まで反応が完結しない場合があるが、その場合は、反応中間体を一旦単離し、溶媒と必要により好ましくは1当量~大過剰量の添加剤を加え、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

[0061] 添加剤としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)等があげられる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、トルエン、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン

、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン(NMP)等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

工程2

Xがハロゲンの場合、化合物(a-4)は、化合物(a-3)を、溶媒中又は無溶媒で、1当量～大過剰量のハロゲン化剤及び必要により触媒量～1当量の添加剤の存在下、-20℃と150℃の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

[0062] ハロゲン化剤としては、例えばオキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン、塩化チオニル、オキシ臭化リン、三臭化リン等があげられる。

添加剤としては、例えばDMF、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、トルエン、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ピリジン等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

[0063] また、Xがスルホナートの場合、化合物(a-4)は、化合物(a-3)を、溶媒中又は無溶媒で、1～10当量のスルホニル化剤及び1当量～10当量の添加剤の存在下、-78℃と150℃の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

スルホニル化剤としては、例えばメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等があげられる。

添加剤としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU等があげられる。

[0064] 溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、トルエン、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

工程3

化合物(a-5)は、化合物(a-4)を、溶媒中又は無溶媒で、1～5当量のハロゲン化剤の存在下、-30℃と150℃の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

[0065] ハロゲン化剤としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素、N,N,N,N-テトラ-n-ブチルアンモニウムトリブロミド、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド、1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン-ビス(テトラフルオロボレート)等があげられる。

溶媒としては、例えばアセトン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、THF、DME、酢酸エチル、メタノール、エタノール、DMF、酢酸、水等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

工程4

化合物(a-6)は、化合物(a-5)を、溶媒中、1当量～大過剰量の塩基で、0℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間処理することにより製造することができる。

[0066] 塩基としては、例えば炭酸カリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド等があげられる。

溶媒としては、例えば水を含む溶媒があげられ、該溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ピリジン等があげられ、これらは水と混合して、又はそれぞれを混合してさらに水を添加して用いられる。

工程5

化合物(a-8)は、化合物(a-6)及び1～5当量の化合物(a-7)を、溶媒中、1～5当量の縮合剤及び必要により1～5当量の添加剤の存在下、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

[0067] 縮合剤としては、例えば1,3-ジシクロヘキサンカルボジイミド(DCC)、1-エ

チル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(EDC)、カルボニルジイミダゾール(CDI)、ヨウ化 2-クロロ-1-メチルピリジニウム、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(HATU)等があげられる。

添加剤としては、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(HOBT)、N,N-ジイソプロピルアミン等があげられる。

[0068] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ピリジン、水等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

化合物(a-7)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p. 351、丸善株式会社(2005年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

工程6

化合物(Ia)は、化合物(a-8)を好ましくは1当量～大過剰量の化合物(a-9)と、溶媒中、好ましくは1当量～大過剰量の塩基の存在下、-78℃と150℃の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

[0069] 塩基としては、例えば、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ヘキサメチルジシラザンリチウム、カリウム tert-ブトキシド、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等があげられる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、ヘキサン等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

[0070] 別法として、化合物(Ia)は、化合物(a-8)を好ましくは1当量～大過剰量の化合物(a-9)と、溶媒中、必要により好ましくは0.1～10当量の酸の存在下、20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することもできる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、ギ酸、酢酸、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があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

[0071] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

また、別法として、化合物(Ia)は、化合物(a-8)を好ましくは1~10当量の化合物(a-9)と、溶媒中、好ましくは0.1~10当量の塩基及び好ましくは0.001~1当量のパラジウム触媒の存在下、必要に応じ0.001~1当量のホスフィン化合物の存在下、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することもできる。

[0072] 塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、カリウム tert-ブトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、ナトリウムジシラジド等があげられる。

パラジウム触媒としては、例えば酢酸パラジウム、トリフルオロ酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム及びそのクロロホルム付加物、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム・ジクロロメタン1:1付加物等があげられる。

[0073] ホスフィン化合物としては、例えば2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、o-トリルホスフィン、トリブチルホスフィン、ジ-tert-ブチルジフェニルホスフィン、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル等があげられる。

溶媒としては、例えばトルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

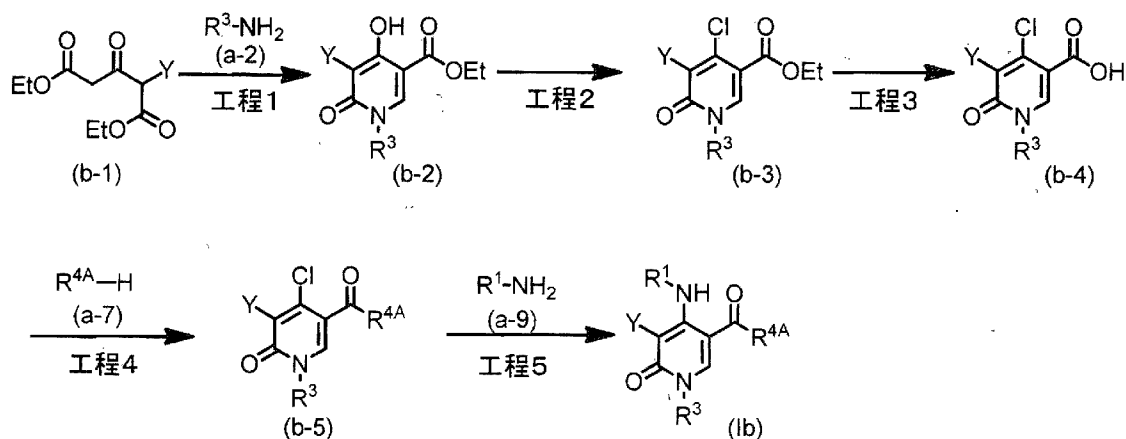
[0074] 化合物(a-9)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験

化学講座、第5版、14巻、p. 351、丸善株式会社(2005年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

製造法2

化合物(I)のうち、 R^2 が水素原子、シアノ又は置換基を有していてもよい低級アルキルである化合物(Ib)は、以下の工程に従い製造することができる。

[0075] [化7]



[0076] (式中、 R^1 、 R^3 、 R^{4A} 及びEtはそれぞれ前記と同義であり、Yは水素原子、シアノ又は置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)

工程1

化合物(b-2)は、化合物(b-1)及び化合物(a-2)を用い、製造法1の工程1と同様の方法により製造することができる。

[0077] 化合物(b-1)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサイエティ(Journal of the Chemical Society.), 85巻、p. 1760(1904年)に記載の方法、オーストラリアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー(Australian J. of Chemistry.), 52巻、p. 1013(1999年)に記載の方法等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

工程2

化合物(b-3)は、化合物(b-2)を用い、製造法1の工程2と同様の方法により製造することができる。

工程3

化合物(b-4)は、化合物(b-3)を用い、製造法1の工程4と同様の方法により

製造することができる。

工程4

化合物(b-5)は、化合物(b-4)及び化合物(a-7)を用い、製造法1の工程5と同様の方法により製造することができる。

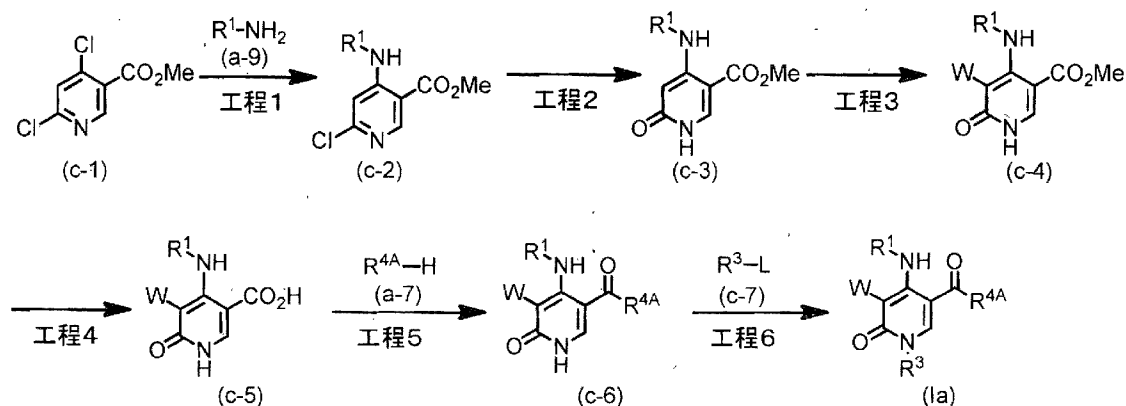
工程5

化合物(Ib)は、化合物(b-5)及び化合物(a-9)を用い、製造法1の工程6と同様の方法により製造することができる。

製造法3

化合物(I)のうち、 R^2 がハロゲンである化合物(Ia)は、以下の工程に従い製造することもできる。

[0078] [化8]



[0079] [式中、 R^1 、 R^3 、 R^{4A} 及びWはそれぞれ前記と同義であり、Lはハロゲン、又はスルホナート(例えば、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等)等の脱離基を表し、Meはメチルを表す]

工程1

化合物(c-2)は、市販の4,6-ジクロロニコチン酸メチル(c-1)、及び化合物(a-9)を用い、製造法1の工程6と同様の方法により製造することができる。

工程2

化合物(c-3)は、化合物(c-2)を、溶媒中、必要により1~10当量の添加剤で、 $0^\circ C$ と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~100時間処理することにより

製造することができる。

[0080] 添加剤としては、例えば酢酸アンモニウム、ナトリウムメトキシド等があげられる。

溶媒としては、水、又は、水及び有機溶媒の混合溶液が用いられ、該有機溶媒としては、例えば、酢酸、メタノール等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

また、別法として、化合物(c-3)は、化合物(c-2)を、溶媒中、1当量～大過剰量の塩基で、0℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間処理することにより製造することもできる。

[0081] 塩基としては、例えば炭酸カリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド等があげられる。

溶媒としては、例えば水を含む溶媒があげられ、該溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ピリジン等があげられ、これらは水と混合して、又はそれぞれを混合してさらに水を添加して用いられる。

工程3

化合物(c-4)は、化合物(c-3)を用い、製造法1の工程3と同様の方法により製造することができる。

工程4

化合物(c-5)は、化合物(c-4)を用い、製造法1の工程4と同様の方法により製造することができる。

工程5

化合物(c-6)は、化合物(c-5)及び化合物(a-7)を用い、製造法1の工程5と同様の方法により製造することができる。

工程6

化合物(Ia)は、化合物(c-6)及び1当量～大過剰量の化合物(c-7)を、溶媒中、1当量～大過剰量の塩基の存在下、-78℃と150℃の間の温度で、5分間～72

時間反応させることにより製造することができる。

[0082] 塩基としては、例えば、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ヘキサメチルジシラザンリチウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等があげられる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、ヘキサン等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

[0083] また、別法として、化合物(Ia)は、化合物(c-6)及び1当量～大過剰量の化合物(c-7)を、溶媒中、必要により0.1～10当量の酸の存在下、20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することもできる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、ギ酸、酢酸、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があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

[0084] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

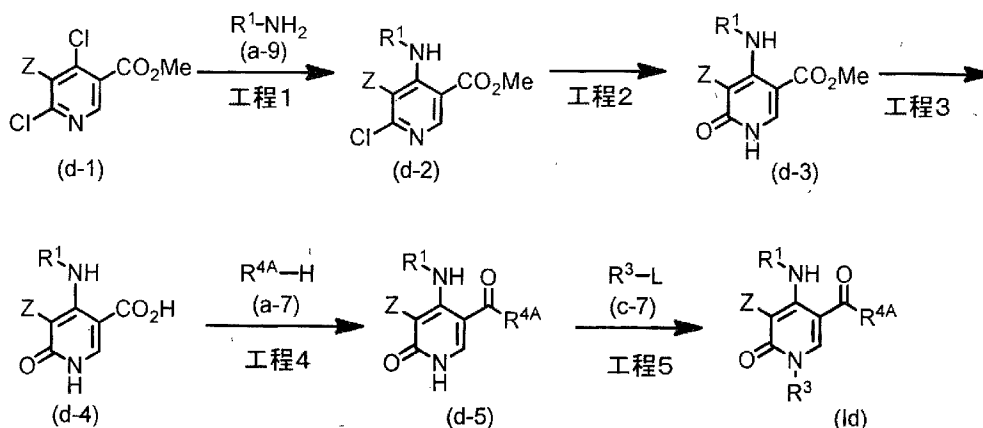
化合物(c-7)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p. 351、丸善株式会社(2005年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

製造法4

化合物(I)のうち、R²が水素原子又はフッ素原子である化合物(Id)は、以下の工程に従い製造することができる。

[0085]

[化9]



[0086] (式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、Me及びLはそれぞれ前記と同義であり、Zは水素原子又はフッ素原子を表す)

工程1

化合物(d-2)は、化合物(d-1)及び化合物(a-9)を用い、製造法1の工程6と同様の方法により製造することができる。

[0087] 化合物(d-1)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p. 35、丸善株式会社(2005年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

工程2

化合物(d-3)は、化合物(d-2)を用い、製造法3の工程2と同様の方法により製造することができる。

工程3

化合物(d-4)は、化合物(d-3)を用い、製造法1の工程4と同様の方法により製造することができる。

工程4

化合物(d-5)は、化合物(d-4)及び化合物(a-7)を用い、製造法1の工程5と同様の方法により製造することができる。

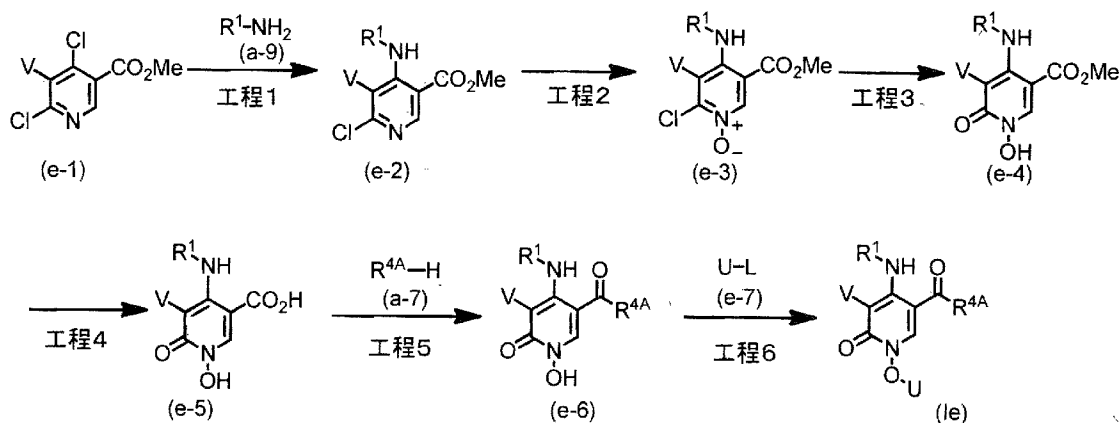
工程5

化合物(Id)は、化合物(d-5)を用い、製造法3の工程6と同様の方法により製造することができる。

製造法5

化合物(I)のうち、R³が水素原子又はハロゲンであり、R³が置換基を有していてもよい低級アルコキシである化合物(Ie)は、以下の工程に従い製造することができる。

[0088] [化10]



[0089] (式中、R¹、R⁴、R⁵、Me及びLはそれぞれ前記と同義であり、UはR³の置換基を有していてもよい低級アルコキシにおける置換基を有していてもよい低級アルキル部分を表し、Vは水素原子又はハロゲンを表す)

工程1

化合物(e-2)は、化合物(e-1)及び化合物(a-9)を用い、製造法1の工程6と同様の方法により製造することができる。

[0090] 化合物(e-1)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p. 35、丸善株式会社(2005年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

工程2

化合物(e-3)は、化合物(e-2)を、溶媒中又は無溶媒で、1当量～大過剰量の酸化剤、及び必要に応じて1当量～大過剰量の添加剤で、0℃と100℃の間の温度で、5分間～72時間処理することにより製造することができる。

[0091] 酸化剤としては、例えばメタクロロ安息香酸(mCPBA)、過酸化尿素(UHP)、過酸化水素等があげられ、これらは単独又は混合して用いられる。

添加剤としては、例えば無水フタル酸、無水トリフルオロ酢酸(TFAA)、硫

酸、酢酸等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、 HF 、メタノール、エタノール、水等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

工程3

化合物(e-4)は、化合物(e-3)を、溶媒中又は無溶媒で、1当量～大過剰量の添加剤で、 0°C と 100°C の間の温度で、5分間～72時間処理することにより製造することができる。

[0092] 添加剤としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、TFAA、無水酢酸、酢酸等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

溶媒としては、例えば1,4-ジオキサン、THF、メタノール、エタノール、水等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

工程4

化合物(e-5)は、化合物(e-4)を用い、製造法1の工程4と同様の方法により製造することができる。

工程5

化合物(e-6)は、化合物(e-5)及び化合物(a-7)を用い、製造法1の工程5と同様の方法により製造することができる。

工程6

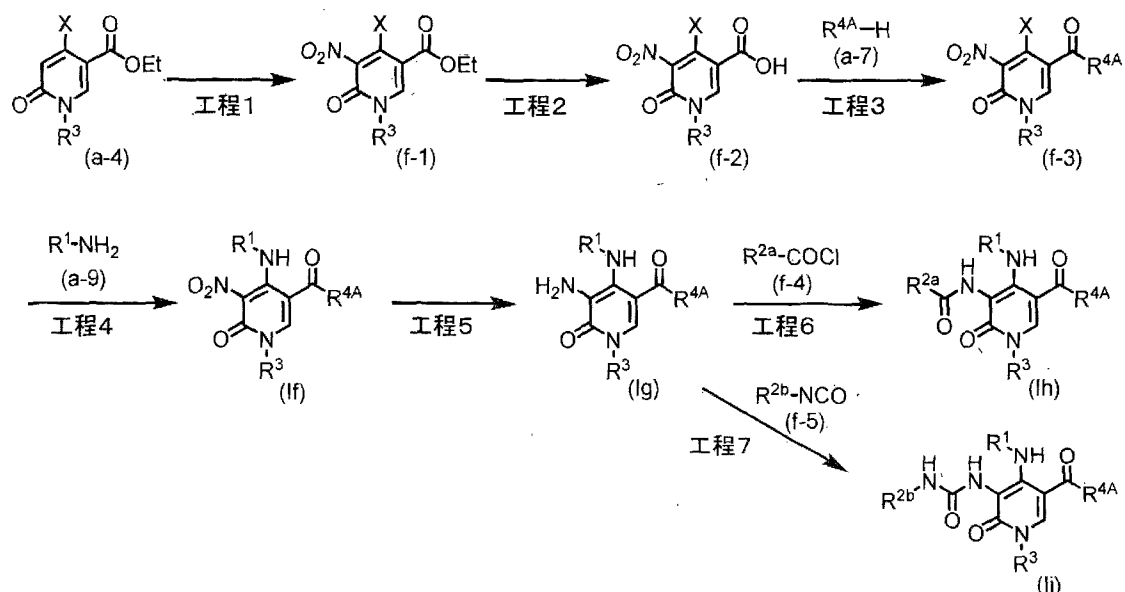
化合物(Ie)は、化合物(e-6)及び化合物(e-7)を用い、製造法3の工程6と同様の方法により製造することができる。

[0093] 化合物(e-7)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p. 351、丸善株式会社(2005年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

製造法6

化合物(I)のうち、 R^2 がニトロである化合物(I_f)、及び R^2 が $-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ (式中、 R^{1a} 及び R^{1b} はそれぞれ前記と同義である)である化合物(I_g)～(I_i)は、以下の工程に従い製造することができる。

[0094] [化11]



[0095] (式中、 R^1 、 R^3 、 R^{4A} 、 X 及び Et はそれぞれ前記と同義であり、 R^{2a} は、 R^{1a} 又は R^{1b} が置換基を有していてもよい低級アルカノイルである場合の該置換基を有していてもよい低級アルカノイルにおける置換基を有していてもよい低級アルキル部分を表し、 R^{2b} は、 R^{1a} 又は R^{1b} が置換基を有していてもよい低級アルキルカルバモイルである場合の該置換基を有していてもよい低級アルキルカルバモイルにおける置換基を有していてもよい低級アルキル部分を表す)

工程1

化合物(f-1)は、化合物(a-4)を、無溶媒又は溶媒中で、1~10当量の硝酸化合物及び必要により1当量~大過剰量の添加剤で、 $-20^{\circ}C$ と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間処理することにより製造することができる。

[0096] 硝酸化合物としては、例えば濃硝酸、発煙硝酸、硝酸ナトリウム、硝酸カリウム等があげられる。

添加剤としては、例えば濃硫酸、濃塩酸、酢酸等があげられる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ニトロメタン、ニトロエタン、水等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

工程2

化合物(f-2)は、化合物(f-1)を用い、製造法1の工程4と同様の方法により製造することができる。

工程3

化合物(f-3)は、化合物(f-2)及び化合物(a-7)を用い、製造法1の工程5と同様の方法により製造することができる。

工程4

化合物(If)は、化合物(f-3)及び化合物(a-9)を用い、製造法1の工程6と同様の方法により製造することができる。

工程5

化合物(Ig)は、化合物(If)を、溶媒中、水素雰囲気下で又は2当量～大過剰量の水素源の存在下で、0.01～50重量%の触媒の存在下、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、常圧又は加圧下で、5分間～72時間処理することにより製造することができる。

[0097] 触媒としては、例えばパラジウム炭素、パラジウム、水酸化パラジウム、酢酸パラジウム、パラジウム黒等があげられる。

水素源としては、例えばギ酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸ナトリウム、シクロヘキサジエン、ヒドラジン等があげられる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、水等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

工程6

化合物(Ih)は、化合物(Ig)及び1～10当量の化合物(f-4)を、溶媒中、1～10当量の塩基の存在下、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

[0098] 塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、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、DBU等があげられる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、トルエン、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン

、DMF、DMA、NMP等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

[0099] 化合物(f-4)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p. 98、丸善株式会社(2005年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

工程7

化合物(Ii)は、化合物(Ig)及び1～10当量の化合物(f-5)を、溶媒中、1～10当量の塩基の存在下、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

[0100] 塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、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、DBU等があげられる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、トルエン、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

[0101] 化合物(f-5)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p. 537、丸善株式会社(2005年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

化合物(I)及び上記製造法における各中間体におけるR¹、R²、R³、R^{4A}等に含まれる官能基の変換は、公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ 第2版(Comprehensive Organic Transformations 2nd edition)、R. C. ラロック(Larock)著、Vch Verlagsgesellschaft MbH(1999年)等に記載の方法]で又はそれらに準じて行うこともできる。

[0102] 上記各製造法における中間体、及び目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物(I)を適当な溶媒に溶解又は懸濁し、酸又は塩基を加えることにより塩を形成させて単

離、精製すればよい。

[0103] 本発明の化合物(I)の具体例を第1表～第21表に示す。ただし、本発明の化合物はこれらに限定されるものではない。

[0104] [表1]

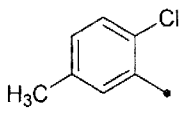
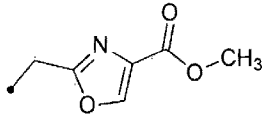
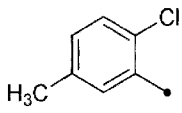
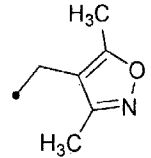
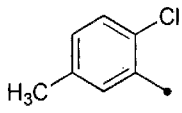
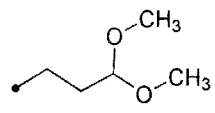
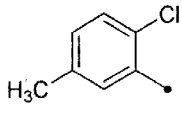
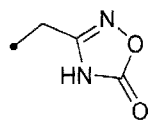
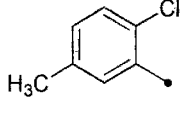
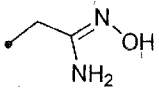
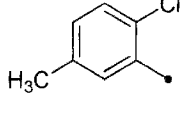
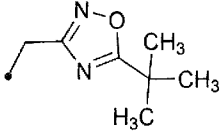
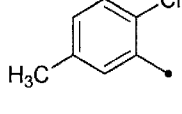
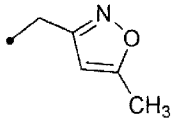
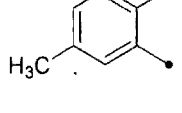
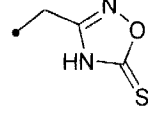
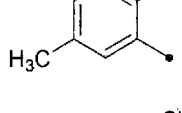
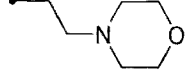
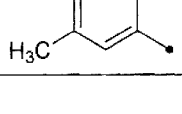
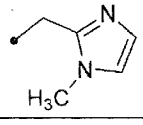
第1表

化合物番号	R ¹	R ²	R ³
1		H	
2		H	
3		H	
4		H	
5		H	
6		H	
7		H	
8		H	

[0105]

[表2]

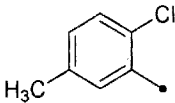
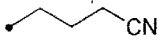
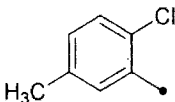
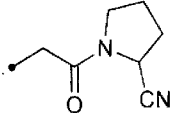
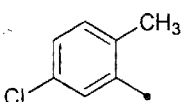
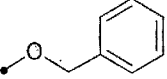
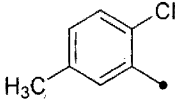
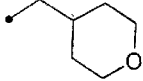
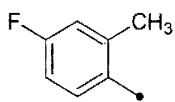
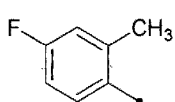
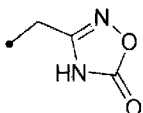
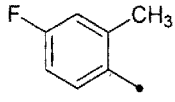
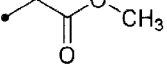
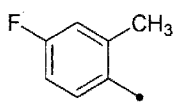
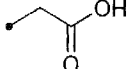
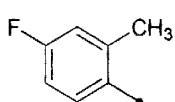
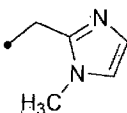
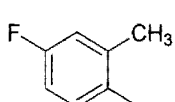
第2表 (第1表の続き)

化合物番号	R ¹	R ²	R ³
9		H	
10		H	
11		H	
12		H	
13		H	
14		H	
15		H	
16		H	
17		H	
18		H	

[0106]

[表3]

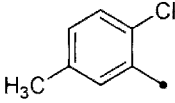
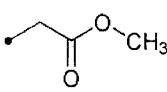
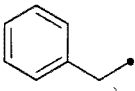
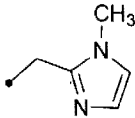
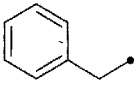
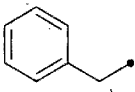
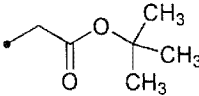
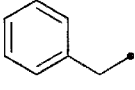
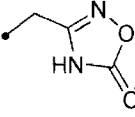
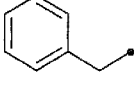
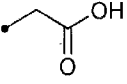
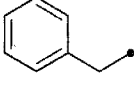
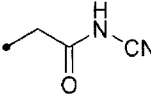
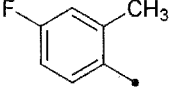
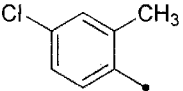
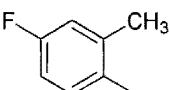
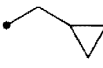
第3表 (第1表の続き)

化合物番号	R ¹	R ²	R ³
19		H	
20		H	
21		Cl	
22		H	
23		H	
24		H	
25		H	
26		H	
27		H	
28		H	

[0107]

[表4]

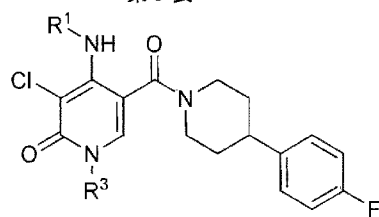
第4表 (第1表の続き)

化合物番号	R ¹	R ²	R ³
29		H	
30		H	
31		H	
32		H	
33		H	
34		H	
35		H	
36		H	CH ₃
37		H	CH ₃
38		F	

[0108]

[表5]

第5表

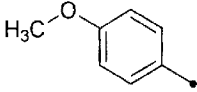
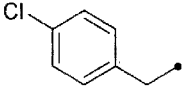
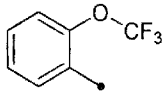
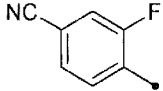
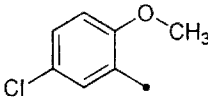
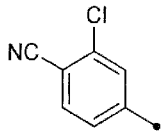
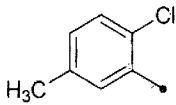
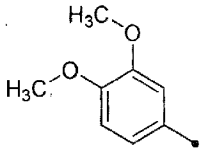
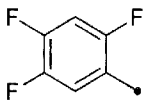
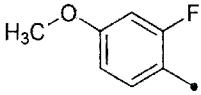
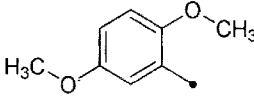
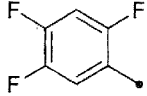
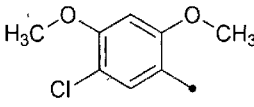
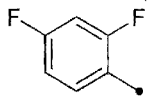
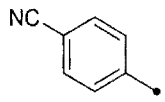
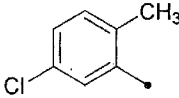
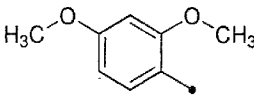
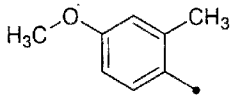
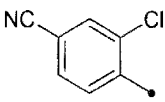
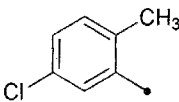


化合物 番号	R ¹	R ³	化合物 番号	R ¹	R ³
39		CH ₃	47		CH ₃
40		CH ₃	48		CH ₃
41		CH ₃	49		CH ₃
42		CH ₃	50		
43		CH ₃	51		CH ₃
44		CH ₃	52		CH ₃
45		CH ₃	53		
46		CH ₃	54		CH ₃

[0109]

[表6]

第6表 (第5表の続き)

化合物 番号	R ¹	R ³	化合物 番号	R ¹	R ³
55			65		CH ₃
56		CH ₃	66		CH ₃
57		CH ₃	67		CH ₃
58			68		CH ₃
59		CH ₃	69		CH ₃
60			70		
61		CH ₃	71		
62		CH ₃	72		
63		CH ₃	73		
64		CH ₃	74		CH ₃

[0110]

[表7]

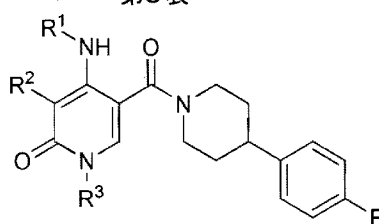
第7表 (第5表の続き)

化合物 番号	R ¹	R ³	化合物 番号	R ¹	R ³
75		CH ₃	84		
76		CH ₃	85		
77		CH ₃	86		CH ₃
78		CH ₃	87		CH ₃
79		CH ₃	88		CH ₃
80		CH ₃	89		CH ₃
81		CH ₃	90		CH ₃
82		CH ₃	91		CH ₃
83		CH ₃	92		CH ₃

[0111]

[表8]

第8表



化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³
93		Cl	CH ₃	100		Cl	CH ₃
94		Br		101		Cl	CH ₃
95		Cl	CH ₃	102		Cl	CH ₃
96		Cl	CH ₃	103		Cl	CH ₃
97		Cl	CH ₃	104		Cl	CH ₃
98		Cl	CH ₃	105		Cl	CH ₃
99		Cl	CH ₃	106		Cl	CH ₃

[0112]

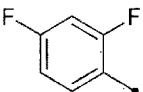
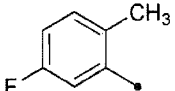
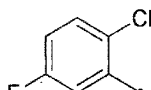
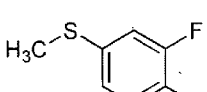
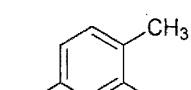
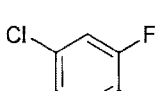
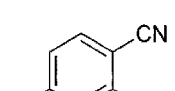
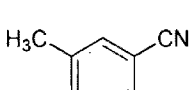
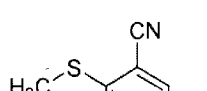
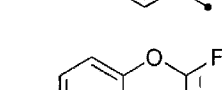
[表9]

第9表 (第8表の続き)

化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³
107		Cl	CH ₃	116		Cl	CH ₃
108		Cl	CH ₃	117		Cl	CH ₃
109		Cl	CH ₃	118		Cl	CH ₃
110		Cl	CH ₃	119		Cl	CH ₃
111		Cl	CH ₃	120		CH ₃	CH ₃
112		Cl	CH ₃	121		CH ₃	CH ₃
113		Cl	CH ₃	122		Cl	CH ₃
114		Cl	CH ₃	123		Cl	CH ₃
115		Cl	CH ₃	124		CH ₃	CH ₃

[0113]

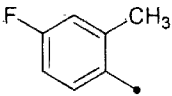
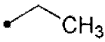
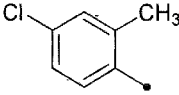
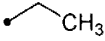
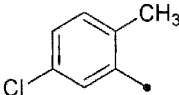
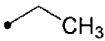
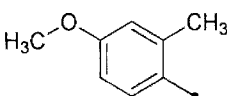
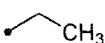
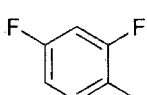
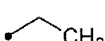
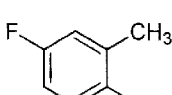
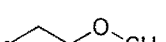
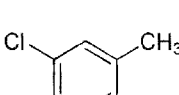
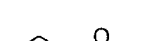
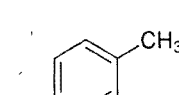
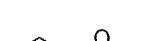
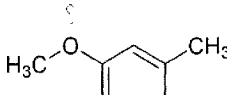
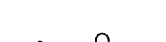
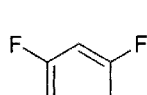
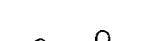
[表10]

第10表 (第8表の続き)			
化合物番号	R ¹	R ²	R ³
125		CH ₃	CH ₃
126		Cl	CH ₃
127		Cl	CH ₃
128		Cl	CH ₃
129		Cl	CH ₃
130		Cl	CH ₃
131		Cl	CH ₃
132		Cl	CH ₃
133		Cl	CH ₃
134		Cl	CH ₃

[0114]

[表11]

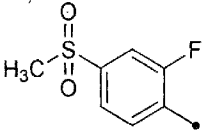
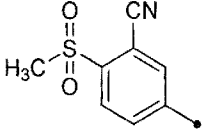
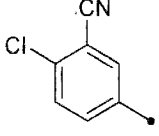
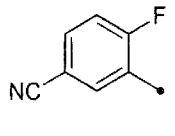
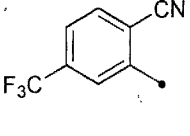
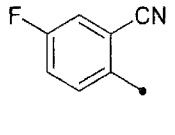
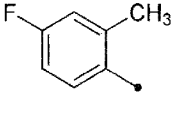
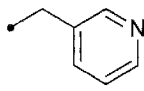
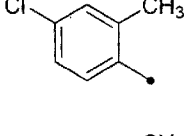
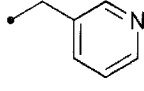
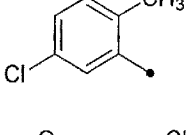
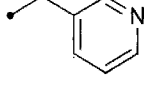
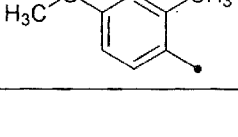
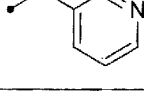
第11表 (第8表の続き)

化合物番号	R ¹	R ²	R ³
135		Cl	
136		Cl	
137		Cl	
138		Cl	
139		Cl	
140		Cl	
141		Cl	
142		Cl	
143		Cl	
144		Cl	

[0115]

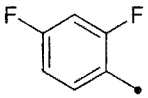
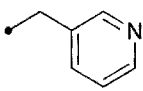
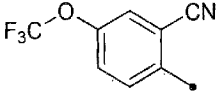
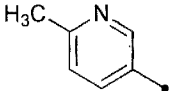
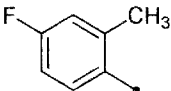
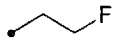
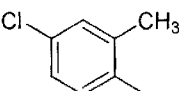
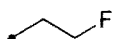
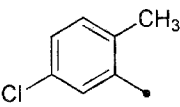
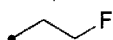
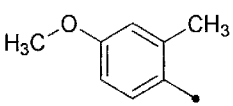
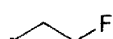
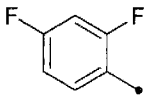
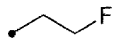
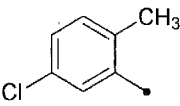
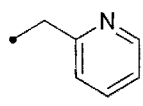
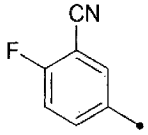
[表12]

第12表 (第8表の続き)

化合物番号	R ¹	R ²	R ³
145		Cl	CH ₃
146		Cl	CH ₃
147		Cl	CH ₃
148		Cl	CH ₃
149		Cl	CH ₃
150		Cl	CH ₃
151		Cl	
152		Cl	
153		Cl	
154		Cl	

[0116]

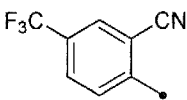
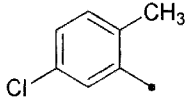
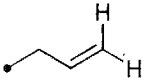
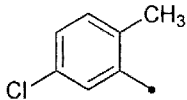
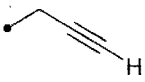
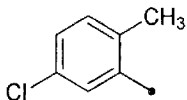
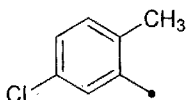
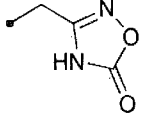
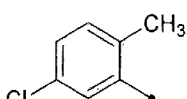
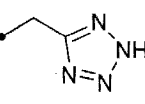
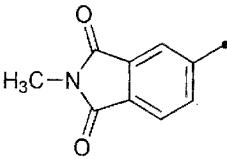
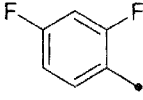
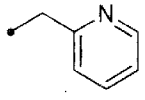
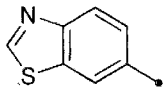
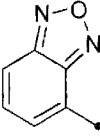
[表13]

第13表 (第8表の続き)			
化合物番号	R ¹	R ²	R ³
155		Cl	
156		Cl	CH ₃
157		Cl	CH ₃
158		Cl	
159		Cl	
160		Cl	
161		Cl	
162		Cl	
163		Cl	
164		Cl	CH ₃

[0117]

[表14]

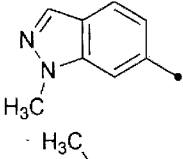
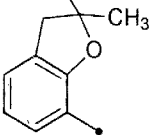
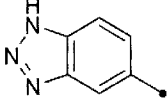
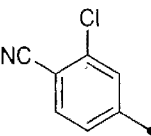
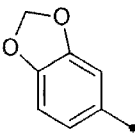
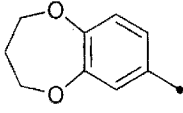
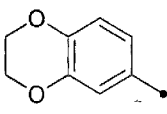
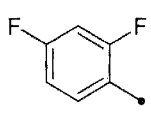
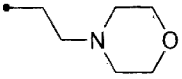
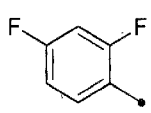
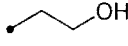
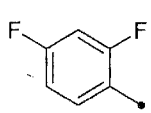
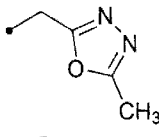
第14表 (第8表の続き)

化合物番号	R ¹	R ²	R ³
165		Cl	CH ₃
166		Cl	
167		Cl	
168		Cl	
169		Cl	
170		Cl	
171		Cl	CH ₃
172		Cl	
173		Cl	CH ₃
174		Cl	CH ₃

[0118]

[表15]

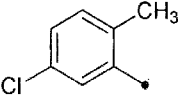
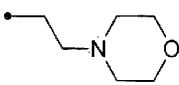
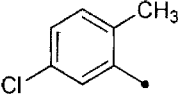
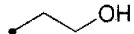
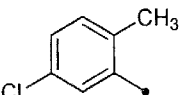
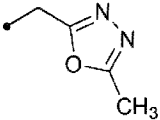
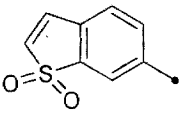
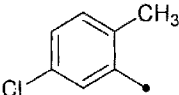
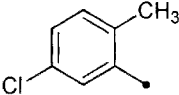
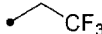
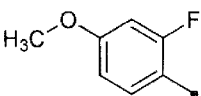
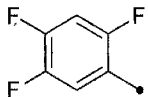
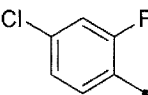
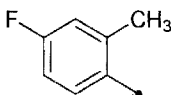
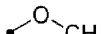
第15表 (第8表の続き)

化合物番号	R ¹	R ²	R ³
175		Cl	CH ₃
176		Cl	CH ₃
177		Cl	CH ₃
178		CH ₃	CH ₃
179		Cl	CH ₃
180		Cl	CH ₃
181		Cl	CH ₃
182		Cl	
183		Cl	
184		Cl	

[0119]

[表16]

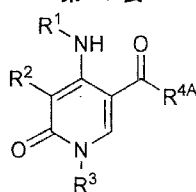
第16表 (第8表の続き)

化合物番号	R ¹	R ²	R ³
185		Cl	
186		Cl	
187		Cl	
188		Cl	CH ₃
189		Cl	
190		Cl	
191		CH ₃	CH ₃
192		CH ₃	CH ₃
193		CH ₃	CH ₃
194		Cl	

[0120]

[表17]

第17表

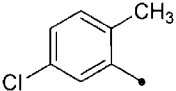
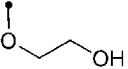
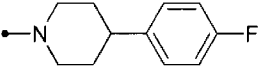
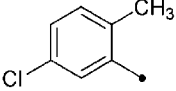
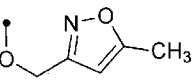
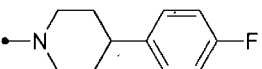
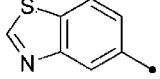
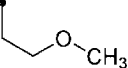
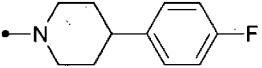
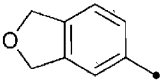
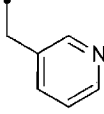
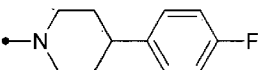
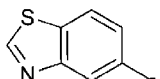
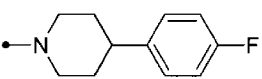
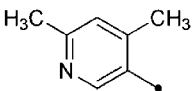
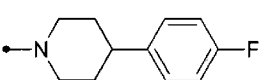
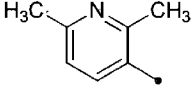
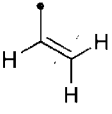
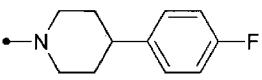
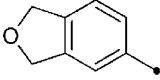
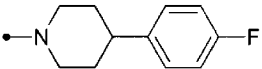
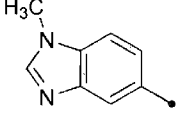
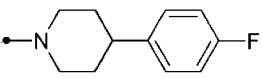
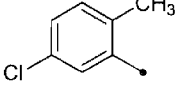
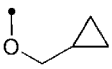
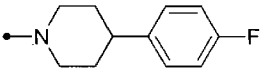


化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ^{4A}
195				
196				
197				
198				
199				
200				
201				
202				
203				

[0121]

[表18]

第18表 (第17表の続き)

化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ^{4A}
204				
205				
206				
207				
208				
209				
210				
211				
212				
213				

[0122]

[表19]

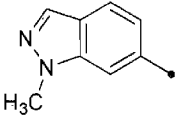
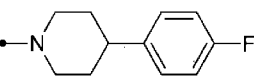
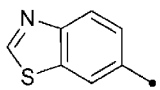
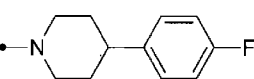
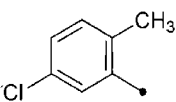
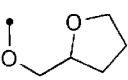
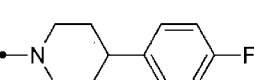
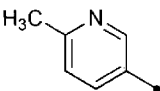
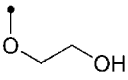
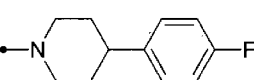
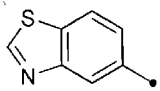
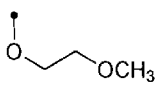
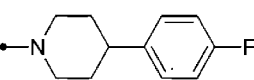
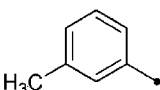
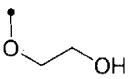
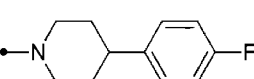
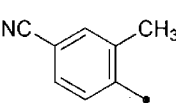
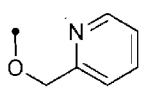
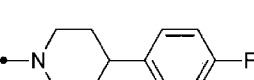
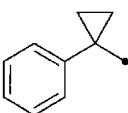
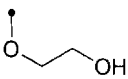
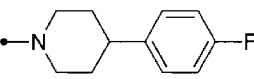
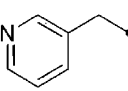
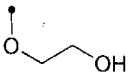
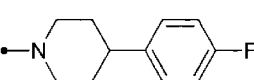
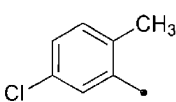
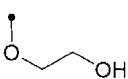
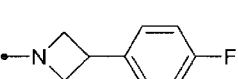
第19表 (第17表の続き)

化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ^{4A}
214				
215				
216				
217				
218				
219				
220				
221				
222				
223				

[0123]

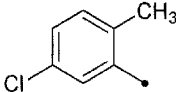
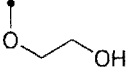
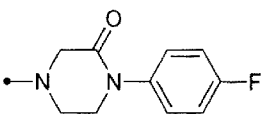
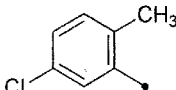
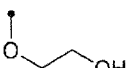
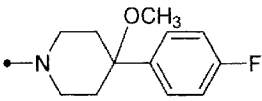
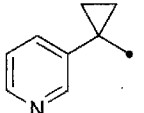
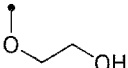
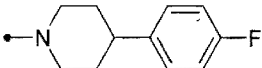
[表20]

第20表 (第17表の続き)

化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ^{4A}
224				
225				
226				
227				
228				
229				
230				
231				
232				
233				

[0124]

[表21]

第21表 (第17表の続き)				
化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ^{4A}
234				
235				
236				

[0125] 次に、代表的な化合物(I)の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

[試験例1] CCR10拮抗作用

(1) ヒトCCR10の誘導発現プラスミドの造成

CCR10誘導発現プラスミドは、公知の方法[アナリティカル・バイオケミストリー (Analytical Biochemistry)、2006年、第400巻、163頁]に準じて作製した。ヒトCCR10をコードするDNAはPCRで取得した。鋳型として、ヒト染色体DNA(100 ng ; クロンテック社製)を、ヒトCCR10 cDNA特異的プライマーとして、配列番号1及び2に記載した配列を有する合成DNAを用い、酵素として、Pyrobest DNA Polymerase(宝酒造社製)を用いて、PCRによりヒトCCR10をコードするDNAを取得した。PCRを行う際の緩衝液としては、使用する酵素に添付された緩衝液を脱イオン水にて10倍に希釈して用いた。PCRは、サーマルサイクラーDNA Engine(エムジェイ リサーチ社製)を用い、90℃で2分間の処理後、94℃で30秒間、アニール温度58℃で30秒間、72℃で1分間からなる反応を35サイクル行った。

[0126] 増幅されたPCR断片をHindIIIとNotIで切断後、アガロースゲル電気泳動法によりヒトCCR10 DNA断片を回収した。該断片を、誘導発現ベクターの対応する制限酵素サイト(HindIII-NotI)間へ組み込むことにより、ヒトCCR10の誘導

発現プラスミドを構築した。

プラスミドの配列に特異的なプライマー(配列番号3及び4に示した配列を有する合成DNA)を用いて、ヒトCCR10 DNA部分の配列を決定した。塩基配列の決定には、DNAシーケンサー377(パーキン・エルマー社製)と反応キット(ABI Prism(登録商標) BigDye(登録商標) Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction kit: アプライド・バイオシステムズ社製)を使用した。ヒトCCR10 DNAの配列は、GenBankの登録配列(NM_016602)と一致した。

[0127] (2)カルシウムアッセイ用ヒトCCR10発現細胞の造成

ヒトCCR10からのシグナルをカルシウムアッセイで検出するための細胞を造成した。公知の方法[アナリティカル・バイオケミストリー(Analy Biochem)、2006年、第400巻、163頁]に準じて、KJMG8細胞(Namalwa細胞由来の細胞株)を宿主とするヒトCCR10の誘導発現細胞を造成した。KJMG8細胞に、上記にて作製したヒトCCR10の誘導発現プラスミド及びG α 16発現プラスミドをエレクトロポレーション法[サイトテクノロジー(Cytotechnology)、1990年、第3巻、133頁]にて共導入することにより、ヒトCCR10からのシグナルをカルシウムアッセイで検出できるようにした(以下、hCCR10G16細胞と呼ぶ)。G α 16発現プラスミドは、発現ベクターpAMoh(W003/087366)にヒトG α 16 DNAを組み込むことにより作製した。ヒトCCR10の発現誘導は、hCCR10G16細胞を10 nmol/L β -estradiol(シグマ社製)存在下で24時間培養することにより行った。

[0128] (3)ヒトCCR10のカルシウムアッセイ

上記の方法にてヒトCCR10の発現を誘導した細胞をRPMI1640培地(インビトロジェン社製)にて懸濁し、 2×10^6 個/mLの細胞密度に調整した。これをFluo-3カルシウムアッセイキット(モレキュラーデバイス社製)の添付プロトコールに準じて調製したローディング緩衝液と等容量混和し、37°Cで数十分間インキュベートした。これを384ウェルクリアボトムプレート(コーニング社製)に40 μ L/ウェル分注した。このプレートに、試験化合物のジメチルスルホキシド(DMSO)溶液をRPMI1640培地で37倍希釈したものを5 μ L/ウェル添加し、37°Cで30分間インキュベートした。1 w/v% ウシ血清アルブミン(シグマ社製)

を含むRPMI1640培地で希釈した300 nmol/Lのヒト組み換えCTACK(アールアンドディー システムズ社製)を5 μL/ウェル添加し、添加後約5分間の細胞内カルシウムイオン濃度の変動をスクリーニング装置(FDSS;浜松ホトニクス社製)にて測定した。この5分間に測定された最大蛍光強度と最小蛍光強度の差を算出し、測定値(最大蛍光強度－最小蛍光強度)とした。

[0129] 試験化合物のカルシウムイオン濃度上昇阻害率は、下式にしたがって算出した。

[0130] [数1]

$$\text{カルシウムイオン濃度上昇阻害率(\%)} = \left(1 - \frac{\text{試験化合物添加群－ブランク}}{\text{コントロール－ブランク}} \right) \times 100$$

[0131] 試験化合物添加群：試験化合物を添加した群の細胞内カルシウムイオン濃度の変動を測定した群の平均測定値

コントロール：試験化合物の溶液の代わりに、DMSOをRPMI1640培地で37倍希釈したものを添加した後、1 w/v%ウシ血清アルブミンを含むRPMI1640培地で希釈した300 nmol/L CTACKを添加して、細胞内カルシウムイオン濃度の変動を測定した群の平均測定値

ブランク：試験化合物の溶液の代わりに、DMSOをRPMI1640培地で37倍希釈したものを添加した後、CTACKを含む培地の代わりに、1 w/v%ウシ血清アルブミンを含むRPMI1640培地を添加して、細胞内カルシウムイオン濃度の変動を測定した群の平均測定値

3ないし10倍公比で5濃度以上の試験化合物にて処理した際のカルシウムイオン濃度上昇阻害率から濃度-反応曲線を作成し、IC₅₀値を算出した。

[0132] 化合物1～3、5～33、35～44、46、47、49～51、53～55、57～133、135～145、147～236は、1000 nmol/L以下の濃度において、カルシウムイオン濃度上昇を50%以上阻害した。化合物(I)又はその薬学的に許容される塩は、CCR10拮抗作用を有し、CCR10が関与する疾患の予防及び／又は治療剤として有用と考えられた。

従って、化合物(I)又はその薬学的に許容される塩は、CCR10が関与する疾患、例えば、皮膚疾患[例えば尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色秕糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬、線状皮膚炎等]等の予防及び／又は治療剤として有用であると考えられた。

[0133] [試験例2] マウスジニトロフルオロベンゼン誘発耳介浮腫反応に対する抑制作用

BALB/cマウス(雌性、日本チャールス・リバー社供給)を5週齢で購入し、検疫・馴化の後、体重増加が順調、かつ外見上に異常が認められない個体を用い、7週齢で試験を開始した。動物は室温19~25℃、湿度30~70%、一日12時間照明(午前7時~午後7時)の飼育室にて、プラスチックゲージに3匹ずつ収容し、市販の固形飼料と水を自由に摂取させて飼育した。

[0134] 試験の2日前に腹部の剃毛を行ったBALB/cマウスの剃毛部に、ジニトロフルオロベンゼン(ナカライテスク社製)のアセトン(和光純薬工業社製)溶液{濃度0.5%[重量(w)/体積(v)%]}を100 μ L塗布することにより感作を行った。感作後5日目にジニトロフルオロベンゼン-アセトン溶液[濃度0.2%(w/v%)]を耳介の表裏にそれぞれ10 μ Lずつ、計20 μ Lを塗布することにより反応を惹起した。濃度1%(w/v%)になるようアセトンに溶解した試験化合物を反応惹起の1時間前と3時間後において耳介の表裏にそれぞれ10 μ Lずつ計20 μ Lを塗布投与した。塗布後、塗布部位をドライヤーで風乾させた。

[0135] 試験化合物を塗布投与した群を試験化合物投与群、試験化合物の代わりに溶媒であるアセトン塗布投与した群を溶媒投与群とした。また、感作及び反応惹起を行わず、試験化合物の代わりにアセトン塗布投与した群を正常群とした。反応を惹起する直前と惹起24時間後に、ダイアルシックネスゲー

ジ(尾崎製作所社製G-1A)を用いて耳介の厚さを測定し、その差を耳介浮腫とした。耳介浮腫の抑制率(%)は下記の式に従って計算した。結果を第22表に示す。

[0136] [数2]

$$\text{耳介浮腫抑制率 (\%)} = \frac{\text{溶媒投与群の値} - \text{試験化合物投与群の値}}{\text{溶媒投与群の値} - \text{正常群の値}} \times 100$$

[0137] [表22]

第 22 表

化合物番号	耳介浮腫抑制率 (%)
100	53
125	47
144	32
204	41
206	30

[0138] 化合物100、125、145、204及び206は耳介浮腫反応に対する抑制作用を示し、化合物(I)又はその薬学的に許容される塩は接触性皮膚炎又はアトピー性皮膚炎の予防及び／又は治療剤として有用と考えられた。

本発明で用いられる化合物(I)又はその薬学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物又は人に使用されるものである。

[0139] 本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I)又はその薬学的に許容される塩を単独で、又は任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬学的に許容される一種又はそれ以上の担体(例えば、希釈剤、溶剤、賦形剤等)と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

[0140] 投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく

、経口又は、例えば静脈内、外用等の非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤、軟膏剤等があげられる。

経口投与に適当な、例えば錠剤等は、乳糖等の賦形剤、澱粉等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤等を用いて製造できる。

[0141] 静脈内投与に適当な、例えば注射剤等は、塩溶液、ブドウ糖溶液又は塩水とブドウ糖溶液の混合液等の希釈剤又は溶剤等を用いて製造できる。

外用剤に適当な、例えば軟膏剤は、ワセリン等の基材にステアリルアルコール等の添加剤を用いて製造できる。

本発明で用いられる化合物(I)又はその薬学的に許容される塩の投与量及び投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常経口の場合、成人一人あたり、0.01~1000 mg、好ましくは0.05~100 mgの範囲で、1日1回ないし数回投与する。静脈内投与、外用等の場合、成人一人あたり0.001~1000 mg、好ましくは0.01~100 mgを1日1回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量及び投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

[0142] 以下、本発明を実施例及び参考例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例及び参考例に限定されることはない。

なお、実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル(¹H NMR)は、270 MHz、300 MHz又は400 MHzで測定されたものであり、化合物及び測定条件によって交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いるが、brとは見かけ上幅広いシグナルであることを表す。また、合成した各化合物の命名には、必要によりChemBioDraw Ultra version 11.0.1を用いた。

実施例 1

[0143] 3-{4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピオン酸(化合物3)

(工程1) 4,6-ジクロロニコチン酸メチル(8.0 g, 39 mmol)をエタノール(150 mL)に溶解し、2-クロロ-5-メチルアニリン(6.05 g, 42.7 mmol)及び濃塩酸(0.12 mL, 3.88 mmol)を加え、加熱還流下、16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、析出した固体を濾取し、6-クロロ-4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)ニコチン酸メチル(3.68 g, 31%)を得た。

ESIMS m/z : 311 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.36 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.76 (s, 1H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.83 (br s, 1H).

(工程2) 工程1で得られる6-クロロ-4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)ニコチン酸メチル(3.69 g, 11.8 mmol)を酢酸(139 mL)及び水(46 mL)に溶解させ、加熱還流下、3日間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、析出した固体を濾取し、4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(1.14 g, 33%)を得た。

ESIMS m/z : 293 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.34 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.83 (s, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.27-7.28 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.60 (br s, 1H).

[0144] (工程3) 工程2で得られる4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(0.42 g, 1.50 mmol)を10 mol/L水酸化カリウム水溶液(6.0 mL)に溶解させ、加熱還流下、1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、濃塩酸をpH=1になるまで加え、析出した固体を濾取し、4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(0.42 g, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 279 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.33 (s, 3H), 5.41 (s, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.45-7.47 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 11.45 (br s, 1H).

(工程4) 工程3で得られる4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(1.12 g, 4.02 mmol)をDMF(20 mL)に溶解し、HATU(3.06 g, 8.04 mmol)、4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩(1

.73 g, 8.04 mmol)及びN,N-ジイソプロピルアミン(3.42 mL, 20.1 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に5%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、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(ヘキサン/酢酸エチル=100/0-20/70)で精製し、4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(1.63 g, 92%)を得た。

ESIMS m/z : 440 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.60-1.71 (m, 2H), 1.93-2.08 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.77-2.86 (m, 1H), 3.04-3.13 (m, 2H), 4.46-4.49 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 6.99-7.03 (m, 3H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 2H), 8.37 (s, 1H).

[0145] (工程5) 工程4で得られる4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(80 mg, 0.182 mmol)をDMF(1.5 mL)に溶解し、炭酸カリウム(75 mg, 0.546 mmol)及びアクリル酸メチル(0.049 mL, 0.546 mmol)を加え、80℃にて1時間撹拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液(5 mL)を加え、析出した固体を濾取し、3-{4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピオン酸メチル(82 mg, 86%)を得た。

ESIMS m/z : 526 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.63-1.73 (m, 2H), 1.81-1.85 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.75 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.81-2.94 (m, 1H), 3.01-3.11 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.03 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.26-4.30 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 7.03-7.16 (m, 3H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.26 (s, 1H).

(工程6) 工程5で得られる3-{4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}プロピオン酸メチル(80 mg, 0.152 mmol)をメタノール(3 mL)に溶解し、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応

混合物の溶媒を減圧下留去した。残渣に水(1 mL)及び2 mol/L塩酸(1.5 mL)を加え、析出した固体を濾取し、化合物3(65 mg, 83%)を得た。

ESIMS m/z : 512 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.64–1.67 (m, 2H), 1.81–1.84 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.66 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.81–2.86 (m, 1H), 3.01–3.08 (m, 2H), 3.99 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.26–4.31 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 7.02–7.15 (m, 3H), 7.26–7.33 (m, 3H), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.29 (s, 1H).

実施例 2

[0146] 1-(ベンジルオキシ)-3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物21)

(工程1) 3-オキソペンタン二酸ジエチル(5.0 mL, 27.4 mmol)にオルトギ酸トリエチル(4.57 mL, 27.4 mmol)及び無水酢酸(5.18 mL, 54.8 mmol)を加え、135°Cで2時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧濃縮した。残渣(7.84 gのうちの6.84 g)をDMF(50 mL)に溶解し、0°Cで0-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩(4.20 g, 26.3 mmol)のDMF溶液(70 mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をトルエン(100 mL)に溶解し、DBU(7.20 mL, 47.8 mmol)を加え、30分間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却した後、0.1 mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、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(ヘプタン/酢酸エチル=80/20-50/50)で精製し、1-(ベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(2.54 g, 3工程37%)を得た。

ESIMS m/z : 290 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.24 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.33–7.43 (m, 5H), 7.80 (s, 1H), 10.60 (s, 1H).

(工程2) 工程1で得られる1-(ベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(65.0 mg, 0.225 mmol)をジクロロメタン(2.0 mL)に溶解し、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.057 mL, 0.337 mmol)及びトリエチルアミン(0.063 mL, 0.449 mmol)を加えて30分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=85/15-55/45)で精製し、1-(ベンジルオキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(45.5 mg, 48%)を得た。

ESIMS m/z : 422 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 4.24 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.33-7.44 (m, 5H), 8.06 (s, 1H).

[0147] (工程3) 工程2で得られる1-(ベンジルオキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(793 mg, 1.88 mmol)、5-クロロ-2-メチルアニリン(400 mg, 2.82 mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(352 mg, 0.565 mmol)及び炭酸セシウム(1.23 g, 3.76 mmol)をトルエン(10 mL)に懸濁し、酢酸パラジウム(II)(85.0 mg, 0.376 mmol)を加え、100℃で90分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、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(ヘプタン/酢酸エチル=90/10-60/40)で精製し、1-(ベンジルオキシ)-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(650 mg, 84%)を得た。

ESIMS m/z : 413 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.62 (s, 1H), 7.12-7.29 (m, 3H), 7.36-7.48 (m, 5H), 7.91 (s, 1H).

(工程4) 工程3で得られる1-(ベンジルオキシ)-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(593 mg, 1.44 mmol)を用いて、実施例21の工程3と同様にして、1-(ベンジルオキシ)-5-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(481 mg, 75%)を得た。

ESIMS m/z : 447 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.23 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 2.0, 7.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39–7.51 (m, 5H), 7.97 (s, 1H), 9.26 (s, 1H).

[0148] (工程5) 工程4で得られる1-(ベンジルオキシ)-5-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(480 mg, 1.07 mmol)を用いて、実施例1の工程6と同様にして、1-(ベンジルオキシ)-5-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(412 mg, 92%)を得た。

ESIMS m/z : 419 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.21 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.41–7.47 (m, 3H), 7.52–7.58 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 9.58 (s, 1H).

(工程6) 工程5で得られる1-(ベンジルオキシ)-5-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(303 mg, 0.723 mmol)を用いて、実施例1の工程4と同様にして、化合物21(423 mg, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 580 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.18–1.33 (m, 2H), 1.64–1.73 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.42–2.65 (m, 3H), 3.41–3.99 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.58 (br s, 1H), 6.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.98–7.15 (m, 7H), 7.33–7.45 (m, 5H).

実施例 3

[0149] 4-(ベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-

1-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物30)

(工程1) 4,6-ジクロロニコチン酸メチル(3.00 g, 14.6 mmol)及びベンジルアミン(2.34 g, 21.8 mmol)を用いて、実施例1の工程1と同様にして、4-(ベンジルアミノ)-6-クロロニコチン酸メチル(3.63 g, 90%)を得た。

ESIMS m/z: 277 (M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる4-(ベンジルアミノ)-6-クロロニコチン酸メチル(1.63 g, 5.89 mmol)を用いて、実施例1の工程2と同様にして、4-(ベンジルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(0.52 g, 34%)を得た。

ESIMS m/z: 259 (M + H)⁺

(工程3) 工程2で得られる4-(ベンジルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(0.52 g, 2.0 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、4-(ベンジルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(0.49 g, 定量的)を得た。

ESIMS m/z: 245 (M + H)⁺

[0150] (工程4) 工程3で得られる4-(ベンジルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(0.49 g, 2.0 mmol)を用いて、実施例1の工程4と同様にして、4-(ベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(0.82 g, 定量的)を得た。

ESIMS m/z: 406 (M + H)⁺

(工程5) 工程4で得られる4-(ベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(0.20 g, 0.49 mmol)をDMF(2.5 mL)に溶解し、炭酸カリウム(0.14 g, 0.99 mmol)及び2-(クロロメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール(0.064 g, 0.49 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、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(クロロホルム/メタノール=100/0-70/30)

で精製し、化合物30(0.18 g, 72%)を得た。

ESIMS m/z : 500 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.61–1.68 (m, 2H), 1.86–1.89 (m, 2H), 2.72–2.78 (m, 1H), 2.95–3.01 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.27–4.33 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 6.43–6.46 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.99–7.03 (m, 2H), 7.15–7.18 (m, 2H), 7.28–7.36 (m, 5H), 7.60 (s, 1H).

実施例 4

[0151] 3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メトキシピリジン-2(1H)-オン(化合物194)(工程1) 実施例2の工程2で得られる1-(ベンジルオキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(105 mg, 0.249 mmol)、及び4-フルオロ-2-メチルアニリン(0.042 mL, 0.374 mmol)を用いて、実施例2の工程3と同様にして、1-(ベンジルオキシ)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(76.4 mg, 77%)を得た。

ESIMS m/z : 397 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.30 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.24 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.42 (s, 1H), 6.88–7.02 (m, 2H), 7.14–7.20 (m, 1H), 7.38–7.47 (m, 5H), 7.91 (s, 1H), 8.99 (s, 1H).

(工程2) 工程1で得られる1-(ベンジルオキシ)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(75.2 mg, 0.190 mmol)を用いて、実施例2の工程4と同様にして、1-(ベンジルオキシ)-5-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(79.2 mg, 97%)を得た。

ESIMS m/z : 431 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.30 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.24 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.79–6.92 (m, 3H), 7.40–7.50 (m, 5H), 7.97 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).

[0152] (工程3) 工程2で得られる1-(ベンジルオキシ)-5-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メ

チルフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(76.8 mg, 0.178 mmol)を酢酸エチル(5.0 mL)に溶解し、5%パラジウム-炭素(7.7 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で20分間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)を通して濾過し、溶媒を減圧下留去し、5-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-1-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルの粗生成物を得て、精製することなく次の工程に用いた。

(工程4) 工程3で得られた5-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-1-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルの粗生成物をDMF(20 mL)に溶解し、p-トルエンスルホン酸メチル(0.040 mL, 0.267 mmol)及び炭酸カリウム(73.8 mg, 0.534 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、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(ヘプタン/酢酸エチル=60/40-30/70)で精製し、5-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-1-メトキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(56.6 mg, 2工程90%)を得た。

ESIMS m/z : 355 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.39 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 4.34 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.79-6.93 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 9.34 (s, 1H).

(工程5) 工程4で得られる5-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-1-メトキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(55.3 mg, 0.156 mmol)を用いて、実施例1の工程6と同様にして、5-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-1-メトキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(45.1 mg, 89%)を得た。

ESIMS m/z : 327 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.22 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.95-7.11 (m, 3H), 8.68 (s, 1H), 9.57 (br s, 1H).

[0153] (工程6) 工程5で得られる5-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)

-1-メトキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(40.2 mg, 0.123 mmol)を用いて、実施例1の工程4と同様にして、化合物194(52.6 mg, 88%)を得た。

ESIMS m/z : 488 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.33–1.48 (m, 2H), 1.74–1.83 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.47–2.68 (m, 3H), 3.92–4.09 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 6.43 (br s, 1H), 6.83–6.89 (m, 1H), 6.94–7.02 (m, 4H), 7.07–7.11 (m, 2H) 7.46 (s, 1H).

実施例 5

[0154] 3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物39)

実施例12の工程5で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(120 mg, 0.31 mmol)、及び4-フルオロ-2-メチルアニリン(118 mg, 0.94 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物39(28 mg, 19%)を得た。

ESIMS m/z : 472 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.38–1.40 (m, 2H), 1.76–1.79 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.58–2.68 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.79–4.03 (m, 2H), 4.31–4.34 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.83–6.88 (m, 1H), 6.94–7.01 (m, 4H), 7.07–7.10 (m, 2H), 7.30 (s, 1H).

実施例 6

[0155] 3-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物40)

実施例12の工程5で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(120 mg, 0.31 mmol)、及び4-クロロ-2-メチルアニリン(133 mg, 0.94 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物40(14 mg, 8.8%)を得た。

ESIMS m/z : 488 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.36–1.46 (m, 2H), 1.76–1.80 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.59–2.69 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.79–4.03 (m, 2H), 4.31–4.33 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.92–6.94 (m, 1H),

6.97–7.01 (m, 2H), 7.07–7.15 (m, 2H), 7.23–7.26 (m, 2H), 7.36 (s, 1H)

.

実施例 7

[0156] 4-(ベンジルアミノ)-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物42)

実施例12の工程5で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(200 mg, 0.52 mmol)、及びベンジルアミン(168 mg, 1.57 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物42(5.1 mg, 2.2%)を得た。

ESIMS m/z : 454 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.20–1.35 (m, 2H), 1.75–1.95 (m, 2H), 2.60–2.95 (m, 2H), 2.64–2.76 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 4.00–4.69 (m, 4H), 6.50–7.04 (m, 3H), 7.07–7.20 (m, 3H), 7.28–7.30 (m, 1H), 7.31–7.42 (m, 4H).

実施例 8

[0157] 3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(4-メトキシ-2-メチルフェニルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物43)

実施例12の工程5で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(200 mg, 0.52 mmol)、及び4-メトキシ-2-メチルアニリン(215 mg, 1.57 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物43(5.0 mg, 1.9%)を得た。

ESIMS m/z : 484 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.10–1.30 (m, 2H), 1.60–1.75 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.45–2.60 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.60–2.70 (m, 2H), 3.76–3.83 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.62–6.66 (m, 1H), 6.75–6.85 (m, 4H), 6.95–6.97 (m, 2H), 7.04–7.06 (m, 1H), 7.28 (s, 1H)

.

実施例 9

[0158] 3-クロロ-1-シクロプロピル-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化

物50)

(工程1) 3-オキソペンタン二酸ジエチル(5.55 g, 27.4 mmol)及びシクロプロピルアミン(3.92 g, 68.6 mmol)を用いて、実施例12の工程1、2、3及び4と同様にして、4,5-ジクロロ-1-シクロプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(2.52 g, 37%)を得た。

ESIMS m/z : 247 ($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる4,5-ジクロロ-1-シクロプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(2.00 g, 8.06 mmol)を用いて、実施例1の工程4と同様にして、3,4-ジクロロ-1-シクロプロピル-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(1.15 g, 35%)を得た。

ESIMS m/z : 409 ($M + H$)⁺

[0159] (工程3) 工程2で得られる3,4-ジクロロ-1-シクロプロピル-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(100 mg, 0.24 mmol)、及び4-フルオロ-2-メチルアニリン(46 mg, 0.38 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物50(70 mg, 57%)を得た。

ESIMS m/z : 498($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.80-0.97 (m, 2H), 1.05-1.20 (m, 2H), 1.23-1.48 (m, 2H), 1.51-1.67 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.53-2.70 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 1H), 3.68-4.14 (m, 2H), 4.31-4.33 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.80-6.88 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 4H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.26 (s, 1H).

実施例 10

[0160] 3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物74)

実施例12の工程5で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(80 mg, 0.21 mmol)、及び5-クロロ-2-メチルアニリン(133 mg, 0.94 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物74(67 mg, 65%)を得た。

ESIMS m/z : 488 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.30-1.60 (m, 2H),

1.73–1.86 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.55–2.70 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.85–4.15 (m, 2H), 4.31–4.33 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.94–7.02 (m, 3H), 7.03–7.12 (m, 3H), 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H).

実施例 11

[0161] 3-クロロ-4-(シクロヘキシルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物81)

実施例12の工程5で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(70 mg, 0.18 mmol)、及びシクロヘキシルアミン(54 mg, 0.55 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物81(12 mg, 15%)を得た。

ESIMS m/z : 446 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.17–1.32 (m, 6H), 1.60–1.62 (m, 3H), 1.72–1.78 (m, 2H), 1.92–1.95 (m, 3H), 2.74–2.80 (m, 1H), 2.90–3.37 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.10–4.29 (m, 2H), 6.99–7.04 (m, 2H), 7.13–7.16 (m, 2H), 7.18–7.24 (m, 1H), 7.27(s, 1H).

実施例 12

[0162] 4-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-3-メチルベンゾニトリル(化合物100)

(工程1) 3-オキソペンタン二酸ジエチル(10 mL, 55 mmol)にオルトギ酸トリエチル(9.1 mL, 55 mmol)及び無水酢酸(10.4 mL, 110 mmol)を加え、135℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧濃縮した。残渣に、水(5 mL)及びメチルアミン(9.87 mL, 137 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。水層を塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層の溶媒を減圧下留去し、4-ヒドロキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(9.2 g, 85%)を得た。

ESIMS m/z : 198 ($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる4-ヒドロキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(9.2 g, 47 mmol)にオキシ塩化リン(26.1 mL, 28

0 mmol)及びトリエチルアミン(6.5 mL, 47 mmol)を加え、50℃で3時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を減圧下留去し、4-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(6.0 g, 60%)を得た。

ESIMS m/z : 216 ($M + H$)⁺

[0163] (工程3) 工程2で得られる4-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(6.0 g, 28 mmol)にN-クロロスクシンイミド(4.1 g, 31 mmol)及びDMF(130 mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に水(200 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩酸で洗浄し、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(クロロホルム/メタノール=100/0-70/30)で精製し、4,5-ジクロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(5.5 g, 79%)を得た。

ESIMS m/z : 250 ($M + H$)⁺

(工程4) 工程3で得られる4,5-ジクロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(5.5 g, 22 mmol)に1 mol/Lの水酸化リチウム水溶液(66 mL, 66 mmol)、THF(35 mL)及びメタノール(8.8 mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に塩酸を加えてpH=1とし、析出した固体を濾取し、4,5-ジクロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(4.9 g, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 222 ($M + H$)⁺

[0164] (工程5) 工程4で得られる4,5-ジクロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(0.52 g, 2.3 mmol)を用いて、実施例1の工程4と同様にし、3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(0.41 g, 46%)を得た。

ESIMS m/z : 383 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.51-1.62 (m, 2H), 1.90-1.93 (m, 2H), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.89-2.96 (m, 2H), 3.62 (s, 3H)

), 4.31–4.34 (m, 2H), 6.96–7.02 (m, 2H), 7.11–7.14 (m, 2H), 7.41 (s, 1H).

(工程6) 4-アミノ-3-メチルベンゾニトリル(41 mg, 0.31 mmol)をTHF(1.0 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(33 mg, 0.84 mmol, 60% in oil)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に工程5で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(80 mg, 0.21 mmol)を加え、加熱還流下、4時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、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(クロロホルム/メタノール=100/0-70/30)で精製し、化合物100(77 mg, 77%)を得た。

ESIMS m/z : 479 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.15–1.50 (m, 2H), 1.60–1.89 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.60–2.70 (m, 1H), 3.07–3.13 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.85–4.25 (m, 2H), 6.88–6.92 (m, 2H), 6.96–7.01 (m, 2H), 7.03–7.04 (m, 2H), 7.42–7.50 (m, 2H), 7.51 (s, 1H).

実施例 13

[0165] 4-クロロ-2-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}ベンゾニトリル(化合物103)

実施例12の工程5で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(80 mg, 0.21 mmol)、及び2-アミノ-4-クロロベンゾニトリル(48 mg, 0.31 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物103(55 mg, 53%)を得た。

ESIMS m/z : 499 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.20–1.90 (m, 4H), 2.60–2.75 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.85–4.10 (m, 2H), 4.30–4.35 (m, 2H), 6.92–7.05 (m, 3H), 7.05–7.22 (m, 4H), 7.49–7.62 (m, 2H).

実施例 14

[0166] 3-クロロ-4-[3-クロロ-4-(メチルチオ)フェニルアミノ]-5-[4-(4-フルオロフ

エニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物111)

実施例12の工程5で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(120 mg, 0.31 mmol)、及び3-クロロ-4-(メチルチオ)アニリン(82 mg, 0.47 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物111(74 mg, 45%)を得た。

ESIMS m/z : 520 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.25-1.59 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.55-2.68 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.70-4.10 (m, 2H), 4.22-4.31 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.93-7.04 (m, 3H), 7.05-7.18 (m, 4H), 7.44 (s, 1H).

実施例 15

[0167] 4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(化合物125)

(工程1) 文献(Journal of Medicinal Chemistry, 2006年, 49巻, p441)に記載の方法で得られる4-クロロ-1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(8.56 g, 42.5 mmol)を用いて、実施例1の工程4と同様にして、4-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(15.4 g, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 363 ($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる4-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(80 mg, 0.22 mmol)、及び2,4-ジフルオロアニリン(43 mg, 0.33 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物125(64 mg, 64%)を得た。

ESIMS m/z : 456 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.30-1.55 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.57-2.73 (m, 1H), 3.90-4.35 (m, 4H), 6.23 (br s, 1H), 6.70-6.85 (m, 2H), 6.85-6.93 (m, 1H), 6.93-7.02 (m, 2H), 7.02-7.12 (m, 2H), 7.34 (s, 1H).

実施例 16

[0168] 3-クロロ-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物130)

実施例12の工程5で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(80 mg, 0.21 mmol)、及び4-クロロ-2-フルオロアニリン(46 mg, 0.31 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物130(85 mg, 83%)を得た。

ESIMS m/z : 492 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.25-1.55 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H), 2.57-2.69 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.75-4.10 (m, 2H), 4.28-4.33 (m, 2H), 6.50 (br s, 1H), 6.95-7.12 (m, 6H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.44 (s, 1H).

実施例 17

[0169] 3-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物144)

3-オキソペンタン二酸ジエチル(0.19 mL, 1.09 mmol)、2-メトキシエタンアミン及び2,4-ジフルオロアニリンを用いて、実施例9の工程1、2及び3と同様にして、化合物144(34 mg, 6.0%)を得た。

ESIMS m/z : 520 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.35-1.70 (m, 2H), 1.72-1.88 (m, 2H), 2.40-3.00 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.67 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.90-4.25 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.80-7.40 (m, 7H), 7.61 (s, 1H).

実施例 18

[0170] 3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(4-メトキシ-2-メチルフェニルアミノ)-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物154)

3-オキソペンタン二酸ジエチル(0.43 mL, 2.38 mmol)、ピリジン-3-イルメタンアミン及び4-メトキシ-2-メチルアニリンを用いて、実施例9の工程1、2及び3と同様にして、化合物154(20 mg, 1.5%)を得た。

ESIMS m/z : 561 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.25–1.75 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.60–3.10 (m, 3H), 3.70–4.30 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.68–6.82 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.10–7.35 (m, 4H), 7.40–7.60 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.50–8.58 (m, 1H), 8.61 (s, 1H).

実施例 19

[0171] 3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-4-(6-メチルピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(化合物157)

実施例12の工程5で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(80 mg, 0.21 mmol)、及び6-メチルピリジン-3-イルアミン(34 mg, 0.31 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物157(54 mg, 57%)を得た。

ESIMS m/z : 455 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.25–1.55 (m, 2H), 1.60–1.80 (m, 2H), 2.10–3.00 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.65–4.10 (m, 2H), 6.65 (br s, 1H), 6.96–7.00 (m, 2H), 7.09–7.14 (m, 3H), 7.30 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 8.33 (s, 1H).

実施例 20

[0172] 3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-1-(2-フルオロエチル)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物160)

3-オキソペンタン二酸ジエチル(0.065 mL, 0.36 mmol)、2-フルオロエチルアミン及び5-クロロ-2-メチルアニリンを用いて、実施例9の工程1、2及び3と同様にして、化合物160(59 mg, 32%)を得た。

ESIMS m/z : 520 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.40–1.60 (m, 2H), 1.78–1.92 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.40–3.15 (m, 3H), 3.90–4.50 (m, 4H), 4.66 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.82 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.90–7.65 (m, 8H).

実施例 21

[0173] 1-アリル-3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物166)

(工程1) 4,6-ジクロロニコチン酸メチル(8.00 g, 38.8 mmol)及び5-クロロ-2-メチルアニリン(8.25 g, 58.2 mmol)を用いて、実施例1の工程1と同様にし、6-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)ニコチン酸メチル(6.68 g, 55%)を得た。

ESIMS m/z : 311 ($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる6-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)ニコチン酸メチル(5.20 g, 16.7 mmol)を用いて、実施例1の工程2と同様にし、4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(3.78 g, 77%)を得た。

ESIMS m/z : 293 ($M + H$)⁺

(工程3) 工程2で得られる4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(2.0 g, 6.8 mmol)をDMF(68 mL)に溶解し、N-クロロスクシンイミド(1.0 g, 7.5 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体を濾取し、5-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(1.79 g, 80%)を得た。

ESIMS m/z : 327 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 2.28 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 9.51 (s, 1H).

[0174] (工程4) 工程3で得られる5-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(1.80 g, 5.50 mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にし、5-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(1.55 g, 90%)を得た。

ESIMS m/z : 313 ($M + H$)⁺

(工程5) 工程4で得られる5-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6

-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(1.32 g, 4.22 mmol)を用いて、実施例1の工程4と同様にして、3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(0.72 g, 36%)を得た。

ESIMS m/z : 474 ($M + H$)⁺

(工程6) 工程5で得られる3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(50 mg, 0.11 mmol)、及びアリルブロミド(0.011 mL, 0.13 mmol)を用いて、実施例3の工程5と同様にして、化合物166(49 mg, 89%)を得た。

ESIMS m/z : 514 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.37-1.46 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.59-2.75 (m, 3H), 3.95-4.10 (m, 2H), 4.61 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 5.28-5.34 (m, 2H), 5.92-6.01 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.94-7.01 (m, 3H), 7.05-7.11 (m, 3H), 7.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H).

実施例 22

[0175] 2-{3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}アセトニトリル(化合物168)

実施例21の工程5で得られる3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(177 mg, 0.373 mmol)、及びブromoアセトニトリル(0.039 mL, 0.56 mmol)を用いて、実施例1の工程5と同様にして、化合物168(150 mg, 78%)を得た。

ESIMS m/z : 513 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.42-1.55 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.63-2.69 (m, 1H), 2.95-3.00 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.97-7.01 (m, 3H), 7.11-7.20 (m, 4H), 7.47 (s, 1H).

実施例 23

[0176] 3-({3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物169)

化合物168(51 mg, 0.099 mmol)をDMSO(1.0 mL)に溶解し、50%ヒドロキシルアミン溶液(0.12 mL, 2.0 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、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1,4-ジオキサン(1.0 mL)に溶解し、CDI(24 mg, 0.15 mmol)及びDBU(0.022 mL, 0.15 mmol)を加え、80℃にて2時間攪拌した。反応混合物に5%クエン酸水溶液(2.0 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を分取HPLC(Waters社製 XBridge™ Prep C18 OBD Column, 5 μ m, 19 x 150 mm)(MeCN/0.05% TFA水溶液)で精製し、化合物169(40 mg, 70%)を得た。

ESIMS m/z : 572 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.42–1.51 (m, 2H), 1.81–1.85 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.63–2.70 (m, 3H), 3.97–4.05 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.96–7.02 (m, 3H), 7.10–7.19 (m, 4H), 7.38 (s, 1H).

実施例 24

[0177] 1-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物170)

化合物168(32 mg, 0.062 mmol)をトルエン(2.0 mL)に溶解し、トリメチルシリルアジド(0.083 mL, 0.62 mmol)及びジブチルスズオキシド(7.7 mg, 0.031 mmol)を加え、110℃にて6時間攪拌した。反応混合物にメタノール(1.0 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に、水(2.0 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、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(クロロホルム/メタノール=99/1-90/10)で精製し、化合物170(16 mg, 46%)を得た。

ESIMS m/z : 556 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.48–1.58 (m, 2H), 1.82–1.86 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.45–2.71 (m, 3H), 3.95–4.15 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.97–7.03 (m, 2H), 7.11–7.20 (m, 4H), 7.62 (s, 1H).

実施例 25

[0178] 4-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物173)

実施例12の工程5で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(80 mg, 0.21 mmol)、及びベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミン(47 mg, 0.31 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物173(60 mg, 58%)を得た。

ESIMS m/z : 497 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.20–1.50 (m, 2H), 1.50–1.85 (m, 2H), 2.30–2.80 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.66–3.90 (m, 2H), 6.86 (br s, 1H), 6.91–7.10 (m, 4H), 7.20–7.30 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H).

実施例 26

[0179] 3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-4-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(化合物175)

実施例12の工程5で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(80 mg, 0.21 mmol)、及び1-メチル-1H-インダゾール-6-アミン(46 mg, 0.31 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物175(94 mg, 91%)を得た。

ESIMS m/z : 494 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.20–1.50 (m, 2H), 1.80–2.15 (m, 2H), 2.30–3.20 (m, 3H), 3.45–3.90 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.85–7.10 (m, 7H), 7.50 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H).

実施例 27

[0180] 4-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イルアミノ)-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物177)

実施例12の工程5で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(80 mg, 0.21 mmol)、及び1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イルアミン(42 mg, 0.31 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物177(8.0 mg, 8.9%)を得た。
ESIMS m/z : 481 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.10-1.90 (m, 4H), 2.50-2.65 (m, 1H), 2.65-3.40 (m, 2H), 3.50-3.90 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.98 (br s, 1H), 6.90-7.10 (m, 4H), 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.36 (br s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 8.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

実施例 28

[0181] 2-クロロ-4-{5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}ベンゾニトリル(化合物178)

実施例15の工程1で得られる4-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(80 mg, 0.22 mmol)、及び4-アミノ-2-クロロベンゾニトリル(50 mg, 0.33 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物178(41 mg, 39%)を得た。

ESIMS m/z : 479 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.30-1.50 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.80-3.10 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.15-4.50 (m, 2H), 6.59-6.67 (m, 1H), 6.70-6.80 (m, 1H), 6.90-7.05 (m, 4H), 7.34 (br s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.51 (br s, 1H).

実施例 29

[0182] 4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルアミノ)-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物179)

実施例12の工程5で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(80 mg, 0.21 mmol)、及びベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルアミン(43 mg, 0.31 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物179(90 mg, 89%)を得た。

ESIMS m/z : 484 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.30–1.50 (m, 2H), 1.70–1.95 (m, 2H), 2.30–2.90 (m, 3H), 3.40–4.10 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 5.97 (s, 2H), 6.50–6.60 (m, 2H), 6.60–6.65 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.95–7.05 (m, 2H), 7.06–7.18 (m, 2H), 7.39 (br s, 1H).

実施例 30

[0183] 3-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物183)

(工程1) 4,6-ジクロロニコチン酸メチル(19.5 g, 95.5 mmol)及び2,4-ジフルオロアニリン(12.3 g, 95.5 mmol)を用いて、実施例1の工程1、2及び3と同様にして、4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(8.5 g, 33%)を得た。

ESIMS m/z : 267 ($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(8.5 g, 32 mmol)を用いて、実施例21の工程3と同様にして、5-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(5.0 g, 52%)を得た。

ESIMS m/z : 301 ($M + H$)⁺

(工程3) 工程2で得られる5-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(0.17 g, 0.57 mmol)、及び2-ブロモエタノールを用いて、実施例1の工程4及び実施例3の工程5と同様にして、化合物183(55 mg, 19%)を得た。

ESIMS m/z : 506 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.37–1.80 (m, 4H), 1.85–2.50 (m, 1H), 2.65–3.10 (m, 2H), 3.55–3.70 (m, 2H), 3.70–4.20

(m, 4H), 4.90 (br s, 1H), 6.95–7.40 (m, 7H), 7.49 (s, 1H), 8.00 (s, 1H).

実施例 31

[0184] 3-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物184)

4,6-ジクロロニコチン酸メチル(0.43 g, 2.15 mmol)、2,4-ジフルオロアニリン及び2-(クロロメチル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾールを用いて、実施例30の工程1、2及び3と同様にして、化合物184(96 mg, 8.0%)を得た。

ESIMS m/z : 558 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.15–1.80 (m, 4H), 1.95–2.30 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.65–3.10 (m, 2H), 3.85–4.20 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.05–7.40 (m, 7H), 7.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H).

実施例 32

[0185] 3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物186)

4,6-ジクロロニコチン酸メチル(0.32 g, 1.57 mmol)、5-クロロ-2-メチルアニリン及び2-ブromoエタノールを用いて、実施例30の工程1、2及び3と同様にして、化合物186(114 mg, 14%)を得た。

ESIMS m/z : 518 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.15–1.90 (m, 4H), 1.90–2.30 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.60–3.20 (m, 2H), 3.55–3.75 (m, 2H), 3.97 (br s, 4H), 4.90 (br s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.05–7.40 (m, 6H), 7.53 (s, 1H), 7.76 (s, 1H).

実施例 33

[0186] 3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物187)

4,6-ジクロロニコチン酸メチル(0.33 g, 1.62 mmol)、5-クロロ-2-メチル

アニリン及び2-(クロロメチル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾールを用いて、実施例30の工程1、2及び3と同様にして、化合物187(83 mg, 9.0%)を得た。
ESIMS m/z : 570 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.15-1.85 (m, 4H), 1.90-2.30 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.60-3.20 (m, 2H), 3.96 (br s, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.05-7.40 (m, 7H), 7.80 (s, 1H), 7.99 (s, 1H).

実施例 34

[0187] 3-クロロ-4-(1,1-ジオキソベンゾ[b]チオフェン-6-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物188)

実施例12の工程5で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(80 mg, 0.21 mmol)、及び6-アミノ-1,1-ジオキソベンゾ[b]チオフェン(57 mg, 0.31 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物188(57 mg, 52%)を得た。

ESIMS m/z : 528 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.38-1.47 (m, 2H), 1.79-1.82 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.89-3.98 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.96-7.04 (m, 3H), 7.08-7.14 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.46 (s, 1H).

実施例 35

[0188] 3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-プロピルピリジン-2(1H)-オン(化合物189)

実施例21の工程5で得られる3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(40 mg, 0.084 mmol)、及び1-ブロモプロパン(0.0090 mL, 0.10 mmol)を用いて、実施例3の工程5と同様にして、化合物189(27 mg, 61%)を得た。

ESIMS m/z : 516 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.38-1.46 (m, 2H), 1.79-1.85 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.55-2.72 (m, 3H), 3.93 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.97-4.08 (m, 2H), 6.54 (s, 1H),

6.95–7.01 (m, 3H), 7.05–7.17 (m, 4H), 7.27 (s, 1H).

実施例 36

[0189] 3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物190)

実施例21の工程5で得られる3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(40 mg, 0.084 mmol)、及びトリフルオロメタンスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチル(23 mg, 0.10 mmol)を用いて、実施例3の工程5と同様にして、化合物190(32 mg, 68%)を得た。

ESIMS m/z : 556 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.40–1.50 (m, 2H), 1.83–1.86 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.64–2.71 (m, 3H), 4.00–4.15 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.97–7.02 (m, 3H), 7.11–7.14 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H).

実施例 37

[0190] 4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(化合物191)

実施例15の工程1で得られる4-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(80 mg, 0.22 mmol)、及び2-フルオロ-4-メトキシアニリン(47 mg, 0.33 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物191(53 mg, 51%)を得た。

ESIMS m/z : 468 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.39–1.50 (m, 2H), 1.77–1.81 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.62–2.70 (m, 1H), 2.70–2.91 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.09–4.16 (m, 2H), 6.02 (br s, 1H), 6.57–6.60 (m, 1H), 6.67–6.72 (m, 1H), 6.81–6.87 (m, 1H), 6.94–7.00 (m, 2H), 7.05–7.09 (m, 2H), 7.31 (s, 1H).

実施例 38

[0191] 5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1,3-ジメチル-4-(2,4

, 5-トリフルオロフェニルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(化合物192)

実施例15の工程1で得られる4-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(80 mg, 0.22 mmol)、及び2,4,5-トリフルオロアニリン(49 mg, 0.33 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物192(70 mg, 67%)を得た。

ESIMS m/z : 474 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.41–1.52 (m, 2H), 1.84–1.87 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.68–2.74 (m, 1H), 2.82–2.98 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.17–4.30 (m, 2H), 6.52–6.57 (m, 2H), 6.95–7.02 (m, 3H), 7.05–7.08 (m, 2H), 7.34 (s, 1H).

実施例 39

[0192] 4-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-3-ニトロピリジン-2(1H)-オン(化合物195)

(工程1) 実施例12の工程1で得られる4-ヒドロキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(2 g, 10.1 mmol)を用いて、実施例12の工程4と同様にして、4-ヒドロキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(1.63 g, 95%)を得た。

ESIMS m/z : 170 ($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる4-ヒドロキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(500 mg, 2.96 mmol)を用いて、実施例1の工程4と同様にして、5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-ヒドロキシ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(860 mg, 88%)を得た。

ESIMS m/z : 331 ($M + H$)⁺

(工程3) 工程2で得られる5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-ヒドロキシ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(800 mg, 2.42 mmol)を酢酸(4 mL)及び水(1 mL)に溶解させ、-10℃にて濃硝酸(0.43 mL, 9.69 mmol)を加え、-10℃から室温へ徐々に温度を上げながら1時間攪拌した。氷水に反応混合物を滴下し、析出した固体をろ取し、5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-ヒドロキシ-1-メチル-3-ニトロピリジン-2(1H)-オン(75

5 mg, 83%)を得た。

ESIMS m/z : 376 ($M + H$)⁺

[0193] (工程4) 工程3で得られる5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-ヒドロキシ-1-メチル-3-ニトロピリジン-2(1H)-オン(500 mg, 1.33 mmol)を用いて、実施例12の工程2と同様にして、4-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-3-ニトロピリジン-2(1H)-オン(314 mg, 60%)を得た。

ESIMS m/z : 394 ($M + H$)⁺

(工程5) 工程4で得られる4-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-3-ニトロピリジン-2(1H)-オン(145 mg, 0.368 mmol)、及びベンゾ[d]チアゾール-6-アミン(111 mg, 0.736 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物195(152 mg, 81%)を得た。

ESIMS m/z : 508 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.21-1.43 (m, 2H), 1.65-1.78 (m, 2H), 2.50-2.63 (m, 1H), 2.75-3.00 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.65-3.78 (m, 2H), 6.91-7.07 (m, 4H), 7.33 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.1 (s, 1H).

実施例 40

[0194] 4-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物196)

実施例12の工程5で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(80 mg, 0.21 mmol)、及びベンゾ[d]オキサゾール-5-アミン(42 mg, 0.313 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物196(9 mg, 9%)を得た。

ESIMS m/z : 481 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.20-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H), 2.30-2.85 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.70-3.90 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.94-7.01 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.14 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 8.12 (s, 1H).

実施例 41

[0195] 3-アミノ-4-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物197)

化合物195(140 mg, 0.276 mmol)をエタノール(3 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(15 mg, 0.141 mmol)を加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、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(クロロホルム/メタノール=99/1-95/5)で精製し、化合物197(120 mg, 91%)を得た。

ESIMS m/z : 478 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.20-1.35 (m, 2H), 1.52-1.73 (m, 2H), 2.50-2.63 (m, 1H), 2.70-2.98 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.15-4.50 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.60-6.72 (m, 2H), 6.78-6.85 (m, 3H), 6.97 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H).

実施例 42

[0196] N-{4-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}アセトアミド(化合物199)

化合物197(30 mg, 0.063 mmol)をジクロロメタン(1 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.010 mL, 0.075 mmol)及び塩化アセチル(0.006 mL, 0.075 mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=90/10)で精製し、化合物199 (26.1 mg, 80%)を得た。

ESIMS m/z : 520 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.40-1.80 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.43-2.56 (m, 1H), 2.75-3.00 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.70-3.90 (m, 2H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.10 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).

実施例 43

[0197] 1-{4-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}-3-エチルウレア(化合物200)

化合物197(30 mg, 0.063 mmol)をジクロロメタン(1 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.010 mL, 0.075 mmol)及びイソシアン酸エチル(0.006 mL, 0.075 mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=99/1-95/5)で精製し、化合物200(34 mg, 99%)を得た。

ESIMS m/z : 549 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.50–1.90 (m, 4H), 2.47–2.55 (m, 1H), 2.75–2.95 (m, 2H), 3.28–3.37 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.73–3.88 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.88–7.12 (m, 5H), 7.39 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.99 (br. s, 1H).

実施例 44

[0198] 3-クロロ-1-(2-フルオロエチル)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(化合物203)

(工程1) 実施例12の工程1と同様にして、メチルアミンの代わりに、2-フルオロエチルアミン塩酸塩(16.4 g, 165 mmol)を用いて、1-(2-フルオロエチル)-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(13.5 g, 54%)を得た。

ESIMS m/z : 230 ($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる1-(2-フルオロエチル)-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(13.5 g, 58.9 mmol)を用いて、実施例12の工程2と同様にして、4-クロロ-1-(2-フルオロエチル)-6-オキソ-1,6-

ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(3.62 g, 25%)を得た。

ESIMS m/z : 248 ($M + H$)⁺

(工程3) 工程2で得られる4-クロロ-1-(2-フルオロエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(1.0 g, 4.04 mmol)を用いて、実施例12の工程3と同様にして、4,5-ジクロロ-1-(2-フルオロエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(1.1 g, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 282 ($M + H$)⁺

[0199] (工程4) 工程3で得られる4,5-ジクロロ-1-(2-フルオロエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(1.09 g, 3.86 mmol)を用いて、実施例12の工程4と同様にして、4,5-ジクロロ-1-(2-フルオロエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(0.82 g, 83%)を得た。

ESIMS m/z : 254 ($M + H$)⁺

(工程5) 工程4で得られる4,5-ジクロロ-1-(2-フルオロエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(0.76 g, 3.0 mmol)を用いて、実施例1の工程4と同様にして、3,4-ジクロロ-1-(2-フルオロエチル)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(1.25 g, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 415

(工程6) 工程5で得られる3,4-ジクロロ-1-(2-フルオロエチル)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(80 mg, 0.19 mmol)、及び1-メチル-1H-インダゾール-6-アミン(43 mg, 0.289 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物203(33 mg, 33%)を得た。

ESIMS m/z : 526 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.10-1.45 (m, 2H), 1.50-1.73 (m, 2H), 2.15-2.90 (m, 3H), 3.68-3.85 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.68 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.84 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.91-7.05 (m, 5H), 7.06 (br s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H).

実施例 45

[0200] 3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-2(1H)-オン (化合物204)

(工程1) 化合物21(369 mg, 0.636 mmol)を用いて、実施例4の工程3と同様にして、3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-ヒドロキシピリジン-2(1H)-オンの粗生成物(312 mg)を得て、精製することなく次の工程に用いた。

(工程2) 工程1で得られた3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-ヒドロキシピリジン-2(1H)-オンの粗生成物(312 mgのうちの20.5 mg)、及び2-ブromoエタノール(0.0059 mL, 0.084 mmol)を用いて、実施例4の工程4と同様にして化合物204(16.4 mg, 2工程73%)を得た。

ESIMS m/z : 534 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.37-1.50 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.51-2.80 (m, 3H), 3.77-3.85 (m, 2H), 3.93-4.13 (m, 2H), 4.28-4.40 (m, 3H), 6.60 (br s, 1H), 6.94-7.03 (m, 3H), 7.08-7.15 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H).

実施例 46

[0201] 4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)ピリジン-2(1H)-オン (化合物206)

(工程1) 実施例12の工程1で用いるメチルアミンの代わりに、2-メトキシエチルアミン(14.3 mL, 137 mmol)を用いて、実施例12の工程1と同様にして、4-ヒドロキシ-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(13 g, 49%)を得た。

ESIMS m/z : 242 ($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる4-ヒドロキシ-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(13 g, 53.9 mmol)を用いて、実施例

12の工程2と同様にして、4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(8.2 g, 59%)を得た。

ESIMS m/z : 260 ($M + H$)⁺

(工程3) 工程2で得られる4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(14 g, 48.5 mmol)を用いて、実施例12の工程3と同様にして、4,5-ジクロロ-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(5.8 g, 39%)を得た。

ESIMS m/z : 294 ($M + H$)⁺

[0202] (工程4) 工程3で得られる4,5-ジクロロ-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(1.6 g, 5.4 mmol)を用いて、実施例12工程4と同様にして、4,5-ジクロロ-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(1.2 g, 86%)を得た。

ESIMS m/z : 266 ($M + H$)⁺

(工程5) 工程4で得られる4,5-ジクロロ-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(0.8 g, 3.0 mmol)を用いて、実施例1の工程4と同様にして、3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)ピリジン-2(1H)-オン(1.25 g, 98%)を得た。

ESIMS m/z : 427

(工程6) 工程5で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)ピリジン-2(1H)-オン(70 mg, 0.16 mmol)、及びベンゾ[d]チアゾール-5-アミン(37 mg, 0.246 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物206 (58 mg, 66%)を得た。

ESIMS m/z : 541 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.20-1.55 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H), 2.20-2.90 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.65-3.75 (m, 2H), 3.90-4.05 (m, 2H), 4.10-4.30 (m, 2H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.02-7.12 (m, 3H), 7.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 9.01 (s, 1H).

実施例 47

[0203] 4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(化合物208)

実施例15の工程1で得られる4-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(80 mg, 0.22 mmol)、及びベンゾ[d]チアゾール-5-アミン(50 mg, 0.33 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物208(3.5 mg, 3%)を得た。

ESIMS m/z : 477 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.20–1.45 (m, 2H), 1.65–1.80 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.55–2.67 (m, 1H), 2.70–2.90 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 4.14–4.35 (m, 2H), 6.65–6.95 (m, 5H), 6.99–7.04 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H).

実施例 48

[0204] 3-クロロ-4-(4,6-ジメチルピリジン-3-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物209)

実施例12の工程5で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(80 mg, 0.21 mmol)、及び4,6-ジメチルピリジン-3-アミン(38 mg, 0.313 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、化合物209 (55 mg, 56%)を得た。

ESIMS m/z : 469 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.30–1.60 (m, 2H), 1.70–1.90 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.51–2.95 (m, 2H), 2.60–2.70 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.85–4.15 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.95–7.06 (m, 3H), 7.10–7.20 (m, 3H), 8.12(s, 1H).

実施例 49

[0205] 3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-1-(ジメチルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物217)

(工程1) 3-オキソペンタン二酸ジエチル(5.0 mL, 27.4 mmol)にオルトギ酸ト

リエチル(4.57 mL, 27.4 mmol)及び無水酢酸(5.18 mL, 54.8 mmol)を加え、1 35°Cで2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧濃縮した。残渣(7.86 gのうちの6.90 g)をTHF(100 mL)に溶解し、N,N-ジメチルヒドラジン(2.2 mL, 28.9 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をトルエン(100 mL)に溶解した。DBU(10.9 mL, 72.3 mmol)を加え、50°Cで30分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、0.1 mol/L塩酸で抽出した後、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて中性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(ヘプタン/酢酸エチル=60/40-30/70)で精製し、1-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(3.41 g, 63%)を得た。

ESIMS m/z : 227 ($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる1-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(1.03 g, 4.55 mmol)を用いて、実施例2の工程2と同様にして、1-(ジメチルアミノ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(45.5 mg, 48%)を得た。

ESIMS m/z : 359 ($M + H$)⁺

[0206] (工程3) 工程2で得られる1-(ジメチルアミノ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(173 mg, 0.483 mmol)を用いて、実施例2の工程3と同様にして、4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-1-(ジメチルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(125 mg, 74%)を得た。

ESIMS m/z : 350 ($M + H$)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-1-(ジメチルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(123 mg, 0.352 mmol)を用いて、実施例1の工程6と同様にして、4-(5-クロロ-2-メチルフ

エニルアミノ)-1-(ジメチルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(104 mg, 92%)を得た。

ESIMS m/z : 322 ($M + H$)⁺

(工程5) 工程4で得られる4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-1-(ジメチルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(100 mg, 0.311 mmol)を用いて、実施例1の工程4及び実施例21の工程3と同様にして、化合物217(115 mg, 72%)を得た。

ESIMS m/z : 517 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.41–1.60 (m, 2H), 1.78–1.90 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.58–2.86 (m, 3H), 3.08 (s, 6H), 4.01–4.19 (m, 2H), 6.57 (br s, 1H), 6.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.96–7.03 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.09–7.18 (m, 3H), 7.43 (s, 1H).

実施例 50

[0207] 4-(ベンジルアミノ)-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メトキシピリジン-2(1H)-オン(化合物220)

(工程1) 実施例2の工程2で得られる1-(ベンジルオキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(635 mg, 1.51 mmol)、ベンジルアミン(0.198 mL, 1.81 mmol)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.526 mL, 3.01 mmol)をアセトニトリル(10 mL)に溶解し、60°Cで2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=75/25-45/55)で精製し、4-(ベンジルアミノ)-1-(ベンジルオキシ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(560 mg, 98%)を得た。

ESIMS m/z : 379 ($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる4-(ベンジルアミノ)-1-(ベンジルオキシ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(300 mg, 0.793 mmol)を用いて、実施例21の工程3と同様にして、4-(ベンジルアミノ)-1-(ベンジルオキシ)-5-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(329 mg, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 413 ($M + H$)⁺

[0208] (工程3) 工程2で得られる4-(ベンジルアミノ)-1-(ベンジルオキシ)-5-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(325 mg, 0.787 mmol)を用いて、実施例1の工程6と同様にして、4-(ベンジルアミノ)-1-(ベンジルオキシ)-5-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(257, 85%)を得た。

ESIMS m/z : 385 ($M + H$)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(ベンジルアミノ)-1-(ベンジルオキシ)-5-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(250 mg, 0.650 mmol)を用いて、実施例1の工程4と同様にして、4-(ベンジルアミノ)-1-(ベンジルオキシ)-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(359 mg, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 546 ($M + H$)⁺

(工程5) 工程4で得られる4-(ベンジルアミノ)-1-(ベンジルオキシ)-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(26.4 mg, 0.048 mmol)を用いて、実施例4の工程3及び4と同様にして、化合物220 (11.0 mg, 49%)を得た。

ESIMS m/z : 470 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.43-1.63 (m, 2H), 1.81-1.93 (m, 2H), 2.58-2.94 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.44-4.56 (m, 2H), 5.27-5.37 (m, 2H), 6.96-7.41 (m, 10H), 7.44 (s, 1H).

実施例 51

[0209] 4-(ベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル(化合物221)

(工程1) 実施例12の工程2で得られる4-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(250 mg, 1.16 mmol)、及びベンジルアミン(0.19 mL, 1.74 mmol)を用いて、実施例12の工程6と同様にして、4-(ベンジルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(279 mg, 84%)を得た。

ESIMS m/z : 287 ($M + H$)⁺

(工程2) DMF (3 mL) に 0°C で オキシ塩化リン (765 mL, 8.21 mmol) を加え、0°C で 1 時間 攪拌 後、工程 1 で 得 ら れ る 4-(ベンジルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (470 mg, 1.64 mmol) を加え、室温 で 3 時間 攪拌 した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、4-(ベンジルアミノ)-5-ホルミル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (516 mg, 定量的) を得た。

ESIMS m/z : 315 ($M + H$)⁺

[0210] (工程3) 工程2で得られる4-(ベンジルアミノ)-5-ホルミル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (124 mg, 0.394 mmol) に、酢酸 (3 mL) 及び 50% ヒドロキシルアミン水溶液 (0.076 mL, 0.592 mmol) を加え、120°C で 4 時間 攪拌 した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、4-(ベンジルアミノ)-5-シアノ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (110 mg, 90%) を得た。

ESIMS m/z : 312 ($M + H$)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(ベンジルアミノ)-5-シアノ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (110 mg, 0.353 mmol) を用いて、実施例12の工程4と同様にして、4-(ベンジルアミノ)-5-シアノ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (78 mg, 78%) を得た。

ESIMS m/z : 284 ($M + H$)⁺

(工程5) 工程4で得られる4-(ベンジルアミノ)-5-シアノ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (78 mg, 0.251 mmol) を用いて、実施例1の工程4と同様にして、化合物221 (99 mg, 89%) を得た。

ESIMS m/z : 445 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.44-1.60 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.92-3.04 (m, 2H), 3.47 (s, 3H)

), 4.23–4.33 (m, 2H), 4.93 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 6.82–6.88 (m, 1H), 6.95–7.03 (m, 2H), 7.06–7.11 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.31–7.41 (m, 5H).

実施例 52

[0211] 3-フルオロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-4-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(化合物24)

(工程1) 4-クロロ-5,6-ジフルオロピリジン-3-カルボン酸(3 g, 15.5 mmol)、及び1-メチル-1H-インダゾール-6-アミン(2.39 g, 15.8 mmol)をTHF(80 mL)に溶解し、1.0 mol/Lリチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液(37.5 mL, 37.5 mmol)を -78°C で滴下した後、 -78°C で1時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残渣に4.0 mol/L 塩酸水溶液を加えpH=3に調整した。析出した固体をろ取し、5,6-ジフルオロ-4-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イルアミノ)ニコチン酸(2.98 g, 63%)を得た。

ESIMS m/z : 305 ($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる5,6-ジフルオロ-4-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イルアミノ)ニコチン酸(2.98 g, 9.79 mmol)をメタノール(50 mL)及びTHF(5 mL)に溶解し、トリメチルシリルジアゾメタン(24.5 mL, 49 mmol)を 0°C で滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応混合物に酢酸を加え、析出した固体をろ取し、5,6-ジフルオロ-4-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イルアミノ)ニコチン酸メチル(3.12 g, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 319 ($M + H$)⁺

[0212] (工程3) 工程2で得られる5,6-ジフルオロ-4-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イルアミノ)ニコチン酸メチル(3.12 g, 9.8 mmol)を用いて、実施例1の工程2と同様にして、5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(1.31 g, 42%)を得た。

ESIMS m/z : 317 ($M + H$)⁺

(工程4) 工程3で得られる5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(1.11 g, 3.51

mmol)を用いて、実施例1の工程3と同様にして、5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アミン(1.06 g, 定量)を得た。

ESIMS m/z: 303 (M + H)⁺

(工程5) 工程4で得られる5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アミン(1.06 g, 3.51 mmol)を用いて、実施例1の工程4と同様にして、3-フルオロ-5-[4-(4-フルオロ-2(1H)-ピリジン-1-カルボニル]-4-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アミン(500 mg, 31%)を得た。

ESIMS m/z: 464 (M + H)⁺

[0213] (工程6) 工程5で得られる3-フルオロ-5-[4-(4-フルオロ-2(1H)-ピリジン-1-カルボニル]-4-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アミン(0.19 mL, 2.7 mmol)及び炭酸セシウム(352 mg, 1.08 mmol)を加え、90℃で3時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残渣を分取HPLC(Waters社製 XBridge[®] MeCN/10 mmol/L 炭酸水素アンモニウム水溶液)で精製し、化合物224(39.6 mg, 15%)を得た。

ESIMS m/z: 478 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.12-1.70 (m, 4H), 2.20-2.55 (m, 1H), 2.56-2.97 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.89-4.12 (m, 5H), 6.87-6.89 (m, 1H), 6.99-7.15 (m, 5H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.52 (s, 1H).

実施例 53

[0214] 4-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミン(4.4 g, 92%)を得た。

12の工程6と同様にして、4-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミン(15.5 mmol)及びベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミン(2.45 g, 16.3 mmol)を用いて、実施例(工程1) 4-クロロ-5,6-ジフルオロピリジン-3-カルボニル酸(3 g, 15.5 mmol)ニル)ピリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物225) [0214] 4-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミン(4.4 g, 92%)を得た。

ESIMS m/z: 308 (M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる4-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-5,6-ジフロロニコチン酸(4.4 g, 14.3 mmol)を用いて、実施例52の工程2と同様にして、4-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-5-フロロニコチン酸メチル(2.42 g, 51%)を得た。

ESIMS m/z: 334 (M + H)⁺

(工程3) 工程2で得られる4-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-5-フロロニコチン酸メチル(2.42 g, 7.26 mmol)を1,4-ジオキサソ(30 mL)に溶解し、濃塩酸(30 mL)を加え、100°Cで18時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、析出した固体をろ取し、4-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-5-フロロニコチン酸(2.18 g, 98%)を得た。

ESIMS m/z: 306 (M + H)⁺

[0215] (工程4) 工程3で得られる4-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-5-フロロニコチン酸(1.88 g, 6.16 mmol)を用いて、実施例1の工程4と同様にして、4-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-3-フロロニコチン酸(820 mg, 29%)を得た。

ESIMS m/z: 467 (M + H)⁺

(工程5) 工程4で得られる4-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-3-フロロニコチン酸(100 mg, 0.21 mmol)を用いて、実施例52の工程6と同様にして、化合物225(71 mg, 69%)を得た。

ESIMS m/z: 481 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.08-1.49 (m, 2H), 1.58-1.62 (m, 2H), 2.18-2.49 (m, 1H), 2.56-2.75 (m, 1H), 2.76-3.31 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.71-4.29 (m, 2H), 7.02-7.22 (m, 5H), 7.61 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.18 (s, 1H).

実施例 54

[0216] 4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2(1H)-オン (化合物228)

(工程1) 実施例2の工程2で得られる1-(ベンジルオキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (300 mg, 0.712 mmol)、及びベンゾ[d]チアゾール-5-アミン (160 mg, 1.07 mmol) を用いて、実施例2の工程3と同様にして、4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-1-(ベンジルオキシ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (285 mg, 95%) を得た。

ESIMS m/z : 422 ($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-1-(ベンジルオキシ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (260 mg, 0.617 mmol) を用いて、実施例12の工程4と同様にして、4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-1-(ベンジルオキシ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (226 mg, 93%) を得た。

ESIMS m/z : 394 ($M + H$)⁺

(工程3) 工程2で得られる4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-1-(ベンジルオキシ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (220 mg, 0.559 mmol) を用いて、実施例1の工程4と同様にして、4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-1-(ベンジルオキシ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン (310 mg, 定量的) を得た。

ESIMS m/z : 555 ($M + H$)⁺

[0217] (工程4) 工程3で得られる4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-1-(ベンジルオキシ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン (270 mg, 0.487 mmol) を酢酸 (2 mL) 及び濃塩酸 (2 mL) に溶解させ、70°C で8時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、

溶媒を減圧下留去し、4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-ヒドロキシピリジン-2(1H)-オン (126 mg, 56%)を得た。

ESIMS m/z : 465 (M + H)⁺

(工程5) 工程4で得られる4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-ヒドロキシピリジン-2(1H)-オン (16 mg, 0.034 mmol)、及び1-ブromo-2-メトキシエタン (0.0065 mL, 0.069 mmol)を用いて、実施例3の工程5と同様にして、4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2(1H)-オン (13.5 mg, 75%)を得た。

ESIMS m/z : 523 (M + H)⁺

(工程6) 工程5で得られる4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2(1H)-オン (13.5 mg, 0.026 mmol)を用いて、実施例21の工程3と同様にして、化合物228 (6 mg, 42%)を得た。

ESIMS m/z : 557 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.25-1.35 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 4H), 2.50-2.59 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.71 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.82-3.94 (m, 2H), 4.51 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.91-7.06 (m, 5H), 7.22 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H).

実施例 55

[0218] 5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メチル-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン (化合物229)

(工程1) 2-メチル-3-オキソペンタン二酸ジエチル (100 g, 462 mmol) にオルトギ酸トリエチル (75.4 g, 509 mmol) 及び無水酢酸 (70.8 g, 694 mmol) を加え、130°Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧濃縮した。残渣をDMF (100 mL) に溶解し、0°Cで0-ベンジルヒドロキシルアミン (109.8 g, 695 mmol) 及びトリエチルアミン (70.2 g, 695 mmol) を加え、室温で1時間攪

拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣70gのうちの25gをトルエン(200 mL)に溶解し、DBU(16.3 g, 107 mmol)を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却した後、0.1 mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、1-(ベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(20 g, 40%)を得た。

ESIMS m/z : 304 ($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる1-(ベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(30 g, 98.9 mmol)を用いて、実施例の1工程6と同様にして、1-(ベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(20 g, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 276 ($M + H$)⁺

[0219] (工程3) 工程2で得られる1-(ベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(20 g, 98.9 mmol)を用いて、実施例1の工程4と同様にして、1-(ベンジルオキシ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-ヒドロキシ-3-メチルピリジン-2(1H)-オン(25 g, 79%)を得た。

ESIMS m/z : 437 ($M + H$)⁺

(工程4) 工程3で得られる1-(ベンジルオキシ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-ヒドロキシ-3-メチルピリジン-2(1H)-オン(27 g, 61.9 mmol)を用いて、実施例2の工程2と同様にして、1-(ベンジルオキシ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル トリフルオロメタンスルホナート(22 g, 63%)を得た。

ESIMS m/z : 569 ($M + H$)⁺

(工程5) 工程4で得られる1-(ベンジルオキシ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピ

ペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル
トリフルオロメタンスルホナート(1.5 g, 2.64 mmol)、及び3-メチルアニリン
(0.394 g, 3.68 mmol)を用いて、実施例2の工程3と同様にして、1-(ベンジ
ルオキシ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-
4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(0.18 g, 13%)を得た。

ESIMS m/z : 526 ($M + H$)⁺

[0220] (工程6) 工程5で得られる1-(ベンジルオキシ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピ
ペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン
(0.35 g, 0.67 mmol)を用いて、実施例4の工程3と同様にして、5-[4-(4-フル
オロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-ヒドロキシ-3-メチル-4-(*m*-トリ
ルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(0.16 g, 55%)を得た。

ESIMS m/z : 436 ($M + H$)⁺

(工程7) 工程6で得られる5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニ
ル]-1-ヒドロキシ-3-メチル-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(80 mg
, 0.18 mmol)、及び2-ブロモエタン-1-オール(46 mg, 0.37 mmol)を用いて、
実施例4の工程4と同様にして、5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カ
ルボニル]-1-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メチル-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジ
ン-2(1H)-オン(25 mg, 29%)を得た。

ESIMS m/z : 480 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.21-1.48 (m, 2
H), 1.53-1.66 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.55-3.23 (m, 3H),
3.54-4.30 (m, 6H), 4.92-5.11 (m, 1H), 6.57-6.72 (m, 3H), 7.01-7.20 (m,
5H), 7.78 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).

実施例 56

[0221] 以下の化合物は、実施例3に準じて合成した。

2-{4-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン
-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}-N-(エチルスルホニル)アセ
トアミド(化合物1); ESIMS m/z : 609 ($M + H$)⁺

2-{4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペ

リジン-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}-N-(エチルスルホニル)アセトアミド(化合物2); ESIMS m/z : 589 ($M + H$)⁺

4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-1-(ジフルオロメチル)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物4); ESIMS m/z : 490 ($M + H$)⁺

2-{4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}アセトニトリル(化合物5); ESIMS m/z : 479 ($M + H$)⁺

4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(3-メトキシプロピル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物6); ESIMS m/z : 512 ($M + H$)⁺

4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-1-(シクロプロピルメチル)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物7); ESIMS m/z : 494 ($M + H$)⁺

4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-1-(シクロブチルメチル)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物8); ESIMS m/z : 508 ($M + H$)⁺

2-({4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}メチル)オキサゾール-4-カルボン酸メチル(化合物9); ESIMS m/z : 579 ($M + H$)⁺

4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-1-[(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メチル]-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物10); ESIMS m/z : 549 ($M + H$)⁺

4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-1-(3,3-ジメトキシプロピル)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物11); ESIMS m/z : 542 ($M + H$)⁺

3-({4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}メチル)-1,2,4-オキサ

ジアゾール-5(4H)-オン(化合物12); ESIMS m/z : 538 ($M + H$)⁺

[0222] (Z)-2-{4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}-N'-ヒドロキシアセトイミダミド(化合物13); ESIMS m/z : 512 ($M + H$)⁺

1-[(5-tert-ブチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物14); ESIMS m/z : 578 ($M + H$)⁺

4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-[(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物15); ESIMS m/z : 535 ($M + H$)⁺

4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-[(5-チオキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物16); ESIMS m/z : 554 ($M + H$)⁺

4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-モルホリノエチル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物17); ESIMS m/z : 553 ($M + H$)⁺

4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物18); ESIMS m/z : 534 ($M + H$)⁺

4-{4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}ブタンニトリル(化合物19); ESIMS m/z : 507 ($M + H$)⁺

1-(2-{4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}アセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル(化合物20); ESIMS m/z : 576 ($M + H$)⁺

4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物22); ESIMS m/z : 538 ($M + H$)⁺

2-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}アセトニトリル(化合物23); ESIMS m/z : 463 ($M + H$)⁺

3-({4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物24); ESIMS m/z : 522 ($M + H$)⁺

[0223] 2-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}酢酸メチル(化合物25); ESIMS m/z : 496 ($M + H$)⁺

2-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}酢酸(化合物26); ESIMS m/z : 482 ($M + H$)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物27); ESIMS m/z : 518 ($M + H$)⁺

4-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}ブタンニトリル(化合物28); ESIMS m/z : 491 ($M + H$)⁺

2-{4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}酢酸メチル(化合物29); ESIMS m/z : 512 ($M + H$)⁺

2-{4-(ベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}アセトニトリル(化合物31); ESIMS m/z : 445 ($M + H$)⁺

2-{4-(ベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}酢酸tert-ブチル(化合物32); ESIMS m/z : 520 ($M + H$)⁺

3-({4-(ベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]

ル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物33); ESIMS m/z : 504 (M + H)⁺

2-{4-(ベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}酢酸(化合物34); ESIMS m/z : 464 (M + H)⁺

2-{4-(ベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}-N-シアノアセトアミド(化合物35); ESIMS m/z : 488 (M + H)⁺

実施例 57

[0224] 以下の化合物は、実施例4に準じて合成した。

3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(ピリジン-3-イルメトキシ)ピリジン-2(1H)-オン(化合物198); ESIMS m/z : 581 (M + H)⁺

3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-[(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メトキシ]ピリジン-2(1H)-オン(化合物205); ESIMS m/z : 585 (M + H)⁺

3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-1-(シクロプロピルメトキシ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物213); ESIMS m/z : 544 (M + H)⁺

3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-ヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2(1H)-オン(化合物223); ESIMS m/z : 548 (M + H)⁺

3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]ピリジン-2(1H)-オン(化合物226); ESIMS m/z : 574 (M + H)⁺

3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボニル]-1-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-2(1H)-オン(化合物233); ESIMS m/z : 506 (M + H)⁺

4-[5-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-1-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボニル]-1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-2-オン(化合物234); ESIMS m/z : 549 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-2(1H)-オン(化合物235); ESIMS m/z : 564 ($M + H$)⁺

実施例 58

[0225] 以下の化合物は、実施例12に準じて合成した。

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物36); ESIMS m/z : 438 ($M + H$)⁺

4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物37); ESIMS m/z : 454 ($M + H$)⁺

1-(シクロプロピルメチル)-3-フルオロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物38); ESIMS m/z : 496 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(2-クロロ-4-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物41); ESIMS m/z : 506 ($M + H$)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(4-メトキシフェニルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物44); ESIMS m/z : 470 ($M + H$)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-4-(ピリジン-4-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(化合物45); ESIMS m/z : 441 ($M + H$)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(3-メトキシフェニルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物46); ESIMS m/z :

470 (M + H)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(2-メトキシフェニルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物47); ESIMS m/z:

470 (M + H)⁺

3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物48); ESIMS m/z: 404

(M + H)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニルアミノ]ピリジン-2(1H)-オン(化合物49); ESIMS m/z: 524 (M + H)⁺

3-クロロ-4-(2,5-ジメトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物51); ESIMS m/z: 500 (M + H)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(化合物52); ESIMS m/z: 441 (M + H)⁺

3-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-1-シクロプロピル-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物53); ESIMS m/z: 514 (M + H)⁺

3-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物54); ESIMS m/z: 476 (M + H)⁺

3-クロロ-1-シクロプロピル-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(4-メトキシフェニルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(化合物55); ESIMS m/z: 496 (M + H)⁺

[0226] 3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-4-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニルアミノ]ピリジン-2(1H)-オン(化合物56); ESIMS m/z: 524 (M + H)⁺

3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物57); ESIMS m/z : 504 (M + H)⁺

3-クロロ-4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-1-シクロプロピル-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物58); ESIMS m/z : 514 (M + H)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-4-(2,4,5-トリフルオロフェニルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(化合物59); ESIMS m/z : 494 (M + H)⁺

3-クロロ-1-シクロプロピル-4-(2,5-ジメトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物60); ESIMS m/z : 526 (M + H)⁺

3-クロロ-4-(5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物61); ESIMS m/z : 534 (M + H)⁺

4-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}ベンゾニトリル(化合物62); ESIMS m/z : 465 (M + H)⁺

3-クロロ-4-(2,4-ジメトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物63); ESIMS m/z : 500 (M + H)⁺

3-クロロ-4-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}ベンゾニトリル(化合物64); ESIMS m/z : 499 (M + H)⁺

3-クロロ-4-(4-クロロベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物65); ESIMS m/z : 488 (M + H)⁺

4-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル

ル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-3-フルオロベンゾニトリル(化合物66); ESIMS m/z : 483 ($M + H$)⁺

2-クロロ-4-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}ベンゾニトリル(化合物67); ESIMS m/z : 499 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物68); ESIMS m/z : 500 ($M + H$)⁺

[0227] 3-クロロ-4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物69); ESIMS m/z : 488 ($M + H$)⁺

3-クロロ-1-シクロプロピル-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(化合物70); ESIMS m/z : 520 ($M + H$)⁺

3-クロロ-1-シクロプロピル-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物71); ESIMS m/z : 502 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-1-シクロプロピル-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物72); ESIMS m/z : 514 ($M + H$)⁺

3-クロロ-1-シクロプロピル-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(4-メトキシ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(化合物73); ESIMS m/z : 510 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物75); ESIMS m/z : 472 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物76); ESIMS m/z

: 468 (M + H)⁺

3-クロロ-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニルアミノ]-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物77)

; ESIMS m/z: 506 (M + H)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物78); ESIMS

S m/z: 498 (M + H)⁺

3-クロロ-4-(4-エトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物79); ESIMS m/z:

484 (M + H)⁺

3-クロロ-4-(2,4-ジメチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物80); ESIMS m/z

: 468 (M + H)⁺

3-クロロ-4-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物82); ESIMS m

/z: 476 (M + H)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(5-メトキシ-2-メチルフェニルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物83); E

SIMS m/z: 484 (M + H)⁺

[0228] 3-クロロ-4-(4-クロロ-3-メトキシフェニルアミノ)-1-(シクロプロピルメチル)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物84); ESIMS m/z: 544 (M + H)⁺

3-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物85); ESIMS m/z: 512 (M + H)⁺

3-クロロ-4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物86); ESIMS m

/z: 476 (M + H)⁺

3-クロロ-4-(3,4-ジメチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物87); ESIMS m/z : 468 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(4-クロロ-3-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物88); ESIMS m/z : 504 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物89); ESIMS m/z : 488 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物90); ESIMS m/z : 476 ($M + H$)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-4-[4-(メチルチオ)フェニルアミノ]ピリジン-2(1H)-オン(化合物91); ESIMS m/z : 486 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(3-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物92); ESIMS m/z : 488 ($M + H$)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物93); ESIMS m/z : 484 ($M + H$)⁺

3-ブromo-1-シクロプロピル-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物94); ESIMS m/z : 542 ($M + H$)⁺

3-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}ベンゾニトリル(化合物95); ESIMS m/z : 465 ($M + H$)⁺

4-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチ

ル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}フタロニトリル(化合物96); ESIMS m/z : 490 ($M + H$)⁺

[0229] 4-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-2,5-ジフルオロベンゾニトリル(化合物97); ESIMS m/z : 501 ($M + H$)⁺

5-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-2-メチルベンゾニトリル(化合物98); ESIMS m/z : 479 ($M + H$)⁺

2-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}ベンゾニトリル(化合物99); ESIMS m/z : 465 ($M + H$)⁺

4-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-3-エチルベンゾニトリル(化合物101); ESIMS m/z : 493 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物102); ESIMS m/z : 472 ($M + H$)⁺

2-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-4-メチルベンゾニトリル(化合物104); ESIMS m/z : 479 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(2,3-ジメチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物105); ESIMS m/z : 468 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物106); ESIMS m/z : 520 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物107)

); ESIMS m/z : 480 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(4-エチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物108); ESIMS m/z : 468 ($M + H$)⁺

4-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-2-フルオロベンゾニトリル(化合物109); ESIMS m/z : 483 ($M + H$)⁺

4-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-2,6-ジフルオロベンゾニトリル(化合物110); ESIMS m/z : 501 ($M + H$)⁺

[0230] 4-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(化合物112); ESIMS m/z : 533 ($M + H$)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-4-[4-(メチルチオ)-3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]ピリジン-2(1H)-オン(化合物113); ESIMS m/z : 554 ($M + H$)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]ピリジン-2(1H)-オン(化合物114); ESIMS m/z : 508 ($M + H$)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(4-イソプロピルフェニルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物115); ESIMS m/z : 482 ($M + H$)⁺

5-クロロ-2-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}ベンゾニトリル(化合物116); ESIMS m/z : 499 ($M + H$)⁺

4-クロロ-3-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}ベンゾニトリル(化合物117); ESIMS m/z : 499 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物118); E SIMS m/z : 472 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物119); E SIMS m/z : 492 ($M + H$)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-4-[4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]ピリジン-2(1H)-オン(化合物122); ESIMS m/z : 586 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ]-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物123); ESIMS m/z : 552 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物126); E SIMS m/z : 472 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物127); ESIMS m/z : 492 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-[2-フルオロ-4-(メチルチオ)フェニルアミノ]-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物128); ESIMS m/z : 504 ($M + H$)⁺

[0231] 3-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-4-メチルベンゾニトリル(化合物129); ESIMS m/z : 479 ($M + H$)⁺

2-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-4-フルオロベンゾニトリル(化合物131); ESIMS m/z : 483 ($M + H$)⁺

2-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチ

ル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-5-メチルベンゾニトリル
(化合物132); ESIMS m/z : 479 ($M + H$)⁺

5-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチ
ル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-2-(メチルチオ)ベンゾニ
トリル(化合物133); ESIMS m/z : 511 ($M + H$)⁺

3-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチ
ル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-4-(ジフルオロメトキシ)
ベンゾニトリル(化合物134); ESIMS m/z : 531 ($M + H$)⁺

3-クロロ-1-エチル-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フル
オロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物135);
ESIMS m/z : 486 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-1-エチル-5-[4-(4-フルオ
ロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物136); ES
IMS m/z : 502 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-1-エチル-5-[4-(4-フルオ
ロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物137); ES
IMS m/z : 502 ($M + H$)⁺

3-クロロ-1-エチル-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4
-(4-メトキシ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(化合物138); E
SIMS m/z : 498 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-1-エチル-5-[4-(4-フルオロフ
ェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物139); ESIMS
 m/z : 490 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェ
ニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)ピリジン-2(1H)-オン(
化合物140); ESIMS m/z : 516 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェ
ニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)ピリジン-2(1H)-オン(化

合物141); ESIMS m/z : 532 ($M + H$)⁺

[0232] 3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物142); ESIMS m/z : 532 ($M + H$)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(4-メトキシ-2-メチルフェニルアミノ)-1-(2-メトキシエチル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物143); ESIMS m/z : 528 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-[2-フルオロ-4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ]-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物145); ESIMS m/z : 536 ($M + H$)⁺

5-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-2-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル(化合物146); ESIMS m/z : 543 ($M + H$)⁺

2-クロロ-5-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}ベンゾニトリル(化合物147); ESIMS m/z : 499 ($M + H$)⁺

3-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-4-フルオロベンゾニトリル(化合物148); ESIMS m/z : 483 ($M + H$)⁺

2-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-4-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(化合物149); ESIMS m/z : 533 ($M + H$)⁺

2-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-5-フルオロベンゾニトリル(化合物150); ESIMS m/z : 483 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物151); ESIMS m/z : 549 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物152); ESIMS m/z : 565 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物153); ESIMS m/z : 565 ($M + H$)⁺

[0233] 3-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物155); ESIMS m/z : 553 ($M + H$)⁺

2-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリル(化合物156); ESIMS m/z : 549 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-1-(2-フルオロエチル)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物158); ESIMS m/z : 504 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-1-(2-フルオロエチル)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物159); ESIMS m/z : 520 ($M + H$)⁺

3-クロロ-1-(2-フルオロエチル)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(4-メトキシ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(化合物161); ESIMS m/z : 516 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-1-(2-フルオロエチル)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物162); ESIMS m/z : 508 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(ピリジン-2-イルメチル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物163); ESIMS m/z : 565 ($M + H$)⁺

5-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチ

ル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-2-フルオロベンゾニトリル(化合物164); ESIMS m/z : 483 ($M + H$)⁺

2-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(化合物165); ESIMS m/z : 533 ($M + H$)⁺

5-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-2-メチルイソインドリン-1,3-ジオン(化合物171); ESIMS m/z : 523 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(ピリジン-2-イルメチル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物172); ESIMS m/z : 553 ($M + H$)⁺

[0234] 4-(ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イルアミノ)-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物174); ESIMS m/z : 482 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物176); ESIMS m/z : 510 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物180); ESIMS m/z : 512 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物181); ESIMS m/z : 498 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-1-メチル-5-[3H-スピロ(イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン)-1'-イルカルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物201); ESIMS m/z : 498 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物202); ESIM

S m/z: 505 (M + H)⁺

3-クロロ-4-(2,6-ジメチルピリジン-3-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-ビニルピリジン-2(1H)-オン(化合物210); E

SIMS m/z: 481 (M + H)⁺

3-クロロ-1-シクロペンチル-4-(2,6-ジメチルピリジン-3-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物214); ESIMS m/z: 523 (M + H)⁺

3-クロロ-1-シクロプロピル-4-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2(1H)-オン(化合物215); ESIMS m/z: 508 (M + H)⁺

実施例 59

[0235] 以下の化合物は、実施例15に準じて合成した。

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(化合物120); ESIMS m/z: 452 (M + H)⁺

4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(化合物121); ESIMS m/z: 468 (M + H)⁺

4-{5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-3-メチルベンゾニトリル(化合物124); ESIMS m/z: 459 (M + H)⁺

4-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(化合物193); ESIMS m/z: 472 (M + H)⁺

4-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物207); ESIMS m/z: 539 (M + H)⁺

1-シクロブチル-4-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イルアミノ)-5-[4-(4-

フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2(1H)-オン
(化合物211); ESIMS m/z : 502 ($M + H$)⁺

1-シクロペンチル-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-
メチル-4-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(
化合物212); ESIMS m/z : 528 ($M + H$)⁺

実施例 60

[0236] 以下の化合物は、実施例21に準じて合成した。

3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)
)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-プロピニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物1
67); ESIMS m/z : 512 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピ
ペリジン-1-カルボニル]-1-(2-モルホリノエチル)ピリジン-2(1H)-オン(化合
物182); ESIMS m/z : 575 ($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)
)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-モルホリノエチル)ピリジン-2(1H)-オン(
化合物185); ESIMS m/z : 587 ($M + H$)⁺

実施例 61

[0237] 以下の化合物は、実施例39に準じて合成した。

4-(ベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-
1-メチル-3-ニトロピリジン-2(1H)-オン(化合物216); ESIMS m/z : 465 ($M +$
 H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-3-ニトロ-4
-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(化合物222); ESIMS m/z : 465 ($M + H$
)⁺

実施例 62

[0238] 以下の化合物は、実施例41に準じて合成した。

3-アミノ-4-(ベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カ
ルボニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物218); ESIMS m/z : 435 ($M +$

H)⁺

3-アミノ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-メチル-4-(フェニルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(化合物219); ESIMS m/z: 421 (M + H)⁺

実施例 63

[0239] 以下の化合物は、実施例50に準じて合成した。

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(1-フェニルシクロプロピルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(化合物231); ESIMS m/z: 526 (M + H)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(化合物232); ESIMS m/z: 501 (M + H)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-[1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルアミノ]ピリジン-2(1H)-オン(化合物236); ESIMS m/z: 527 (M + H)⁺

実施例 64

[0240] 以下の化合物は、実施例55に準じて合成した。

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-1-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メチル-4-(6-メチルピリジン-3-イルアミノ)-ピリジン-2(1H)-オン(化合物227); ESIMS m/z: 481 (M + H)⁺

4-{5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-1-(ピリジン-2-イルメトキシ)-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ}-3-メチルベンゾニトリル(化合物230); ESIMS m/z: 552 (M + H)⁺

産業上の利用可能性

[0241] 本発明のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩は、例えば皮膚疾患等の予防及び／又は治療剤として有用である。

本発明により、皮膚疾患の予防及び／又は治療剤として有用なピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩等が提供される。

配列表フリーテキスト

[0242] 配列番号1－人工配列の説明：合成DNA

配列番号2－人工配列の説明：合成DNA

配列番号3－人工配列の説明：合成DNA

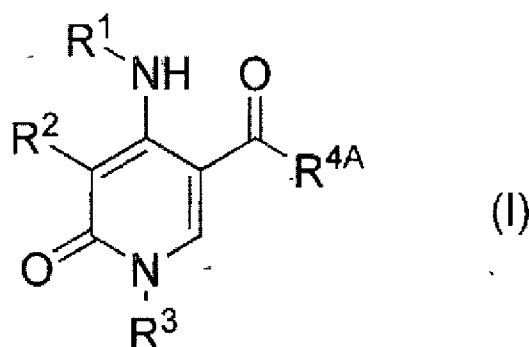
配列番号4－人工配列の説明：合成DNA

請求の範囲

[請求項1]

一般式(I)

[化12]



[式中、 R^1 は、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよいアラルキル、又は置換基を有していてもよい複素環アルキルを表し、

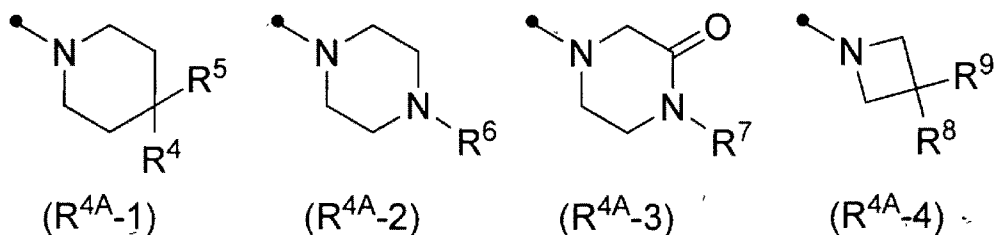
R^2 は、水素原子、シアノ、ニトロ、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、又は $-NR^{1a}R^{1b}$ （式中、 R^{1a} 及び R^{1b} は、それぞれ同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、又は置換基を有していてもよい低級アルキルカルバモイルを表す）を表し、

R^3 は、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい複素環アルキル、又は $-NR^{3a}R^{3b}$ （式中、 R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、又は置換基を有していてもよいアラルキルを表すか、又は R^{3a} と R^{3b} が隣接する窒素原子と一緒にあって置換基を有していてもよい含窒素複

素環基を形成する)を表し、

R^{4A} は、下記式(R^{4A-1})、(R^{4A-2})、(R^{4A-3})又は(R^{4A-4})

[化13]



(式中、 R^4 及び R^5 は、それぞれ同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよいアリール、又は置換基を有していてもよい低級アルコキシを表すか、又は R^4 と R^5 が隣接する炭素原子と一緒になって置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を形成し、 R^6 及び R^7 は、置換基を有していてもよいアリールを表し、 R^8 及び R^9 は、それぞれ同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよいアリール、又は置換基を有していてもよい低級アルコキシを表すか、又は R^8 と R^9 が隣接する炭素原子と一緒になって置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を形成する)で表されるいずれか1つの基を表す]で表されるピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項2] R^1 が、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、又は置換基を有していてもよい脂肪族複素環基である請求項1記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項3] R^1 が、置換基を有していてもよいアリールである請求項1記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項4] R^1 が、置換基を有していてもよい芳香族複素環基である請求項1記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項5] R^2 が、水素原子、ハロゲン又は置換基を有していてもよい低級アルキルである請求項1～4のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項6] R^2 が、置換基を有していてもよい低級アルキルである請求項1～4のい

いずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項7] R^2 が、ハロゲンである請求項1～4のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項8] R^3 が、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、又は $-NR^{3a}R^{3b}$ （式中、 R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ前記と同義である）である請求項1～7のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

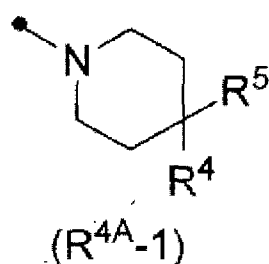
[請求項9] R^3 が、置換基を有していてもよい低級アルキルである請求項1～7のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項10] R^3 が、置換基を有していてもよい低級アルコキシである請求項1～7のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項11] R^3 が、 $-NR^{3a}R^{3b}$ （式中、 R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ前記と同義である）である請求項1～7のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項12] R^{4A} が、下記式(R^{4A-1})

[化14]



（式中、 R^4 及び R^5 は、それぞれ前記と同義である）である請求項1～11のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項13] R^4 及び R^5 が、それぞれ同一又は異なって水素原子、又は置換基を有していてもよいアリールである請求項12記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項14] 請求項1～13のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

- [請求項15] 請求項1～13のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、CCR10受容体拮抗剤。
- [請求項16] 請求項1～13のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する皮膚疾患の予防及び／又は治療剤。
- [請求項17] 皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色皰糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬（毛孔性角化症）、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項16記載の皮膚疾患の予防及び／又は治療剤。
- [請求項18] 皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項16記載の皮膚疾患の予防及び／又は治療剤。
- [請求項19] 請求項1～13のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、CCR10受容体を阻害する方法。
- [請求項20] 請求項1～13のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む皮膚疾患の予防及び／又は治療の方法。
- [請求項21] 皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色皰糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬（毛孔性角化症）、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様

皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項20記載の方法。

[請求項22] 皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項20記載の方法。

[請求項23] CCR10受容体を阻害するために使用するための、請求項1～13のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項24] 皮膚疾患の予防及び／又は治療に使用するための、請求項1～13のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項25] 皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色粧糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項24記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項26] 皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項24記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項27] CCR10受容体拮抗剤の製造のための、請求項1～13のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

[請求項28] 皮膚疾患の予防及び／又は治療剤の製造のための、請求項1～13のいずれかに記載のピリドン化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

[請求項29] 皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮

膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色秕糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項28記載の使用。

[請求項30] 皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項28記載の使用。