

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-510201

(P2010-510201A)

(43) 公表日 平成22年4月2日(2010.4.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 213/74 (2006.01)</b>	C07D 213/74 C S P	4C033
<b>A61K 31/496 (2006.01)</b>	A61K 31/496	4C055
<b>C07D 237/20 (2006.01)</b>	C07D 237/20	4C063
<b>A61K 31/501 (2006.01)</b>	A61K 31/501	4C086
<b>C07D 239/42 (2006.01)</b>	C07D 239/42 Z	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 116 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-536816 (P2009-536816)	(71) 出願人	507119755
(86) (22) 出願日	平成19年11月19日 (2007.11.19)		グレンマーク・ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成21年7月17日 (2009.7.17)		・エスエー
(86) 国際出願番号	PCT/IB2007/003551		スイス・2300・ラ・ショー・ドゥーフ
(87) 国際公開番号	W02008/062276		オン・シュマン・ドゥ・ラ・コンベタ・5
(87) 国際公開日	平成20年5月29日 (2008.5.29)	(74) 代理人	100108453
(31) 優先権主張番号	1917/MUM/2006		弁理士 村山 靖彦
(32) 優先日	平成18年11月20日 (2006.11.20)	(74) 代理人	100064908
(33) 優先権主張国	インド (IN)		弁理士 志賀 正武
(31) 優先権主張番号	2175/MUM/2006	(74) 代理人	100089037
(32) 優先日	平成18年12月29日 (2006.12.29)		弁理士 渡邊 隆
(33) 優先権主張国	インド (IN)	(74) 代理人	100110364
(31) 優先権主張番号	1375/MUM/2007		弁理士 実広 信哉
(32) 優先日	平成19年7月17日 (2007.7.17)		
(33) 優先権主張国	インド (IN)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 ステアリン酸CoA脱飽和酵素阻害剤としてのアセチレン誘導体

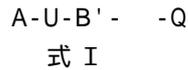
## (57) 【要約】

本発明は、ステアリン酸CoA脱飽和酵素(SCD)阻害剤を提供し、特に本明細書中に記載の化合物は、ステアリン酸CoA脱飽和酵素1(SCD1)阻害剤によって媒介される疾患、状態、及び/または障害の治療または予防のために有用である。更に提供されるのは、本明細書中に記載の化合物の調製方法、その合成に使用される中間体、その製薬組成物、及並びにステアリン酸CoA脱飽和酵素1(SCD1)阻害剤によって媒介される疾患、状態、及び/または障害の治療または予防のための方法である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :



【式中、AはR'Wであり、

R'は、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアルケニル、置換または無置換のアルキニル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のシクロアルケニル、置換または無置換のシクロアルケニルアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換のヘテロアリールアルキル、置換または無置換の複素環及び置換または無置換のヘテロシクリルアルキルから選択され、

10

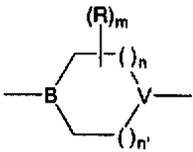
Wは、 $(CR_1R_2)_p$ 、 $C(=Y)$ 、 $C(=Y)O$ 、 $OC(=Y)$ 、 $O$ 、 $CONR_1$ 、 $S(O)_r$ 、 $S(O)_rNR_1$ 、 $NR_1(CH_2)_nO$ 、 $NR_1$ 、または $NR_1C(=Y)NR_2$ から選択され、

Qは、水素、ヒドロキシル、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアルケニル、置換または無置換のアルキニル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のシクロアルケニル、置換または無置換のシクロアルケニルアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換のヘテロアリールアルキル、置換または無置換の複素環、置換または無置換のヘテロシクリルアルキル、 $(CR_1R_2)_nOR_5$ 、 $COR_1$ 、 $COOR_1$ 、 $CONR_1R_2$ 、 $S(O)_rNR_1R_2$ 、 $NR_1R_2$ 、 $(CH_2)_nNR_1R_2$ 、 $(CH_2)_nCHR_1R_2$ 、 $(CR_1R_2)NR_5R_6$ 、 $(CR_1R_2)NR_5CONR_6R_7$ 、 $(CH_2)_nNHCOR_1$ 及び $(CH_2)_nNHSO_2R_1$ から選択され、

20

Uは、結合及び下記：

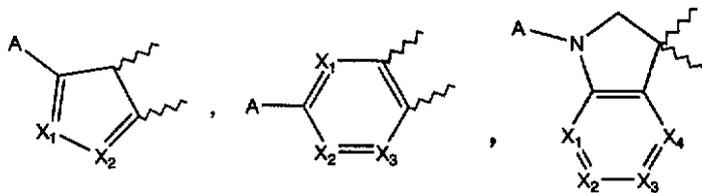
## 【化 1】



であり、式中、VはCR及びNであり、BはCRまたはNであり、あるいはBは隣接環炭素原子及びAと共に下記：

30

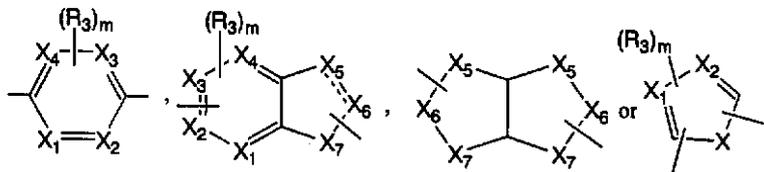
## 【化 2】



より選択される環を形成し、B'は下記：

40

## 【化 3】



より選択され、

U及びVは、個別にCRまたはNであり、

各Rは、水素、ヒドロキシル、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアルケニル、置換または無置換のアルキニル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または

50

無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のシクロアルケニル、置換または無置換のシクロアルケニルアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換のヘテロシクリル、置換または無置換のヘテロシクリルアルキル、あるいは置換または無置換のヘテロアリールアルキルから個別に選択され、

各 $m$ は個別に0-4の整数であり、各 $n$ 、 $n'$ 、及び $r$ は個別に0、1、または2であり、 $p$ は0、1、2、3、または4であり、

各 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、及び $R_7$ は同一でも相違してもよく、個別に水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアルケニル、置換または無置換のアルキニル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のシクロアルケニル、置換または無置換のシクロアルケニルアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換の複素環、置換または無置換のヘテロシクリルアルキル、あるいは置換または無置換のヘテロアリールアルキルであってよく、あるいはまた $R_1$ 及び $R_2$ が共通の原子に結合してこの共通の原子と共に3員環乃至7員環のヘテロシクリルを形成し、

各 $X_1$ 乃至 $X_4$ は個別にNまたはCRであり、

各 $X$ 及び $X_5$ 乃至 $X_7$ は個別に $CHR_4$ 、CO、CS、O、 $S(O)_r$ 、N、または $NR_4$ であり、

各 $R_4$ は個別に水素、ヒドロキシル、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のヘテロアリール、及び置換または無置換のヘテロシクリルから選択され、

各 $R_3$ は水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 $COR_1$ 、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換のアルコキシ、 $COOR_1$ 、 $CONR_1R_2$ 、 $S(O)_rR_1$ 、 $S(O)_rNR_1R_2$ 、及び $NR_1R_2$ から選択され、

各 $Y$ はOまたはSである]

の化合物またはその製薬品として許容される塩、その溶媒和物、そのプロドラッグ、その立体異性体、またはそのN酸化物。

【請求項2】

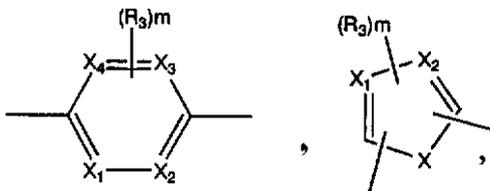
請求項1に記載の化合物であって、

式中、 $R'$ が置換または無置換のアリール、置換または無置換のヘテロアリール、及び置換または無置換のシクロアルキルから選択され、

$W$ が $CH_2$ 、CO、O、 $NH(CH_2)_2O$ またはNHから選択され、

$B'$ が下式：

【化4】

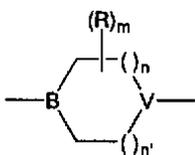


[式中、 $X_1$ はNであり、 $X_2$ - $X_4$ は個別にCRまたはNであり、 $X$ はSであり、 $m$ は0-4の整数であり、 $p$ は0、1、2、3、または4であり、 $R_3$ は水素である]

より選択され、

Uが結合及び下記：

【化5】



10

20

30

40

50

より選択され、式中BはCH、C(OH)、またはNであり、VはNであり、Rは水素であり、n及びn'は個別に0または1であり、

Qが、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換の複素環、 $(CR_1R_2)_nOR_5$ 、 $(CR_1R_2)_nNR_5CONR_6R_7$ 、 $(CH_2)_nNHCOR_1$ 及び $(CH_2)_nNHSO_2R_1$ から選択され、式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、及び $R_7$ は個別に水素、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のヘテロアリール、及び置換または無置換のシクロアルキルから選択される、化合物。

【請求項3】

10

請求項1に記載の化合物であって、

式中、R'が2-トリフルオロメチルフェニル、2,5-ジクロロフェニル、5-トリフルオロメチルピリジニル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロヘキシルメチル、2-フルオロフェニル、フェニル、2-フルオロフェニル、4-ブromo-2-フルオロフェニル、2-シアノフェニル、及び3-ピリジルから選択され、

Wが $CH_2$ 、CO、O、 $NH(CH_2)_2O$ またはNHであり、

Qが $CH_2OH$ 、 $C(CH_3)_2OH$ 、置換または無置換のシクロアルキル、 $C(OH)CH_2CH_3$ 、 $(CH_2)OR_1$ 、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のアリールアルキル、 $(CH_2)_nNHSO_2R_1$ 、 $(CH_2)_nNHCOR_1$ 、 $(CH_2)_2CH_3$ 、 $C(CH_3)_3$ 、置換または無置換のアリール、置換または無置換のヘテロアリール、及び置換または無置換の複素環から選択される、化合物。

20

【請求項4】

4-[5-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、

4-[5-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2,5-ジクロロフェニルメタノン、

4-[6-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-3-ピリダジニル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニル-メタノン、

4-[5-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)-2-ピリミジニル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニル-メタノン、

4-[5-[2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)-1-エチニル]-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、

30

4-[5-(3-ヒドロキシ-1-ペンチニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、

4-[5-{3-ヒドロキシ-3-(1-アダマンチル)-1-プロピニル}-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、

4-[5-(3-ヒドロキシ-3-フェニル-1-プロピニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニル-メタノン、

4-[5-(3-シクロペンチルオキシ-1-プロピニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニル-メタノン、

4-[4-[3-(4-tert-ブチルフェノキシ)-1-プロピニル]-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、

40

4-[5-(3-(4-フルオロフェノキシ)-1-プロピニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニル-メタノン、

6-(3-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-2-プロピニルオキシ)ニコチノ-ニトリル、

4-[5-[3-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-プロピニル]-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチル-メタノン、

1-[5-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロブ-1-イン-1-イル]-2-ピリジル]-4-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)ピペラジン、

N1-(3-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-2-プロピニル

50

)アセトアミド、

N1-(3-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-2-プロピニル)-1-ブタンスルホンアミド、

4-[5-(1-ペンチニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、

4-[5-(3,3-ジメチル-1-ブチニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、

2,5-ジクロロフェニル-4-[5-(3,3-ジメチル-1-ブチニル)-2-ピリジル]ピペラジノメタノン、

4-[5-(2-フェニル-1-エチニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、

2,5-ジクロロフェニル-4-[5-(2-フェニル-1-エチニル)-2-ピリジル]ピペラジノメタノン、

4-(2-{4-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]ピリジニル-1-エチニル)フェニルアセテート、

4-{5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、

1-{5-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エチニル]-2-ピリジル}ピペラジン-4-イル-(2-トリフルオロメチルフェニル)メタノン、及び

4-{5-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

あるいはこれらの製薬品として許容される塩から選択される化合物。

【請求項5】

エチル-2-[3-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-1-エチニル)-フェノキシ]アセテート、

2-[3-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-1-エチニル)フェノキシ]-酢酸、

2,5-ジクロロフェニル-4-{5-[2-(3-ヒドロキシ-1-ペンチニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノメタノン、

2-(2-{4-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]ピリジニル-1-エチニル)フェニルアセテート、

4-{5-[2-(4-メトキシフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、

2,5-ジクロロフェニル-4-{5-[2-(3-メトキシフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-メタノン、

メチル-4-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-2-ピリジル-1-エチニル)ベンゾエート、

4-{5-[2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、

エチル-2-メチルカルボニルオキシ-5-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-1-エチニル)ベンゾエート、

2-ヒドロキシ-5-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-1-エチニル)-安息香酸、

N1-[3-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-1-エチニル)フェニル]アセトアミド、

{4-[6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]エチニル}フェノール、

4-{6-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-3-ピリダジニル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、

4-{5-[2-(4-フルオロフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、

10

20

30

40

50

4-{6-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-エチニル]-3-ピリダジニル}ピペラジノ-2(トリフルオロメチル)-フェニルメタノン、  
 2-トリフルオロメチルフェニル-4-{6-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-エチニル]-3-ピリダジニル}-ピペラジノメタノン、  
 4-{5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-2-ピリミジニル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 4-{5-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-3-ピリミジニル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 エチル5-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-2-ピリジル-1-エチニル})ニコチネート、  
 4-{5-[(2-ピラジニル-1-エチニル)-2-ピリジル]}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 2,5-ジクロロフェニル-4-{5-(2-ピリミジニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノメタノン、  
 4-{5-[2-(1-ブチル-1H-2-イミダゾリル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 4-{5-[2-(1-(3-メチルブチル)-1H-2-イミダゾリル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 4-{5-[2-(1H-5-インドリル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニル-メタノン、及び  
 4-{5-[2-(1H-5-インドリル)-1-エチニル]-2-ピリミジニル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 またはこれらの製薬品として許容される塩から選択される化合物。

10

20

## 【請求項6】

4-{5-[2-(4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル)-1-エチニル]-2-ピリミジニル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 4-{5-[2-(4-(1H-1-アゾリル)フェニル)-1-エチニル]-2-ピリミジニル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 4-(2-{2-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-1,3-チアゾール-5-イル}-1-エチニル)フェニルアセテート、  
 3-({6-[4-(シクロペンチルカルボニル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル)ベンゾニトリル、  
 3-({6-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}-エチニル)フェノール、  
 3-([6-{{4-シクロヘキシルメチル}ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル)フェニルアセテート、  
 3-({6-[4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル)-フェノール、  
 3-{4-[(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルエチニル)}ピリダジン、  
 4-[[6-[4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル]フェニルアセテート、  
 3-({6-[4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル)フェノール、  
 4-[[6-(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]エチニル]フェニルアセテート、  
 4-ベンジル-1-{6-[(4-ヒドロキシフェニル)エチニル]ピリダジン-3-イル}ピペリジン-4-オール、  
 4-(2-フルオロベンジル)-1-{6-[(4-ヒドロキシフェニル)エチニル]ピリダジン-3-イル}ピペリジン-4-オール、

30

40

50

- 4-{{6-(4-ヒドロキシ-4-[(2,5-ジクロロベンジル)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル)エチニル}フェニルアセテート、  
 1-{{6-[(4-ヒドロキシフェニル)エチニル]ピリダジン-3-イル}-4-(2,5-ジクロロベンジル)ピペリジン-4-オール、  
 4-{{6-[3-(2-フルオロフェノキシアゼチジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]エチニル}フェニルアセテート、  
 4-{{6-[3-(2-フルオロフェノキシアゼチジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]エチニル}フェノール、  
 3-(2-{{6-[(3S)-3-(2-フルオロフェノキシ)アゾラン-1-イル]-3-ピリダジニル}-1-エチニル)フェニルアセテート、  
 3-(2-{{6-[(3S)-3-(2-フルオロフェノキシ)アゾラン-1-イル]-3-ピリジニル}-1-エチニル)フェノール、  
 4-{{6-[(3S)-3-(2-フルオロフェノキシ)アゾラン-1-イル]ピリダジン-3-イル}-エチニル}フェニルアセテート、  
 4-{{6-[(3S)-3-(2-フルオロフェノキシ)アゾラン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル}フェノール、  
 1-[5-(2-ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル-1-エチニル)-2-ピリジニル-4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン、  
 4-(2-フルオロフェノキシ)-1-{{5-[2-(3-ピリジニル)-1-エチニル]-2-ピリジニル}ピペリジン、  
 4-(2-フルオロフェノキシ)-1-(5-{{2-[3-(1-オキソ)ピリジニル]-1-エチニル}-2-ピリジニル)ピペリジン、  
 4-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル}フェニルアセテート、及び  
 4-(2-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]-3-ピリダジニル}-1-エチニル)フェノール、  
 またはこれらの製薬品として許容される塩から選択される化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項7】

- 4-(2-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル}フェノールカリウム、  
 3-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-1-{{4-ピペリジン-1-イルエトキシ}フェニルエチニル}-ピリダジン、  
 4-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-ピリダジン-3-イル}エチニル}フェノキシモルホリン、  
 4-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル}フェニル-2-フロエート、  
 4-(2-{{6-[4-プロモ-2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]-3-ピリダジニル}-1-エチニル)フェノール、  
 2-フルオロ-[4-{{6-(4-[2-フルオロフェノキシ]ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル}エチニル}フェノール、  
 2-メトキシ-4-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル}フェノール、  
 3-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]-6-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-エチニル]ピリダジン、  
 3-(2-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル})フェニルアセテート、  
 3-(2-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]-3-ピリダジニル}-1-エチニル)フェノール、  
 3-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル}フェニルピバレート、

- 2-(4-{6-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-3-ピリダジニル}ピペラジノオキシ)ベンゾニトリル、
- 3-[2-(3-フルオロフェニル)-1-エチニル]-6-[4-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジノ]ピリダジン、
- 3-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジノ]-3-ピリダジニル}-1-エチニル)フェニルアセテート、
- 3-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジノ]-3-ピリダジニル}-1-エチニル)フェノール、
- 4-[{6-[4-(2,5-ジクロロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル]フェニルアセテート、
- 4-[{6-[4-(2,5-ジクロロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル]フェノール、
- 3-[(2,4-ジフルオロ-3-メトキシフェニル)エチニル]-6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン、
- 3-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-6-(1-オキソ-ピリジン-3-イルエチニル)ピリダジン、
- 3-{6-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニルベンズアミド、
- 1-(2-フルオロフェノキシ)-4-{5-[2-(3-メチルフェニル)-1-エチニル]-2-ピリミジニル}ピペラジン、
- 3-(2-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]-5-ピリミジニル}-1-エチニル)フェノール、
- 4-[(6-{2-[(2-フルオロフェノキシ)エチル]アミノ}ピリダジン-3-イル}エチニル]フェニルアセテート、
- 4-[(6-{2-[(2-フルオロフェノキシ)エチル]アミノ}ピリダジン-3-イル}エチニル]フェノール、
- 4-({6-[4-(2-フルオロフェニルアミノ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}ピリダジン-3-イル}エチニル)-フェニルアセテート、及び
- 4-{6-[4-(2-フルオロフェニルアミノ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニルフェノール、またはこれらの製薬品として許容される塩から選択される化合物。

10

20

30

【請求項 8】

請求項 1 の化合物及び製薬品として許容される賦形剤を含む製薬組成物。

【請求項 9】

ステアリン酸CoA脱飽和酵素 1 によって媒介される疾患、障害、または症候群の治療を必要とする患者における、請求項 1 に記載の化合物の治療的有効量を前記患者に投与する工程を含む、治療方法。

【請求項 10】

前記疾患、症状、または障害が、肥満、食欲障害、糖尿病、耐糖能異常障害、インスリン抵抗性、脂質障害、代謝症候群、及び脂肪肝疾患から選択される、請求項 9 の方法。

【請求項 11】

前記障害が、肥満である、請求項 9 の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、参照により本出願に援用される2006年11月20日に出願されたインド特許出願第1917/MUM/2006号、2006年12月29日に出願されたインド特許出願第2175/MUM/2006号、及び2007年7月17日に出願されたインド特許出願第1375/MUM/2007号、並びに2007年8月6日に出願された米国特許仮出願第60/954,108号の全ての利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

50

本発明は、ステアリン酸CoA脱飽和酵素(SCD)阻害剤を提供する。特に、本明細書中に記載の化合物は、ステアリン酸CoA脱飽和酵素1(SCD1)阻害剤によって媒介される疾患、症状、及び/または障害の治療または予防に有用である。本明細書中にさらに提供されるのは、本明細書中に記載の化合物の調製方法、これらの合成に使用される中間体、その製薬組成物、及びステアリン酸CoA脱飽和酵素(SCD)阻害剤によって媒介される疾患、症状、及び/又は障害の治療または予防のための方法である。

#### 【0003】

代謝エネルギーバランスは、エネルギー摂取とエネルギー消費との間の適切な調整によって維持され、健康にとって重要である。エネルギーバランスにおける原発性欠陥は肥満を生む。過去数年間に亘って、多くの国で肥満が激増している。肥満は、代謝症候群と総称される、糖尿病、インスリン抵抗性、冠動脈疾患、高血圧、及び非アルコール性脂肪肝疾患を含む別の症状についての危険性を増大させるため、疾病率及び死亡率の主な原因である(J. Am. Med. Assoc., 288, 1723-1727 (2002))。肥満は、2型糖尿病の発症についての独立危険因子である。

10

#### 【0004】

肥満に内在する多くの事象の正確な原因はあまり知られていないが、典型的な肥満は、血漿遊離脂肪酸の増加及びある臓器における過剰な脂質蓄積によって明示される。肥満の患者における異常な脂質代謝は、肝臓、脂肪組織、筋肉、及び別の末梢組織における著しい量の脂肪の蓄積をもたらす、これがインスリン抵抗性を発症させる(Obesity Reviews, 6, 169-174 (2005))。肝臓においては、脂肪酸は、蓄積して肝臓脂質含量における増大を引き起こすか、または別の末梢組織への輸送のために超低比重リポ蛋白質中にパッケージされる。肥満に関連する肝臓脂肪症はまた、脂肪酸のデノボ合成の強化速度及び/又は細胞内脂質分配の異常制御をもたらす。ここでは脂肪酸酸化が障害され、そのエステル化が促進される。肥満の患者における脂質異常症、特に高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール、及び変性LDLコレステロール粒径は、粥種発生性である。脂質異常症状態は、アテローム性動脈硬化症の発病を促進する炎症性状態を誘発する炎症性アディポカインの放出を含む、事象のカスケード反応を開始させる。炎症性アディポカインの放出増加は、フィブリノゲン及びプラスミノゲン活性化因子阻害剤レベルをも増大させ、これによって動脈血栓症の危険性が増大する。幾つかの研究により、少量の体重増加でさえも高血圧の発現を引き起こすことが示される(Ann. Rev. Med., 56, 45-62 (2005))。然るに、肥満単独でも代謝症候群の全態様を引き起こす。肥満の有効な治療は、代謝症候群の予防及び制御をもたらすと考えられている(Obesity Reviews, 6, 169-174 (2005))。

20

30

#### 【0005】

ステアリン酸CoA脱飽和酵素1(SCD1)は、脂質代謝及び体重制御において極めて重要な役割を担う、鍵となる酵素であることが判明している(Science, 297, 240-243 (2002); Obesity Reviews, 6, 169-174 (2005); J. Clinical Investigation, 1-9 (2005))。SCD1は、炭素9と炭素10との間のシス二重結合の付加による飽和脂肪酸からの一不飽和脂肪酸の生合成を触媒する主要な脂肪代謝酵素である(PNAS, 71, 4565-4569 (1974); J Biol Chem., 251, 5095-5103 (1976))。SCD1は、二つの好ましい基質、パルミトイル及びステアロイルCoAとを有し、これらはそれぞれパルミトレオイル及びオレオイルCoAに脱飽和される(J Biol Chem., 251, 5095-5103 (1976))。オレエートは、膜リン酸、トリグリセリド、コレステロールエステル、ワックスエステル、及びアルキル-1,2-ジアシルグリセロールの主要な一不飽和脂肪酸であることが判明している。オレエートに対するステアレート比は、膜流動性に影響を及ぼす因子の一つであり、その変更は、老化、癌、糖尿病、肥満等の疾患、並びに神経、血管、及び心臓疾患において重要である(Biochem. Biophys. Acta., 431, 469-480 (1976); J. Biol. Chem., 268, 6823-6826 (1993); Diabetes, 40, 280-289 (1991); Neurochem Res., 26, 771-782 (1994); Arthritis Rheum., 43, 894-900 (2000); Cancer Lett., 173, 139-144 (2001))。

40

#### 【0006】

50

体重の制御におけるSCD1の役割は、文献で十分に議論されている。SCD1発現及び/又は活性のロバスト上方制御 (Robust up-regulation) が、肥満の実験動物において観察され (Science, 297, 240-243 (2002))、肥った鶏 (Am Soc Nutri Scie., 249-256 (1997)) 及び肥満のヒト患者 (Cell Metab., 2, 251-61 (2005)) を、同等の痩せた対照と比較した。鶏では、肥った鶏は痩せた鶏に比べてより高い肝臓の 9脱飽和活性及びより高い血漿トリグリセリドを有する。シクロプロペン脂肪酸の混合物による 9脱不飽和の阻害により、肥った鶏から単離された幹細胞におけるトリグリセリド生体内生成の減少がもたらされた (Am Soc Nutri Scie., 249-256 (1997))。SCD1の過活性は体重増加につながり、その不全は痩せにつながる。SCD1不全は直接的または間接的に、脂肪酸を合成よりも酸化に向けて分配するシグナルを誘発する。SCD1遺伝子に天然突然変異をもつ Asebia マウスは、コレステロールエステル及びトリグリセリド合成の欠如を呈し、痩せており、且つ代謝高進状態である (J. Biol. Chem., 275, 30132-30138 (2000); Science, 297, 240-243 (2002))。SCD1遺伝子に標的破壊を有する研究所のマウスは、食餌性肥満に対して耐性であり、体脂肪、肝臓脂質蓄積、並びに採食後血漿インスリン及びグルコースのレベルが低く、同時に代謝率、熱発生、及びインスリン感受性が高い (J Nutr., 131, 2260-2268 (2001); PNAS, 99, 11482-11486 (2002))。SCD1は、肝臓の脂肪合成及び脂質酸化の制御における鍵となる酵素として報告されており、SCDの治療的操作は、肥満の治療及び代謝症候群の治療において利益となりうる (Obesi Reviews, 6, 169-174 (2005); Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord., 3, 271-280 (2003))。

10

20

30

40

50

#### 【 0 0 0 7 】

幾つかの研究により、様々な作用剤、例えば9-チアステアリン酸等のチア脂肪酸、ステルクリン酸などのシクロプロペノイド脂肪酸、及び所定の共役リノール酸異性体による、SCD1発現及び活性の阻害が報告されている。共役リノール酸のトランス-10、シス-10異性体は、インビトロ脱飽和活性並びにSCD1発現を阻害する (Biochim Biophys Acta., 1486 (2-3), 285-292 (2000); Biochem Biophys Res Commun., 284(3), 689-693 (2001))。食餌による共役リノール酸 (CLA) 投与は、様々な動物種において体脂肪を減少させ、除脂肪体重を増加させる (Lipids, 32, 853-858 (1997); FASEB, 12, A836 (1998); Lipids, 34, 243-248 (1999))。ステルクリン酸 (8-(2-オクチルシクロプロペニル)オクタン酸) 及びマルパリン酸 (7-(2-オクチルシクロプロペニル)ヘプタン酸) は、それぞれステルクリル脂肪酸及びマルパロイル脂肪酸のC18及びC16誘導体であり、酵素との直接的相互作用によってSCD酵素活性を阻害する。しかしながら、これら全ての作用剤は弱く、SCD1の非特異的阻害剤である。SCD1アンチセンス・オリゴヌクレオチド阻害剤は、特異的にSCD1発現を減少させ、これによって脂肪酸の合成及び分泌、体脂肪、肝腫大、脂肪症を低減させ、且つエネルギーバランスを改善することによってマウスにおいて肥満を回避する (J Clinical Investigation, F 1-9 (2005))。

#### 【 0 0 0 8 】

米国公開公報第2006/009459号及び国際公開公報WO 2005/011653、WO2005/01164、WO2005/011655、WO2005/011656、及びWO2005/011657には、所定のピリダジン誘導体、ピリジル誘導体、及びピペラジン誘導体、並びにヒトステアリン酸CoA脱飽和酵素 (hSCD) 活性を阻害するためのこれらの使用が開示されている。米国公開公報第2004/072877号は、患者においてステアリン酸CoA脱飽和酵素 1 (SCD1) 活性を十分に低減することによってインスリン感受性を増大させる、インスリン感受性の増大方法に関する。

#### 【 先行技術文献 】

#### 【 特許文献 】

#### 【 0 0 0 9 】

【 特許文献 1 】 インド特許出願第1917/MUM/2006号

【 特許文献 2 】 インド特許出願第2175/MUM/2006号

【 特許文献 3 】 インド特許出願第1375/MUM/2007号

【 特許文献 4 】 米国特許仮出願第60/954,108号

【 特許文献 5 】 米国公開公報第2006/009459号

- 【特許文献6】国際公開公報WO 2005/011653
- 【特許文献7】国際公開公報WO2005/01164
- 【特許文献8】国際公開公報WO2005/011655
- 【特許文献9】国際公開公報WO2005/011656
- 【特許文献10】国際公開公報WO2005/011657
- 【特許文献11】米国公開公報第2004/072877号
- 【非特許文献】
- 【0010】
- 【非特許文献1】J. Am. Med. Assoc., 288, 1723-1727 (2002)
- 【非特許文献2】Obesity Reviews, 6, 169-174 (2005) 10
- 【非特許文献3】Ann. Rev. Med., 56, 45-62 (2005)
- 【非特許文献4】Science, 297, 240-243 (2002)
- 【非特許文献5】J. Clinical Investigation, 1-9 (2005)
- 【非特許文献6】PNAS, 71, 4565-4569 (1974)
- 【非特許文献7】J Biol Chem., 251, 5095-5103 (1976)
- 【非特許文献8】Biochem. Biophys. Acta., 431, 469-480 (1976)
- 【非特許文献9】J. Biol. Chem., 268, 6823-6826 (1993)
- 【非特許文献10】Diabetes, 40, 280-289 (1991)
- 【非特許文献11】Neurochem Res., 26, 771-782 (1994)
- 【非特許文献12】Arthritis Rheum., 43, 894-900 (2000) 20
- 【非特許文献13】Cancer Lett., 173, 139-144 (2001)
- 【非特許文献14】Am Soc Nutri Scie., 249-256 (1997)
- 【非特許文献15】J. Biol. Chem., 275, 30132-30138 (2000)
- 【非特許文献16】J Nutr., 131, 2260-2268 (2001)
- 【非特許文献17】PNAS, 99, 11482-11486 (2002)
- 【非特許文献18】Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord., 3, 271-280 (2003)
- 【非特許文献19】(Biochim Biophys Acta., 1486 (2-3), 285-292 (2000)
- 【非特許文献20】Biochem Biophys Res Commun., 284(3), 689-693 (2001)
- 【非特許文献21】Lipids, 32, 853-858 (1997) 30
- 【非特許文献22】FASEB, 12, A836 (1998)
- 【非特許文献23】Lipids, 34, 243-248 (1999)
- 【発明の概要】
- 【発明が解決しようとする課題】
- 【0011】
- SCDによって媒介される疾患、症状、及び/または障害のためのより安全且つより有効な治療が求められている。特に、肥満、糖尿病、心臓血管疾患、及びこれらの合併症の治療のために使用される新規な化合物が求められている。
- 【課題を解決するための手段】
- 【0012】 40
- 本発明は、SCD（特にSCD1）によって媒介される疾患、症状、及び/または障害の治療において有用な、SCD阻害剤としてのアセチレン誘導体、並びにこれらの化合物の合成方法を提供する。同一タイプの活性を有するこれら化合物の製薬品として許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及びN酸化物もまた提供される。本明細書中に記載される化合物と共に1つ以上の製薬品として許容される賦形剤（例えば担体または希釈剤）を任意に含み、SCDによって媒介される疾患、症状、及び/または障害の治療において有用なものである製薬組成物が、さらに提供される。
- 【0013】
- 一つの態様では、本発明の化合物は、式I：



## 式 I

[式中、AはR'Wであり、

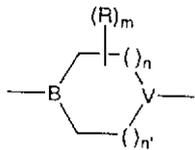
R'は、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアルケニル、置換または無置換のアルキニル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のシクロアルケニル、置換または無置換のシクロアルケニルアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換のヘテロアリールアルキル、置換または無置換の複素環及び置換または無置換のヘテロシクリルアルキルから選択され、

Wは、 $(CR_1R_2)_p$ 、 $C(=Y)$ 、 $C(=Y)O$ 、 $OC(=Y)$ 、 $O$ 、 $CONR_1$ 、 $S(O)_r$ 、 $S(O)_rNR_1$ 、 $NR_1(CH_2)_nO$ 、 $NR_1$ 、または $NR_1C(=Y)NR_2$ から選択され、

Qは、水素、ヒドロキシル、置換または無置換のアルキル（例えば置換または無置換のヒドロキシアルキル）、置換または無置換のアルケニル、置換または無置換のアルキニル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のシクロアルケニル、置換または無置換のシクロアルケニルアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換のヘテロアリールアルキル、置換または無置換の複素環、置換または無置換のヘテロシクリルアルキル、 $(CR_1R_2)_nOR_5$ 、 $COR_1$ 、 $COOR_1$ 、 $CONR_1R_2$ 、 $S(O)_rNR_1R_2$ 、 $NR_1R_2$ 、 $(CH_2)_nNR_1R_2$ 、 $(CH_2)_nCHR_1R_2$ 、 $(CR_1R_2)NR_5R_6$ 、 $(CR_1R_2)NR_5CONR_6R_7$ 、 $(CH_2)_nNHCOR_1$ 及び $(CH_2)_nNHSO_2R_1$ から選択され、

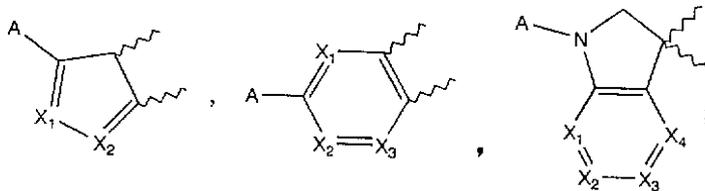
Uは、結合及び下記：

【化 1】



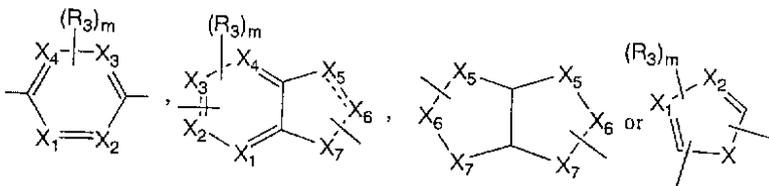
より選択され、式中、VはCR及びNであり、BはCRまたはNであり、あるいはBは隣接環炭素原子及びAと共に下記：

【化 2】



より選択される環を形成し、B'は下記：

【化 3】



より選択され、

各Rは、水素、ヒドロキシル、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアルケニル、置換または無置換のアルキニル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のシクロアルケニル、置換または無置換のシクロアルケニルアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換のヘテロシクリル、置換または無置換のヘテロシクリルアルキル、あるいは置換または無置換のヘテロア

10

20

30

40

50

リールアルキルから個別に選択され、

各 $m$ は個別に0-4の整数であり、各 $n$ 、 $n'$ 、及び $r$ は個別に0、1、または2であり、 $p$ は0、1、2、3、または4であり、

各 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、及び $R_7$ は同一でも相違してもよく、個別に水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアルケニル、置換または無置換のアルキニル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のシクロアルケニル、置換または無置換のシクロアルケニルアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換の複素環、置換または無置換のヘテロシクリルアルキル、あるいは置換または無置換のヘテロアリールアルキルであってよく、あるいはまた $R_1$ 及び $R_2$ が共通の原子に結合してこの共通の原子と共に3員環乃至7員環のヘテロシクリルを形成し、

$X_1$ 乃至 $X_4$ は個別にNまたはCRであり、

各 $X$ 及び $X_5$ 乃至 $X_7$ は個別に $CHR_4$ 、CO、CS、O、 $S(O)_r$ 、N、または $NR_4$ であり、

各 $R_4$ は個別に水素、ヒドロキシル、置換または無置換のアルキル（例えば置換または無置換のヒドロキシアルキル）、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のヘテロアリール、及び置換または無置換のヘテロシクリルから選択され、

各 $R_3$ は水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 $COR_1$ 、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換のアルコキシ、 $COOR_1$ 、 $CONR_1R_2$ 、 $S(O)_rR_1$ 、 $S(O)_rNR_1R_2$ 、及び $NR_1R_2$ から選択され、

各 $Y$ はOまたはSである]

の化合物またはその製薬品として許容される塩、その溶媒和物、そのプロドラッグ、その立体異性体、またはそのN酸化物である。

#### 【0014】

下記の実施態様は本発明の例示であり、特許請求の範囲が例示される特定の実施態様に限定されることを意図しないことが理解される。

好ましい一実施態様は、式Iの化合物であり、式中、 $R'$ は置換または無置換のアリール、置換または無置換のヘテロアリール、或いは置換または無置換のシクロアルキルのものである。

別の好ましい実施態様は、式Iの化合物であり、式中、 $B$ はCRまたはNである。

別の好ましい実施態様は、式Iの化合物であり、式中、 $V$ はNである。

別の好ましい実施態様は、式Iの化合物であり、式中、 $B$ 及び $V$ はNである。

別の好ましい実施態様は、式Iの化合物であり、式中、 $R$ はHまたはOHである。

別の好ましい実施態様は、式Iの化合物であり、式中、 $X_1$ はNである。

別の好ましい実施態様は、式Iの化合物であり、式中、 $X$ はSである。

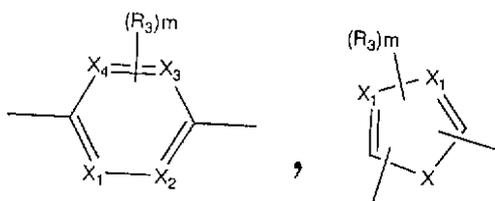
別の好ましい実施態様は、式Iの化合物であり、式中、 $X_2$ - $X_4$ は個別にCRまたはNである。

別の好ましい実施態様は、式Iの化合物であり、式中、 $n$ は0または1であり、 $n'$ は0または1である。

#### 【0015】

別の好ましい実施態様は、式Iの化合物であり、式中、 $B'$ は下式：

#### 【化4】



10

20

30

40

50

より選択される。

別の好ましい実施態様は、式Iの化合物であり、式中、Qは置換または無置換のアルキル（例えば置換または無置換のヒドロキシアルキル）、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換の複素環、 $(CR_1R_2)_nOR_5$ 、 $(CH_2)_nNHCOR_1$ 及び $(CH_2)_nNHSO_2R_1$ から選択される。

【0016】

別の実施態様によれば、

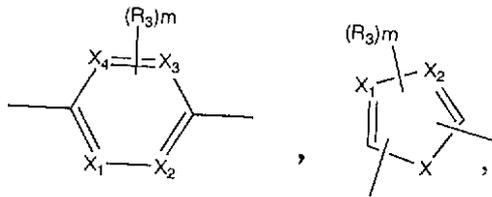
R'は置換または無置換のアリール、置換または無置換のヘテロアリール、及び置換または無置換のシクロアルキルから選択され、

10

Wは $CH_2$ 、CO、O、 $NH(CH_2)_2O$ またはNHから選択され、

B'は下式：

【化5】



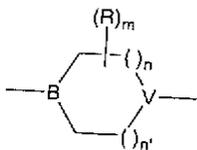
[式中 $X_1$ はNであり、 $X_2$ - $X_4$ は個別にCRまたはNであり、XはSであり、mは0-4の整数であり、pは0、1、2、3、または4であり、 $R_3$ は水素である]

20

より選択され、

Uが結合及び下記：

【化6】



より選択され、式中BはCH、C(OH)、またはNであり、VはNであり、Rは水素であり、n及びn'は個別に0または1であり、

30

Qは、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換の複素環、 $(CR_1R_2)_nOR_5$ 、 $(CR_1R_2)_nNR_5CONR_6R_7$ 、 $(CH_2)_nNHCOR_1$ 及び $(CH_2)_nNHSO_2R_1$ から選択され、式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、及び $R_7$ は個別に水素、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のヘテロアリール、及び置換または無置換のシクロアルキルから選択される。

【0017】

更に別の実施態様によれば、

40

R'は2-トリフルオロメチルフェニル、2,5-ジクロロフェニル、5-トリフルオロメチルピリジニル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロヘキシルメチル、2-フルオロフェニル、フェニル、2-フルオロフェニル、4-ブromo-2-フルオロフェニル、2-シアノフェニル、及び3-ピリジルから選択され、

Wは $CH_2$ 、CO、O、 $NH(CH_2)_2O$ またはNHであり、

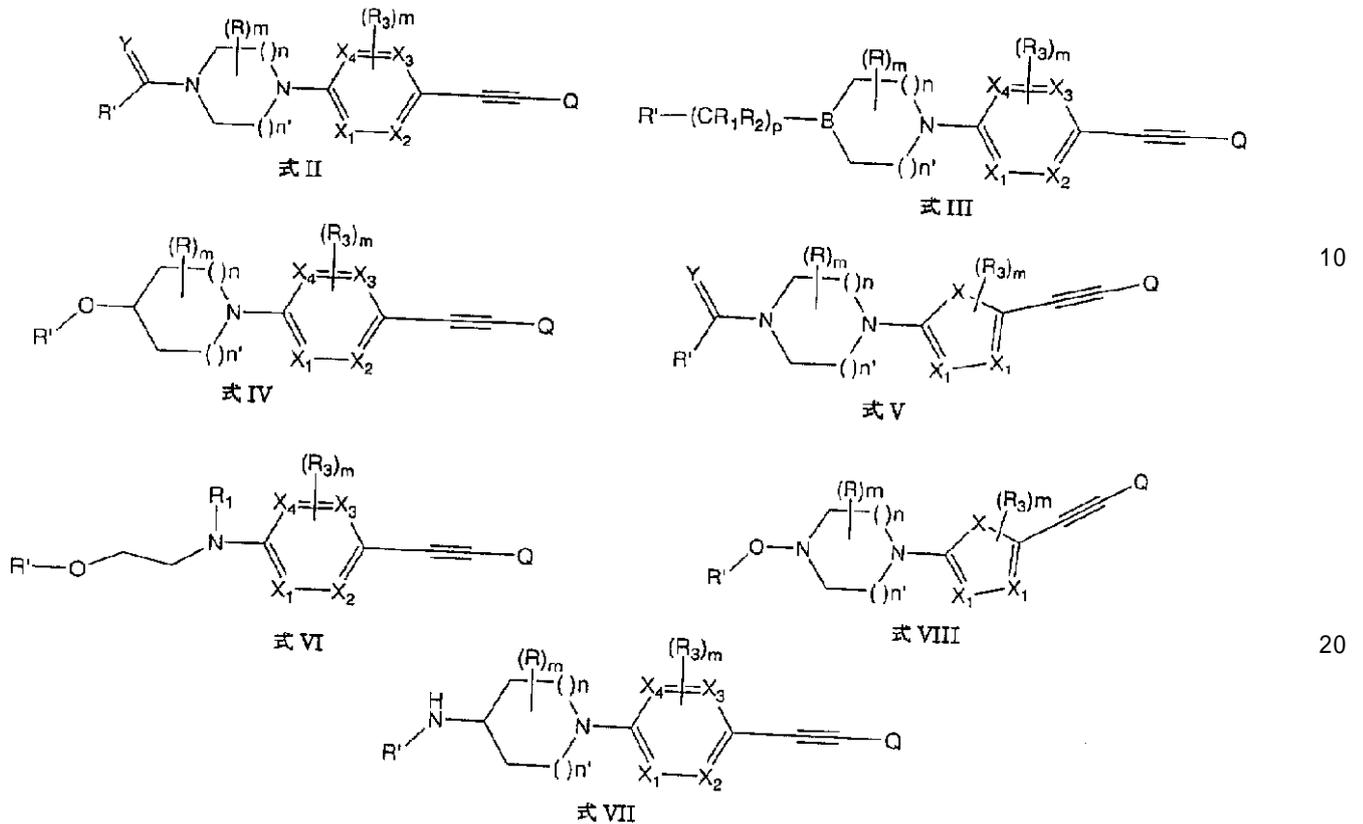
Qは $CH_2OH$ 、 $C(CH_3)_2OH$ 、置換または無置換のシクロアルキル、 $C(OH)CH_2CH_3$ 、 $(CH_2)OR_1$ 、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のアリールアルキル、 $(CH_2)_nNHSO_2R_1$ 、 $(CH_2)_nNHCOR_1$ 、 $(CH_2)_2CH_3$ 、 $C(CH_3)_3$ 、置換または無置換のアリール、置換または無置換のヘテロアリール、及び置換または無置換の複素環から選択される。

【0018】

50

本発明の好ましい一実施態様によれば、SCD1阻害剤は、下記：

【化 7】



[式中、

R' は、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアルケニル、置換または無置換のアルキニル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のシクロアルケニル、置換または無置換のシクロアルケニルアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換のヘテロアリールアルキル、置換または無置換の複素環及び置換または無置換のヘテロシクリルアルキルから選択され、

R は、水素、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアルケニル、置換または無置換のアルキニル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のシクロアルケニル、置換または無置換のシクロアルケニルアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換のヘテロシクリル、置換または無置換のヘテロシクリルアルキル、あるいは置換または無置換のヘテロアリールアルキルから選択され、

Q は、水素、ヒドロキシル、置換または無置換のアルキル（例えば置換または無置換のヒドロキシアルキル）、置換または無置換のアルケニル、置換または無置換のアルキニル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のシクロアルケニル、置換または無置換のシクロアルケニルアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換のヘテロアリールアルキル、置換または無置換の複素環、置換または無置換のヘテロシクリルアルキル、 $(CR_1R_2)_nOR_5$ 、 $COR_1$ 、 $COOR_1$ 、 $CONR_1R_2$ 、 $S(O)_rNR_1R_2$ 、 $NR_1R_2$ 、 $(CH_2)_nNR_1R_2$ 、 $(CH_2)_nCHR_1R_2$ 、 $(CR_1R_2)NR_5R_6$ 、 $(CR_1R_2)NCONR_5R_6$ 、 $(CH_2)_nNHCOR_1$ または $(CH_2)_nNHSO_2R_1$ から選択され、

R<sub>3</sub> は水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 $COR_1$ 、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換のアルコキシ

、 $\text{COOR}_1$ 、 $\text{CONR}_1\text{R}_2$ 、 $\text{S(O)}_r\text{R}_1$ 、 $\text{S(O)}_r\text{NR}_1\text{R}_2$ 、または $\text{NR}_1\text{R}_2$ から選択され、  
各 $m$ は個別に0-4の整数であり、各 $n$ 、 $n'$ 、及び $r$ は個別に0、1、または2であり、 $p$ は0、1、2、3、または4であり、

各 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_5$ 、及び $\text{R}_6$ は同一でも相違してもよく、個別に水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアルケニル、置換または無置換のアルキニル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のシクロアルケニル、置換または無置換のシクロアルケニルアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換の複素環、置換または無置換のヘテロシクリルアルキル、あるいは置換または無置換のヘテロアリールアルキルであってよく、あるいはまた $\text{R}_1$ 及び $\text{R}_2$ が共通の原子に結合する場合はこの共通の原子と共に置換または無置換の3員環乃至7員環のヘテロシクリルを形成し、

各 $\text{X}_1$ 乃至 $\text{X}_4$ は個別にNまたはCRであり、各 $r$ は個別に0-2の整数であり、 $n''$ は0-6の整数である]

またはその製薬品として許容される塩、その溶媒和物、その立体異性体、そのプロドラッグ、またはそのN酸化物から選択される。

【0019】

好ましい実施態様は、式II乃至VIIIの化合物であり、式中 $\text{R}'$ は置換または無置換のアリール、置換または無置換のヘテロアリール、あるいは置換または無置換のシクロアルキルである。

別の好ましい実施態様は、式II及びVの化合物であり、式中、 $\text{Y}$ はOである。

別の好ましい実施態様は、式II-VIIIの化合物であり、式中、 $\text{R}$ はHまたはOHであり、 $\text{R}_3$ はHである。

別の好ましい実施態様は、式II-VIIIの化合物であり、式中、 $n$ は0または1であり、 $n'$ は0または1である。

さらに別の実施態様は、式II-VIIIの化合物であり、式中、 $\text{X}_1$ はNであり、 $\text{X}_2$ - $\text{X}_4$ は個別にNまたはCRである。

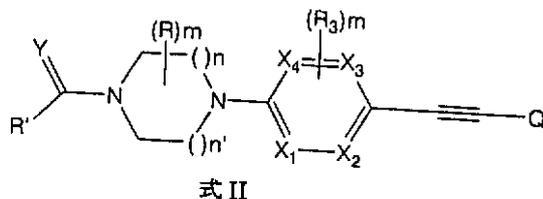
さらに別の実施態様は、式II-VIIIの化合物であり、式中、 $\text{Q}$ は置換または無置換のアルキル（例えば置換または無置換のヒドロキシアルキル）、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換の複素環、 $(\text{CR}_1\text{R}_2)_n\text{OR}_5$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NHCOR}_1$ 及び $(\text{CH}_2)_n\text{NHSO}_2\text{R}_1$ から選択される。

更に別の実施態様は、式II-VIの化合物であり、式中、 $\text{Q}$ は置換または無置換のアリールあるいは置換または無置換のヘテロアリールから選択される。

【0020】

さらに別の実施態様は、式II：

【化8】



[式中、

$\text{Y}$ はOであり、

$n$ 及び $n'$ は1であり、各 $m$ は0であり、

$\text{X}_1$ 、 $\text{X}_3$ 、及び $\text{X}_4$ はCHであり、また $\text{X}_2$ はCHまたはNであり、

$\text{R}'$ はハロゲン（例えばクロロ）及び $-\text{CF}_3$ から選択される置換基で一置換または二置換されたフェニルであり、

10

20

30

40

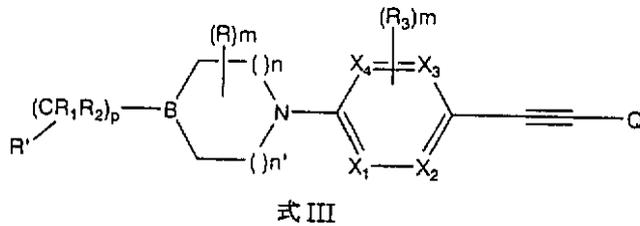
50

Qはヒドロキシで置換されたフェニルである]の化合物である。R'は、好ましくは2-トリフルオロメチルフェニルまたは2,5-ジクロロフェニルである。Qは、好ましくは3-ヒドロキシフェニルまたは4-ヒドロキシフェニル、更に好ましくは3-ヒドロキシフェニルである。

【0021】

更に別の実施態様は、式III:

【化9】



10

[式中、

R'は置換または無置換のシクロアルキルあるいは置換または無置換のアリールであり、各mは0であり、

n、n'、及びpは1であり、

BはC(OH)またはNであり、

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は水素であり、

X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>はNであり、X<sub>3</sub>及びX<sub>4</sub>はCHであり、

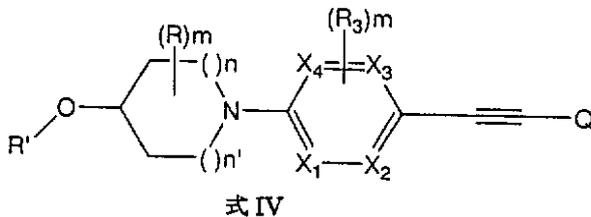
Qは-O-R<sup>4</sup>で置換されたフェニルであり、式中R<sup>4</sup>は水素またはC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)である]の化合物である。好ましくは、R'はシクロヘキシルまたはハロゲンで一置換もしくは二置換されたフェニルである。更に好ましくは、R'は2-フルオロフェニルまたは2,5-ジクロロフェニルである。Bは好ましくはC(OH)である。

20

【0022】

更に別の実施態様は、式IV:

【化10】



30

[式中、

R'はハロゲンで一置換もしくは二置換されたフェニルであり、

各mは0であり、

n及びn'は1であり、

X<sub>1</sub>はNであり、X<sub>4</sub>はCHであり、X<sub>2</sub>及びX<sub>3</sub>のうち一方がNであって、他方がCHであり、

Qは-O-R<sup>4</sup>で置換されたフェニルであり、

R<sup>4</sup>は水素、アルカリ金属(例えばカリウム)、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)R<sup>5</sup>であり、

R<sup>5</sup>は置換又は無置換のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換または無置換の複素環、あるいは置換または無置換のヘテロアリールである]

40

の化合物である。好ましくは、R<sup>4</sup>は水素、アルカリ金属(例えばカリウム)、C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(例えばC(O)CH<sub>3</sub>)、C(O)R<sup>5</sup>(式中R<sup>5</sup>はヘテロアリール(例えばフロエート))、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-R<sup>5</sup>(式中R<sup>5</sup>は複素環(例えば4-ピペリジン-1-イルまたはモルホリン))であり、rは1-3である)である。更に好ましくは、R'は2-フルオロフェニルまたは2,5-ジクロロフェニルである。更に好ましくは、Qは3-ヒドロキシフェニルまたは4-ヒドロキシフェニルである。

50

## 【 0 0 2 3 】

本発明の化合物の代表的な例を以下に示す（表 1 - 6 にも示す）。これらの化合物は単に例示的性質のものであって、本発明の範囲を制限しない。

- 4-[5-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン（化合物 1）、
- 4-[5-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2,5-ジクロロフェニルメタノン（化合物 2）、
- 4-[6-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-3-ピリダジニル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニル-メタノン（化合物 3）、
- 4-[5-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)-2-ピリミジニル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニル-メタノン（化合物 4）、
- 4-{5-[2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン（化合物 5）、
- 4-[5-(3-ヒドロキシ-1-ペンチニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン（化合物 6）、
- 4-[5-{3-ヒドロキシ-3-(1-アダマンチル)-1-プロピニル}-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン（化合物 7）、
- 4-[5-(3-ヒドロキシ-3-フェニル-1-プロピニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニル-メタノン（化合物 8）、
- 4-[5-(3-シクロペンチルオキシ-1-プロピニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニル-メタノン（化合物 9）、
- 4-{4-[3-(4-tert-ブチルフェノキシ)-1-プロピニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン（化合物 10）、
- 4-[5-(3-(4-フルオロフェノキシ)-1-プロピニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニル-メタノン（化合物 11）、
- 6-(3-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-2-プロピニルオキシ)ニコチノ-ニトリル（化合物 12）、
- 4-{5-[3-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-プロピニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチル-メタノン（化合物 13）、
- 1-{5-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロプ-1-イン-1-イル]-2-ピリジル}-4-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)ピペラジン（化合物 14）、
- N1-(3-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-2-プロピニル)アセトアミド（化合物 15）、
- N1-(3-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-2-プロピニル)-1-ブタンスルホンアミド（化合物 16）、
- 4-[5-(1-ペンチニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン（化合物 17）、
- 4-[5-(3,3-ジメチル-1-ブチニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン（化合物 18）、
- 2,5-ジクロロフェニル-4-[5-(3,3-ジメチル-1-ブチニル)-2-ピリジル]ピペラジノメタノン（化合物 19）、
- 4-[5-(2-フェニル-1-エチニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン（化合物 20）、
- 2,5-ジクロロフェニル-4-[5-(2-フェニル-1-エチニル)-2-ピリジル]ピペラジノメタノン（化合物 21）、
- 4-(2-{4-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]ピリジニル-1-エチニル}フェニルアセテート（化合物 22）、
- 4-{5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン（化合物 23）、
- 1-{5-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エチニル]-2-ピリジル}ピペラジン-4-イル-(2

- トリフルオロメチルフェニル)メタノン(化合物24)、  
 4-{5-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロ  
 メチルフェニルメタノン(化合物25)、  
 エチル-2-[3-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-1-  
 エチニル)-フェノキシ]アセテート(化合物26)、  
 2-[3-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-1-エチニル  
 )フェノキシ]-酢酸(化合物27)、  
 2,5-ジクロロフェニル-4-{5-[2-(3-ヒドロキシ-1-ペンチニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}  
 ピペラジノメタノン(化合物28)、  
 2-(2-{4-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]ピリジニル-1-エチニル)フェ  
 ニルアセテート(化合物29)、 10  
 4-{5-[2-(4-メトキシフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメ  
 チルフェニルメタノン(化合物30)、  
 2,5-ジクロロフェニル-4-{5-[2-(3-メトキシフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラ  
 ジノ-メタノン(化合物31)、  
 メチル-4-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-2-ピリジル-1-エチ  
 ニル)ベンゾエート(化合物32)、  
 4-{5-[2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフ  
 ルオロメチルフェニルメタノン(化合物33)、  
 エチル-2-メチルカルボニルオキシ-5-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペ  
 ラジノ-3-ピリジル}-1-エチニル)ベンゾエート(化合物34)、 20  
 2-ヒドロキシ-5-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-  
 1-エチニル)-安息香酸(化合物35)、  
 N1-[3-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-1-エチニ  
 ル)フェニル]アセトアミド(化合物36)、  
 {4-[6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-1-イル]ピリダジノ-3-イル}エ  
 チニル}フェノール(化合物37)、  
 4-{6-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-3-ピリダジニル}ピペラジノ-2-トリフル  
 オロメチルフェニルメタノン(化合物38)、  
 4-{5-[2-(4-フルオロフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメ  
 チルフェニルメタノン(化合物39)、 30  
 4-{6-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-エチニル]-3-ピリダジニル}ピペラジノ-2(トリフ  
 ルオロメチル)-フェニルメタノン(化合物40)、  
 2-トリフルオロメチルフェニル-4-{6-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-エチニル]-  
 3-ピリダジニル}-ピペラジノメタノン(化合物41)、  
 4-{5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-2-ピリミジニル}ピペラジノ-2-トリフル  
 オロメチルフェニルメタノン(化合物42)、  
 4-{5-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-3-ピリミジニル}ピペラジノ-2-トリフル  
 オロメチルフェニルメタノン(化合物43)、  
 エチル5-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-2-ピリジル-1-エチニ  
 ル)ニコチネート(化合物44)、 40  
 4-{5-[(2-ピラジニル-1-エチニル)-2-ピリジル]}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェ  
 ニルメタノン(化合物45)、  
 2,5-ジクロロフェニル-4-{5-(2-ピリミジニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノメタ  
 ノン(化合物46)、  
 4-{5-[2-(1-ブチル-1H-2-イミダゾリル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフ  
 ルオロメチルフェニルメタノン(化合物47)、  
 4-{5-[2-(1-(3-メチルブチル)-1H-2-イミダゾリル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ  
 -2-トリフルオロメチルフェニルメタノン(化合物48)、  
 4-{5-[2-(1H-5-インドリル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチル 50

- フェニル-メタノン (化合物 49)、
- 4-{5-[2-(1H-5-インドリル)-1-エチニル]-2-ピリミジニル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン (化合物 50)、
- 4-{5-[2-(4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル)-1-エチニル]-2-ピリミジニル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン (化合物 51)、
- 4-{5-[2-(4-(1H-1-アゾリル)フェニル)-1-エチニル]-2-ピリミジニル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン (化合物 52)、
- 4-(2-{2-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-1,3-チアゾール-5-イル}-1-エチニル)フェニルアセテート (化合物 53)、
- 3-({6-[4-(シクロペンチルカルボニル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル)ベンゾニトリル (化合物 54)、
- 3-({6-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}-エチニル)フェノール (化合物 55)、
- 3-([6-{{4-シクロヘキシルメチル}ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル)フェニルアセテート (化合物 56)、
- 3-({6-[4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル)-フェノール (化合物 57)、
- 3-{4-[(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルエチニル)}ピリダジン (化合物 58)、
- 4-[{6-[4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル]フェニルアセテート (化合物 59)、
- 3-({6-[4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル)フェノール (化合物 60)、
- 4-{{6-[(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]エチニル}フェニルアセテート (化合物 61)、
- 4-ベンジル-1-{{6-[(4-ヒドロキシフェニル)エチニル]ピリダジン-3-イル}ピペリジン-4-オール (化合物 62)、
- 4-(2-フルオロベンジル)-1-{{6-[(4-ヒドロキシフェニル)エチニル]ピリダジン-3-イル}ピペリジン-4-オール (化合物 63)、
- 4-{{6-[(4-ヒドロキシ-4-[(2,5-ジクロロベンジル)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]エチニル}フェニルアセテート (化合物 64)、
- 1-{{6-[(4-ヒドロキシフェニル)エチニル]ピリダジン-3-イル}-4-(2,5-ジクロロベンジル)ピペリジン-4-オール (化合物 65)、
- 4-{{6-[[3-(2-フルオロフェノキシアゼチジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]エチニル]フェニルアセテート (化合物 66)、
- 4-{{6-[[3-(2-フルオロフェノキシアゼチジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]エチニル}フェノール (化合物 67)、
- 3-(2-{{6-[[3S]-3-(2-フルオロフェノキシ)アゾラン-1-イル]-3-ピリダジニル}-1-エチニル)フェニルアセテート (化合物 68)、
- 3-(2-{{6-[[3S]-3-(2-フルオロフェノキシ)アゾラン-1-イル]-3-ピリジル}-1-エチニル)フェノール (化合物 69)、
- 4-{{6-[[3S]-3-(2-フルオロフェノキシ)アゾラン-1-イル]ピリダジン-3-イル}-エチニル}フェニルアセテート (化合物 70)、
- 4-{{6-[[3S]-3-(2-フルオロフェノキシ)アゾラン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル}フェノール (化合物 71)、
- 1-[5-(2-ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル-1-エチニル)-2-ピリジル-4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン (化合物 72)、
- 4-(2-フルオロフェノキシ)-1-{{5-[2-(3-ピリジル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペリジン (化合物 73)、
- 4-(2-フルオロフェノキシ)-1-(5-{{2-[3-(1-オキソ)ピリジル]-1-エチニル}-2-ピリジル)

- ピペリジン (化合物 74)、  
 4-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル}フェニルアセテート (化合物 75)、  
 4-(2-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]-3-ピリダジニル}-1-エチニル}フェノール (化合物 76)、  
 4-(2-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル}フェノールカリウム (化合物 77)、  
 3-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-1-{{4-ピペリジン-1-イルエトキシ}フェニルエチニル}-ピリダジン (化合物 78)、  
 4-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-ピリダジン-3-イル}エチニル}フェノキシモルホリン (化合物 79)、  
 4-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル}フェニル-2-フロエート (化合物 80)、  
 4-(2-{{6-[4-プロモ-2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]-3-ピリダジニル}-1-エチニル}フェノール (化合物 81)、  
 2-フルオロ-[4-{{6-(4-[2-フルオロフェノキシ]ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル}エチニル}フェノール (化合物 82)、  
 2-メトキシ-4-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル}フェノール (化合物 83)、  
 3-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]-6-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-エチニル]ピリダジン (化合物 84)、  
 3-(2-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル})フェニルアセテート (化合物 85)、  
 3-(2-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]-3-ピリダジニル}-1-エチニル}フェノール (化合物 86)、  
 3-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル}フェニルピバレート (化合物 87)、  
 2-(4-{{6-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-3-ピリダジニル}ピペラジノオキシ)ベンゾニトリル (化合物 88)、  
 3-[2-(3-フルオロフェニル)-1-エチニル]-6-[4-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジノ]ピリダジン (化合物 89)、  
 3-(2-{{6-[4-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジノ]-3-ピリダジニル}-1-エチニル}フェニルアセテート (化合物 90)、  
 3-(2-{{6-[4-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジノ]-3-ピリダジニル}-1-エチニル}フェノール (化合物 91)、  
 4-{{6-[4-(2,5-ジクロロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル}フェニルアセテート (化合物 92)、  
 4-{{6-[4-(2,5-ジクロロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル}フェノール (化合物 93)、  
 3-[(2,4-ジフルオロ-3-メトキシフェニル)エチニル]-6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン (化合物 94)、  
 3-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-6-(1-オキソ-ピリジン-3-イルエチニル)ピリダジン (化合物 95)、  
 3-{{6-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル}ベンズアミド (化合物 96)、  
 1-(2-フルオロフェノキシ)-4-{{5-[2-(3-メチルフェニル)-1-エチニル]-2-ピリミジニル}ピペラジン (化合物 97)、  
 3-(2-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]-5-ピリミジニル}-1-エチニル)フェノール (化合物 98)、  
 4-{{6-{{2-[(2-フルオロフェノキシ)エチル]アミノ}ピリダジン-3-イル}エチニル}フェニル

ルアセテート（化合物 99）、

4-[(6-{2-[(2-フルオロフェノキシ)エチル]アミノ}ピリダジン-3-イル)エチニル]フェノール（化合物 100）、

4-({6-[4-(2-フルオロフェニルアミノ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}ピリダジン-3-イル)エチニル)-フェニルアセテート（化合物 101）、

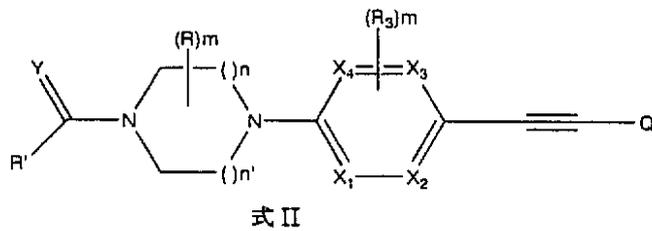
4-{6-[4-(2-フルオロフェニルアミノ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニルフェノール（化合物 102）、

及びその製薬品として許容される塩、その溶媒和物、その立体異性体、そのプロドラッグ、及びそのN酸化物。

【0024】

【化11】

10



【0025】

表 1 : n=1、n'=1、R=R<sub>3</sub>=H、Y=O、X<sub>1</sub>=N

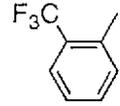
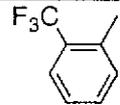
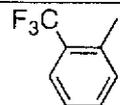
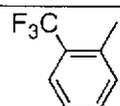
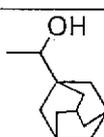
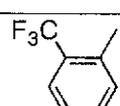
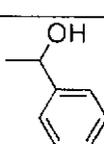
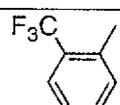
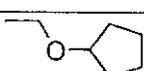
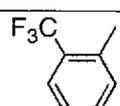
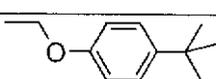
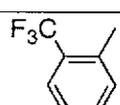
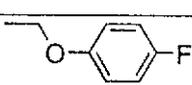
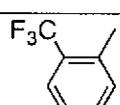
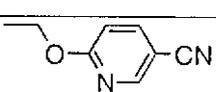
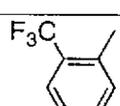
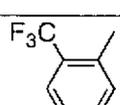
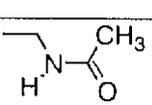
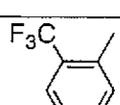
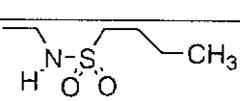
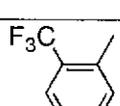
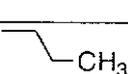
【表 1 A】

20

化合物 No.	R'	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	Q
1		CH	CH	CH	CH <sub>2</sub> OH
2		CH	CH	CH	CH <sub>2</sub> OH
3		N	CH	CH	CH <sub>2</sub> OH

30

【表 1 B】

4		CH	CH	N	$C(CH_3)_2OH$
5		CH	CH	CH	
6		CH	CH	CH	$C(OH)CH_2CH_3$
7		CH	CH	CH	
8		CH	CH	CH	
9		CH	CH	CH	
10		CH	CH	CH	
11		CH	CH	CH	
12		CH	CH	CH	
13		CH	CH	CH	
15		CH	CH	CH	
16		CH	CH	CH	
17		CH	CH	CH	

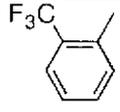
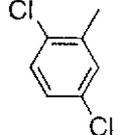
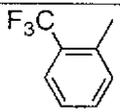
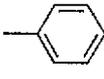
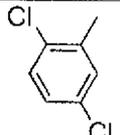
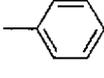
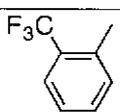
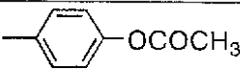
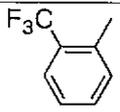
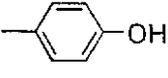
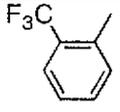
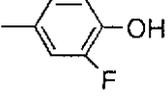
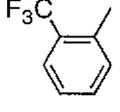
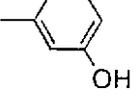
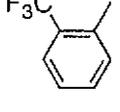
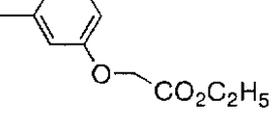
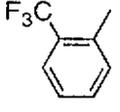
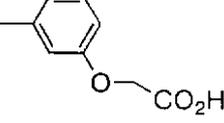
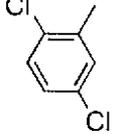
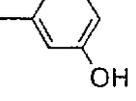
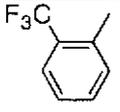
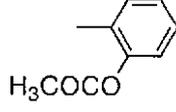
10

20

30

40

【表 1 C】

18		CH	CH	CH	
19		CH	CH	CH	
20		CH	CH	CH	
21		CH	CH	CH	
22		CH	CH	CH	
23		CH	CH	CH	
24		CH	CH	CH	
25		CH	CH	CH	
26		CH	CH	CH	
27		CH	CH	CH	
28		CH	CH	CH	
29		CH	CH	CH	

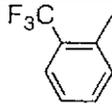
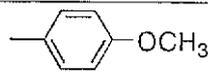
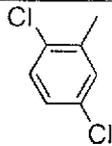
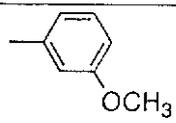
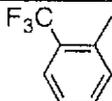
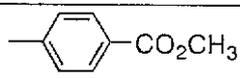
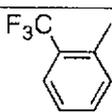
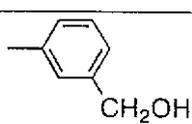
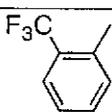
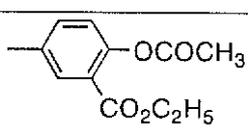
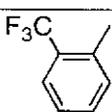
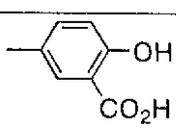
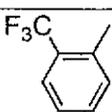
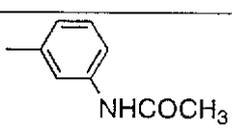
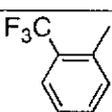
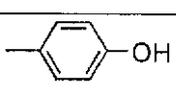
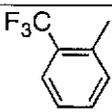
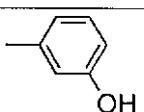
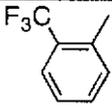
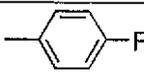
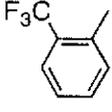
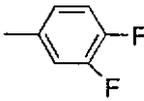
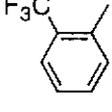
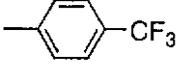
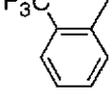
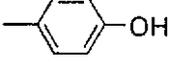
10

20

30

40

【表 1 D】

30		CH	CH	CH	
31		CH	CH	CH	
32		CH	CH	CH	
33		CH	CH	CH	
34		CH	CH	CH	
35		CH	CH	CH	
36		CH	CH	CH	
37		N	CH	CH	
38		N	CH	CH	
39		N	CH	CH	
40		N	CH	CH	
41		N	CH	CH	
42		CH	CH	N	

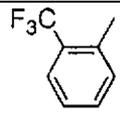
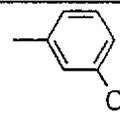
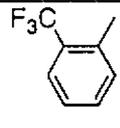
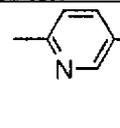
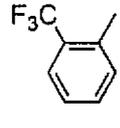
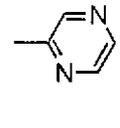
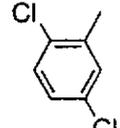
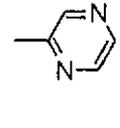
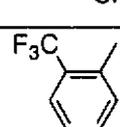
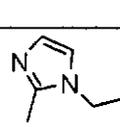
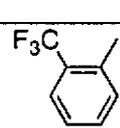
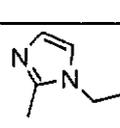
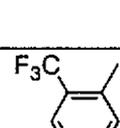
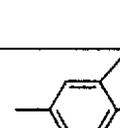
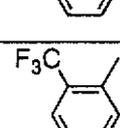
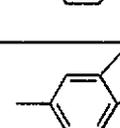
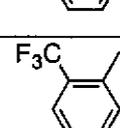
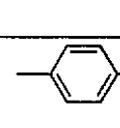
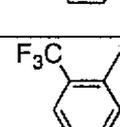
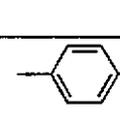
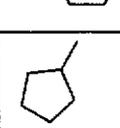
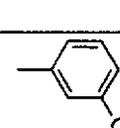
10

20

30

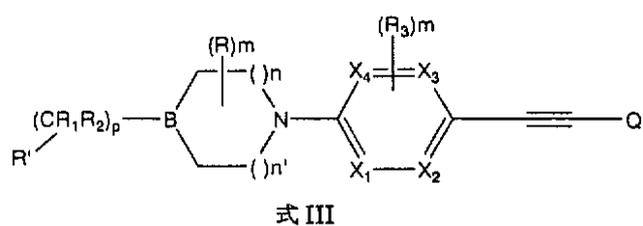
40

【表 1 E】

43		CH	CH	N		
44		CH	CH	CH		
45		CH	CH	CH		10
46		CH	CH	CH		
47		CH	CH	CH		20
48		CH	CH	CH		20
49		CH	CH	CH		
50		CH	CH	N		30
51		CH	CH	N		
52		CH	CH	N		
54		N	CH	CH		40

【 0 0 2 6 】

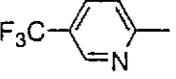
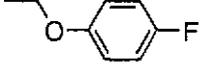
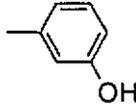
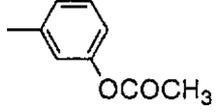
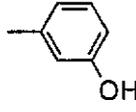
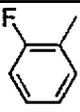
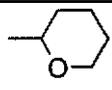
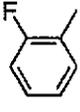
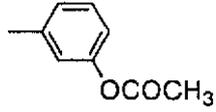
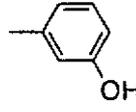
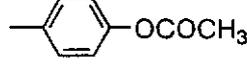
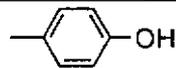
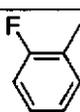
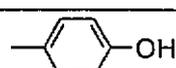
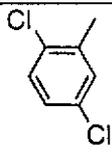
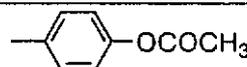
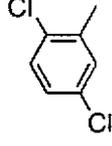
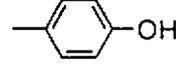
【 化 1 2 】



【 0 0 2 7 】

表 2 :  $X_1=N$ 、 $X_4=CH$ 、 $n=1$ 、 $n'=1$ 、 $R=R_3=R_1=R_2=H$ 、 $p=1$ 、 $*p=0$ 

【 表 2 】

化合物 No.	R'	B	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	Q
14*		N			
55		N	N	CH	
56		N	N	CH	
57		N	N	CH	
58		N	N	CH	
59		N	N	CH	
60		N	N	CH	
61		C(OH)	N	CH	
62		C(OH)	N	CH	
63		C(OH)	N	CH	
64		C(OH)	N	CH	
65		C(OH)	N	CH	

10

20

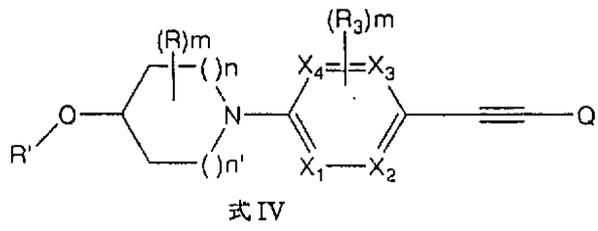
30

40

50

【 0 0 2 8 】

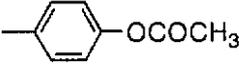
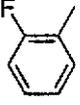
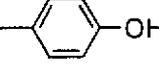
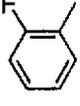
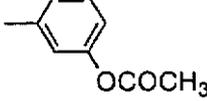
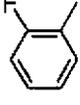
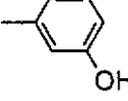
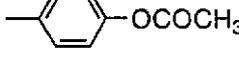
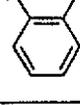
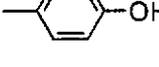
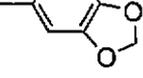
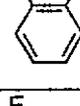
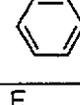
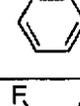
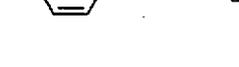
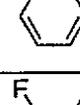
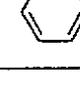
【 化 1 3 】



【 0 0 2 9 】

表 3 :  $X_1=N$ 、 $n=1$ 、 $n'=1$ 、 $R=R_3=H$ 、(\* $n'=0$ 、\*\* $n=n'=0$ )

【表 3 A】

化合物 No.	R'	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	Q
66**		N	CH	CH	
67**		N	CH	CH	
68*		N	CH	CH	
69*		N	CH	CH	
70*		N	CH	CH	
71*		N	CH	CH	
72		CH	CH	CH	
73		CH	CH	CH	
74		CH	CH	CH	
75		N	CH	CH	
76		N	CH	CH	
77		N	CH	CH	

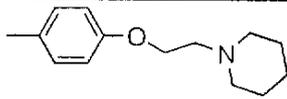
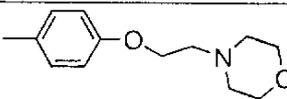
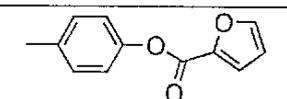
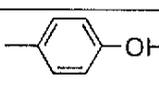
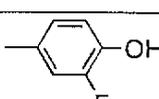
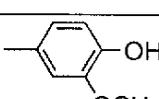
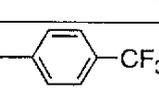
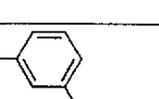
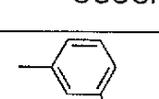
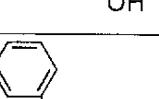
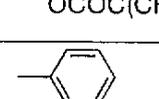
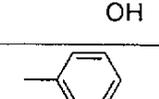
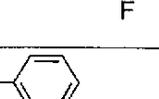
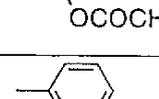
10

20

30

40

【表 3 B】

78		N	CH	CH		
79		N	CH	CH		
80		N	CH	CH		10
81		N	CH	CH		
82		N	CH	CH		
83		N	CH	CH		20
84		N	CH	CH		
85		N	CH	CH		
86		N	CH	CH		30
87		N	CH	CH		
88		N	CH	CH		
89		N	CH	CH		40
90		N	CH	CH		
91		N	CH	CH		

【表 3 C】

92		N	CH	CH	
93		N	CH	CH	
94		N	CH	CH	
95		N	CH	CH	
96		N	CH	CH	
97		CH	CH	N	
98		CH	CH	N	

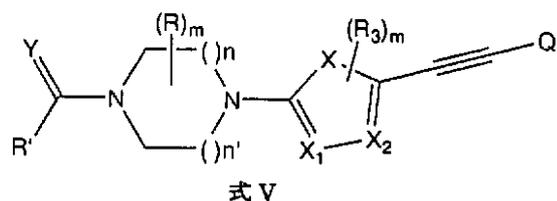
10

20

【0030】

【化14】

30



【0031】

表 4 :  $X_1=N$ 、 $n=n'=1$ 、 $R=R_3=H$ 、( $*n'=0$ 、 $**n=n'=0$ )、 $Y=0$ 

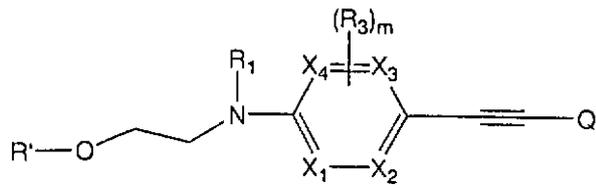
【表 4】

40

化合物 No.	R'	X	X <sub>2</sub>	Q
53		S	CH	

【0032】

## 【化 1 5】



式 VI

10

## 【 0 0 3 3】

表 5 :  $X_1=X_2=N$ ,  $R_1=R_3=H$ 

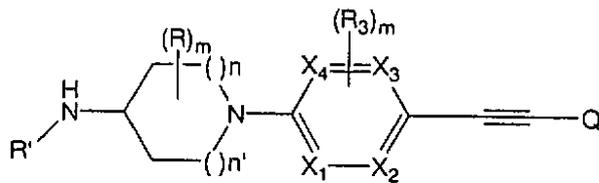
## 【表 5】

化合物 No.	$R'$	$X_3$	$X_4$	$Q$
99		CH	CH	
100		CH	CH	

20

## 【 0 0 3 4】

## 【化 1 6】



式 VII

30

## 【 0 0 3 5】

表 6 :  $X_1=X_2=N$ ,  $n=1$ ,  $n'=1$ ,  $R=R_3=H$ 

## 【表 6】

化合物 No.	$R'$	$X_3$	$X_4$	$Q$
101		CH	CH	
102		CH	CH	

40

## 【 0 0 3 6】

別の態様では、式 I-VIII のいずれかの、1つ以上の化合物の治療的有効量、及び任意に1つ以上の製薬品として許容される賦形剤（例えば担体または希釈剤）を含む製薬組成物が

50

ここに提供される。

【0037】

別の態様では、患者においてSCDによって媒介される疾患、障害、または症候群の予防、改善、または治療のための方法であって、式I-VIIIのいずれかの、1つ以上の化合物の治療的有効量または本明細書中に記載の製薬組成物を、これを必要とする患者に投与する工程を含む方法がここに提供される。

【0038】

別の態様では、患者においてSCD1によって媒介される疾患、障害、または症候群の予防、改善、または治療のための方法であって、式I-VIIIのいずれかの、1つ以上の化合物の治療的有効量または本明細書中に記載の製薬組成物を、これを必要とする患者に投与する工程を含む方法がここに提供される。

10

【0039】

前記疾患、障害、及び症候群は、肥満（例えば遺伝的、食事、食品摂取量、代謝障害、視床下部障害、年齢、脂肪量異常分配、脂肪領域異常分配、強迫的摂食障害、動機付け障害であって、砂糖、炭水化物、アルコール、または薬剤、あるいは快樂価、低い活性、もしくはこれらの組み合わせを伴うあらゆる成分を消費する欲望を含む障害によって生じる肥満）；過体重状態；拒食症；過食症；悪液質；無調節食欲；肥満関連疾患、障害、及び症候群；糖尿病（I型及びII型の糖尿病を含む）；糖尿病性合併症；耐糖能；高インスリン血症；インスリン感受性または耐性；肝臓脂肪症；腹囲増大；代謝症候群；心臓血管疾患（例えばアテローム性動脈硬化症、脂質異常症、血圧上昇、微量アルブミン尿、高尿酸血症、高コレステロール血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、またはこれらの組み合わせを含む）；変形性関節症；皮膚疾患；睡眠障害（例えば概日リズムの乱れ、睡眠異常、不眠症、睡眠時無呼吸、ナルコレプシー、またはこれらの組み合わせ）；胆石症；肝腫大；脂肪症；X症候群；アラニン・アミノトランスフェラーゼレベル異常；多嚢胞卵巣；炎症；非アルコール性脂肪肝疾患；皮膚障害；呼吸器系疾患または障害（例えば副鼻腔炎、喘息、気管支炎、またはこれらの組み合わせを含む）；膵炎；関節リウマチ；嚢胞性線維症；月経前症候群；癌；新生組織形成；悪性腫瘍；転移癌；腫瘍（良性または悪性）；肝癌；神経疾患；精神障害；多発性硬化症；ウイルス性疾患/感染症、あるいはこれらの組み合わせ；トリグリセリド、LDL、HDL、VLDL、または総コレステロールの血漿レベルに関連する疾患または状態から選択されうる。

20

30

【0040】

一実施態様では、肥満または関連疾患もしくは状態；糖尿病（I型及びII型の糖尿病を含む）；糖尿病性合併症；耐糖能；高インスリン血症；インスリン感受性または耐性；代謝症候群；心臓血管疾患（例えばアテローム性動脈硬化症、高血圧、脂質血症、脂質異常症、血圧上昇、微量アルブミン尿、高尿酸血症、高コレステロール血症、脂質異常症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、またはこれらの組み合わせを含む）；呼吸器系疾患または障害（例えば副鼻腔炎、喘息、気管支炎、またはこれらの組み合わせを含む）；トリグリセリド、LDL、HDL、VLDL、または総コレステロールの血漿レベルに関連する疾患または状態から選択される疾病または状態の予防、改善、または治療のために方法が提供される。

40

【0041】

別の実施態様では、肥満または関連疾患もしくは状態、II型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、高血圧、脂質血症、脂質異常症、微量アルブミン尿、高尿酸血症、高コレステロール血症、脂質異常症、高トリグリセリド血症、またはこれらの組み合わせから選択される疾病または状態の予防、改善、または治療のために方法が提供される。

【0042】

別の実施態様では、トリグリセリド、LDL、HDL、VLDL、総コレステロール、またはこれらの組み合わせの血漿レベルに関する疾患または状態の予防、改善、または治療のための方法がここに提供される。

さらに別の実施態様では、肥満またはその合併症、II型糖尿病またはその合併症、心臓

50

血管疾患またはその合併症、あるいはこれらの組み合わせから選択される疾患または状態の予防、改善、または治療のための方法が提供される。

【0043】

組み合わせ療法には、下記の実施態様の1つ以上が含まれる。例えば、前記の1つ以上の活性成分は、例えばPPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 、及び/またはPPAR $\delta$ 作動薬または拮抗薬、スルホニル尿素剤、非スルホニル尿素分泌促進物質、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、インスリン増感剤、肝臓でのグルコース生産を低減させる化合物、インスリン及びインスリン誘導体、あるいはこれらの組み合わせを含む抗糖尿病薬から選択可能である。

別の実施態様では、前記の1つ以上の活性成分は、例えば $\beta$ -3作動薬、CB(CB1及び/又はCB2)受容体モジュレーター、神経ペプチドY5阻害剤、毛様体神経栄養因子及び誘導体、食欲抑制剤、またはこれらの組み合わせを含む抗肥満薬から選択される。

別の実施態様では、前記の1つ以上の活性成分は、HMG CoA還元酵素阻害剤、CETP阻害剤、脂質低下薬、脂肪酸低下化合物、ACAT阻害剤、胆汁酸抑制薬、胆汁酸再取り込み阻害剤、ミクロゾームトリグリセリド輸送阻害剤、フィブリン酸誘導体、ゲグル脂質、またはこれらの組み合わせから選択される。

【0044】

更に別の実施態様では、前記の1つ以上の活性成分は、例えばプロテアーゼ阻害剤、ACE阻害剤、カルシウムチャンネルプロテアーゼ阻害剤、利尿薬、レニン阻害剤、AT-1受容体拮抗薬、エンドセリン受容体拮抗薬、またはこれらの組み合わせを含む抗高血圧薬から選択される。

更に別の態様では、本発明の化合物の調製方法がここに提供される。

【0045】

以下の定義を、本明細書中で使用される用語に適用する。

「アルキル」なる語は、特記のない限り、1乃至12の炭素原子を有する、任意に置換された直鎖状または分枝状の飽和炭化水素鎖を意味し、これは単結合、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、1-メチルエチル(イソプロピル)、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、及び1,1-ジメチルエチル(*t*-ブチル)によって当該分子の残部に結合している。「アルケニル」なる語は、特記のない限り、少なくとも一つの二重結合を含む任意に置換された脂肪族炭化水素基を意味し、これは2乃至約10の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の鎖であってよく、シスもしくはトランス、EもしくはZの立体化学、例えばエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル(アリル)、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、及び2-ブテニルを有する。「アルキニル」なる語は、特記のない限り、少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を有し、且つ2乃至約12の炭素原子を有する、任意に置換された直鎖または分枝鎖ヒドロカルビル基、例えばエチニル、プロピニル、及びブチニルを意味する。

【0046】

「アルコキシ」なる語は、特記のない限り、酸素結合を介して当該分子の残部に結合したアルキル基を意味する。こうした基の代表例は、 $-\text{OCH}_3$ 及び $-\text{OC}_2\text{H}_5$ である。

「シクロアルキル」なる語は、特記のない限り、3乃至約12の炭素原子の、任意に置換された非芳香族の単環系もしくは多環系であって、これは定義に反しない限り1つ以上のオレフィン結合を任意に含んで良く、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルを意味する。これは、アリアル環と縮合した環系、スピロ系を更に含む。多環式シクロアルキル基の例には、以下に限定されるものではないが、ペルヒドロナフチル、アダマンチル、及びノルボルニル基、架橋環式基、及びスピロ二環式基、例えばスピロ(4,4)ノン-2-イルが含まれる。

【0047】

「シクロアルキルアルキル」なる語は、特記のない限り、アルキル基に直接結合した、3乃至8の炭素原子を有する任意に置換された環含有基を意味する。シクロアルキルアルキル基は、アルキル基の如何なる炭素原子で主要構造に結合していてもよく、これにより安定な構造の構築がもたらされている。こうした基の非限定的例には、シクロプロピルメチル、シクロブチルエチル、及びシクロペンチルエチルが含まれる。

「シクロアルケニル」なる語は、3乃至約12の炭素原子を有して少なくとも一つの炭素-

10

20

30

40

50

炭素二十結合を有する、任意に置換された環含有基、例えばシクロプロペンチル、シクロブテニル、及びシクロペンテニルを意味する。

【0048】

「シクロアルケニルアルキル」なる語は、特記のない限り、アルキル基に直接結合した、任意に置換されたシクロアルケニル環を意味する。

「アリール」なる語は、特記のない限り、6乃至14の炭素原子を有する、任意に置換された炭素環芳香族基を意味し、ここで前記環とは単環系、二環系、三環系の、例えば、以下に限定されるものではないが、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、及びピフェニルである。

「アリールアルキル」なる語は、特記のない限り、以上に定義される通りアルキル基に直接結合した、以上に定義される通り任意に置換されたアリール基、例えば  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  及び  $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$  を意味する。

【0049】

「複素環」または「ヘテロシクリル」なる語は、特記のない限り、炭素原子並びに窒素、燐、酸素、及び硫黄から選択される1乃至5のヘテロ原子からなる、任意に置換された非芳香族3乃至15員環基を意味する。複素環基は、単環系、二環系、または三環系であってよく、これは縮合した、架橋した、またはスピロ環の系を含み、前記複素環基中の窒素、燐、炭素、酸素、または硫黄原子は、任意に様々な酸化状態に酸化されていて良い。更に、窒素原子は、任意に四級化されていてよい。また、定義に反しない限り、複素環またはヘテロシクリルは、1つ以上のオレフィン結合を任意に含んで良い。こうした複素環基の例には、以下に限定されるものではないが、アゼピニル、アゼチジニル、アクリジニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル (benzofurnyl)、カルバゾイル、シンノリニル、ジオキサラニル、インドリジニル、チエニル、ナフチリジニル、ペルヒドロアゼピニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、インドリル、フタラジニル、ピリジル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾリル、イミダゾリル、テトラヒドロイソキノリル (tetrahydroisouinolyl)、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、ピロリル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサソリジニル、トリアゾリル、インダニル、イソキサゾリル、イソキサソリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、キノリル、イソキノリル、デカヒドロイソキノリル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ベンゾチエニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジオキサホスホラニル、オキサジアゾリル、クロマニル、及びイソクロマニルが含まれる。

【0050】

「ヘテロアリール」なる語は、特記のない限り、N、O、またはS唐子別に選択される1つ以上のヘテロ原子を有する、任意に置換された5乃至14員の芳香族複素環基を意味する。ヘテロアリールは、単環系、二環系、三環系であってよい。ヘテロアリール環は、如何なるヘテロ原子または炭素原子で主要構造に結合していてもよく、これにより安定な構造の構築がもたらされている。こうしたヘテロアリール環基の例には、以下に限定されるものではないが、オキサゾリル、イミダゾリル、ピロリル、フラニル、トリアジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、カルバゾリル、キナゾニル等が含まれる。

【0051】

「ヘテロアリールアルキル」なる語は、特記のない限り、アルキル基に直接結合した、任意に置換されたヘテロアリール環基を意味する。ヘテロアリールアルキル基は、アルキ

10

20

30

40

50

ル基の如何なる炭素原子で主要構造に結合していてもよく、これにより安定な構造の構築がもたらされており、ここでヘテロアリール及びアルキルは、前述の定義と同様である。

「ヘテロシクリルアルキル」なる語は、特記のない限り、アルキル基に直接結合した、任意に置換された複素環基を意味する。ヘテロシクリルアルキル基は、アルキル基の如何なる炭素原子で主要構造に結合していてもよく、これにより安定な構造の構築がもたらされており、ここでヘテロシクリル及びアルキルは、前述の定義と同様である。

#### 【 0 0 5 2 】

特記のない限り、「置換された」なる語は以下の置換基：ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、オキソ (=O)、チオ (=S)、置換または無置換のアルキル、

置換または無置換のアルコキシ、置換または無置換のアルケニル、置換または無置換のアルキニル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のシクロアルケニルアルキル、置換または無置換のシクロアルケニル、置換または無置換のアミノ、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換のヘテロシクリルアルキル環、置換または無置換のヘテロアリールアルキル、置換または無置換の複素環、置換または無置換のグアニジン、-COOR<sup>x</sup>、-C(O)R<sup>x</sup>、-C(S)R<sup>x</sup>、-C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、-C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、-NR<sup>x</sup>CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>、-N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>y</sup>、-N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>、-(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>)、-NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>、-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、-NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>、-NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>、-NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>、-SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、-OR<sup>x</sup>、-OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>、-OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>、-OC(O)R<sup>x</sup>、-OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、-OC(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>、-R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>、-R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>、-R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>、-R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>、-R<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>、-R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>、-SR<sup>x</sup>、-SOR<sup>x</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>、及び-ONO<sub>2</sub>のいずれかまたはあらゆる組み合わせによる置換を意味し、ここでR<sup>x</sup>、R<sup>y</sup>及びR<sup>z</sup>は、水素、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアルキレン、置換または無置換のアルコキシ、置換または無置換のアルケニル、置換または無置換のアルキニル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換のヘテロアリールアルキル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のシクロアルケニル、置換または無置換のシクロアルケニルアルキル、置換または無置換の複素環、置換または無置換のヘテロシクリルアルキル、または置換または無置換のアミノから個別に選択される。前述の「置換された」基における置換基は、更に置換され得ない。例えば、「置換されたアルキル」上の置換基が「置換されたアリール」である場合、「置換されたアリール」上の置換基は「置換されたアルケニル」にはなり得ない。

#### 【 0 0 5 3 】

「保護基」または「P」なる語は特定の官能性を遮蔽または保護するために用いられる置換基を意味し、一方でこの化合物上の別の官能基は反応性を維持しうる。例えば「アミノ保護基」は化合物中のアミノ官能性を遮蔽または保護する、アミノ基に結合した置換基である。適当なアミノ保護基には、以下に限定されるものではないが、アセチル、トリフルオロアセチル、t-ブトキシカルボニル (BOC)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、及び9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル (Fmoc) が含まれる。同様に、「ヒドロキシ保護基」は、ヒドロキシ官能性を遮蔽または保護する、ヒドロキシ基の置換基を意味する。適当なヒドロキシ保護基には、以下に限定されるものではないが、アセチル、ベンジル、テトラヒドロピラニル、及びシリルが含まれる、「カルボキシ保護基」は、カルボキシ官能性を遮蔽または保護する、カルボキシ基の置換基を意味する。適当なカルボキシ保護基には、以下に限定されるものではないが、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Ph、シアノエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、2-(p-トルエンシルホニル)エチル、2-(p-ニトロフェニルスルフェニル)エチル、2-(ジフェニルホスフィノ)-エチル、及びニトロエニルが含まれる。保護基及びその使用の一般的な説明については、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991 が参照される。

#### 【 0 0 5 4 】

「プロドラッグ」なる語は、生体内で変換されて式 (1) の化合物またはこの化合物の

10

20

30

40

50

製薬品として許容される塩、水和物、または溶媒和物をもたらす化合物を意味する。この変換は、様々な機構、例えば血中加水分解によって起こりうる。プロドラッグの使用の議論は、T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に与えられている。

【0055】

状態、障害、または病気の「治療をする」または「治療」なる語には、

(1) 状態、障害、または病気に罹患した、または罹患しやすいが、前記状態、障害、または病気の臨床的もしくは亜臨床的症候を依然経験もしくは露呈していない患者において発現する状態、障害、または病気の臨床症候の出現を予防するかまたは遅延させること；

(2) 状態、障害、または病気を阻害すること、すなわち疾患または少なくとも一つのその臨床的もしくは亜臨床的症候の発現を阻むまたは低減すること；あるいは

(3) 疾患を緩和すること、すなわち状態、障害、または病気あるいは少なくとも一つのその臨床的もしくは亜臨床的症候の軽減を引き起こすこと；

が含まれる。

【0056】

「患者」なる語は、ほ乳類（特にヒト）及び別の動物、例えば家畜（例えば猫及びイヌを含む家庭のペット）、並びに家畜でない動物（例えば野生動物）を含む。

「治療的有効量」とは、状態、障害、または病気を治療するために患者に投与される場合の、こうした治療を有効にするために十分な化合物の量を意味する。「治療的有効量」は、化合物、疾患及びその重篤度、治療しようとする患者の年齢、体重、健康状態、及び反応性によって異なる。

【0057】

本発明の一部を成す製薬品として許容される塩には、無機塩基から誘導される塩（例えばLi、Na、K、Ca、Mg、Fe、Cu、Zn、及びMn）、有機塩基の塩（例えばN,N'-ジアセチルエチレンジアミン、グルカミン、トリエチルアミン、コリン、ヒドロキシド、ジシクロヘキシルアミン、メトホルミン、ベンジルアミン、トリアルキルアミン、及びチアミン）、キラル塩基の塩（例えばアルキルフェニルアミン、グリシノール、及びフェニルグリシノール）、天然アミノ酸の塩（例えばグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、チロシン、シスチン、システイン、メチオニン、プロリン、ヒドロキシプロリン、ヒスチジン、オルニチン、リシン、アルギニン、及びセリン）、非天然アミノ酸（例えば、D-異性体または置換アミノ酸）、グアニジンの塩、置換グアニジンの塩（ここで、置換基は、ニトロ、アミノ、アルキル、アルケニル、またはアルキニルから選択される）、アンモニウム塩、置換アンモニウム塩、及びアルミニウム塩が含まれる。別の製薬品として許容される塩には、酸の付加塩（必要に応じて）、例えば硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、ホウ酸塩、ハロゲン化水素塩、酢酸塩（例えばトリフルオロアセテート）、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、パルモ酸塩（palmoates）、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩、グリセロリン酸塩、及びケトグルタル酸塩が含まれる。更に別の製薬品として許容される塩には、以下に限定されるものではないが、本発明の化合物の、ハロゲン化アルキルまたは硫酸アルキルとの第四級アンモニウム塩（例えばMeIまたは $(Me)_2SO_4$ ）が含まれる。

【0058】

製薬品として許容される溶媒和物には、水和物及び結晶化の別の溶媒（例えばアルコール）が含まれる。本発明の化合物は、当業者に既知の方法によって低分子量溶媒と共に溶媒和物を形成しうる。

本明細書中に記載される化合物は、1つ以上の不斉炭素を含んで良く、然るにラセミ混合物、鏡像異性体、及びジアステレオマーとして発生しうる。これらの化合物はまた、配座異性体/回転異性体として存在しうる。こうした全ての異性体は、明確に本発明に含ま

10

20

30

40

50

れる。本明細書中に例示される特定の化合物は特定の立体化学的配置で示されうるが、あらゆる所与のキラル中心で逆の立体化学を有する化合物が、その一部として想定される。

【0059】

(製薬組成物)

本発明の製薬組成物は、本明細書中に記載される1つ以上の化合物及び1つ以上の製薬品として許容される賦形剤、担体、希釈剤、またはこれらの混合物を含む。本明細書中に記載される化合物は、1つ以上の製薬品として許容される賦形剤、担体、希釈剤、またはこれらの混合物と共に、カプセル、サシェ、紙、又は別の容器の形態にされてよい。

【0060】

適当な担体の例には、以下に限定されるものではないが、水、食塩水、アルコール、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシエトキシ化ヒマシ油、ピーナッツオイル、オリーブオイル、ゼラチン、ラクトース、白土、蔗糖、デキストリン、炭酸マグネシウム、砂糖、シクロデキストリン、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、アガー、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、またはセルロースの低級アルキルエーテル、ケイ酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリセリド及びジグリセリド、ペンタエリスリトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、ヒドロキシメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンが含まれる。

担体または希釈剤は、徐放性物質、例えばグリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートを単独で、またはワックスと混合して含んで良い。

【0061】

製薬組成物は、1つ以上の製薬品として許容される補助剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、保存剤、浸透圧 (osmotic pressure) に影響する塩、バッファ、甘味料、香味料、着色剤、あるいは前記のあらゆる組み合わせを更に含んで良い。本発明の製薬組成物は、当業者に既知の方法を使用することによる、患者への投与の後に、有効成分の迅速な、徐放性の、あるいは遅延された放出を提供するために処方されてよい。

【0062】

本発明の製薬組成物は、通常技術、例えばRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> Ed., 2003 (Lippincott Williams & Wilkins)に記載の技術によって調製されてよい。例えば、活性化合物は担体と混合され、または担体によって希釈され、または担体内に封入されてよく、これはアンプル、カプセル、サシェ、紙、又は別の容器の形態であってよい。担体が希釈剤の役割を果たす場合には、これは活性化合物の媒体、賦形剤、または媒質として作用する固体、半固体、または液体の物質であってよい。

製薬組成物は、通常形態、例えばカプセル、錠剤、エアロゾル、溶液、懸濁液、または局所適用のための製品であってよい。

【0063】

投与の経路は、本発明の活性化合物を、適当もしくは所望の作用部位に有効に輸送するあらゆる経路であってよい。投与の適当な経路には、以下に限定されるものではないが、経口、経鼻、肺、口腔、皮下、皮内、経皮、非経口、直腸、蓄積 (depot)、皮下、静脈、尿道内、筋内、鼻腔内、眼 (例えば点眼剤を用いて)、または局所 (例えば局所用軟膏を用いて) が含まれる。経口経路が好ましい。

【0064】

固体経口製剤には、以下に限定されるものではないが、錠剤、カプセル (軟質もしくは硬質ゼラチン)、糖衣錠 (活性成分を粉末またはペレット形態で含む)、トローチ、及びロゼンジが含まれる。タルク及び/または炭水化物担体またはバインダー等を用いた錠剤、糖衣錠、またはカプセルが、経口適用には特に適当である。錠剤、糖衣錠、またはカプセルにとって好ましい担体には、ラクトース、コーンスターチ、及び/またはジャガイモ澱粉が含まれる。甘味を付けた媒体が用いられる場合には、シロップまたはエリキシルが使用される。

【0065】

従来の錠剤化技術によって調製しうる典型的な錠剤は、(1) コア: 活性化合物 (有利

10

20

30

40

50

の化合物またはその塩として)、250mgのコロイド状二酸化ケイ素 (Aerosil(登録商標))、1.5mgのマイクロクリスタリンセルロース (Avicel(登録商標))、70mgの変性セルロースゴム (Ac-Di-Sol(登録商標))、及び7.5mgのステアリン酸マグネシウム；(2)コーティング：HPMC、およそ9mgのMywacett 9-40 T及びおよそ0.9mgのアシル化モノグリセリドを含む。

液体製剤には、以下に限定されるものではないが、シロップ、エマルジョン、軟質ゼラチン、及び無菌注射液、例えば水性もしくは非水性の液体懸濁物もしくは溶液を含む。

非経口適用のために、特に適当であるのは、注射溶液または懸濁物、この間シックはポリヒドロキシ化ヒマシ油に溶解された活性化化合物を含む水性溶液である。

【0066】

本明細書中に記載される疾患及び障害の治療における使用のための、前記化合物の適当な投与量は、関連分野の当業者によって決定されうる。治療的投与量は、一般的に、動物研究由来の予備的証拠に基づいてヒトにおける投与量決定試験を経て特定される。投与量は、望ましからぬ副作用を伴わずに所望の治療的利益をもたらすために十分なものでなければならない。例えば、SCD1阻害剤の日毎投与量は、体重1kg当たり約0.5乃至約3mgであってよい。投与の様式、投与形態、適当な製薬賦形剤、希釈剤、または担体もまた、当該分野の当業者によって十分に利用され、調製されうる。全ての変化及び変更は、本発明の範囲内で想定される。

【0067】

(治療方法及び併用療法)

本発明は、患者において、ステアリン酸CoA脱飽和酵素によって媒介される疾患、状態、または障害、特にSCD1によって媒介されるものを、本明細書中に記載の化合物または製薬組成物の治療的有効量を、これを必要とする患者に投与することによって治療する方法を更に提供する。

【0068】

ステアリン酸CoA脱飽和酵素によって媒介される疾患、状態、及び障害には、以下に限定されるものではないが、糖尿病、糖尿病関連症候群、障害もしくは疾患、肥満、肥満関連疾患、状態、及び障害、心臓血管疾患(例えばアテローム性動脈硬化症)、肝臓脂肪症、及び別の代謝症候群、代謝関連症候群、障害、及び疾患、並びに非アルコール性脂肪肝疾患が含まれる。

【0069】

SCD、特にヒトのSCDを制御して、肥満を治療することができる。肥満及び過体重は、除脂肪体重に対して過剰の体脂肪と定義される。熱量摂取の増大またはエネルギー消費の減少あるいは両方がこの不均衡をもたらす、余剰のエネルギーが脂肪として蓄積されることになる。対照的に、拒食症及び悪疫質は、エネルギー消費に対するエネルギー摂取の不均衡が負のエネルギーバランス及び体重減少をもたらすことによって特徴付けられる。エネルギー消費を増大させ、且つ/またはエネルギー摂取、吸収、もしくは貯蔵を減少させる作用剤は、肥満、過体重、及び関連する併存疾患の治療に有用であろう。遺伝子または遺伝子の部分またはその生成物を調製する、SCD遺伝子、翻訳された蛋白質、及び作用剤は、肥満、過体重、拒食症、悪疫質、消耗病、食欲抑制、食欲増進、満腹感の増大もしくは減少、体重の調節、及び/または摂食障害、例えば過食症などの治療に有用である。然るに、ステアリン酸CoA脱飽和酵素によって媒介される疾患、状態、及び障害には、以下に限定されるものではないが、肥満、過体重、拒食症、悪疫質、消耗病、食欲抑制、食欲増進、及び別の摂食障害、例えば過食症が含まれる。更にまた、本発明の化合物は、満腹感を増大または減少させて体重を調節する。

【0070】

肥満関連症候群、障害、及び疾患には、以下に限定されるものではないが、(i)遺伝的、(ii)食事、(iii)食品摂取量、(iv)代謝障害、(v)視床下部障害、(vi)年齢、(vii)脂肪量異常分配、(viii)脂肪領域異常分配、(ix)強迫的摂食障害、及び、(x)動機付け障害であって、砂糖、炭水化物、アルコール、または薬剤、あるいは快楽価を伴うあらゆる成

10

20

30

40

50

分を消費する欲望を含む障害によって生じる肥満が含まれる。肥満関連症候群、障害、及び疾患を伴う症状には、以下に限定されるものではないが、活動低下が含まれる。肥満はまた、睡眠時無呼吸、胆石、骨粗鬆症、及び所定の癌の可能性を増大させる。

【0071】

糖尿病関連症候群、障害、及び疾患には、以下に限定されるものではないが、糖代謝不全、インスリン抵抗性、耐糖能異常、抗インスリン血症、脂質異常症、高血圧、肥満、及び高血糖症が含まれる。

【0072】

心臓血管疾患には、以下に限定されるものではないが、(i)冠状動脈疾患、(ii)アテローム性動脈硬化症、(iii)心臓疾患、(iv)高コレステロール血症、(v)高トリグリセリド血症、(vi)別の障害または疾患に続発する高トリグリセリド血症（高リポタンパク血症）、(vii)脂質異常症、(viii)トリグリセリド、VLDL、HDL、及びLDLの血漿レベルの障害、(ix)コレステロール障害、(x)脳血管疾患（以下に限定されるものではないが、脳梗塞、虚血性脳梗塞、及び一過性脳虚血発作（TIA）を含む）、(xi)末梢血管疾患、及び(xii)虚血性網膜症を含む。

10

【0073】

代謝関連症候群、障害または疾患には、以下に限定されるものではないが、(i)代謝症候群、(ii)脂質異常症、(iii)血圧上昇、(iv)インスリン感受性もしくは抵抗性、(v)II型糖尿病、(vi)I型糖尿病、(vii)糖尿病性合併症、(viii)腹囲増大、(ix)耐糖能、(x)微量アルブミン尿、(xi)高尿酸血症、(xii)インスリン血症、(xiii)高コレステロール血症、(xiv)脂質異常症、(xv)アテローム性動脈硬化症、(xvi)高トリグリセリド血症、(xvii)動脈硬化症、及び別の心臓血管疾患、(xviii)変形性関節症、(xix)皮膚疾患、(xx)睡眠障害（例えば概日リズムの乱れ、睡眠異常、不眠症、睡眠時無呼吸、及びナルコレプシー）、(xxi)胆石症、(xxii)肝腫大、(xxiii)脂肪症、(xxiv)X症候群、(xxv)アラニン・アミノトランスフェラーゼレベル異常、(xxvi)多嚢胞卵巣、及び(xxvii)炎症が含まれる。

20

【0074】

非アルコール性脂肪肝疾患は、肝臓脂肪症（もしくは脂肪肝）として現れ、肝炎、薬剤誘発性肝炎、肝癌、線維症、肝硬変、肝不全、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性肝炎、急性脂肪肝、及び妊娠脂肪肝に進行しうる。

【0075】

SCDによって媒介される別の障害または疾患には、以下に限定されるものではないが、皮膚障害、炎症、呼吸系疾患または障害（例えば副鼻腔炎、喘息、及び気管支炎）、腭炎、変形性関節症、関節リウマチ、嚢胞性線維症、月経前症候群、癌、新生組織形成、悪性腫瘍、転移癌、腫瘍（良性または悪性）、発癌、肝癌、神経疾患、精神障害、多発性硬化症、及びウイルス性疾患及び感染症が含まれる。

30

【0076】

好ましい実施態様では、本発明の化合物は、患者において、HDLレベルを増大させ、且つ/またはトリグリセリドレベルを低減させ、且つ/またはLDLもしくは非HDLコレステロールレベルを低減させる。別の実施態様では、本発明の化合物は、患者において、除脂肪体重を増大させて肥満を軽減する。別の実施態様では、本発明の化合物は、患者において肝臓脂肪症を軽減する。

40

【0077】

本明細書中に記載の方法は、以下の実施態様の1つ以上を更に含んで良い。例えば、一実施態様では、疾患、障害、及び症候群は、以下に限定されるものではないが、肥満、例えば遺伝的、食事、食品摂取量、代謝障害、視床下部障害、年齢、脂肪量異常分配、脂肪領域異常分配、強迫的摂食障害、動機付け障害であって、砂糖、炭水化物、アルコール、または薬剤、あるいは快楽価、低い活性、もしくはこれらの組み合わせを伴うあらゆる成分を消費する欲望を含む障害によって生じる肥満；過体重状態；拒食症；過食症；悪液質；無調節食欲；または肥満関連疾患、障害、及び症候群；糖尿病（I型及びII型の糖尿病を含む）；糖尿病性合併症；耐糖能；高インスリン血症；インスリン感受性または耐性；

50

肝臓脂肪症；腹囲増大；代謝症候群；例えばアテローム性動脈硬化症、脂質異常症、血圧上昇、微量アルブミン尿、高尿酸血症、高コレステロール血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、またはこれらの組み合わせを含む心臓血管疾患；変形性関節症；皮膚疾患；例えば概日リズムの乱れ、睡眠異常、不眠症、睡眠時無呼吸、ナルコレプシー、またはこれらの組み合わせを含む睡眠障害；胆石症；肝腫大；脂肪症；X症候群；アラニン・アミノトランスフェラーゼレベル異常；多嚢胞卵巣；炎症；非アルコール性脂肪肝疾患；皮膚障害；例えば副鼻腔炎、喘息、気管支炎、またはこれらの組み合わせを含む呼吸器系疾患または障害；腓炎；関節リウマチ；嚢胞性線維症；月経前症候群；癌；新生組織形成；悪性腫瘍；転移癌；腫瘍（良性または悪性）；肝癌；神経疾患；精神障害；多発性硬化症；ウイルス性疾患/感染症、あるいはこれら疾患、障害、状態及び/または症候群の組み合わせ；トリグリセリド、LDL、HDL、VLDL、または総コレステロールの血漿レベルに関連する疾患または状態から選択される。

10

## 【0078】

別の実施態様では、肥満または関連疾患もしくは状態；糖尿病（I型及びII型の糖尿病を含む）；糖尿病性合併症；耐糖能；高インスリン血症；インスリン感受性または耐性；代謝症候群；例えばアテローム性動脈硬化症、脂質血症、脂質異常症、血圧上昇、微量アルブミン尿、高尿酸血症、高コレステロール血症、脂質異常症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、またはこれらの組み合わせを含む心臓血管疾患；例えば副鼻腔炎、喘息、気管支炎、またはこれらの組み合わせを含む呼吸器系疾患または障害；あるいはこれらの疾患、障害、状態、及び/または症候群のあらゆる組み合わせ；トリグリセリド、LDL、HDL、VLDL、または総コレステロールの血漿レベルに関連する疾患または状態から選択される疾患または状態の予防、改善、または治療のための方法が提供される。

20

## 【0079】

別の実施態様では、肥満または関連疾患もしくは状態、II型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、高血圧、脂質血症、脂質異常症、微量アルブミン尿、高尿酸血症、高コレステロール血症、脂質異常症、高トリグリセリド血症、またはこれらの組み合わせから選択される疾患または状態の予防、改善、または治療のために方法が提供される。別の実施態様では、トリグリセリド、LDL、HDL、VLDL、総コレステロールの血漿レベルに関する疾患または状態の予防、改善、または治療のための方法がここに提供される。さらに別の実施態様では、肥満またはその合併症、II型糖尿病またはその合併症、心臓血管疾患またはその合併症、あるいはこれらの組み合わせから選択される疾患または状態の予防、改善、または治療のための方法が提供される。

30

## 【0080】

本発明の化合物はまた、本明細書中に記載された疾患、状態、及び/または障害の治療のための別の活性成分と併せて使用されても良い。

## 【0081】

従って、本明細書に記載の1つ以上の化合物を、当業者に既知の1つ以上の活性成分と同時にまたは連続して投与する工程を含む、本明細書中に記載の疾患または障害を治療するための方法がここに提供される。本発明の化合物と組み合わせて使用して良い適当な活性成分には、以下に限定されるものではないが、抗肥満薬、例えばアポリポタンパク質-B分泌/ミクロゾームトリグリセリド転移蛋白質（apo-B/MTP）阻害剤、11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ-1（11 $\beta$ -HSD1型）阻害剤、ペプチドYY<sub>3-36</sub>もしくはその類似物、MCR-4作動薬、コレシストキニン-A（CCK-A）作動薬、モノアミン再取り込み阻害剤（例えばシブトラミン）、交感神経様作用薬、 $\alpha_3$ アドレナリン受容体作動薬、ドーパミン受容体作動薬（例えばプロモクリプテン）、メラニン細胞刺激ホルモン受容体類似体、5HT<sub>2</sub>受容体作動薬、メラニン凝集ホルモン拮抗薬、レプチン（OB蛋白質）、レプチン類似体、レプチン受容体作動薬、ガラニン拮抗薬、リパーゼ阻害剤（例えばテトラヒドロリプスタチン、すなわちオルリスタット）、食欲抑制剤（例えばボンベシン作動薬）、神経ペプチド-Y受容体拮抗薬、甲状腺ホルモン様剤、デヒドロエピアンドロステロンまたはその類似体、グルココルチコイド受容体作動薬または拮抗薬、オレキシン受容体拮抗薬、グルカ

40

50

ゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体作動薬、蛋白質チロシンホスファターゼ (PTP-1B) 阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-IV) 阻害剤、毛様体神経栄養因子 (例えばRegeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, N.Y.)及びProcter & Gamble Company (Cincinnati, Ohio)より入手可能なAxokine (登録商標))、ヒトアグーチ (agouti) 関連蛋白質 (AGRP) 阻害剤、グレリン受容体拮抗薬、ヒスタミン3受容体拮抗薬または逆作動薬、並びにニューロメジンU受容体拮抗薬が含まれる。本明細書中で以下に説明される好ましい作用剤を含む別の抗肥満薬は既知であり、本開示を考慮すれば、当業者には容易に理解されるであろう。

#### 【0082】

抗肥満薬は、例えば、米国特許第4,929,629号、米国特許第3,752,814号、米国特許第5,274,143号、米国特許第5,420,305号、米国特許第5,540,917号、米国特許第5,643,874号、米国公開公報第2002/0141985号、及びPCT国際出願公開公報WO 03/027637から選択することができる。以上に挙げた参考文献の全てが、参照のために本願に援用される。特に好ましいのは、抗肥満薬、例えばオルリスタット、シブトラミン、プロモクリプチン、エフェドリン、レプチン、ペプチドYY<sub>3-36</sub>もしくはその類似物 (完全ペプチドYYを含む)、及びシュードエフェドリンである。好ましくは、本発明の化合物及び併用療法は、運動及び賢明な食事と連動させて行われる。

#### 【0083】

本発明の化合物は、単独で、または活性成分と組み合わせて、本明細書中に記載の治療応用のための薬剤の製造に使用して良い。

#### 【0084】

併用療法は、以下の1つ以上の実施態様を含んで良い。例えば、1つ以上の活性成分は、例えばPPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 、及び/またはPPAR $\delta$ 作動薬または拮抗薬 (例えばロシグリタゾン、トログリタゾン、またはピオグリタゾン)、スルホニル尿素剤 (例えばグリブリド、グリメピリド、クロルプロパミド、トルブタミド、またはグリピジド)、非スルホニル尿素分泌促進物質、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 (例えばアカルボース、ミグリトール、またはボグリボース)、インスリン増感剤 (例えばPPAR $\gamma$ 作動薬、例えばトログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、MCC-555、ロシグリタゾン、あるいは別のチアゾリジノンまたは非チアゾリジノン; ビグアニド類、例えばメトホルミンまたはフェトホルミン (phenformin)); PTP-1B阻害剤; ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-IV) 阻害剤、肝臓でのグルコース生産を低減させる化合物 (例えばグルカゴン拮抗薬、例えばグルコファージまたはグルコファージXR)、インスリン及びインスリン誘導体、あるいはこれらの組み合わせを含む抗糖尿病薬から選択される。

#### 【0085】

別の実施態様では、前記の1つ以上の活性成分は、例えば $\mu$ -3作動薬、CB受容体モジュレーター (CB1及び/又はCB2受容体モジュレーター、例えばリモナバント)、神経ペプチドYY5阻害剤、毛様体神経栄養因子及び誘導体 (例えばアキシカイン (axikine))、食欲抑制剤 (例えばシブトラミン)、リパーゼ阻害剤 (例えばオルリスタット)、またはこれらの組み合わせを含む抗肥満薬から選択される。

#### 【0086】

別の実施態様では、前記の1つ以上の活性成分は、HMG CoA還元酵素阻害剤 (例えばロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、リバスタチン、イタバスタチン、セリバスタチン、またはZD-4522)、CETP阻害剤 (例えばトルセトラピブ)、脂質低下薬、脂肪酸低下化合物、ACAT阻害剤、胆汁酸抑制薬 (例えばコレステラミン、コレステポール、またはデキストラン)、胆汁酸再取り込み阻害剤、ミクロゾームトリグリセリド輸送阻害剤、フィブリン酸誘導体 (例えばクロフィブラート、フェノフィブラート、ベザフィブラート、シプロフィブラート、ベクロフィブラート、エトフィブラート、またはゲムフィブロジル)、ググル脂質、またはこれらの組み合わせから選択される。

#### 【0087】

10

20

30

40

50

更に別の実施態様では、例えば ブロッカー、ACE阻害剤、カルシウムチャンネルブロッカー、利尿薬、レニン阻害剤、AT-1受容体拮抗薬、エンドセリン受容体拮抗薬、またはこれらの組み合わせを含む抗高血圧薬から選択される。

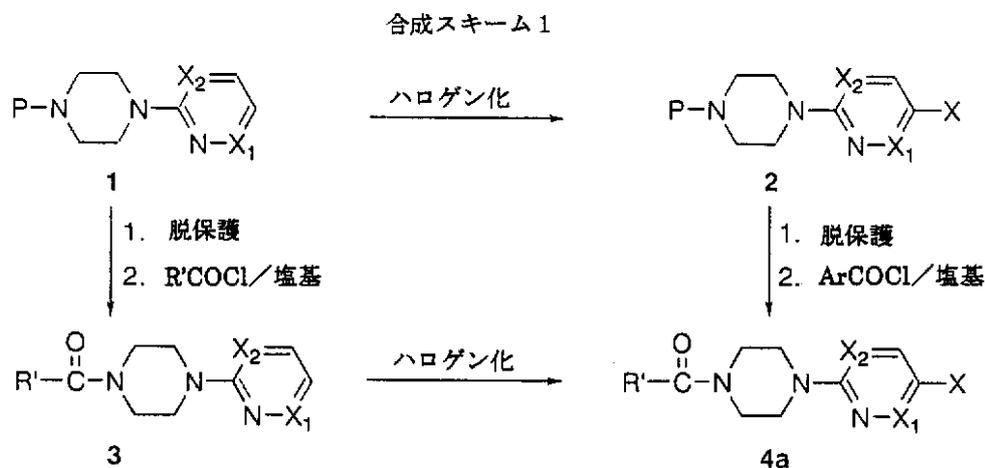
【0088】

(調製の一般的方法)

式1及び特定の実施例の化合物を含む本明細書中に記載の化合物は、図1-9に示した反応シーケンスを経て、当業者には既知の技術を使用して調製される。更にまた、特定の酸、塩基、試薬、カップリング剤、溶媒等に言及されている以下のスキームでは、別の適当な酸、塩基、試薬、カップリング剤等を使用して良く、またこれらが本発明の範囲内であることが理解される。反応条件、例えば温度、反応継続時間、またはこれらの組み合わせ 10  
 についての変更は、本発明の一部として想定される。一般的な反応シーケンスを用いて得られる化合物は、純度が不十分であってよい。これらの化合物は、当業者に既知のあらゆる有機化合物の精製方法、例えば結晶化、または様々な溶媒を適当な割合で使用するシリカゲルもしくはアルミナカラムのクロマトグラフィーを利用して精製することができる。全ての可能な立体異性体は、本発明の範囲内に想定される。

【0089】

【化17】



20

30

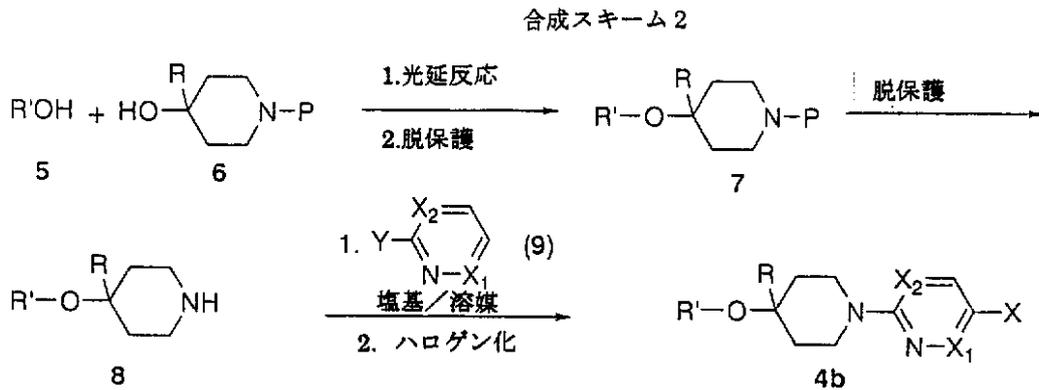
【0090】

一般式4aの中間体の合成のための一般的なアプローチは、合成スキーム1に説明される。適当な保護基P、例えばt-ブトキシカルボニル(BOC)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、ベンジル、または9-フルオレニルメチルエノキシカルボニル(Fmoc)を担持する一般式1のヘテロアリアルピペラジン誘導体は、当業者に既知の方法、例えばHamlin, K. E. et. al J. Am. Chem. Soc. 1949, 71, 2734-2735に記載の方法に従って調製される。X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>が以上に定義される通りである式1の中間体(例えばX<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>はそれぞれN及びCHであってよい)は、例えば下記の二つのアプローチのうち一つによって式4aの中間体に変換される。一つのアプローチによれば、式1の中間体は、適当な溶媒中でハロゲン化され(例えば 40  
 適当なハロゲン化剤(例えばN-クロロスクシンイミド(NCS)、N-ブロモスクシンイミド(NBS)、N-ヨードスクシンイミド(NIS)、酢酸中のヨウ素、一塩化ヨウ素、またはこれらの混合物)を用いる処理により)、一般式2のハロゲン化ヘテロアリアルを形成し、ここでXはハロゲン、例えば塩素、臭素、またはヨウ素である。式2の中間体は、(例えば標準条件を用いて)脱保護されて遊離アミンをもたらす。このアミンは、例えばハロゲン化酸(例えば塩化酸)との(好ましくは塩基の存在下での)反応によりアシル化されて式(4a)の化合物を形成する。R'は適切に置換されたアリアルまたはヘテロアリアル環であってよい。あるいはまた、式1の中間体はまず脱保護され、その後アシル化されて式3の中間体を、例えば脱保護化合物とハロゲン化酸(例えば塩化酸)とのカップリングにより形成する。求電子ハロゲン化によって、式3の中間体は式4aの中間体をもたらす。

50

【0091】

【化18】



10

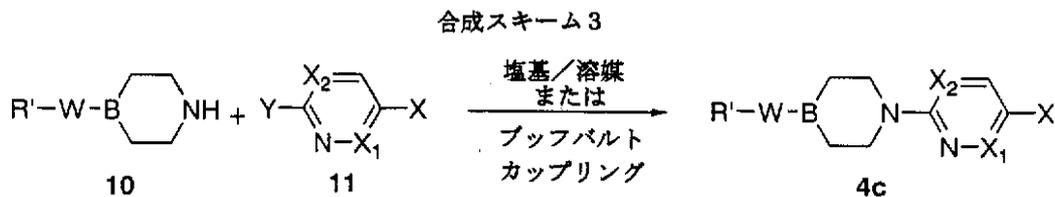
【0092】

一般式4b(式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、R、及びR'は以上に定義される通りであり、Xはハロゲンである)のアリールエーテル誘導体の合成のための一般的なアプローチは、合成スキーム2に説明される。一般式5のフェノールは、一般式6のN-保護4-ヒドロキシピペリジンと、例えば光延反応条件下でカップリングして一般式7のアリールまたはヘテロアリールエーテルをもたらす。式7の化合物は、脱保護されて式8の化合物を形成する。遊離塩基8を一般式9(ここでYはハロゲン)の中間体と、好ましくは塩基性もしくは中性の反応条件下でカップリングさせ、この生成物をハロゲン化して式4bの中間体を得る。

20

【0093】

【化19】



30

【0094】

一般式4c(式中R'、W、B、 $X_1$ 、及び $X_2$ は以上に定義される通りであり、Xはハロゲンである)(Wは好ましくはCO、O、 $CH_2$ 、 $S(O)_n$ 、NHであり、Bは好ましくはCH、C(R)、またはNである)の中間体の合成のための別の一般的なアプローチとしては、式10の中間体及び一般式11(式中、X及びYは個別にハロゲンである)の1,4-ジハロ複素環から、合成スキーム3に示されるように調製してよい。カップリング反応は、適切な有機溶媒中でいかなる適当な有機もしくは無機塩基(例えば本明細書中に記載のもの)を使用して行うこともできる。あるいはまた、ブッフバルトカップリング反応を、適切な有機溶媒中でパラジウム触媒を使用して行って、式4cの化合物を得ることができる。

【0095】

40

(合成スキーム4-11に記載の菌頭カップリングのための一般的な実験操作)

一般式14の末端アルキンの合成のための一般的なアプローチは、合成スキーム4に説明される。式14の化合物は、菌頭カップリングに引き続き加水分解を行うことで調製することができる。

【0096】

ハロゲン化アリールもしくはヘテロアリール4(式中、R'はW、B、 $X_1$ 、及び $X_2$ は前述の通りであり、Xは脱離基、例えばハロゲンである)は、鍵となる反応として菌頭カップリング反応を使用する可能な二つのアプローチによって、一般式14のアリールもしくはヘテロアリールアルキンに変換することができる。第一のアプローチにおいては、式4(式中、Xはハロゲンであり、 $X_1$ 及び $X_2$ は以上に定義される通りである)の中間体は、2-メチル-

50

3-ブチン-2-オール12とカップリングして13をもたらし、これを適切な有機溶媒中で塩基、例えばNaHで処理して中間体14を得る。あるいは、化合物4とトリメチルシリルアセチレン15とのカップリング反応を行ってトリメチルシリル誘導体16を得て、これを例えばテトラブチルアンモニウムフルオライドまたは水性NaOHを用いる脱シリル化にかけ、式14の化合物を得る。

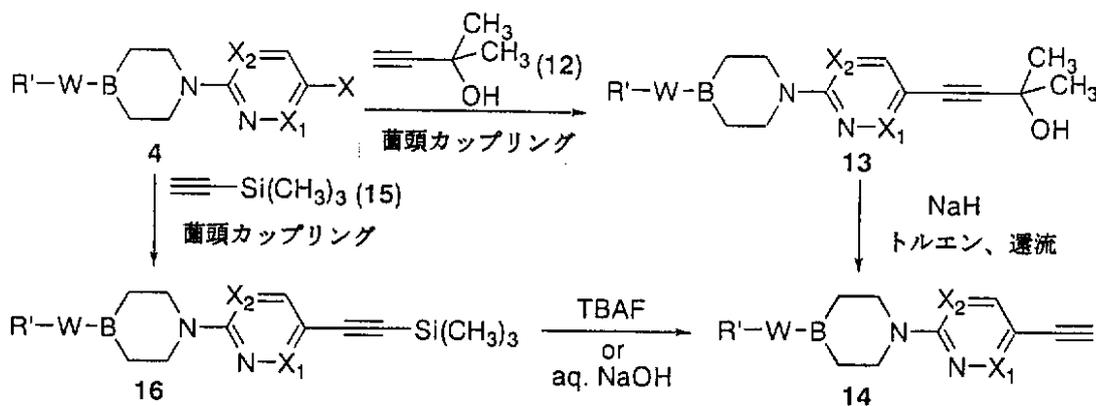
【0097】

例えば、菌頭カップリング反応は下記の通り行うことができる。アルキン12(1.0mmol)及びハロゲン化アリールもしくはヘテロアリール中間体4(1.0 mmol)の、トリエチルアミン(1.0-10.0ml)とジメチルスルホキシド(0-6ml)との混合物中の攪拌溶液に、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(0.01-0.02mmol)を添加し、次いでCuI(0.03-0.06mmol)を添加する。この混合物を室温から約80℃にて約2-24時間に亘り窒素雰囲気下で攪拌する。この混合物を水(50-100ml)で希釈し、適切な溶媒、例えば酢酸エチルまたはクロロホルムで2乃至3回抽出する。混合した有機抽出物を水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒の蒸発後に得られる粗製の生成物は、適切な溶媒からの結晶化またはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することができる。

【0098】

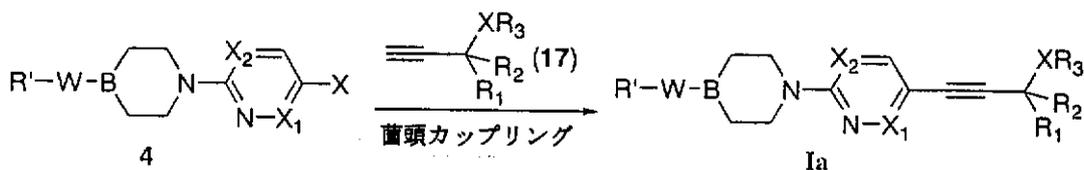
【化20】

合成スキーム4



【化21】

合成スキーム5



【0099】

一般式Ia(式中、R'、W、B、X<sub>1</sub>、及びX<sub>2</sub>は前述の通りである)のアルキニル誘導体の合成のための別の一般的アプローチは、合成スキーム5に示される。式4(式4のXは脱離基、例えばハロゲンである)の中間体は、一般式17(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は以上に定義される通りであり、Xは以上に定義される通りであるか、またはO、NHCOR、またはNHSO<sub>2</sub>R(式中、Rは以上に定義される通りである)) (例えば、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は個別に水素、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、XはO、NHCOR、またはNHSO<sub>2</sub>R(式中、Rは以上に定義される通りである))であり、且つR<sub>3</sub>は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、アルキルアリール、シクロアルキル、またはヘテロアリールである)の末端アルキンとの菌頭カップリング反応により式Iaの化合物に変換することができる。

【0100】

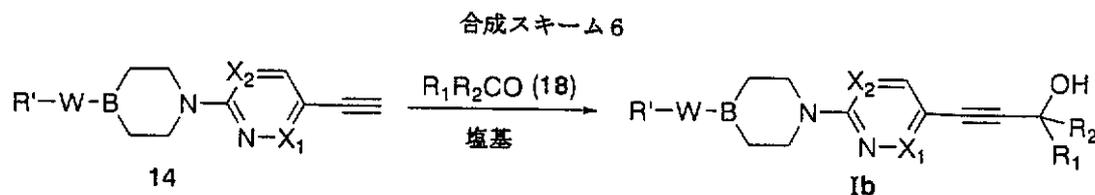
10

20

30

40

## 【化22】



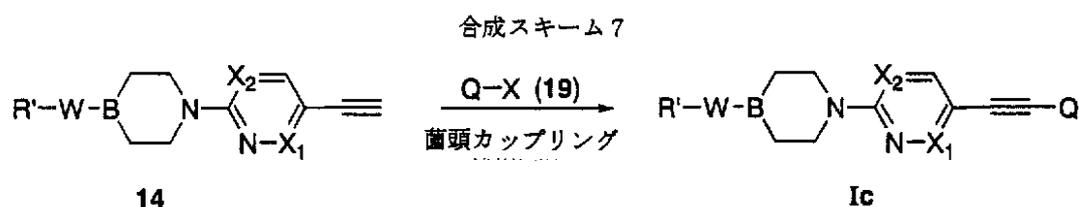
## 【0101】

一般式Ib(式中、R'、W、B、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、R<sub>1</sub>、及びR<sub>2</sub>は以上に定義される通りである)の1-置換1-ヒドロキシプロピニル誘導体の合成のための別のアプローチは、合成スキーム6に示される。アルキニル誘導体14を、式18の環式もしくは非環式ケトンまたはアルデヒドを用いて、適切な塩基、例えばブチルリチウムまたは水素化ナトリウムの存在下にて、適切な溶媒中で処理することにより、一般式Ibのアルコールを得る。

10

## 【0102】

## 【化23】



20

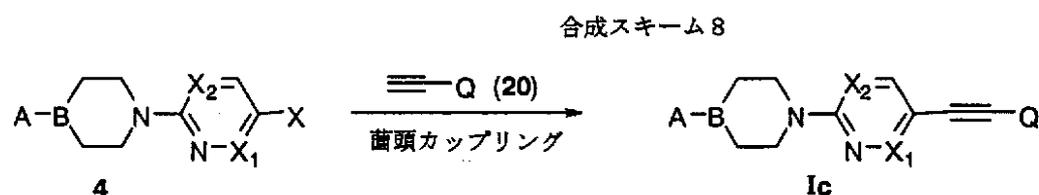
## 【0103】

一般式Ic(式中、R'、W、B、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、及びQは以上に定義される通りであり、例えば、Qはアルキル(ヒドロキシアルキルを含む)、アルケニル、アラルキル、ハロアルキル、シクロアルキル(一置換もしくは多置換シクロアルキルを含む)、アリール(一置換もしくは多置換アリールを含む)、アリールオキシアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールオキシアルキルであってよい)の化合物は、合成スキーム7に示される通り、菌頭カップリング反応を使用して調製してよい。例えば、式14の中間体の一般式19(式中、Xは脱離基(例えばハロゲン、例えば塩素、臭素、またはヨウ素)であり、Qは以上に定義される通りである)とのカップリング反応は、パラジウム-ホスフィン配位子錯体及び触媒量の銅(I)塩もしくは銀(I)酸化物の存在下で、好ましくは有機溶媒の有無によらず大過剰の有機アミンの存在下で(Chinchilla, R.; Najera, C. Chemical Reviews 2007, 107(3), pp 874-922を参照のこと)実施することができ、一般式Icの化合物をもたらす。適切なパラジウム触媒には、例えば、Pd(OAc)<sub>2</sub>、PdCl<sub>2</sub>、[(Ph)<sub>3</sub>P]<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>、Cl<sub>2</sub>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>が含まれる。このカップリング反応には、様々な反応条件を使用してよい。

30

## 【0104】

## 【化24】



40

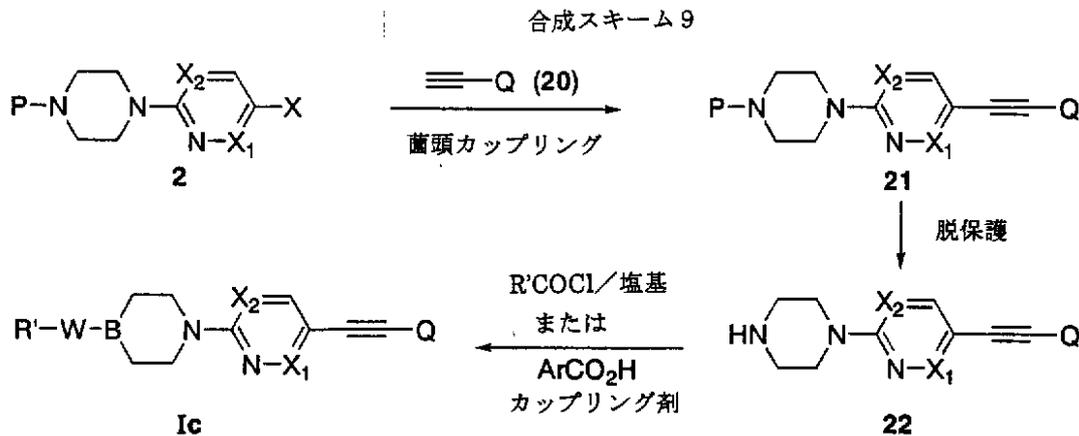
## 【0105】

上記カップリング反応を使用する別の一般的アプローチは、合成スキーム8(式中、A、B、X<sub>1</sub>、及びX<sub>2</sub>は以上に定義される通りである)に示される。アリールもしくはヘテロアリール化合物4(式中、Xは脱離基、例えばハロゲンである)と一般式20の末端アルキンとの、菌頭カップリング反応条件下における反応により、式Icの化合物がもたらされる。

## 【0106】

50

【化25】



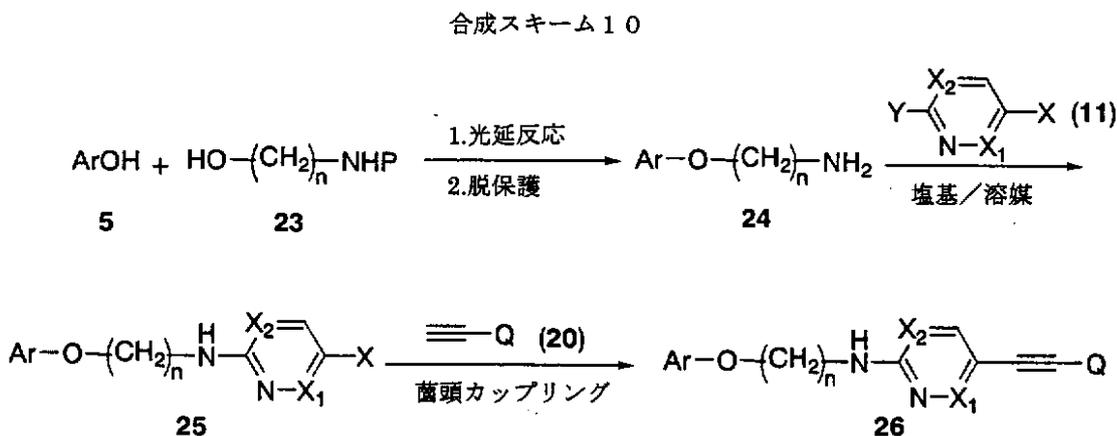
【0107】

一般式1cの本発明の化合物もまた、合成シーケンスの適当な変形によって調製することができる。こうしたアプローチの一つは合成スキーム9に与えられる。式2(式中、X、P、X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>は以上に定義される通りである)の中間体は、一般式20の末端アルキンと反応して式21の中間体をもたらす。これは脱保護によりアミン22をもたらす。アミン22は化合物1cに変換される。例えば、アミン22は式R'COX(式中、Xは脱離基である)(例えば、適当なアリールもしくはヘテロアリールカルボン酸)の化合物と、好ましくは適切なカップリング剤の存在下で反応して化合物1cを生成させる。あるいはまた、アミン22を、酸塩化物と、好ましくは適切な塩基の存在下で反応させて一般式1cの化合物を生成させる。

20

【0108】

【化26】



【0109】

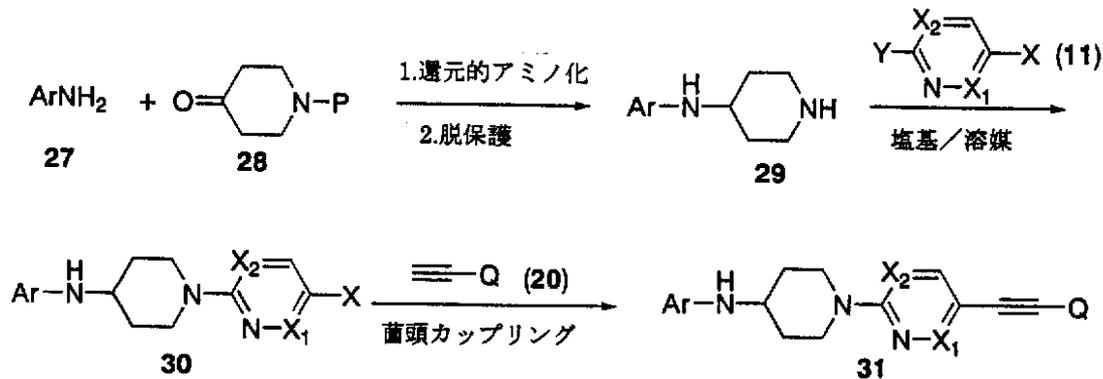
一般式26の合成のための一般的なアプローチは、スキーム10に示される。一般式5のフェノールは、一般式23(式中、nは2乃至5)のN-保護アミノアルコールと、好ましくは光延反応条件下でカップリングし、次いで脱保護により一般式24のアリールもしくはヘテロアリールエーテルをもたらす。遊離の塩基24は、一般式11(式中、X及びYは個別にハロゲンである)の中間体と、好ましくは塩基性条件下でカップリングして中間体25をもたらす。式25の中間体は、一般式20の末端アルキン誘導体と、例えば菌頭反応条件下でカップリングして、一般式26の化合物をもたらす。

40

【0110】

## 【化27】

## 合成スキーム11



10

20

## 【0111】

一般式31の化合物の合成のための一般的アプローチは、合成スキーム11に示される。一般式27のアリールもしくはヘテロアリールアミンは、還元的アミノ化条件下でN-保護-4-ピペリジノン(28)で処理され、次いで脱保護を経て一般式29の中間体をもたらす。遊離の塩基29は、一般式11(式中、X及びYは個別にハロゲンである)の中間体と、好ましくは塩基性条件下でカップリングして式30の中間体をもたらす。式30の中間体は、一般式20の末端アルキン誘導体と、好ましくは菌頭反応条件下にてカップリングして一般式31の化合物をもたらす。

## 【0112】

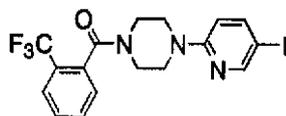
合成スキーム1-11の出発物質は、市販品を購入可能であるかまたは当業者に既知の方法で調製可能である。以上に開示される合成スキームは、本発明の化合物の調製のための特定のアプローチに過ぎず、当業者はこれらの中間体及び本発明の化合物を、別の合成経路及びアプローチを用いて調製することができよう。合成方法の更なる詳細が、以下に示される。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0113】

中間体1: 4-(5-ヨード-2-ピリジル)ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

## 【化28】



30

40

## 【0114】

## 工程1: 1-ピリジン-2-イルピペラジン

ピリジン(10ml)中のピペラジン(10.8g、126.581mmol)の攪拌溶液に、2-プロモピリジン(10.0g、63.293mmol)を加え、混合物を150℃にて7時間に亘り窒素雰囲気下で攪拌した。この混合物を室温に冷却し、水(200ml)及び酢酸エチル(200ml)で希釈した。層を分離させた。水性層を酢酸エチル(2×100ml)で抽出した。混合有機抽出物を水(2×100ml)で洗い、次いで塩水(100ml)で洗った。この溶液を減圧下で蒸発させたところ粘性の褐色オイルが得られ、これ120℃及び圧力1.4mmHgで分別蒸留したところ14.3gの生成物がオイルとして得られた。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 1.97 (s, 1H)、2.97-3.00 (m, 4H)、3.48-3.51 (m, 4H)、6.60-6.65 (m, 2H)、7.47 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H)、8.19 (d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H)

## 工程2: tert-ブチル4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレート

工程1の中間体(3.0g、18.414mmol)のアセトニトリル(10ml)中の攪拌溶液に、ジ-tert-ブチルジカルボネート(6.0g、27.613mmol)のアセトニトリル(10ml)中の溶液を加え

50

た。この混合物を室温にて18時間に亘り、窒素雰囲気下で撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をn-ペンタンと共に粉碎して4.5gの生成物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (s, 9H)、3.53 (br s, 8H)、6.63-6.66 (m, 2H)、7.50 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H)、8.19 (d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 1H)

工程3: tert-ブチル4-(5-ヨードピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

工程2の中間体(2.5g, 9.588 mmol)の四塩化炭素(25ml)中の撹拌溶液に、N-ヨードスクシンイミド(3.3g、14.663mmol)及び過酸化ベンゾイル(92mg、0.38mmol)を加え、この混合物を周囲温度及び窒素雰囲気下で一晩撹拌した。この混合物を水で希釈し、クロロホルム(2×50ml)で抽出した。混合有機抽出物を飽和亜硫酸水素ナトリウム(2×50 ml)、水(2×100ml)で洗い、次いで塩水(50ml)で洗った。溶媒蒸発の後に得られた粗製の生成物を、石油エーテル中10%のEtOAcを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3.1gの生成物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (s, 9H)、3.50 (br s, 8H)、6.48 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H)、7.68 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H)、8.31 (s, 1H)

工程4: 1-(5-ヨード-2-ピリジル)ピペラジン

工程3の中間体(3.0g、7.712mmol)をEtOAc(10ml)中15%のHClで、10 にて30分間に亘り処理し、反応混合物を減圧下で蒸発させて白色固体を得た。かくして得られた塩酸塩を、水(10ml)に溶解させ、pHを $\text{K}_2\text{CO}_3$ で13に調節した。混合物をクロロホルム(3×30ml)で抽出し、混合クロロホルム抽出物を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、蒸発させて2.1gの生成物を白色固体として得た。

工程5: 4-(5-ヨード-2-ピリジル)ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

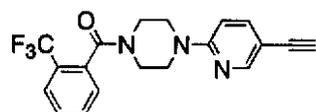
工程4の中間体(2.0g、6.920mmol)のジクロロメタン(15ml)中の撹拌溶液に、2-(トリフルオロメチル)安息香酸(1.58g、8.304mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N<sup>1</sup>-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.60g、10.381mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(1.05g、6.921mmol)を加え、次いでトリエチルアミン(1.74g、17.303mmol)を加えた。この透明な溶液を、室温にて4時間に亘り窒素雰囲気下で撹拌した。水(30ml)を添加し、混合物をジクロロメタン(2×100ml)で抽出した。混合有機抽出物を水(2×100ml)及び塩水(50ml)で洗った。溶媒蒸発の後に得られたこの粗製生成物を、クロロホルム中30%のEtOAcを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2.9gの生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 2918、1645、1435、1241、1009、769 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.26-3.32 (m, 2H)、3.44-3.55 (m, 2H)、3.58-3.45 (m, 2H)、3.82-4.02 (m, 2H)、6.50 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H)、7.35 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H)、7.55-7.75 (m, 4H)、8.32 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 462.73 (M+H)<sup>+</sup>

【0115】

中間体2: 4-[5-(1-エチニル)-2-ピリジニル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

【化29】



【0116】

工程1: 2-トリフルオロメチルフェニル-4-[5-(2-トリメチルシリル-1-エチニル)ピリジン-2-イル]ピペラジノメタノン

中間体1(6.0g、13.015mmol)のトリエチルアミン(60ml)中の撹拌溶液に、 $\text{PdCl}_2(\text{PPH}_3)_2$ (180mg、0.246mmol)を加え、次いでCuI(147mg、0.753mmol)を加えた。この混合物を10分間撹拌し、(トリメチルシリル)アセチレン(1.89g、19.506mmol)を加えて室温にて18時間に亘り撹拌した。この混合物を水(50ml)で希釈し、クロロホルム(2×50ml)で抽出した。混合有機層を水(2×100ml)で洗い、次いで塩水(50ml)で洗った。

この溶液を真空下で濃縮して5.6gの生成物を白色固体として得て、これをそのまま次の工程に用いた。

工程2：4-[5-(1-エチニル)-2-ピリジニル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

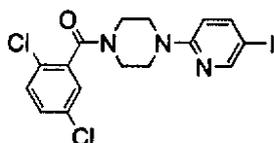
工程1の中間体(3.0g、6.964mmol)のメタノール(10ml)中の攪拌溶液に、1NのNaOH(12ml)を加え、この混合物を室温にて2時間に亘って攪拌した。水(30ml)を加え、この混合物をクロロホルム(2×100ml)で抽出した。混合有機層を水(2×100ml)、塩水(50ml)で洗い、真空下で濃縮して粗製の生成物を得た。この粗製の生成物を、クロロホルム中10%のEtOAcを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2.1gの生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2858、2105、1646、1499、1245、1006、771 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.08 (s、1H)、3.28 (br s、2H)、3.55 (br s、2H)、3.69 (br s、2H)、3.88-4.01 (m、2H)、6.58 (d、 $J=9.0\text{Hz}$ 、1H)、7.36 (d、 $J=7.5\text{Hz}$ 、1H)、7.55-7.70 (m、3H)、7.74 (d、 $J=7.8\text{Hz}$ 、1H)、8.30 (s、1H); ESI-MS (m/z) 360.37 (M+H) $^+$

【0117】

中間体3：4-(5-ヨード-2-ピリジニル)ピペラジノ-2,5-ジクロロフェニルメタノン

【化30】



【0118】

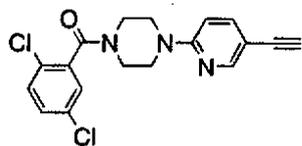
中間体1、工程5に記載される、1-(5-ヨード-2-ピリジニル)ピペラジン(4.0g、13.840mmol)と2,5-ジクロロ安息香酸(3.17g、16.607mmol)との、EDCL(3.98g、29.481mmol)、HOBT(2.12g、13.856mmol)、及びトリエチルアミン(3.49g、34.554mmol)の存在下でのジクロロメタン(150ml)中でのカップリング反応に次いで、クロロホルム中30%のEtOAcを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して6.2gの生成物を白色固体を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.20-3.65 (m、6H)、3.80-4.01 (m、2H)、6.51 (d、 $J=9.0\text{Hz}$ 、1H)、7.31-7.35 (m、3H)、7.71 (d、 $J=9.0\text{Hz}$ 、1H)、8.33 (s、1H)

【0119】

中間体4：2,5-ジクロロフェニル-4-[5-(1-エチニル)-2-ピリジニル]ピペラジノメタノン

【化31】



【0120】

この化合物は、中間体3(4.0g、8.657mmol)及び(トリメチルシリル)アセチレン(1.27g、12.982mmol)から、中間体2に記載の通り調製され、次いで塩基に補助される脱シリル化によって、4.3gの生成物を乳白色の固体として得られる。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.09 (s、1H)、3.32-3.90 (m、2H)、3.63-3.70 (m、4H)、3.85-4.01 (m、2H)、6.53 (d、 $J=9.0\text{Hz}$ 、1H)、7.31-7.38 (m、3H)、7.58 (d、 $J=9.0\text{Hz}$ 、1H)、8.31 (s、1H)

【0121】

中間体5：4-(6-ヨード-3-ピリダジニル)ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

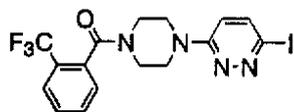
10

20

30

40

## 【化32】



## 【0122】

工程1: tert-ブチル4-(6-ヨードピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート  
3,6-ジヨードピリダジン(8.0g、24.169mmol)、N-BOC-ピペラジン(6.51g、35.113mmol)、及びKHCO<sub>3</sub>(6.09g、60.243mmol)の無水DMF(200ml)中の混合物を、80℃にて48時間  
10 間に亘り、窒素雰囲気下で撹拌した。この混合物を室温に冷却し、水(40ml)で希釈し、EtOAc(2×100ml)で抽出した。混合抽出物を水(2×200ml)で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒蒸発後に得られた粗製の生成物を、クロロホルム中15%のEtOAcを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、9.3gの生成物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48(s, 9H)、3.60-3.65(m, 8H)、6.64(d, J=9.6Hz, 1H)、7.49(d, J=9.6Hz, 1H); ESI-MS(m/z) 391.18(M+H)<sup>+</sup>

工程2: 1-(6-ヨード-3-ピリダジニル)ピペラジン

トリフルオロ酢酸(27ml)を、撹拌し冷却(10℃)した工程1の中間体(9.0g、23.136mmol)の無水ジクロロメタン(27ml)中の溶液に加えた。この混合物を同じ温度にて30分  
20 間に亘り窒素雰囲気下で撹拌した。過剰のトリフルオロ酢酸及びジクロロメタンを減圧除去して粘性の残渣を得た。この残渣を水(50ml)に溶解させ、この溶液を固体K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>でpH13に塩基性化した。沈降した固体を濾過して乾燥させ、6.2gの生成物を白色固体として得た。

工程3: 4-(6-ヨード-3-ピリダジニル)ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

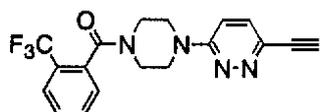
撹拌し冷却(10℃)した、工程2の中間体(6.0g、20.687mmol)の無水ジクロロメタン(60ml)中の溶液に、トリエチルアミン(3.1g、30.693mmol)及び2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロライド(4.32g、20.717mmol)を窒素雰囲気下で30分間に亘り加えた。  
30 この混合物を水(100ml)で希釈し、クロロホルム(2×100ml)で抽出した。混合有機抽出物を水(2×200ml)で洗い、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、8.7gの生成物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 3.33(t, J=5.1Hz, 2H)、3.60-3.72(m, 4H)、3.86-4.06(m, 2H)、6.94(d, J=9.6Hz, 1H)、7.27(d, J=8.7Hz, 1H)、7.36(d, J=7.2Hz, 1H)、7.54-7.66(m, 2H)、7.75(d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS(m/z) 463.33(M+H)<sup>+</sup>

## 【0123】

中間体6: 4-[6-(1-エチニル)-3-ピリダジニル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

## 【化33】



## 【0124】

この化合物は、トリエチルアミン(8ml)と無水DMSO(50ml)との混合物中での中間体4(5.0g、10.822mmol)と(トリメチルシリル)アセチレン(2.40g、10.822mmol)との菌頭カップリング反応により調製され、次いで1NのNaOH(30ml)を用いる脱シリル化によ  
て2.43gの生成物を乳白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 3.27(s, 1H)、3.32-3.35(m, 2H)、3.70-4.10(m, 6H)、6.85(d, J=9.6Hz, 1H)、7.36(d, J=9.6Hz, 2H)、7.56-7.66(m, 2H)、7.75(d, J=7.2H  
50

10

20

30

40

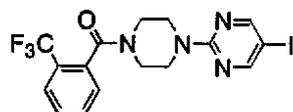
50

z、1H)

【0125】

中間体7：4-(5-ヨード-2-ピリミジニル)ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメ  
タノン

【化34】



【0126】

工程1：tert-ブチル4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジノカルボキシレート

2-クロロピリミジン(6.18g、54.051mmol)、N-BOC-ピペラジン(10.0g、54.051mmol)、及びKHCO<sub>3</sub>(11.10g、80.432mmol)の無水DMF(100ml)中の混合物を、80℃にて18時間に亘り窒素雰囲気下で撹拌した。クロロホルムを用いる抽出処理に次ぐ、クロロホルム中15%のEtOAcを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、8.8gの生成物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) d 1.48(s、9H)、3.49(br s、4H)、3.80(br s、4H)、6.51(br s、1H)、8.32(d、J=4.2Hz、2H)

工程2：tert-ブチル4-(5-ヨード-2-ピリミジニル)-1-ピペラジノカルボキシレート

工程1の中間体(8.0g、30.426mmol)を、N-ヨードスクシンイミド(10.3g、45.784mmol)を用い、中間体1、工程3に記載の通りCCl<sub>4</sub>(160ml)中50%の過酸化ベンゾイル(220mg、0.454mmol)の存在下で7日間に亘ってヨード化させ、次いで石油エーテル中10%のEtOAcを用いてクロマトグラフィーで精製し、10.9gの生成物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) d 1.48(s、9H)、3.46-3.49(m、4H)、3.74-3.77(m、4H)、8.39(s、2H)

工程3：5-ヨード-2-ピペラジノピリミジン

工程2の中間体(10.0g、25.70mmol)を無水ジクロロメタン(30ml)中のトリフルオロ酢酸(30ml)で脱保護し、中間体5、工程2に記載の通り生成物を遊離塩基として単離して、6.3gの生成物を得た。これをそのまま次の工程に用いた。

工程4：4-(5-ヨード-2-ピリミジニル)ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメ  
タノン

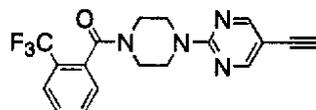
工程3の中間体(5.8g、20.076mmol)と2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロライド(4.2g、20.147mmol)との、トリエチルアミン(3.05g、30.195mmol)の存在下、無水ジクロロメタン(40ml)中でのカップリング反応により、中間体 5、工程3に記載の通り、8.1gの生成物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) d 3.20-3.24(m、2H)、3.69-3.72(m、2H)、3.75-3.96(m、4H)、7.35(d、J=7.5Hz、1H)、7.51-7.64(m、2H)、7.73(d、J=8.1Hz、1H)、8.39(s、2H)

【0127】

中間体8：4-[5-(1-エチニル)-2-ピリミジニル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェ  
ニル-メタノン

【化35】



【0128】

方法A：

この化合物は、中間体5(3.0g、6.505mmol)と(トリメチルシリル)アセチレン(958m

10

20

30

40

50

g、9.753mmol)との、トリエチルアミン(8ml)と無水DMSO(50ml)との混合物中での菌頭カップリング反応に次いで、1N NaOH(20ml)を用いる脱シリル化によって調製され、1.7gの生成物を乳白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 3.19 (s, 1H)、3.22-3.26 (m, 2H)、3.78-4.03 (m, 6H)、7.36 (d, J=7.5Hz, 1H)、7.53-7.72 (m, 2H)、7.73 (d, J=7.5Hz, 1H)、8.40 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 361.17 (M+H)<sup>+</sup>

方法B:

工程1: 4-[5-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)-2-ピリミジニル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

中間体7(5.0g、10.845mmol)及び2-メチル-プト-3-イン-2-オール(1.8g、21.697mmol)のTEA(50ml)中の攪拌溶液に、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (76mg、0.108mmol)を加え、次いでCuI(61mg、0.011mmol)を加えた。この混合物を室温にて18時間に亘って攪拌した。この混合物を水(100ml)で希釈し、クロロホルム(2×100ml)で抽出した。混合有機層を水(2×100ml)で洗い、次いで塩水で(100ml)洗った。溶媒を減圧下で蒸発させて3.7gの生成物を乳白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.61 (s, 6H)、2.09 (br s, 1H、 $\text{D}_2\text{O}$ と交換可能)、3.24 (t、J=5.1Hz、2H)、3.72-4.08 (m、6H)、7.36 (d、J=7.2Hz、1H)、7.60-7.70 (m、2H)、7.73 (d、J=7.8Hz、1H)、8.34 (s、2H); ESI-MS (m/z) 419.19 (M+H)<sup>+</sup>

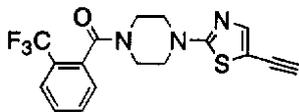
工程2: 4-[5-(1-エチニル)-2-ピリミジニル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

工程1の中間体(3.0g、11.978mmol)のトルエン(50ml)中の攪拌懸濁液に、ナトリウム(198mg、8.612mmol)を添加し、30分間に亘って窒素雰囲気下で還流させた。反応混合物を室温に冷却し、無水メタノール(3ml)でクエンチし、水(30ml)で希釈した。この混合物をEtOAc(2×50ml)で抽出し、混合抽出物を水(2×50ml)で洗った。有機抽出物を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で蒸発させて1.9gの生成物を乳白色固体として得た。これは、方法Aで得た生成物と同一のIR及び $^1\text{H NMR}$ スペクトルを示した。

【0129】

中間体9: 4-[5-(1-エチニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

【化36】



【0130】

工程1: tert-ブチル4-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-ピペラジincarボキシレート

2-プロモチアゾール(5.0g、30.482mmol)及びN-BOC-ピペラジン(5.49g、30.482mmol)のDMF(50ml)中の攪拌溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (8.42g、60.965mmol)を加え、この混合物を80にて4日間に亘り窒素雰囲気下で攪拌した。この混合物を室温に冷却し、水(100ml)及びEtOAc(100ml)で希釈した。層を分離させ、水性層をEtOAc(30ml)で抽出した。混合有機相を水(3×100ml)で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。溶媒蒸発後に得られた粗製の生成物を、石油エーテル中15%のEtOAcを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、3.2gの生成物を乳白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.48 (s, 9H)、3.45-3.48 (m, 4H)、3.55-3.58 (m, 4H)、6.60 (d, J=3.6Hz, 1H)、7.20 (d, J=3.6Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 270.33 (M+H)<sup>+</sup>

工程2: tert-ブチル4-(5-ヨード-1,3-チアゾール-2-イル)-1-ピペラジincarボキシレート

この化合物は、 $\text{CCl}_4$ (20ml)中50%の過酸化ベンゾイル(200mg、0.829mmol)の存在下、窒素雰囲気下で、工程1の中間体(2.23g、8.293mmol)をN-ヨードスクシンイミド(2.7

9g、12.440mmol)でヨード化することによって調製された。抽出処理に次ぐ粗製の生成物のEtOAcからの再結晶化により、3.14gの生成物を乳白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (s, 9H)、3.41-3.43 (m, 4H)、3.55 (br s, 4H)、7.08 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 396.38 (M+H)<sup>+</sup>

工程3: 5-ヨード-2-ピペラジノ-1,3-チアゾール

工程2の中間体(3.14g、7.941mmol)の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸を用いて脱保護を行い、中間体5、工程2に記載の通り遊離塩基を単離して2.26gの生成物を白色固体として得た。これをそのまま次の工程に用いた。

工程4: 4-(5-ヨード-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

トリエチルアミン(2.30g、22.779mmol)の存在下、無水ジクロロメタン(30ml)中で、工程3の中間体(2.24g、7.593mmol)と2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロライド(1.58g、7.593mmol)とのカップリング反応により、中間体5、工程3に記載の通り、3.9gの生成物を乳白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.30-3.32 (m, 2H)、3.38-3.42 (m, 2H)、3.52-3.57 (m, 2H)、3.87-4.01 (m, 2H)、7.20 (s, 1H)、7.35 (d, J=7.2Hz, 1H)、7.55-7.63 (m, 2H)、7.74 (d, J=7.5Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 468.66 (M+H)<sup>+</sup>

工程5: 4-[5-(1-エチニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

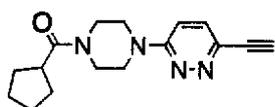
この化合物は、工程3の中間体(500mg、1.070mmol)と(トリメチルシリル)アセチレン(157mg、1.605mmol)との、ジクロロメタン(10ml)中の菌頭カップリング反応に次いで、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオライド(TBAF)で補助される脱シリル化によって調製され、422mgの生成物が乳白色固体として得られた。

IR (KBr) 2863, 2196, 1631, 1500, 1314, 1007, 766 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.25-3.36 (m, 3H)、3.40-3.50 (m, 2H)、3.59 (q, J=4.5, 5.1Hz, 2H)、3.82-3.92 (m, 1H)、4.00-4.10 (m, 1H)、7.35 (d, J=9.0Hz, 2H)、7.50-7.70 (m, 2H)、7.74 (d, J=7.5Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 366.54 (M+H)<sup>+</sup>

【0131】

中間体10: 3-[4-(シクロペンチルカルボニル)ピペラジン-1-イル]-6-エチニルピリダジン

【化37】



【0132】

工程1: tert-ブチル4-(シクロペンチルカルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

シクロペンチルカルボン酸(2.0g、17.52mmol)のジクロロメタン(50ml)中の攪拌溶液に、N-BOC-ピペラジン(4.73g、26.25mmol)、EDCI(3.55g、26.25mmol)、HOBT(4.02g、26.25mmol)を加え、次いでトリエチルアミン(5.31g、52.56mmol)を加えた。この混合物を室温にて18時間に亘り窒素雰囲気下で攪拌した。水(50ml)を加え、この混合物をクロロホルム(2×200ml)で抽出した。混合有機層を水(2×300ml)、塩水(100ml)で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。溶媒の蒸発後得られた粗製の生成物を、クロロホルム中15%のEtOAcを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、5.5gの生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 2963, 2291, 1687, 1424, 1230, 1025, 768 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (s, 9H)、1.50-1.90 (m, 8H)、2.78-2.95 (m, 1H)、3.36-3.56 (m, 6H)、3.58-3.65 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 283.10 (M+H)<sup>+</sup>

工程2: 1-(シクロペンチルカルボニル)ピペラジン

工程1の中間体(5.0g、17.730mmol)のジクロロメタン(15ml)中の攪拌溶液に、TFA(

15ml) を10 にて加えた。この混合物を同一温度で30分間に亘り攪拌し、混合物を蒸発乾燥させて、生成物をそのTFA塩として得た。遊離の塩基が、塩基性化 (pH12-13) に次ぐ抽出処理によって、3.1gの生成物が白色固体として得られた。これをそのまま次の工程に使用した。

### 工程3: 3-[4-(シクロペンチルカルボニル)ピペラジン-1-イル]-6-ヨードピリダジン

工程2の中間体 (3.0g、17.018mmol) と3,6-ジヨードピリダジン (5.65g、17.018mmol) との、無水DMF (50ml) 中、 $\text{KHCO}_3$ の存在下でのカップリング反応により、中間体5、工程1に記載の通り、2.73gの生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2951, 2344, 1638, 1427, 1235, 1022, 833 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 1.52-1.92 (m, 8H), 2.84-3.00 (m, 1H), 3.51 (br s, 2H), 3.66 (br s, 2H), 3.76 (br s, 4H), 6.64 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.49 (d, J=9.3Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 387.03 (M+H)<sup>+</sup>

10

### 工程4: 3-[4-(シクロペンチルカルボニル)ピペラジン-1-イル]-6-エチニルピリダジン

この化合物は、工程3の中間体 (1.3g、3.410mmol) と(トリメチルシリル)アセチレン (0.537g、5.467mmol) との、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (24mg、0.032mmol) 及びCuI (19mg、0.102mmol) の存在下、トリエチルアミン (5ml) とDMSO (20ml) との混合物中での菌頭カップリング反応によって調製され、次いでテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオライド (TBAF) に補助される脱シリル化により900mgの生成物を乳白色固体として得られた。

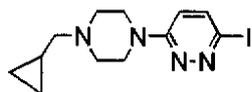
IR (KBr) 2939, 2111, 1628, 1428, 1234, 1023, 921 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 1.50-1.92 (m, 8H), 2.84-3.00 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.50-3.64 (m, 2H), 3.68 (br s, 2H), 3.76-3.84 (m, 2H), 3.84-3.95 (m, 2H), 6.82 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.33 (d, J=9.3Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 285.26 (M+H)<sup>+</sup>

20

【0133】

### 中間体11: 3-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]-6-ヨードピリダジン

【化38】



【0134】

30

### 工程1: tert-ブチル4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

DMF (20ml) 中の塩基としての $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.30g、16.641mmol) の存在下での、(プロモメチル)シクロプロパン (1.79g、13.322mmol) によるN-BOC-ピペラジン (2.0g、11.102mmol) のアルキル化により、2.03gの生成物を無色液体として得る。

IR (KBr) 2977, 1694, 1422, 1246, 1167, 1006, 759 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 0.05 (d, J=5.1Hz, 2H), 0.44 (d, J=8.4Hz, 2H), 0.80 (br s, 1H), 1.36 (s, 9H), 2.16 (d, J=6.3Hz, 2H), 2.30-2.40 (m, 4H), 3.29 (br s, 4H); ESI-MS (m/z) 241.63 (M+H)<sup>+</sup>

### 工程2: 1-(シクロプロピルメチル)ピペラジン

工程1の中間体 (2.0g、8.368mmol) をジクロロメタン (6ml) 中のTFA (6ml) で脱保護し、次いで中間体5、工程2に記載の通りこの反応混合物の塩基処理により1.21gの生成物を白色固体として得た。これを、そのまま次の工程に使用した。

40

### 工程3: 3-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]-6-ヨードピリダジン

$\text{KHCO}_3$  (1.07g、10.714mmol) の存在下、DMF (30ml) 中における、80 での、工程2の中間体 (1.0g、7.142mmol) と3,6-ジヨードピリダジン (2.37g、7.142mmol) とのカップリング反応に次いで、粗製の生成物のクロマトグラフィー精製 (クロロホルム中、3%のMeOH) により706mgの生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2912, 1619, 1571, 1432, 1260, 1156, 920 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 0.17 (br s, 2H), 0.59 (br s, 2H), 0.95 (br s, 1H), 2.38 (br s, 2H), 2.71 (br s, 4H), 3.71 (br s, 4H), 6.61 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.45 (d, J=9.9Hz, 1H); ESI-MS

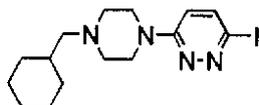
50

(m/z) 345.97 (M+H)<sup>+</sup>

【0135】

中間体12：3-[4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル]-6-ヨードピリダジン

【化39】



【0136】

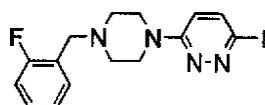
シクロヘキシルメチルプロマイド、N-BOC-ピペラジン、及び3,6-ジヨードピリダジンから中間体11に記載の通り3工程で調製し、生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 2915、1569、1421、1249、1127、835cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (q、J=11.1Hz、3H)、1.12-1.30 (m、4H)、1.42-1.60 (m、1H)、1.70-1.84 (m、3H)、2.15 (d、J=6.9Hz、2H)、2.48 (t、J=4.8Hz、4H)、3.59 (t、J=5.4Hz、4H)、6.59 (d、J=7.5Hz、1H)、7.42 (d、J=9.6Hz、1H); ESI-MS (m/z) 387.19 (M+H)<sup>+</sup>

【0137】

中間体13：3-[4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]-6-ヨードピリダジン

【化40】



【0138】

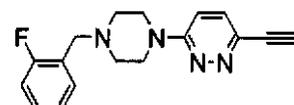
2-フルオロベンジルプロマイド、N-BOC-ピペラジン、及び3,6-ジヨードピリダジンから中間体11に記載の通り3工程で調製し、生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 2842、1572、1433、1242、1148、758cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 2.44-2.64 (m、4H)、3.50-3.70 (m、6H)、6.59 (d、J=9.9Hz、1H)、6.94-7.16 (m、2H)、7.18-7.30 (m、1H)、7.32-7.50 (m、2H); ESI-MS (m/z) 399.68 (M+H)<sup>+</sup>

【0139】

中間体14：3-エチニル-6-[4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン

【化41】



【0140】

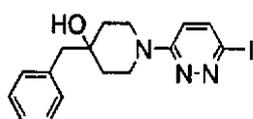
中間体13と(トリメチルシリル)アセチレンとの、トリエチルアミン中での菌頭カップリング反応に次いで、中間体2に記載の通り脱シリル化を行い、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2847、2345、1582、1434、1226、1001、761cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 2.50-2.69 (m、4H)、3.22 (s、1H)、3.64 (s、2H)、3.68-3.78 (m、4H)、6.76 (d、J=9.3Hz、1H)、6.98-7.18 (m、2H)、7.20-7.30 (m、2H)、7.37 (t、J=7.8Hz、1H); ESI-MS (m/z) 297.47 (M+H)<sup>+</sup>

【0141】

中間体15：4-ベンジル-1-(6-ヨードピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-オール

【化42】



10

20

30

40

50

## 【 0 1 4 2 】

工程1: tert-ブチル4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

無水ジエチルエーテル (50ml) 中の tert-ブチル4-オキソ-ピペリジン-1-カルボキシレート (5.0g、25.641mmol) を、5分間に亘って、ジエチルエーテル中のベンジルマグネシウムプロマイド (5.0g、25.641mmol) の攪拌し冷却 (0 ) した溶液に加えた。この混合物が室温に暖まるに任せつつ、さらに2時間に亘って攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (100ml) でクエンチし、EtOAc (2 × 100ml) で抽出した。混合有機抽出物を水 (100ml) で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒の蒸発後に得られた生成物を、石油エーテル中10%のEtOAcを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、6.1gの生成物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) d 1.44 (s、9H)、1.46 (br s、1H、D<sub>2</sub>O交換可能)、1.65-1.75 (m、4H)、2.75 (s、2H)、2.80-2.96 (m、4H)、7.17 (d、J=6.3Hz、2H)、7.22-7.35 (m、3H)

工程2: 4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン

ジクロロメタン (15ml) 中のTFA (15ml) を使用して、工程1の中間体 (5.0g、17.241mmol) を脱保護し、次いで中間体5、工程5に記載の通り反応混合物を塩基処理して、2.9gの生成物を白色固体として得た。これをそのまま次の工程に用いた。

工程3: 4-ベンジル-1-(6-ヨードピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-オール

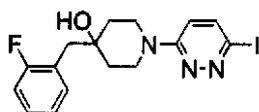
KHCO<sub>3</sub> (3.49g、10.526mmol) の存在下、DMF (25ml) 中において70 °Cでの、工程2の中間体 (2.0g、10.526mmol) と3,6-ジヨードピリダジン (3.49g、10.526mmol) とのカップリング反応に次ぐ、抽出処理及びクロマトグラフィー精製 (石油エーテル中15%のEtOAc) により、1.52gの生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2936、1571、1422、1259、1132、837cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) d 1.64 (br s、1H、D<sub>2</sub>Oと交換可能)、1.58-1.70 (m、4H)、2.77 (s、2H)、3.31 (t、J=13.2Hz、2H)、4.09 (d、J=13.2Hz、2H)、6.62 (d、J=8.7Hz、1H)、7.17 (d、J=7.5Hz、2H)、7.20-7.38 (m、3H)、7.40 (d、J=9.3Hz、1H)

## 【 0 1 4 3 】

中間体16: 4-(2-フルオロベンジル)-1-(6-ヨードピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-オール

## 【 化 4 3 】



## 【 0 1 4 4 】

中間体15の合成に記載の通り3工程で、2-フルオロベンジルマグネシウムプロマイド、tert-ブチル4-オキソ-ピペリジン-1-カルボキシレート、及び3,6-ジヨードピリダジンから調製して、生成物を乳白色固体を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) d 1.64 (br s、1H、D<sub>2</sub>Oと交換可能)、1.56-1.70 (m、2H)、1.72-1.84 (m、2H)、2.84 (s、2H)、3.33 (t、J=12.3Hz、2H)、4.09 (d、J=13.2Hz、2H)、6.62 (d、J=9.9Hz、1H)、7.00-7.16 (m、3H)、7.18-7.30 (m、1H)、7.40 (d、J=9.3Hz、1H)

## 【 0 1 4 5 】

中間体17: 4-(2,5-ジクロロベンジル)-1-(6-ヨードピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-オール

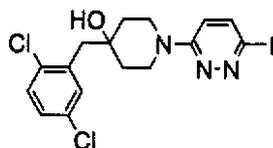
10

20

30

40

## 【化44】



## 【0146】

中間体15の合成に記載の通り3工程で、2,5-ジクロロベンジルマグネシウムプロマイド、tert-ブチル4-オキソ-ピペリジン-1-カルボキシレート、及び3,6-ジヨードピリダジンから調製して、生成物を乳白色固体として得た。

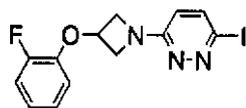
10

IR (KBr) 2946, 2348, 1576, 1245, 1089, 966 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 1.66 (br s, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ と交換可能)、1.58-1.74 (m, 2H)、1.78-1.90 (m, 2H)、2.95 (s, 2H)、3.24-3.40 (m, 2H)、4.12 (d,  $J=13.8\text{Hz}$ , 2H)、6.63 (d,  $J=9.9\text{Hz}$ , 1H)、7.15 (dd,  $J=6.3, 2.4\text{Hz}$ , 1H)、7.25-7.40 (m, 2H)、7.41 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H); ESI-MS (m/z) 464.25 (M) $^+$

## 【0147】

中間体18: 3-[3-(2-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-イル]-6-ヨードピリダジン

## 【化45】



20

## 【0148】

工程1: 1-(ジフェニルメチル)-3-(2-フルオロフェノキシ)アゼチジン

ジメチルアセトアミド(50ml)中の2-フルオロフェノール(4.76g, 42.543mmol)とNaH(1.53g, 63.756mmol)との攪拌混合物に、1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イルメタンスルホン(13.5g, 42.543mmol)を加え、混合物を80 $^{\circ}\text{C}$ にて12時間に亘り、窒素雰囲気下に維持した。反応混合物を冷却し、水(20ml)でクエンチし、EtOAc(50ml)で希釈した。層を分離させ、有機層を水(30ml)で洗い、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させて、7.2gの生成物を白色固体として得た。

30

IR (KBr) 2945, 2218, 1611, 1503, 1260, 1062, 751 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 3.15 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H)、3.70 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H)、4.42 (s, 1H)、4.75-4.84 (m, 1H)、6.65 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H)、6.75-7.08 (m, 3H)、7.12-7.29 (m, 6H)、7.38 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H); ESI-MS (m/z) 334.12 (M+H) $^+$

工程2: 3-(2-フルオロフェノキシ)アゼチジン

メタノール中、40psiの $\text{H}_2$ ガス圧での、2時間に亘る、工程1の中間体(7.0g, 2.102mmol)のPd(OH) $_2$ での水素化分解により、6.5gの生成物を半固体として得た。これをそのまま次の工程に用いた。

工程3: 3-[3-(2-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-イル]-6-ヨードピリダジン

カップリング反応 of DMF(25ml)中の工程2の中間体(2.0g, 11.963mmol)と3,6-ジヨードピリダジン(3.97g, 11.966mmol)との、 $\text{KHCO}_3$ (1.79g, 17.938mmol)の存在下での80 $^{\circ}\text{C}$ での12時間に亘るカップリング反応により、中間体5、工程1に記載の通り、1.12gの生成物を乳白色固体として得た。

40

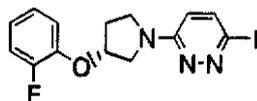
IR (KBr) 2940, 2323, 1581, 1463, 1263, 1040, 827 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 4.20-4.30 (m, 2H)、4.50-4.58 (m, 2H)、5.15 (br s, 1H)、6.29 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H)、6.75 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H)、6.90-7.16 (m, 3H)、7.46 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H); ESI-MS (m/z) 372.17 (M+H) $^+$

## 【0149】

中間体19: 3-[(3S)-3-(2-フルオロフェノキシ)アゾラン-1-イル]-6-ヨードピリダジン

50

## 【化 4 6】



## 【 0 1 5 0】

工程1: tert-ブチル (3S) -3- (2-フルオロフェノキシ) アゾラン-1-カルボキシレート  
無水THF (25ml) 中、tert-ブチル- (3R) -3-ヒドロキシアゾラン-1-カルボキシレート  
(3.0g、16.032mmol) の攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン (6.03g、24.048mmol)、2  
-フルオロフェノール (1.79g、15.98mmol) を加え、次いでジエチルアゾジカルボキシレ  
ート (3.63g、20.835mmol) を加えた。この混合物を、室温にて18時間に亘り窒素雰囲気  
下で攪拌した。溶媒蒸発後に得られる粗製の生成物を、100-200メッシュのシリカゲル及  
びクロロホルム中10%のEtOAcを用いてカラムクロマトグラフィーにより精製して2.66gの  
生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 2980、2287、1682、1478、1240、833 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.46 (s、9H)、2.07 (br s、1H)、2.19 (br s、1H)、3.48-3.80 (m、4H)、4.81 (br s、1H)、6.92-7.10 (m、4H)

工程2: (3S) -3- (2-フルオロフェノキシ) アゾラン

工程1の中間体 (2.6g、9.242mmol) をジクロロメタン (8ml) 中、TFA (8ml) で脱保護し、次いで中間体5、工程2に記載の通り塩基処理して、1.5gの生成物を白色固体として得た。これを次の工程に用いた。

工程3: 3-[(3S) -3- (2-フルオロフェノキシ) アゾラン-1-イル]-6-ヨードピリダジン

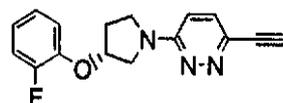
$\text{KHCO}_3$  (1.25g、12.367mmol) の存在下、DMF (70ml) 中での工程2の中間体 (1.5g、8.275mmol) と3,6-ジヨードピリダジン (2.74g、8.276mmol) との、中間体5、工程1に記載のようなカップリング反応に次いで、クロロホルム中15%のEtOAcを用いるクロマトグラフィー精製により、1.7gの生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2930、2233、1582、1255、749 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 2.24-2.28 (m、1H)、2.42 (br s、1H)、3.66-3.92 (m、4H)、5.09 (br s、1H)、6.39 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、1H)、6.92-7.09 (m、4H)、7.43 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、1H); ESI-MS (m/z) 386.13 (M+H) $^+$

## 【 0 1 5 1】

中間体20: 3- (1-エチニル) -6-[(3S) -3- (2-フルオロフェノキシ) アゾラン-1-イル]ピリダジン

## 【化 4 7】



## 【 0 1 5 2】

トリエチルアミン中での中間体19と (トリメチルシリル) アセチレンとの菌頭カップリングに次ぐ、中間体2に記載の塩基に補助される脱シリル化によって、生成物を乳白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 2.25-2.31 (m、1H)、2.40-2.47 (m、1H)、3.16 (s、1H)、3.74-4.00 (m、4H)、5.10 (s、1H)、6.57 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、1H)、6.93-7.10 (m、4H)、7.29 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、1H)

## 【 0 1 5 3】

中間体21: 4- (2-フルオロフェノキシ) -1- (5-ヨード-2-ピリジル) ピペリジン

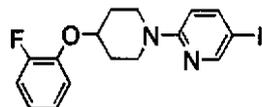
10

20

30

40

## 【化 4 8】



## 【 0 1 5 4】

## 工程1：1-(2-ピリジル)-4-ピペリジノール

ピリジン (30ml) 中の4-ヒドロキシピペリジン (15.05g、94.936mmol) の攪拌溶液に、2-プロモピリジン (10.0g、63.297mmol) を加え、この混合物を155 にて18時間に亘り窒素雰囲気下で攪拌した。この混合物を室温に冷却し、水 (200ml) 及び酢酸エチル (200ml) で希釈した。層を分離させた。水性層をEtOAc (2×100ml) で抽出した。混合有機抽出物を水 (2×100ml) で洗い、次いで塩水 (100ml) で洗った。この溶液を減圧下で蒸発させて粘性の褐色オイルを得た。これをクロロホルム中3%のメタノールを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、8.91gの生成物を黄色オイルとして得た。

IR (KBr) 2940、1597、1484、1228、1075、756 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56-1.63 (m、2H)、1.96-1.98 (m、2H)、1.72 (br s、1H)、3.08-3.17 (m、2H)、3.87-3.92 (m、1H)、4.03-4.08 (m、2H)、6.55-6.59 (m、1H)、6.65 (d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、1H)、7.41-7.46 (m、1H)、8.14-8.16 (m、1H); ESI-MS (m/z) 179.40 (M+H) $^+$

## 工程2：1-(5-ヨード-2-ピリジル)-4-ピペリジノール

$\text{CCl}_4$  (25ml) 中の工程1の中間体 (8.9g、50.183mmol) の攪拌溶液に、N-ヨードスクシンイミド (16.87mg、75.00mmol) 及び50%過酸化ベンゾイル (1.6g、4.995mmol) を加えた。この混合物を室温にて24時間に亘り窒素雰囲気下で攪拌した。この混合物を水 (100ml) で希釈し、クロロホルム (2×100ml) で抽出した。混合有機層を飽和亜硫酸水素ナトリウム (2×50ml)、水 (2×100ml)、次いで塩水 (50ml) で洗った。溶媒の蒸発後に得られた粗製の生成物を、アセトンから再結晶させて10.2gの生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 2923、1578、1220、1078、805 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.68 (m、2H)、1.71 (br s、1H)、1.90-2.08 (m、2H)、3.17 (t、 $J=10.2\text{Hz}$ 、2H)、3.89-4.06 (m、3H)、6.50 (d、 $J=8.7\text{Hz}$ 、1H)、7.62 (dd、 $J=6.9$ 、2.4Hz、1H)、8.27 (s、1H); ESI-MS (m/z) 305.57 (M+H) $^+$

## 工程3：4-(2-フルオロフェノキシ)-1-(5-ヨード-2-ピリジル)ピペリジン

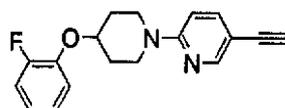
無水THF (25ml) 中の工程2の中間体 (2.0g、10.309mmol) の攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン (4.05g、15.463mmol)、2-フルオロフェノール (1.15g、10.309mmol)、次いでジエチルアゾジカルボキシレート (2.33g、13.401mmol) を加えた。この混合物を室温にて30分間攪拌し、その後60-65 に3時間に亘り窒素雰囲気下で加熱した。溶媒の蒸発後に得られる粗製の生成物を、100-200メッシュのシリカゲル及び石油エーテル中5%のEtOAcを用いてカラムクロマトグラフィーにより精製し、1.6gの生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 3068、2948、1575、1258、1034、748 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.83-1.89 (m、2H)、1.97-2.03 (m、2H)、3.38-3.46 (m、2H)、3.83-3.90 (m、2H)、4.48-4.50 (m、1H)、6.51 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、1H)、6.91-7.10 (m、4H)、7.62 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、1H)、8.27 (s、1H); ESI-MS (m/z) 399.27 (M+H) $^+$

## 【 0 1 5 5】

## 中間体22：5-エチニル-2-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリジン

## 【化 4 9】



## 【 0 1 5 6】

トリエチルアミン (20ml) 中の中間体21 (1.3g、3.266mmol) 及び (トリメチルシリル) アセチレン (481mg、4.899mmol) の攪拌溶液に、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (46mg、0.653mmol)

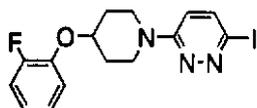
、次いでCuI (37mg、0.195mmol)を加えた。この混合物を80℃にて6時間に亘り窒素雰囲気下で撹拌した。水(50ml)を加え、この混合物を酢酸エチル(2×50ml)で抽出した。混合有機層をセライトで濾過し、水(4×100ml)で洗い、次いで塩水(50ml)で洗い、(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)で乾燥させ、真空下で濃縮して粗製の生成物を得た。テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド三水和物(1.78g、5.664mmol)をジクロロメタン(20ml)中の粗製の前記生成物に加え、室温にて30分間に亘り撹拌した。この混合物を水(50ml)で希釈し、ジクロロメタン(2×50ml)で抽出した。混合有機層を水(2×40ml)で洗い、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒の蒸発後に得られた粗製の物質を、クロロホルム中10%のEtOAcを用いてクロマトグラフィー精製にかけ、1.5gの生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2952、2099、1601、1500、1234、1023、925cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82-1.98 (m、2H)、1.98-2.10 (m、2H)、3.06 (s、1H)、3.42-3.58 (m、2H)、3.84-4.05 (m、2H)、4.51 (br s、1H)、6.58 (d、J=8.7Hz、1H)、6.85-7.16 (m、4H)、7.50 (d、J=9.3Hz、1H)、8.28 (s、1H); ESI-MS (m/z) 297.59 (M)<sup>+</sup>

【0157】

中間体23: 3-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-6-ヨードピリダジン

【化50】



10

20

【0158】

工程1: tert-ブチル4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

中間体19に記載の、トリフェニルホスフィン(9.77g、37.285mmol)及びジエチルアゾジカルボキシレート(5.62g、32.267mmol)の存在下、無水THF(50ml)中での、N-BOC-4-ヒドロキシピペリジン(5.0g、24.854mmol)と2-フルオロフェノール(2.78g、24.85mmol)との光延カップリング反応に次ぐ、石油エーテル中10%のEtOAcを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、7.1gの生成物を粘性液体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (s、9H)、1.72-1.80 (m、2H)、1.82-1.94 (m、2H)、3.23-3.31 (m、2H)、3.67-3.70 (m、2H)、4.40 (br s、1H)、6.89-7.07 (m、4H)

工程2: 4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン

工程1の中間体(7.0g、23.725mmol)を、ジクロロメタン(21ml)中、トリフルオロ酢酸(21ml)で脱保護し、次いで中間体5、工程2に記載の通り混合物を塩基処理して4.5gの生成物を粘性液体として得た。

工程3: 3-ヨード-6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]ピリダジン

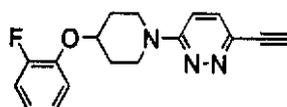
中間体5、工程1に記載の通り、KHCO<sub>3</sub>(3.42g、33.84mmol)の存在下、DMF中での、工程2の中間体(4.4g、22.56mmol)と3,6-ジヨードピリダジン(7.49g、22.56mmol)とのカップリング反応に次ぐ処理及びクロマトグラフィー精製(石油エーテル中15%のEtOAc)により、6.2gの生成物を乳白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 1.91-2.06 (m、4H)、2.57-2.65 (m、2H)、3.89-3.94 (m、2H)、4.54-4.57 (m、1H)、6.68 (d、J=9.6Hz、1H)、6.94-7.13 (m、4H)、7.46 (d、J=9.6Hz、1H); ESI-MS (m/z) 399.35 (M+H)<sup>+</sup>

【0159】

中間体24: 3-エチニル-6-[4-[2-(フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]}ピリダジン

【化51】



【0160】

中間体2の調製についての説明と同様の方法で、中間体23と(トリメチルシリル)アセ

30

40

50

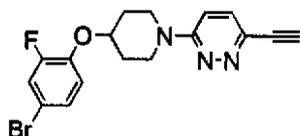
チレンとの菌頭カップリングに次いで、塩基で補助される脱シリル化によって調製し、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2946、1598、1501、1259、1021、748 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  1.60-1.72 (m, 2H)、1.98-2.20 (m, 2H)、3.48-3.55 (m, 2H)、4.03-4.10 (m, 2H)、4.40 (s, 1H)、4.69 (br s, 1H)、6.94-7.00 (m, 1H)、7.11-7.29 (m, 3H)、7.30 (d, J=9.3Hz, 1H)、7.49 (d, J=9.3Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 297.65 (M+H) $^+$

【0161】

中間体25: 3-[4-(4-ブromo-2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]-6-(1-エチニル)ピリダジン

【化52】



10

【0162】

工程1: 3-[4-(4-ブromo-2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-6-ヨードピリダジン

4-ブromo-2-フルオロフェノール、tert-ブチル-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート、及び3,6-ジヨードピリダジンから、中間体23に記載の通り3工程で調製して、生成物を乳白色固体として得た。

20

IR (KBr) 2928、2403、1575、1491、1260、1020、869 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.89-2.10 (m, 4H)、3.59-3.62 (m, 2H)、3.86-4.00 (m, 2H)、4.52 (br s, 1H)、6.66 (d, J=9.3Hz, 1H)、6.88 (t, J=8.7Hz, 1H)、7.19-7.27 (m, 2H)、7.45 (d, J=8.7Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 478.26 (M) $^+$

工程2: 3-[4-(4-ブromo-2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]-6-(1-エチニル)ピリダジン

工程1の中間体と(トリメチルシリル)アセチレンとの菌頭カップリングに次ぎ、中間体9、工程5に記載の通り脱シリル化を行い、生成物を乳白色固体として得た。

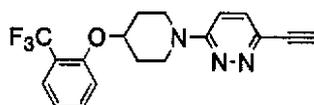
IR (KBr) 2955、2233、1589、1496、1264、1022、805 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.90-2.05 (m, 4H)、3.24 (s, 1H)、3.66-3.74 (m, 2H)、3.93-4.00 (m, 2H)、4.53 (br s, 1H)、6.82-6.92 (m, 2H)、7.16-7.31 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 376.42 (M) $^+$

30

【0163】

中間体26: 3-(1-エチニル)-6-[4-{2-(トリフルオロメチル)フェノキシ}ピペリジノ]ピペラジン

【化53】



40

【0164】

tert-ブチル-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート、2-トリフルオロメチルフェノール、及び3,6-ジヨードピリダジンから、上記中間体の記載と同様の方法にて4工程で調製して、生成物を乳白色固体として得た。

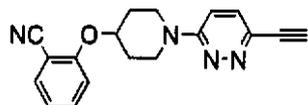
IR (KBr) 2946、2233、1590、1459、1320、1117、758 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.04 (d, J=4.5Hz, 4H)、3.26 (s, 1H)、3.76-3.84 (m, 2H)、3.96-4.00 (m, 2H)、4.81 (br s, 1H)、6.87 (d, J=9.6Hz, 1H)、7.03-7.05 (m, 2H)、7.33 (d, J=9.6Hz, 1H)、7.51 (t, J=7.8Hz, 1H)、7.62 (d, J=7.5Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 348.31 (M) $^+$

【0165】

中間体27: 2-{1-[6-エチニル]-3-ピリダジニル}-4-ピペリジルオキシ}ベンゾニトリル

50

## 【化54】



tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート、2-シアノフェノール、及び3,6-ジヨードピリダジンから、上記中間体の記載と同様の方法にて4工程で調製して、生成物を乳白色固体として得た。

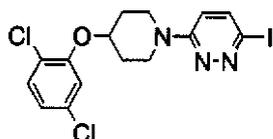
IR (KBr) 2945、2227、1595、1452、1287、1008、759 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 2.03 (br s、4H)、3.24 (s、1H)、3.88-3.92 (m、4H)、4.75-4.78 (m、1H)、6.85 (d、J=9.0Hz、1H)、7.02-7.05 (m、2H)、7.29 (d、J=9.9Hz、1H)、7.49-7.59 (m、2H) ;ESI-MS (m/z) 305.24 (M+H) $^+$

10

## 【0166】

中間体28 : 3-[4-(2,5-ジクロロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-6-ヨードピリダジン

## 【化55】



20

## 【0167】

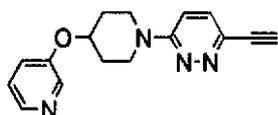
tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート、2,5-ジクロロフェノール、及び3,6-ジヨードピリダジンから、上記中間体の記載と同様の方法にて4工程で調製して、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2979、1569、1426、1231、1038、916 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.90-2.10 (m、4H)、3.70-3.90 (m、4H)、4.62 (br s、1H)、6.65 (d、J=9.0Hz、1H)、6.88-6.98 (m、2H)、7.27 (d、J=7.8Hz、1H)、7.50 (d、J=10.2Hz、1H)

## 【0168】

中間体29 : 3-エチニル-6-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン

## 【化56】



30

## 【0169】

tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート、3-ヒドロキシピリジン、及び3,6-ジヨードピリダジンから、上記中間体の記載と同様の方法にて4工程で調製して、生成物を乳白色固体として得た。

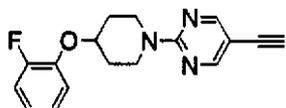
IR (KBr) 2944、2233、1578、1482、1261、1023、839 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.84-2.00 (m、2H)、2.02-2.16 (m、2H)、3.24 (s、1H)、3.64-3.78 (m、2H)、3.90-4.05 (m、2H)、4.63 (br s、1H)、6.84 (d、J=9.9Hz、1H)、7.10-7.30 (m、2H)、7.29 (d、J=9.9Hz、1H)、8.21 (s、1H)、8.31 (s、1H) ;ESI-MS (m/z) 281.23 (M+H) $^+$

40

## 【0170】

中間体30 : 5-(1-エチニル)-2-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン]ピリミジン

## 【化57】



50

## 【 0 1 7 1 】

## 工程1：1-(2-ピリミジニル)-4-ピペリジノール

この化合物は、中間体21、工程1に記載の操作に従い、 $\text{KHCO}_3$  (9.9g、98.881mmol) の存在下、DMF (150ml) 中での2-クロロピリミジン (15g、49.504mmol) と4-ヒドロキシピペリジン (5.7g、49.504mmol) とのカップリング反応により調製され、8.8gの生成物を黄色油性液体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.47-1.59 (m、2H)、1.93-1.98 (m、3H)、3.5-3.34 (m、2H)、3.91-3.98 (m、1H)、4.38-4.45 (m、2H)、6.46 (t、 $J=4.8\text{Hz}$ 、1H)、8.30 (d、 $J=4.8\text{Hz}$ 、2H) ;ESI-MS (m/z) 180.19 (M+H)<sup>+</sup>

## 工程2：1-(5-ヨード-ピリミジン-2-イル)-4-ピペリジノール

工程1の中間体 (8.7g、48.603mmol) を、中間体21、工程2に記載の通り、50%過酸化ベンゾイル (2.34g、9.66mmol) の存在下、 $\text{CCl}_4$  (150ml) 中にて、N-ヨードスクシンイミド (16.35g、7.669mmol) でヨウ素化し、5.2gの生成物を乳白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.46-1.58 (m、3H)、1.91-1.97 (m、2H)、3.28-3.36 (m、2H)、3.93-3.98 (m、1H)、4.28-4.36 (m、2H)、8.37 (s、2H) ;ESI-MS (m/z) 306.29 (M+H)<sup>+</sup>

## 工程3：2-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]-5-ヨードピリミジン

$\text{PPh}_3$  (2.87g、9.82mmol) 及びDEAD (1.7g、9.755mmol) の存在下、無水THF (25ml) 中での、工程2の中間体 (2.0g、6.55mmol) と2-フルオロフェノール (735mg、6.55mmol) との光延カップリングにより、1.02gの生成物を無色オイルとして得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.84-2.00 (m、4H)、3.65-3.73 (m、2H)、4.08-4.15 (m、2H)、4.53 (br s、1H)、6.94-7.13 (m、4H)、8.34 (s、2H) ;ESI-MS (m/z) 400.51 (M+H)<sup>+</sup>

## 工程4：5-(1-エチニル)-2-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]ピリミジン

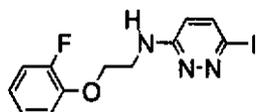
この化合物は、中間体2の記載と同様の方法にて、 $\text{CuI}$  (28mg、0.147mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (35mg、0.0498mmol) の存在下、トリエチルアミン (10ml) 中での、工程3の中間体 (1.0g、2.506mmol) と(トリメチルシリル)アセチレン (369mg、3.756mmol) との菌頭カップリングにより調製され、次いで塩基で補助される脱シリル化によって、400mgの生成物を乳白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.88-2.02 (m、4H)、3.18 (s、1H)、3.78-3.87 (m、2H)、4.14-4.18 (m、2H)、4.57 (br s、1H)、6.95-7.10 (m、4H)、8.40 (s、2H) ;ESI-MS (m/z) 298.19 (M+H)<sup>+</sup>

## 【 0 1 7 2 】

## 中間体31：N-[2-(2-フルオロフェノキシ)エチル]-6-ヨードピリダジン-3-アミン

## 【化58】



## 【 0 1 7 3 】

tert-ブチル(2-ヒドロキシエチル)カルバメート、2-フルオロフェノール、及び3,6-ジヨードピリダジンから、上記中間体の記載と同様の方法にて4工程で調製して、生成物を乳白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 3.84-3.95 (m、2H)、4.20-4.30 (m、2H)、5.11 (br s、1H)、6.44 (d、 $J=9.0\text{Hz}$ 、1H)、6.84-7.10 (m、4H)、7.40 (d、 $J=9.0\text{Hz}$ 、1H) ;ESI-MS (m/z) 360.82 (M+H)<sup>+</sup>

## 【 0 1 7 4 】

中間体32：N-(2-フルオロフェニル)-1-(6-ヨードピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-アミン

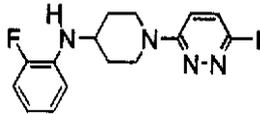
10

20

30

40

## 【化59】



## 【0175】

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

EDC (50ml) 中の tert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (4.0g、20.050mmol) の攪拌溶液に、2-フルオロアニリン (2.23g、20.050mmol)、次いでナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (8.52g、40.201mmol) を、室温にて加えた。この混合物に酢酸 (1.33g、11.055mmol) を加え、この混合物を同じ温度で一晩攪拌した。この混合物を pH10 に塩基性化し、クロロホルム (2×50ml) で抽出した。混合有機層を水 (100ml) で洗い、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒の蒸発後に得られた粗製の生成物を、石油エーテル中10%の EtOAc を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2.4g の生成物を乳白色固体として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (s、9H)、3.54 (br s、2H)、4.07 (br s、2H)、5.08 (br s、1H)、6.84-7.00 (m、2H)、7.00-7.10 (m、2H)

工程2: N-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-アミン

TFA (6ml) を用いて工程1の中間体 (2.0g、6.802mmol) を脱保護し、次いで中間体5、工程2に記載の通り塩基処理して1.2gの生成物を褐色の粘性液体として得た。これをそのまま次の工程に用いた。

20

工程3: N-(2-フルオロフェニル)-1-(6-ヨードピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-アミン

KHCO<sub>3</sub> (0.77g、7.731mmol) の存在下、DMF (10ml) 中での、中間体5、工程1に記載のような工程2の中間体 (1.0g、5.154mmol) と3,6-ジヨードピリダジン (1.7g、5.154mmol) とのカップリングにより、1.72gの生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 3413、2928、2837、1618、1433、1244、1033、745cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44-1.69 (m、2H)、2.17 (d、J=14.1Hz、2H)、3.17 (t、J=12.6Hz、2H)、3.58 (br s、1H)、3.78 (br s、1H)、4.25 (d、J=13.8Hz、2H)、6.58-7.78 (m、3H)、6.90-7.15 (m、2H)、7.43 (d、J=9.3Hz、1H); ESI-MS (m/z) 399.09 (M+H)<sup>+</sup>

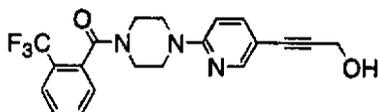
30

## 【実施例】

## 【0176】

実施例1: 4-[5-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

## 【化60】



この生成物は、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (20mg、0.0284mmol) 及びCuI (16mg、0.084mmol) の存在下、トリエチルアミン中での、中間体1 (1.1g、2.827mmol) とプロブ-1-イン-1-オール (317mg、5.655mmol) との窒素下にて18時間に亘る菌頭カップリング反応により調製された。クロロホルムを用いる抽出処理後に得られた粗製の生成物を、クロロホルム中30%の EtOAc を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、270mgの生成物を乳白色固体として得た。

40

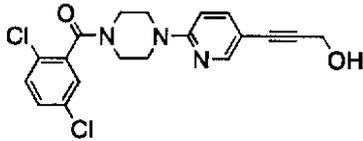
IR (KBr) 3298、2851、2240、1626、1497、1242、1010、769cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 1.81 (br s、1H、D<sub>2</sub>O交換可能)、3.28 (br s、2H)、3.54-3.68 (m、4H)、3.88-3.95 (m、2H)、4.48 (s、2H)、6.58 (d、J=8.4Hz、1H)、7.36 (d、J=6.9Hz、1H)、7.52-7.62 (m、3H)、7.74 (d、J=7.2Hz、1H)、8.26 (s、1H); ESI-MS (m/z) 390.30 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0177】

50

実施例2：4-[5-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2,5-ジクロロフェニルメタノン

【化61】



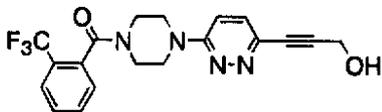
中間体3とプロパ-1-イン-1-オールとの菌頭カップリング反応により調製して、生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 3351、2846、2237、1628、1495、1239、1012、822 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.71 (t、 $J=6.3\text{Hz}$ 、1H、 $\text{D}_2\text{O}$ 交換可能)、3.30-3.39 (m、2H)、3.60-3.69 (m、4H)、3.85-3.96 (m、2H)、4.49 (d、 $J=6.0\text{Hz}$ 、2H)、6.59 (d、 $J=9.0\text{Hz}$ 、1H)、7.31-7.35 (m、3H)、7.53 (d、 $J=8.7\text{Hz}$ 、1H)、8.27 (s、1H) ; ESI-MS (m/z) 390.61 [100%、(M+H) $^+$ ]

【0178】

実施例3：4-[6-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-3-ピリダジニル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

【化62】



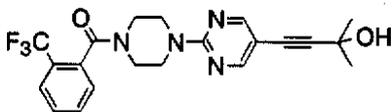
中間体5とプロパ-1-イン-1-オールとの菌頭カップリング反応により調製して、生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 3295、2928、1619、1439、1249、1030、773 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ) d 3.21-3.82 (m、8H)、3.33 (d、 $J=5.7\text{Hz}$ 、2H)、5.44 (t、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、7.24 (d、 $J=9.6\text{Hz}$ 、1H)、7.59 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、1H)、7.56 (d、 $J=7.8\text{Hz}$ 、1H)、7.65-7.86 (m、3H) ; ESI-MS (m/z) 391.51 (M+H) $^+$

【0179】

実施例4：4-[5-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)-2-ピリミジニル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

【化63】



中間体8と2-メチルブト-3-イン-2-オールとの菌頭カップリング反応により調製して、生成物を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.61 (s、6H)、2.09 (br s、1H)、3.24 (t、 $J=4.8\text{Hz}$ 、2H)、3.78 (t、 $J=5.7\text{Hz}$ 、2H)、3.83-4.00 (m、4H)、7.36 (d、 $J=7.2\text{Hz}$ 、1H)、7.55-7.64 (m、2H)、7.74 (d、 $J=7.8\text{Hz}$ 、1H)、8.34 (s、2H) ; ESI-MS (m/z) 419.34 (M+H) $^+$

【0180】

実施例5：4-{5-[2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

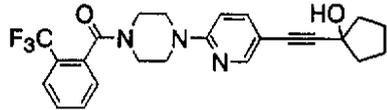
10

20

30

40

## 【化64】



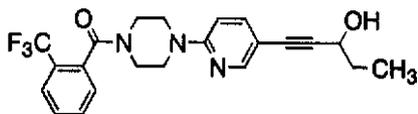
中間体1と1-エチニルシクロペンタノールとの菌頭カップリング反応により調製して、生成物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz、 $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.67-1.85 (m、8H)、3.16-3.70 (m、8H)、5.27 (br s、1H)、6.82 (d、 $J=8.7\text{Hz}$ 、1H)、7.53-7.85 (m、5H)、8.15 (s、1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 444.32 ( $M+H$ )<sup>+</sup> 10

## 【0181】

実施例6: 4-[5-(3-ヒドロキシ-1-ペンチニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

## 【化65】



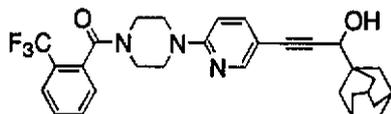
無水THF (10ml) 中の中間体2 (100mg、0.278mmol) の攪拌し冷却 (-70 ) した溶液に、ヘキサン中の1.6Mのn-ブチルリチウム (0.37ml、0.40mmol) を加えた。この混合物を同じ温度にて15分間に亘って攪拌し、プロピオンアルデヒド (24mg、0.41mmol) を加え、更に20分間に亘り -70 にて攪拌した。混合物を水でクエンチし、酢酸エチル (2×20ml) で抽出した。混合有機抽出物を水 (2×40ml) で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒の蒸発後に得られる粗製の生成物を、クロロホルム中0.5%のメタノールを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、50mgの生成物を白色固体として得た。 20

IR (KBr) 3412、2919、2214、1639、1496、1291、1009、771 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.06 (t、 $J=7.8\text{Hz}$ 、3H)、1.76-1.83 (m、2H)、1.93 (d、 $J=5.4\text{Hz}$ 、1H)、3.29 (br s、2H)、3.54 (br s、2H)、3.67 (br s、2H)、3.88-3.95 (m、2H)、4.54 (q、 $J=6.0\text{Hz}$ 、1H)、6.59 (d、 $J=8.7\text{Hz}$ 、1H)、7.36 (d、 $J=7.2\text{Hz}$ 、1H)、7.51-7.57 (m、3H)、7.73 (d、 $J=7.8\text{Hz}$ 、1H)、8.25 (s、1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 418.39 ( $M+H$ )<sup>+</sup> 30

## 【0182】

実施例7: 4-[5-{3-ヒドロキシ-3-(1-アダマンチル)-1-プロピニル}-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

## 【化66】



この化合物は、実施例6の記載と同様の方法で、中間体2 (200mg、0.557mmol) 及び1-アダマンタンカルボキシアリド (91mg、0.557mmol) から、ヘキサン中1.6Mのn-ブチルリチウム (0.535ml、0.835mmol) を塩基として用いて調製し、140mgの生成物を白色固体として得た。

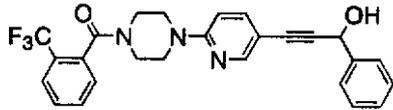
IR (KBr) 3434、2904、2218、1645、1495、1316 1009 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56-1.80 (m、14H)、2.03 (br s、2H)、3.28 (br s、2H)、3.53 (br s、2H)、3.66 (br s、2H)、3.80-4.00 (m、2H)、4.06 (s、1H)、6.57 (d、 $J=9.0\text{Hz}$ 、1H)、7.36 (d、 $J=6.6\text{Hz}$ 、1H)、7.52-7.75 (m、4H)、8.26 (s、1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 524.79 ( $M+H$ )<sup>+</sup> 40

## 【0183】

実施例8: 4-[5-(3-ヒドロキシ-3-フェニル-1-プロピニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-ト 50

## リフルオロメチルフェニル-メタノン

【化67】



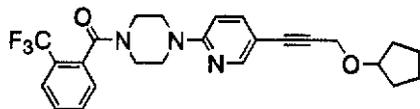
この化合物は、実施例6の記載と同様の方法で、中間体2 (250mg、0.696mmol) 及びベンズアルデヒド (81.3mg、0.765mmol) から、ヘキサン中1.6Mの*n*-ブチルリチウム (0.653ml、1.031mmol) を塩基として用いて調製し、90mgの生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 3397、2855、2182、1638、1496、1241、1009、773 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 2.53 (br s、1H)、3.28 (br s、2H)、3.52 (br s、2H)、3.66 (br s、2H)、3.82-4.01 (m、2H)、5.68 (s、1H)、6.57 (d、 $J=9.0\text{Hz}$ 、1H)、7.34-7.40 (m、4H)、7.55-7.61 (m、5H)、7.73 (d、 $J=7.8\text{Hz}$ 、1H)、8.30 (s、1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 466.51 (M+H) $^+$

【0184】

実施例9: 4-[5-(3-シクロペンチルオキシ-1-プロピニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニル-メタノン

【化68】



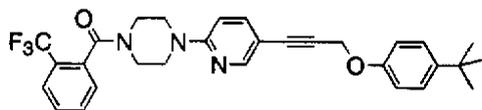
中間体1と1-(2-プロピニルオキシ)シクロペンタン (161mg、1.301mmol) との菌頭カップリング反応により、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2954、2226、1648、1600、1493、1241、1009、771 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.45-1.80 (m、8H)、3.25 (br s、2H)、3.47 (br s、2H)、3.65 (br s、2H)、3.82-4.14 (m、2H)、4.18 (br s、1H)、4.25 (s、2H)、6.57 (d、 $J=8.7\text{Hz}$ 、1H)、7.36 (d、 $J=7.2\text{Hz}$ 、1H)、7.52-7.65 (m、3H)、7.74 (d、 $J=7.8\text{Hz}$ 、1H)、8.27 (s、1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 458.52 (M+H) $^+$

【0185】

実施例10: 4-[4-[3-(4-tert-ブチルフェノキシ)-1-プロピニル]-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

【化69】



中間体1と1-(tert-ブチル)-4-(2-プロピニルオキシ)ベンゾエートとの菌頭カップリング反応により、生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 2955、2227、1638、1493、1318、1012 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.30 (s、9H)、3.28 (br s、2H)、3.54 (br s、2H)、3.68 (br s、2H)、3.80-4.00 (m、2H)、4.88 (s、2H)、6.57 (d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、1H)、6.95 (d、 $J=9.0\text{Hz}$ 、2H)、7.31-7.40 (m、3H)、7.52-7.62 (m、3H)、7.74 (d、 $J=6.9\text{Hz}$ 、1H)、8.26 (s、1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 522.75 (M+H) $^+$

【0186】

実施例11: 4-[5-(3-(4-フルオロフェノキシ)-1-プロピニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニル-メタノン

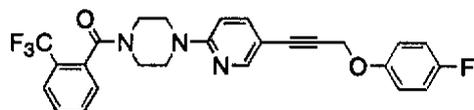
10

20

30

40

## 【化70】



工程1: tert-ブチル4-{5-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-プロピニル]-2-ピリジル}-1-ピペラジincarボキシレート

tert-ブチル4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレート (900mg、2.313mmol) と1-フルオロ-4-(2-プロピニルオキシ)ベンゼン (694mg、4.627mmol) とを、菌頭反応条件下にて触媒量のPdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (32.5mg、0.046mmol) 及びCuI (13.2mg、0.069mmol) をTEA (10ml) で用いてカップリングさせ、610mgの生成物を乳白色固体として得た。IR (KBr) 3436、2983、2223、1693、1505、1239、1013、831cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) d 1.48 (s、9H)、3.54 (d、J=5.7Hz、8H)、4.86 (s、2H)、6.54 (d、J=8.7Hz、1H)、6.97 (br s、4H)、7.50 (d、J=6.3Hz、1H)、8.25 (s、1H); ESI-MS (m/z) 412.37 (M+H)<sup>+</sup>

工程2: 1-{5-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-プロピニル]-2-ピリジル}ピペラジン塩酸塩

工程1の中間体 (600mg、1.459mmol) を、EtOAc (12ml) 中15%のHClで処理し、室温にて30分間に亘り攪拌した。この混合物を蒸発乾燥させ、454mgの生成物を白色固体として得た。これをそのまま次の工程に用いた。

工程3: 4-[5-(3-(4-フルオロフェノキシ)-1-プロピニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

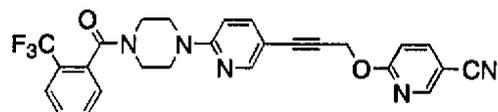
ジクロロメタン (20ml) 中の工程2の中間体 (300mg、0.729mmol) の攪拌懸濁液に、2-(トリフルオロメチル)安息香酸 (167mg、0.875mmol)、EDCL (148mg、1.094mmol)、HOBt (112mg、0.729mmol)、次いでトリエチルアミン (185mg、1.824mmol) を加えた。この均一な溶液を、室温にて18時間に亘り窒素雰囲気下で攪拌した。ジクロロメタンでの抽出処理に次いで、クロロホルム中30%のEtOAcを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、183mgの生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 3001、2915、2229、1645、1504、1242、1008、829cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) d 3.27-3.94 (m、8H)、4.86 (s、2H)、6.56 (d、J=8.7Hz、1H)、6.97-7.00 (m、4H)、7.35 (d、J=6.9Hz、1H)、7.50-7.65 (m、3H)、7.73 (d、J=7.5Hz、1H)、8.25 (s、1H); ESI-MS (m/z) 484.29 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0187】

実施例12: 6-(3-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-2-プロピニルオキシ)ニコチノ-ニトリル

## 【化71】



中間体1と6-(2-プロピニルオキシ)ニコチノニトリルとの菌頭カップリング反応により調製し、生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 2862、2229、1642、1488、1317、1242cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) d 3.28 (br s、2H)、3.55 (br s、2H)、3.69 (br s、2H)、3.88-3.95 (m、2H)、5.25 (s、2H)、6.56 (d、J=9.0Hz、1H)、6.91 (d、J=7.8Hz、1H)、7.35 (d、J=7.2Hz、1H)、7.55-7.26 (m、3H)、7.73 (d、J=7.2Hz、1H)、7.83 (d、J=9.0Hz、1H)、8.27 (s、1H)、8.52 (s、1H); ESI-MS (m/z) 492.45 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0188】

実施例13: 4-{5-[3-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-プロピニル]-2-ピリジル}ピペラジノ

10

20

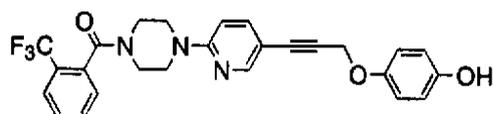
30

40

50

## -2-トリフルオロメチル-メタノン

【化72】



工程1：4-(3-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-2-プロピニルオキシ)フェニルアセテート

実施例1(500mg、1.285mmol)と4-ヒドロキシフェニルアセテート(196mg、1.285mmol)との、トリフェニルホスフィン(506mg、1.927mmol)及びDEAD(291mg、1.6709mmol)の存在下、THF(10ml)中での、18時間に亘る65-70℃での光延カップリング反応によって調製した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣を石油エーテル中20%のアセトンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、400mgの生成物を乳白色固体として得た。

IR(KBr)2904、2227、1754、1598、1318、1192、1008、767 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 2.28(s、3H)、3.28(br s、2H)、3.54(br s、2H)、3.60-3.78(m、2H)、3.82-4.14(m、2H)、4.88(s、2H)、6.57(d、J=9.0Hz、1H)、7.01(s、4H)、7.35(d、J=7.2Hz、1H)、7.51-7.70(m、3H)、7.73(d、J=7.5Hz、1H)、8.25(s、1H); ESI-MS(m/z) 524.76(M+H) $^+$

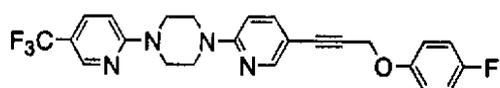
工程2：塩基性条件下での工程1の中間体の脱アセチル化により、生成物を乳白色固体として得た。

IR(KBr)3411、2229、1627、1508、1316、1242、1009、771 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 3.28(br s、2H)、3.54(br s、2H)、3.68(m、2H)、3.84-4.01(m、2H)、4.83(s、2H)、4.94(s、1H)、6.56(d、J=9.0Hz、1H)、6.77(d、J=8.7Hz、2H)、6.91(d、J=8.7Hz、2H)、7.35(d、J=7.2Hz、1H)、7.51-7.62(m、3H)、7.74(d、J=6.9Hz、1H)、8.25(s、1H); ESI-MS(m/z) 482.58(M+H) $^+$

【0189】

実施例14：1-{5-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロプ-1-イン-1-イル]-2-ピリジル}-4-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)ピペラジン

【化73】



工程1：tert-ブチル4-{5-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロプ-1-イン-1-イル]ピリジン-2-イル}ピペラジン-1-カルボキシレート

トリエチルアミン(15ml)中のtert-ブチル4-(5-ヨードピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(900mg、2.313mmol)の攪拌溶液に、1-フルオロ-4-(プロプ-2-イン-1-イルオキシ)ベンゼン(694mg、4.627mmol)、 $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (325mg、0.462mmol)、及びCuI(132mg、0.694mmol)を、室温にて、窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を同じ温度で6日間攪拌した。この混合物を水(50ml)で希釈し、EtOAc(2×50ml)で抽出した。有機層を水(50ml)で洗い、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、粗製の生成物を石油エーテル中20%のEtOAcを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、610mgの生成物を乳白色固体として得た。

IR(KBr)2983、2857、2223、1693、1493、1239、1013、831 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.48(s、9H)、3.55(d、J=6.0Hz、9H)、4.87(s、2H)、6.54(d、J=8.4Hz、1H)、6.97(s、4H)、7.50(d、J=8.7Hz、1H)、8.25(s、1H); ESI-MS(m/z) 412.39(M+H) $^+$

工程2：1-{5-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロプ-1-イン-1-イル]ピリジン-2-イル}ピペラジン

工程1の中間体(320mg、1.028mmol)を、TFA(5ml)を用いて脱保護し、420mgの生成物

を乳白色固体として得た。これをそのまま次の工程に用いた。

工程3：1-{5-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロピ-1-イン-1-イル]ピリジン-2-イル}-4-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)ピペラジン

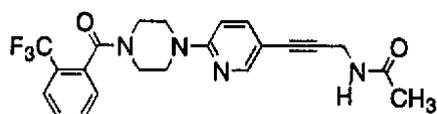
無水トルエン(20ml)中の工程2の中間体(320mg、1.028mmol)の攪拌溶液に、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(224mg、1.234mmol)、カリウムtert-ブトキシド(210mg、1.543mmol)、(2-ピフェニル)ジ-tert-ブチルホスフィン(10mg)及びPd(II)アセテート(10mg)を室温にて加えた。この反応混合物を115℃にて一晩、さらに攪拌した。この混合物を冷却し、水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(2×50ml)で抽出した。混合有機抽出物を水(2×100ml)で洗い、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒の蒸発後に得られた粗製の生成物を、石油エーテル中20%の酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、30mgの生成物を乳白色固体として得た。。

IR (KBr) 2923、2855、2222、1611、1508、1493、1244、814cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) d 3.77 (s、9H)、4.87 (s、2H)、6.56-6.67 (dd、J=2.5、6.8Hz、2H)、6.97-7.03 (m、4H)、7.53 (d、J=6.0Hz、1H)、7.66 (d、J=6.0Hz、1H)、8.27 (s、1H)、8.14 (s、1H); ESI-MS (m/z) 457.50 (M+H)<sup>+</sup>

【0190】

実施例15：N1-(3-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-2-プロピニル)アセトアミド

【化74】



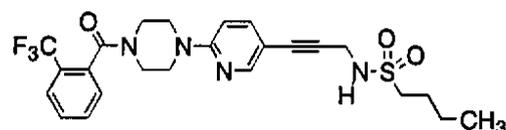
この化合物は、一般的操作に記載の通り、中間体1(200mg、0.867mmol)及びN-プロピニルアセトアミド(168mg、1.735mmol)から、TEA(10ml)中、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(61mg、0.0867mmol)及びCuI(50mg、0.2602mmol)の存在下で調製され、100mgの生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 3287、2235、1638、1497、1242cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) d 1.84 (s、3H)、3.14-3.50 (m、4H)、3.67-3.77 (m、4H)、4.08 (d、J=5.1Hz、2H)、6.83 (d、J=8.7Hz、1H)、7.53-7.60 (m、2H)、7.76 (t、J=7.5Hz、1H)、7.78 (t、J=7.2Hz、1H)、7.88 (d、J=7.8Hz、1H)、8.18 (d、J=2.1Hz、1H)、8.37 (br s、1H); ESI-MS (m/z) 431.03 (M+H)<sup>+</sup>

【0191】

実施例16：N1-(3-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-2-プロピニル)-1-ブタンスルホンアミド

【化75】



トリエチルアミン中での中間体1とN1-(2-プロピニル)-1-ブタンスルホンアミドとの菌頭カップリング反応により、158mgの生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2930、2217、1638、1497、1242、1008、771cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) d 0.91 (t、J=6.0Hz、3H)、1.40-1.47 (m、2H)、1.79-1.90 (m、2H)、3.17 (t、J=7.5Hz、2H)、3.28 (br s、2H)、3.55 (br s、2H)、3.69 (br s、2H)、3.85-4.0 (m、2H)、4.17 (d、J=6.3Hz、2H)、4.52 (br s、1H)、6.58 (d、J=9Hz、1H)、7.36 (d、J=7.2Hz、1H)、7.47-7.77 (m、4H)、8.21 (s、1H); ESI-MS (m/z) 507.41 (M+H)<sup>+</sup>

【0192】

実施例17：4-[5-(1-ペンチニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニ

10

20

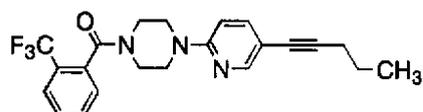
30

40

50

ルメタノン

【化76】



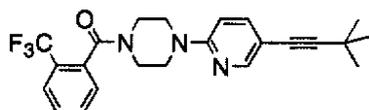
中間体1と1-ペンチンとの菌頭カップリング反応により、生成物を白色固体として得た。  
IR (KBr) 2898、1639、1491、1315、1169、1008 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz、DMSO- $\text{d}_6$ ) d 1.03 (t、 $J=7.2\text{Hz}$ 、3H)、1.55-1.65 (m、2H)、2.37 (t、 $J=6.6\text{Hz}$ 、2H)、3.28 (br s、2H)、3.51 (br s、2H)、3.64 (br s、2H)、3.89-3.98 (m、2H)、6.56 (d、 $J=8.7\text{Hz}$ 、1H)、7.35 (d、 $J=7.2\text{Hz}$ 、1H)、7.49-7.62 (m、3H)、7.73 (d、 $J=7.5\text{Hz}$ 、1H)、8.22 (s、1H) ;ESI-MS (m/z) 402.62 (M+H) $^+$ 。

10

【0193】

実施例18：4-[5-(3、3-ジメチル1-ブチニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

【化77】



中間体1と3,3-ジメチル1-ブチンとの菌頭カップリング反応により調製して、生成物を白色固体として得た。

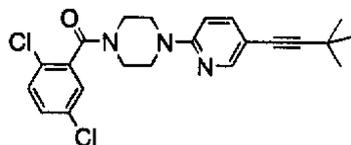
IR (KBr) 2968、1647、1493、1240、1012 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.30 (s、9H)、3.26-3.29 (m、2H)、3.49-3.55 (m、2H)、3.63-3.66 (m、2H)、3.85-3.95 (m、2H)、6.56 (d、 $J=9.0\text{Hz}$ 、1H)、7.35 (d、 $J=7.2\text{Hz}$ 、1H)、7.47-7.65 (m、3H)、7.76 (d、 $J=7.8\text{Hz}$ 、1H)、8.20 (d、 $J=1.8\text{Hz}$ 、1H) ;ESI-MS (m/z) 416.68 (M+H) $^+$ 。

20

【0194】

実施例19：2,5-ジクロロフェニル-4-[5-(3,3-ジメチル1-ブチニル)-2-ピリジル]ピペラジノメタノン

【化78】



中間体3と3,3-ジメチル1-ブチンとの菌頭カップリング反応により調製して、生成物を白色固体として得た。

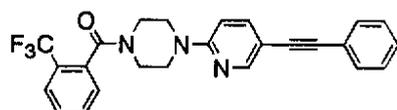
IR (KBr) 2968、1647、1493、1240、1012、814 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.30 (s、9H)、3.30-3.4 (m、2H)、3.58-3.67 (m、4H)、3.87-3.99 (m、2H)、6.55 (d、 $J=9.0\text{Hz}$ 、1H)、7.31-7.38 (m、3H)、7.50 (d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、1H)、8.21 (s、1H) ;ESI-MS (m/z) 418.63 [100%、(M+H) $^+$ ]

40

【0195】

実施例20：4-[5-(2-フェニル-1-エチニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

【化79】



中間体1とフェニルアセチレンとの菌頭カップリング反応により調製して、生成物を白

50

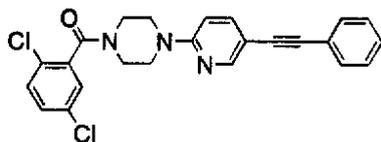
色固体として得た。

IR (KBr) 2898、2210、1644、1502、1242、1010、769 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 3.28-3.31 (m、2H)、3.54-3.58 (m、2H)、3.68-3.76 (m、2H)、3.86-4.00 (m、2H)、6.62 (d、 $J=8.7\text{Hz}$ 、1H)、7.32-7.38 (m、4H)、7.49-7.64 (m、5H)、7.73 (d、 $J=8.1\text{Hz}$ 、1H)、8.35 (d、 $J=2.1\text{Hz}$ 、1H) ;ESI-MS (m/z) 436.29 (M+H) $^+$

【0196】

実施例21：2,5-ジクロロフェニル-4-[5-(2-フェニル-1-エチニル)-2-ピリジル]ピペラジノメタノン

【化80】



10

中間体3とフェニルアセチレンとの菌頭カップリング反応により調製して、生成物を白色固体として得た。

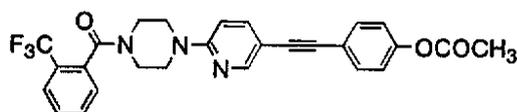
IR (KBr) 2914、2212、1645、1503、1240、1006、807 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 3.34-3.42 (m、2H)、3.59-3.70 (m、4H)、3.80-4.01 (m、2H)、6.63 (d、 $J=8.7\text{Hz}$ 、1H)、7.32-7.36 (m、6H)、7.49-7.52 (m、2H)、7.63 (dd、 $J=6.6$ 、2.1Hz、1H)、8.36 (d、 $J=12.5\text{Hz}$ 、1H) ;ESI-MS (m/z) 436.46 [100%、(M+H) $^+$ ]

20

【0197】

実施例22：4-(2-{4-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]}ピリジニル-1-エチニル)フェニルアセテート

【化81】



中間体2と4-ヨードフェニルアセテートとの菌頭カップリング反応により調製して、白色固体として得た。

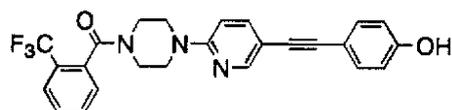
IR (KBr) 2923、2207、1767、1507、1247、1010、775 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 3.29 (br s、2H)、3.55 (br s、2H)、3.69 (br s、2H)、3.82 (s、3H)、3.90-3.40 (m、2H)、6.61 (d、 $J=9\text{Hz}$ 、1H)、6.85-6.88 (m、2H)、7.37-7.45 (m、3H)、7.55-7.62 (m、3H)、7.73 (d、 $J=7.2\text{Hz}$ 、1H)、8.33 (s、1H) ;ESI-MS (m/z) 494.53 (M+H) $^+$

30

【0198】

実施例23：4-{5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

【化82】



40

実施例22の脱アセチル化により、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 3248、2925、1607、1316、1245、1009、771 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 3.30 (br s、2H)、3.55 (br s、2H)、3.69 (br s、2H)、3.89-4.00 (m、2H)、5.21 (br s、1H)、6.61 (d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、1H)、6.79 (d、 $J=8.7\text{Hz}$ 、2H)、7.37-7.40 (m、3H)、7.55-7.65 (m、3H)、7.74 (d、 $J=8.1\text{Hz}$ 、1H)、8.32 (s、1H) ;ESI-MS (m/z) 450.41 (M-H) $^-$

【0199】

実施例24：1-{5-[ (3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エチニル]-2-ピリジル}ピペラジ

50





3.84-4.05 (m, 2H)、6.62 (d, J=8.4Hz, 1H)、7.00-7.10 (m, 1H)、7.30-7.40 (m, 6H)、7.61 (d, J=7.5Hz, 1H)、8.34 (s, 1H)

工程2：工程1の中間体の脱アセチル化により、生成物を白色固体として得た。

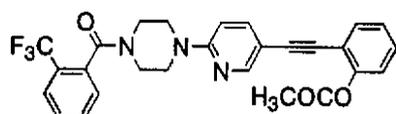
IR (KBr) 3434、2925、2203、1624、1594、1499、1241、1012 $\text{cm}^{-1}$ ； $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 3.30-3.45 (m, 3H)、3.60-3.70 (m, 4H)、3.86-4.01 (m, 2H)、6.64 (d, J=9.0Hz, 1H)、6.81 (dd, J=2.1、6.0Hz, 1H)、6.96 (s, 1H)、7.02 (d, J=7.8Hz, 1H)、7.18 (t, J=8.1Hz, 1H)、7.30-7.40 (m, 3H)、7.63 (dd, J=6.6、2.1Hz, 1H)、8.33 (d, J=2.1Hz, 1H)；ESI-MS (m/z) 452.75 [100%、(M+H) $^+$ ]

【0204】

実施例29：2-(2-{4-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]ピリジニル-1-エチニル)フェニルアセテート

10

【化88】



中間体2と2-ヨードフェニルアセテートとの菌頭カップリング反応により調製して、生成物を白色固体として得た。

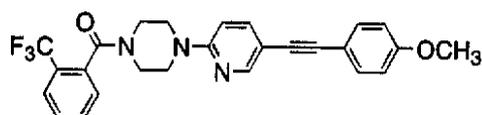
IR (KBr) 2923、2213、1769、1646、1594、1316、1172、1008 $\text{cm}^{-1}$ ； $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 2.35 (s, 3H)、3.28-3.31 (m, 2H)、3.55-3.60 (m, 2H)、3.69-3.75 (m, 2H)、3.80-4.00 (m, 2H)、6.62 (d, J=8.7Hz, 1H)、7.11 (d, J=8.1Hz, 1H)、7.26-7.30 (m, 1H)、7.32-7.38 (m, 2H)、7.53-7.63 (m, 4H)、7.74 (d, J=7.2Hz, 1H)、8.31 (s, 1H)；ESI-MS (m/z) 494.73 (M+H) $^+$

20

【0205】

実施例30：4-{5-[2-(4-メトキシフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

【化89】



30

中間体2と4-ヨードアニソールとの菌頭カップリング反応により調製して、生成物を乳白色固体として得た。

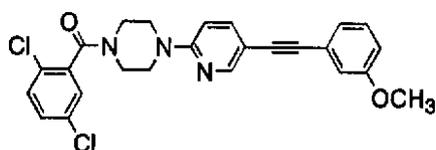
IR (KBr) 3446、2916、2207、1629、1244、1012、775 $\text{cm}^{-1}$ ； $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 3.29 (br s, 2H)、3.55 (br s, 2H)、3.69 (br s, 2H)、3.82 (s, 3H)、3.89-3.99 (m, 2H)、6.61 (d, J=8.7Hz, 1H)、6.87 (d, J=8.4Hz, 2H)、7.36 (d, J=7.5Hz, 1H)、7.44 (d, J=8.4Hz, 2H)、7.52-7.65 (m, 3H)、7.74 (d, J=7.8Hz, 1H)、8.33 (s, 1H)；ESI-MS (m/z) 466.57 (M+H) $^+$

【0206】

実施例31：2,5-ジクロロフェニル-4-{5-[2-(3-メトキシフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノメタノン

40

【化90】



中間体4と3-ヨードアニソールとの菌頭カップリング反応により調製して、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2922、2201、1647、1589、1499、1241、1011 $\text{cm}^{-1}$ ； $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d

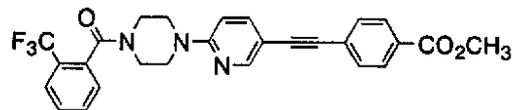
50

3.35-3.40 (m, 2H)、3.60-3.72 (m, 4H)、3.82 (s, 3H)、3.84-4.01 (m, 2H)、3.63 (d, J=8.7Hz, 1H)、6.87 (dd, J=6.3、3.0Hz, 1H)、7.03 (s, 1H)、7.11 (d, J=7.2Hz, 1H)、7.25-7.39 (m, 4H)、7.63 (dd, J=6.6、2.1Hz, 1H)、8.36 (d, J=1.8Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 467.30 [100%, (M+H)<sup>+</sup>]

【0207】

実施例32：メチル-4-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-2-ピリジル-1-エチニル)ベンゾエート

【化91】



10

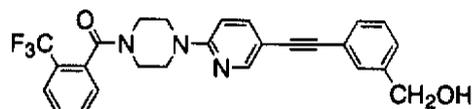
中間体2とメチル4-ヨードベンゾエートとの菌頭カップリング反応により調製して、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2859、2210、1714、1649、1596、1316、1009cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) d 3.31 (br s, 2H)、3.58 (br s, 2H)、3.72 (br s, 2H)、3.92 (s, 3H)、3.88-4.08 (m, 2H)、6.63 (d, J=9.3Hz, 1H)、7.37 (d, J=7.8Hz, 1H)、7.54-7.68 (m, 5H)、7.75 (d, J=7.5Hz, 1H)、8.01 (d, J=8.1Hz, 2H)、8.36 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 494.28 (M+H)<sup>+</sup>

【0208】

実施例33：4-{5-[2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

【化92】



中間体2と3-ヨードフェニルメタノールとの菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を乳白色固体として得た。

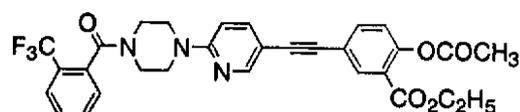
IR (KBr) 3409、2853、2202、1628、1595、1316、1115cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) d 1.83 (s, 1H、D<sub>2</sub>O交換可能) 3.29 (br s, 2H)、3.56 (br s, 2H)、3.70 (br s, 2H)、3.80-4.01 (m, 2H)、4.69 (s, 2H)、6.62 (d, J=8.7Hz, 1H)、7.32-7.42 (m, 4H)、7.52-7.63 (m, 4H)、7.74 (d, J=8.1Hz, 1H)、8.34 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 466.24 (M+H)<sup>+</sup>

30

【0209】

実施例34：エチル-2-メチルカルボニルオキシ-5-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ-3-ピリジル]-1-エチニル)ベンゾエート

【化93】



40

中間体2とエチル2-アセトキシ-5-ヨードベンゾエートとの菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を乳白色固体として得た。

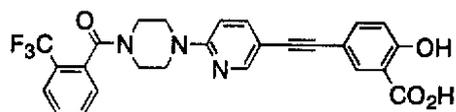
IR (KBr) 2924、2209、1770、1724、1647、1407、1317、1129cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) d 1.38 (t, J=6.9Hz, 3H)、2.35 (s, 3H)、3.30 (br s, 2H)、3.75 (br s, 2H)、3.71 (br s, 2H)、3.85-4.01 (m, 2H)、4.37 (q, J=7.2Hz, 2H)、6.63 (d, J=8.4Hz, 1H)、7.07 (d, J=8.1Hz, 1H)、7.37 (d, J=7.8Hz, 1H)、7.56-7.63 (m, 4H)、7.74 (d, J=7.8Hz, 1H)、8.14 (s, 1H)、8.35 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 566.50 (M+H)<sup>+</sup>

【0210】

50

実施例35：2-ヒドロキシ-5-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-1-エチル)-安息香酸

【化94】



この化合物は、実施例34(100mg、0.1769mmol)の、メタノール(5ml)中、1NのKOH(5ml)での加水分解によって調製され、次いでpH4でのクロロホルムを用いる抽出処理によって、60mgの生成物を乳白色固体として得た(n-ペンタン)。

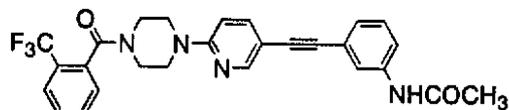
IR(KBr) 3433, 2213, 1642, 1499, 1244, 1126 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$ (300MHz、 $\text{CD}_3\text{OD}$ ) d 3.49(br s, 3H)、3.72(br s, 3H)、3.85-3.95(m, 2H)、6.81-6.87(m, 2H)、7.46-7.50(m, 2H)、7.62-7.82(m, 4H)、7.95(s, 1H)、8.24(s, 1H); ESI-MS(m/z) 496.84(M+H) $^+$

10

【0211】

実施例36：N1-[3-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-1-エチル)フェニル]アセトアミド

【化95】



20

中間体2とN1-(3-ヨードフェニル)アセトアミドとの菌頭カップリング反応によって調製し、生成物を乳白色固体として得た。

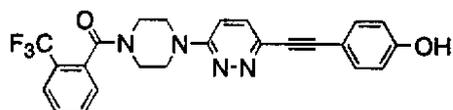
IR(KBr) 3268, 2204, 1698, 1595, 1498, 1124, 1011 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$ (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 2.05(s, 3H)、3.17-3.80(m, 8H)、6.88(d, J=9.0Hz, 1H)、7.17(d, J=7.2Hz, 1H)、7.32(t, J=7.8Hz, 1H)、7.47(d, J=7.5Hz, 1H)、7.55(d, J=7.5Hz, 1H)、7.65-7.86(m, 5H)、8.32(s, 1H)、10.04(s, 1H); ESI-MS(m/z) 493.62(M+H) $^+$

【0212】

実施例37：{4-[6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]エチル}フェノール

30

【化96】



工程1：4-{(6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル)エチル}-フェニルアセテート

中間体6と4-ヨードフェニルアセテートとの、トリエチルアミンとDMSOとの混合物中での菌頭カップリング反応により調製して、生成物を乳白色固体として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 2.31(s, 3H)、3.35(br s, 2H) 3.60-4.09(m, 6H)、6.88(d, J=8.1Hz, 1H)、7.11(d, J=8.1Hz, 2H)、7.36-7.70(m, 6H)、7.75(d, J=7.2Hz, 1H); ESI-MS(m/z) 495.40(M+H) $^+$

工程2：工程1の中間体の脱アセチル化により、生成物を乳白色固体として得た(アセトン)。

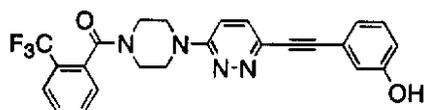
IR(KBr) 3435, 2205, 1644, 1431, 1246, 1117, 770 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$ (300MHz、 $\text{DMSO-d}_6$ ) d 3.20-3.35(m, 2H)、3.60-3.80(m, 6H)、6.81(d, J=8.7Hz, 2H)、7.28(d, J=9.6Hz, 1H)、7.42(d, J=8.1Hz, 2H)、7.51-7.59(m, 2H)、7.68-7.86(m, 3H)、10.04(s, 1H); ESI-MS(m/z) 453.95(M+H) $^+$

【0213】

50

実施例38：4-{6-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-3-ピリダジニル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

【化97】



工程1：3-{(6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル)エチニル}-フェニルアセテート

中間体6と3-ヨードフェニルアセテートとの、トリエチルアミンとDMSOとの混合物中での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2926、2216、1640、1434、1316、1116、1010、785 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 2.31 (s、3H)、3.29-3.86 (m、2H)、3.70-4.10 (m、6H)、6.90 (d、 $J=9.9\text{Hz}$ 、1H)、7.11 (d、 $J=7.2\text{Hz}$ 、1H)、7.32-7.76 (m、8H) ; ESI-MS (m/z) 454.88 (M) $^+$

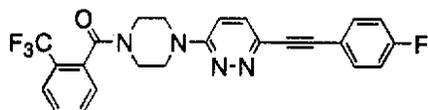
工程2：工程1の中間体の脱アセチル化により、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 3400、2216、1640、1590、1434、1316、1244、1116 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ) d 3.15-3.26 (m、2H)、3.60-3.90 (m、6H)、6.85 (d、 $J=7.2\text{Hz}$ 、1H)、6.94 (s、1H)、7.01 (d、 $J=7.2\text{Hz}$ 、1H)、7.22-7.31 (m、2H)、7.55-7.70 (m、3H)、7.76-7.86 (m、2H)、9.73 (s、1H) ; ESI-MS (m/z) 453.88 (M+H) $^+$

【0214】

実施例39：4-{5-[2-(4-フルオロフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジニル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

【化98】



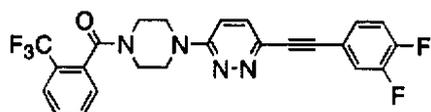
中間体6と4-フルオロヨードベンゼンとの菌頭カップリング反応によって調製し、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2949、2073、1645、1427、1382、998、755 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 3.75 (br s、2H)、3.75 (br s、4H)、3.89-4.05 (m、2H)、6.88 (d、 $J=9.6\text{Hz}$ 、1H)、7.06 (t、 $J=9.0\text{Hz}$ 、2H)、7.39 (t、 $J=9.0\text{Hz}$ 、2H)、7.54-7.60 (m、4H)、7.75 (d、 $J=6.9\text{Hz}$ 、1H) ; ESI-MS (m/z) 455.51 (M+H) $^+$

【0215】

実施例40：4-{6-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-エチニル]-3-ピリダジニル}ピペラジノ-2(トリフルオロメチル)-フェニルメタノン

【化99】



中間体6と1,2-ジフルオロ-4-ヨードベンゼンとの、トリエチルアミンとDMSOとの混合物中での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 2856、2220、1655、1510、1265、1147、1009 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 3.32-3.36 (m、2H)、3.72-4.10 (m、6H)、6.88 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、1H)、7.12-7.16 (m 1H)、7.28-7.65 (m、6H)、7.73 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、1H) ; ESI-MS (m/z) 472.62 (M) $^+$

【0216】

実施例41：2-トリフルオロメチルフェニル-4-{6-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-エチニル]-3-ピリダジニル}-ピペラジノメタノン

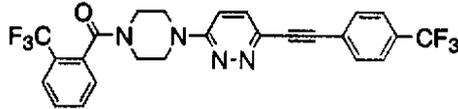
10

20

30

40

## 【化100】



中間体6と1-ヨード-4-トリフルオロメチルベンゼンとの、トリエチルアミン中での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を白色固体として得た。

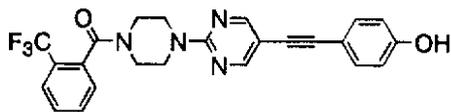
IR (KBr) 2925、1639、1434、1319、1064、846 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 3.56 (br s, 2H)、3.76-4.08 (m, 6H)、6.90 (d, J=9.6Hz, 1H)、7.36-7.45 (m, 2H)、7.57-7.76 (m, 7H); ESI-MS (m/z) 505.58 (M+H) $^+$

10

## 【0217】

実施例42: 4-{5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-2-ピリミジニル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

## 【化101】



工程1: 4-{(5-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-3-イル)エチニル}-フェニルアセテート

20

中間体7と4-エチニルフェニルアセテートとの、トリエチルアミンとDMSOとの混合物中での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を褐色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 2.31 (s, 3H)、3.26 (br s, 2H)、3.80-4.00 (m, 6H)、7.19 (d, J=8.1Hz, 2H)、7.37 (d, J=7.8Hz, 1H)、7.51 (d, J=8.1Hz, 2H)、7.56-7.64 (m, 2H)、7.75 (d, J=Hz, 1H)、8.44 (s, 2H)

工程2: 工程1の中間体の、塩基性条件下での脱アセチル化に次いで、粗製物質のアセトンからの再結晶により、生成物を乳白色固体として得た。

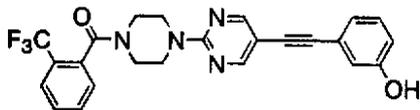
IR (KBr) 3238、2214、1621、1608、1518、1317、1255、1008 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 3.15-3.29 (m, 2H)、3.72-3.88 (m, 6H)、6.78 (d, J=8.7Hz, 2H)、7.34 (d, J=8.1Hz, 2H)、7.55 (d, J=7.2Hz, 1H)、7.67-7.86 (m, 3H)、8.54 (s, 2H)、9.95 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 453.43 (M+H) $^+$

30

## 【0218】

実施例43: 4-{5-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-3-ピリミジニル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

## 【化102】



工程1: 3-(2-{4-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]ピリミジニル}-1-エチニル)フェニルアセテート

40

中間体7と3-エチニルフェニルアセテートとの、トリエチルアミンとDMSOとの混合物での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を褐色固体として得た。

IR (KBr) 2855、2212、1771、1642、1591、1515、1317、1253 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 2.31 (s, 3H)、3.27 (br s, 2H)、3.80-4.00 (m, 6H)、7.05-7.07 (m, 1H)、7.25 (s, 1H)、7.36-7.38 (m, 3H)、7.56-7.61 (m, 2H)、7.75 (d, J=7.2Hz, 1H)、8.44 (s, 2H)

工程2: 工程1の中間体の塩基性条件下での脱アセチル化により、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 3287、2205、1626、1588、1440、1316、1255、1115 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ )

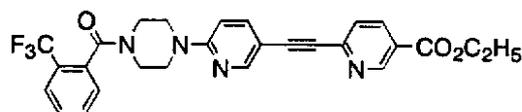
50

$l_3$ ) d 3.26 (br s, 2H)、3.80-4.00 (m, 6H)、5.11 (br s, 1H)、6.82 (d, J=6.6Hz, 1H)、6.97 (s, 1H)、7.21-7.26 (m, 1H)、7.08 (d, J=7.8Hz, 1H)、7.37 (d, J=7.5Hz, 1H)、7.56-7.76 (m, 3H)、8.44 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 452.43 (M)<sup>+</sup>

【0219】

実施例44：エチル5-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]}-2-ピリジル-1-エチニル)ニコチネート

【化103】



10

中間体1とエチル6-(1-エチニル)ニコチネートとの、トリエチルアミンとDMSOとの混合物中での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を白色固体として得た。

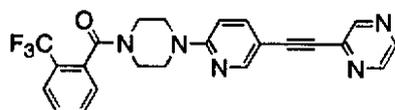
IR (KBr) 2864、2208、1719、1629、1585、1503、1437、1124 $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ) d 1.42 (t, J=6.9Hz, 3H)、3.28-3.22 (m, 2H)、3.59-3.62 (m, 2H)、3.70-3.77 (m, 2H)、3.88-3.99 (m, 2H)、4.42 (q, J=6.9Hz, 2H)、6.63 (d, J=8.7Hz, 1H)、7.37 (d, J=7.5Hz, 1H)、7.54-7.76 (m, 5H)、8.27 (dd, J=1.8、6.0Hz, 1H)、8.43 (s, 1H)、9.18 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 509.67 (M+H)<sup>+</sup>

【0220】

実施例45：4-{5-[ (2-ピラジニル-1-エチニル) -2-ピリジル]}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

20

【化104】



中間体2と2-ヨードピラジンの菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を白色固体として得た。

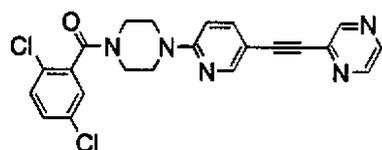
IR (KBr) 2860、2211、1630、1598、1316、1247、1012、777 $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ) d 3.32 (br s, 2H)、3.60 (br s, 2H)、3.74 (br s, 2H)、3.82-4.01 (m, 2H)、6.64 (d, J=9.0Hz, 1H)、7.36 (d, J=7.5Hz, 1H)、7.53-7.75 (m, 4H)、8.43 (d, J=11.4Hz, 2H)、8.55 (s, 1H)、8.73 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 438.47 (M+H)<sup>+</sup>

30

【0221】

実施例46：2,5-ジクロロフェニル-4-{5-(2-ピリミジニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノメタノン

【化105】



40

中間体4と2-ヨードピラジンの菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を乳白色固体として得た。

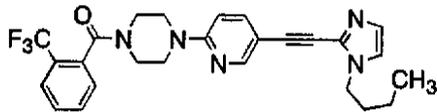
$^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ) d 3.34-3.43 (m, 2H)、3.66-4.01 (m, 6H)、6.65 (d, J=9.0Hz, 1H)、7.32-7.39 (m, 3H)、7.70 (dd, J=2.4、6.6Hz, 1H)、8.45 (dd, J=7.2、2.1Hz, 1H)、8.47 (d, J=2.1Hz, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.73 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 438.56 [100%、(M+H)<sup>+</sup>]

【0222】

実施例47：4-{5-[2-(1-ブチル-1H-2-イミダゾリル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

50

## 【化106】



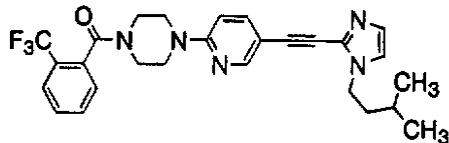
中間体2と1-ブチル-2-ヨード-1H-イミダゾールとの、トリエチルアミンとDMSOとの混合物中での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2211、1644、1599、1435、1243、1008 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 0.96 (t、 $J=7.2\text{Hz}$ 、3H)、1.32-1.40 (m、2H)、1.78-1.83 (m、2H)、3.29 (br s、2H)、3.58 (br s、2H)、3.72 (br s、2H)、3.89-3.97 (m、2H)、4.07 (t、 $J=7.2\text{Hz}$ 、2H)、6.62 (d、 $J=9.0\text{Hz}$ 、1H)、6.94 (s、1H)、7.08 (s、1H)、7.37 (d、 $J=7.8\text{Hz}$ 、1H)、7.55-7.63 (m、3H)、7.74 (d、 $J=7.8\text{Hz}$ 、1H)、8.36 (s、1H); ESI-MS (m/z) 482.67 (M+H) $^+$

## 【0223】

実施例48: 4-{5-[2-(1-(3-メチルブチル)-1H-2-イミダゾリル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

## 【化107】



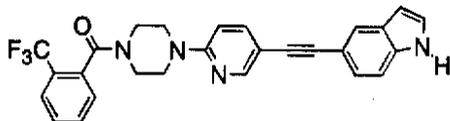
中間体2と2-ヨード-1-(3-メチルブチル)-1H-イミダゾールとの、トリエチルアミン中での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2960、2215、1600、1243、1132、1008、754 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 0.97 (t、 $J=6.3\text{Hz}$ 、6H)、1.59-1.64 (m、1H)、1.68-1.75 (m、2H)、3.28-3.31 (m、2H)、3.57-3.60 (m、2H)、3.69-3.75 (m、2H)、3.87-3.96 (m、2H)、4.10 (t、 $J=6.0\text{Hz}$ 、2H)、6.62 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、1H)、6.96 (s、1H)、7.14 (s、1H)、7.36 (d、 $J=7.2\text{Hz}$ 、1H)、7.56-7.63 (m、3H)、7.74 (d、 $J=8.1\text{Hz}$ 、1H)、8.36 (s、1H); ESI-MS (m/z) 496.82 (M+H) $^+$

## 【0224】

実施例49: 4-{5-[2-(1H-5-インドリル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニル-メタノン

## 【化108】



中間体2と5-ヨードインドールとの菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 3276、2207、1614、1497、1314、1113 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 3.28-3.32 (m、2H)、3.54-3.60 (m、2H)、3.68 (br s、2H)、3.90-4.00 (m、2H)、6.55 (s、1H)、6.63 (d、 $J=9.0\text{Hz}$ 、1H)、7.23-7.26 (m、1H)、7.35-7.38 (m、3H)、7.52-7.73 (m、3H)、7.74 (d、 $J=7.5\text{Hz}$ 、1H)、7.84 (s、1H)、8.26 (s、1H)、8.36 (s、1H); ESI-MS (m/z) 475.48 (M+H) $^+$

## 【0225】

実施例50: 4-{5-[2-(1H-5-インドリル)-1-エチニル]-2-ピリミジニル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニル-メタノン

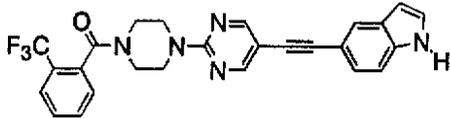
10

20

30

40

## 【化109】



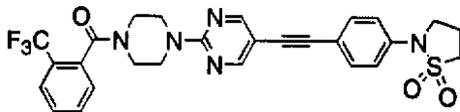
中間体8と5-ヨードインドールとの、トリエチルアミンとDMSOとの混合物中での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を淡褐色の固体として得た。

IR (KBr) 3293、2206、1631、1591、1504、1435、1252、1128、1006 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 3.26 (t, J=5.4Hz, 2H)、3.80 (t, J=5.4Hz, 2H)、3.86-3.99 (m, 4H)、6.56 (s, 1H)、7.24 (s, 1H)、7.36-7.39 (m, 3H)、7.56-7.63 (m, 2H)、7.64 (d, J=7.5Hz, 1H)、7.84 (s, 1H)、8.28 (br s, 1H)、8.47 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 476.50 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0226】

実施例51: 4-{5-[2-(4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル)-1-エチニル]-2-ピリミジニル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

## 【化110】



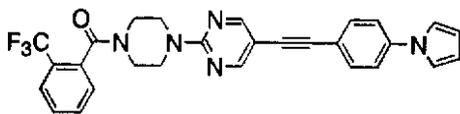
中間体8と4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジニル)ヨードベンゼンとの、トリエチルアミンとDMSOとの混合物中での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を淡褐色固体として得た。

IR (KBr) 2859、2210、1625、1593、1515、1435、1254、1140 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 2.54-2.60 (m, 2H)、3.26 (t, J=7.5Hz, 2H)、3.41 (t, J=7.5Hz, 2H)、3.76-4.01 (m, 8H)、7.21 (d, J=8.4Hz, 2H)、7.37 (d, J=7.2Hz, 2H)、7.49 (d, J=9.0Hz, 1H)、7.50-7.63 (m, 2H)、7.34 (d, J=7.2Hz, 1H)、8.44 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 556.77 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0227】

実施例52: 4-{5-[2-(4-(1H-1-アゾリル)フェニル)-1-エチニル]-2-ピリミジニル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン

## 【化111】



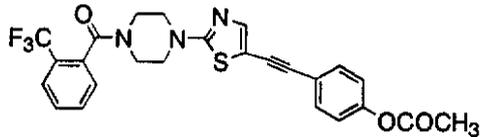
中間体8と4-(1H-1-アゾリル)フェニルヨードとの菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 2924、2209、1632、1591、1520、1435、1317、1254、1118、1010 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 3.27 (br s, 2H)、3.81-4.00 (m, 6H)、6.37 (s, 2H)、7.11 (s, 2H)、7.26-7.39 (m, 3H)、7.57-7.73 (m, 4H)、7.74-7.76 (m, 1H)、8.46 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 502.32 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0228】

実施例53: 4-(2-{2-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-1,3-チアゾール-5-イル}-1-エチニル)フェニルアセテート

## 【化 1 1 2】



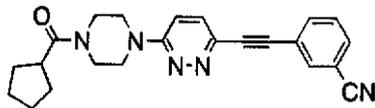
中間体9 (150mg、0.4109mmol) と4-ヨードフェニルアセテート (161.5mg、0.6164mmol) とのTHF (5ml) 中の攪拌懸濁液に、PdCl<sub>2</sub> (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (28.84mg、0.041mmol) を加え、次いでAg<sub>2</sub>O (142.8mg、0.616mmol) を加えた。この混合物を80℃にて12時間に亘り窒素雰囲気下で攪拌した。水 (20ml) を加え、混合物を酢酸エチル (2×20ml) で抽出した。混合有機層をセライトで濾過し、水 (4×40ml) で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒の蒸発後に得られた粗製の生成物を、クロロホルム中10%のEtOAcを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して41mgの生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2913、2200、1754、1648、1509、1430、1265、1128、1032cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.29 (s, 3H)、3.31 (br s, 2H)、3.45 (br s, 2H)、3.61 (br s, 2H)、3.90-4.00 (m, 2H)、7.05 (d, J=8.7Hz, 2H)、7.34 (d, J=7.8Hz, 1H)、7.35 (s, 1H)、7.45 (d, J=8.7Hz, 2H)、7.54-7.61 (m, 2H)、7.31 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 500.68 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0 2 2 9】

実施例54: 3-({6-[4-(シクロペンチルカルボニル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル)ベンゾニトリル

## 【化 1 1 3】



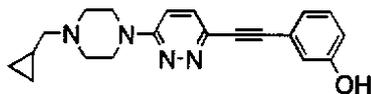
中間体10と3-ヨードベンゾニトリルとの、トリエチルアミンとDMSOとの混合物中での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2948、2864、2231、2211、1633、1582、1230、1019、813cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.75-1.86 (m, 7H)、2.93 (m, 1H)、3.62 (m, 1H)、3.70 (m, 2H)、3.80 (m, 3H)、3.89 (m, 2H)、6.86 (m, J=9.0Hz, 1H)、7.39 (d, J=9.0Hz, 2H)、7.44 (m, 1H)、7.62 (d, J=6.0Hz, 1H)、7.76 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 386.54 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0 2 3 0】

実施例55: 3-({6-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル)フェノール

## 【化 1 1 4】



工程1: 3-({6-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル)フェニルアセテート

中間体11と3-エチニルフェニルアセテートとの、トリエチルアミンとDMSOとの混合物中での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 2946、2867、2781、1758、1441、1238cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.24 (m, 2H)、0.63-0.65 (m, 2H)、1.04 (m, 1H)、2.31 (s, 3H)、2.51 (s, 2H)、2.87 (s, 4H)、3.92 (s, 4H)、6.84 (d, J=9.0Hz, 1H)、7.08 (d, J=9.0Hz, 1H)、7.30-7.44 (m, 4H); ESI-MS (m/z) 377.26 (M+H)<sup>+</sup>

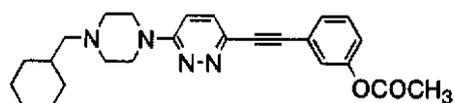
工程2: 工程1の中間体の脱アセチル化により、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 3377、2960、2887、2844、1576、1434、1243、786 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 0.09 (d, J=4.5Hz、2H)、0.48 (d, J=6.9Hz、2H)、0.86 (br s、1H)、2.22 (d, J=6.3Hz、2H)、2.51 (d, J=15.0Hz、4H)、3.41 (s、1H)、3.65 (s、4H)、6.82 (d, J=9.0Hz、1H)、6.91 (m、2H)、7.22 (m、2H)、7.53 (d, J=9.0Hz、1H); ESI-MS (m/z) 335.27 (M+H) $^+$

【0231】

実施例56：3-([6-{(4-シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル}ピリダジン-3-イル)エチニル)フェニルアセテート

【化115】



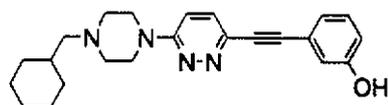
中間体12と3-(1-エチニル)フェニルアセテートとの、トリエチルアミンとDMSOとの混合物中での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2952、2220、1582、1439、1260、1232、1016、739 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 0.86-0.90 (m、2H)、1.22-1.26 (m、3H)、1.59 (br s、1H)、1.67-1.81 (m、5H)、2.15 (d, J=6.3Hz、2H)、2.30 (s、3H)、2.50 (t、J=4.8Hz、4H)、3.74-3.88 (m、4H)、6.81 (d, J=9.0Hz、1H)、7.05 (d, J=9.0Hz、1H)、7.24-7.36 (m、2H)、7.43 (d, J=9.0Hz、2H); ESI-MS (m/z) 419.67 (M+H) $^+$

【0232】

実施例57：3-([6-[4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル)エチニル)フェノール

【化116】



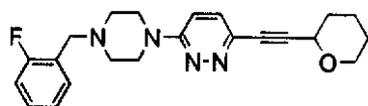
実施例56 (150mg、0.358mmol) の脱アセチル化により、98mgの生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 3436、2923、2848、2213、1590、1439、1256 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 0.84-0.94 (m、2H)、1.17-1.27 (m、3H)、1.60-1.70 (m、1H)、1.73-1.85 (m、5H)、2.11 (d, J=7.2Hz、2H)、2.42 (s、5H)、3.63 (s、4H)、6.82 (d, J=9.0Hz、1H)、6.91-7.02 (m、2H)、7.21-7.38 (m、2H)、7.53 (d, J=9.0Hz、1H); ESI-MS (m/z) 377.74 (M+H) $^+$

【0233】

実施例58：3-{4-[ (2-フルオロベンジル) ピペラジン-1-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルエチニル)}-ピリダジン

【化117】



中間体13と2-エチニルテトラヒドロ-2H-ピランとの、トリエチルアミンとDMSOとの混合物中での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 2947、1586、1431、1259、1082、759 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.50-1.70 (m、4H)、1.80-1.90 (m、1H)、1.90-2.00 (m、2H)、2.60 (br s、4H)、3.63 (s、2H)、3.62-3.70 (m、4H)、4.02 (br s、1H)、4.50-4.62 (m、1H)、6.75 (d, J=9.3Hz、1H)、6.98-7.18 (m、2H)、7.20-7.30 (m、2H)、7.34-7.50 (m、1H); ESI-MS (m/z) 381.64 (M+H) $^+$

10

20

30

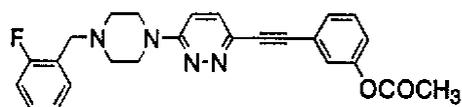
40

50

## 【 0 2 3 4 】

実施例59：4-〔6-〔4-（2-フルオロベンジル）ピペラジン-1-イル〕ピリダジン-3-イル〕エチニル〕フェニルアセテート

## 【 化 1 1 8 】



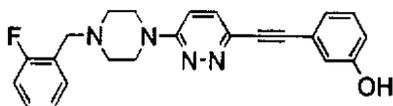
中間体14と3-ヨードフェニルアセテートとの、トリエチルアミンとDMSOとの混合物中で  
の菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 2937、1760、1582、1200、998、753 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 2.30 (s、3H)、2.60 (br s、4H)、3.48 (s、2H)、3.64 (s、2H)、3.65-3.76 (m、3H)、3.79 (d、 $J=9.9\text{Hz}$ 、1H)、6.98-7.18 (m、3H)、7.20-7.45 (m、5H) ; ESI-MS (m/z) 431.37 (M+H) $^+$

## 【 0 2 3 5 】

実施例60：3-（〔6-〔4-（2-フルオロベンジル）ピペラジン-1-イル〕ピリダジン-3-イル〕エチニル）フェノール

## 【 化 1 1 9 】



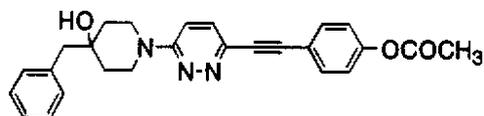
実施例59の脱アセチル化により、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 3421、2944、2848、2215、1587、1438、1257、765 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 3.27 (s、2H)、3.62 (d、 $J=18.0\text{Hz}$ 、8H)、6.82 (d、 $J=6.0\text{Hz}$ 、1H)、6.91 (s、1H)、6.98 (d、 $J=6.0\text{Hz}$ 、1H)、7.13-7.31 (m、4H)、7.31-7.40 (m、1H)、7.43-7.50 (m、1H)、7.53 (d、 $J=9.0\text{Hz}$ 、1H)、9.75 (s、1H) ; ESI-MS (m/z) 389.68 (M+H) $^+$

## 【 0 2 3 6 】

実施例61：4-〔6-（4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）ピリダジン-3-イル〕エチニル〕フェニルアセテート

## 【 化 1 2 0 】



中間体15と4-エチニルフェニルアセテートとの菌頭カップリング反応により調製して、  
生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 3478、2945、1760、1431、1202、1012、836 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.59 (s、1H、 $\text{D}_2\text{O}$ 交換可能)、1.62-1.80 (m、4H)、2.30 (s、3H)、2.78 (s、2H)、3.37 (t、 $J=13.2\text{Hz}$ 、2H)、4.22 (d、 $J=11.7\text{Hz}$ 、2H)、6.83 (d、 $J=8.7\text{Hz}$ 、1H)、7.07 (d、 $J=7.2\text{Hz}$ 、2H)、7.18 (d、 $J=6.3\text{Hz}$ 、2H)、7.22-7.38-7.44 (m、4H)、7.56 (d、 $J=7.2\text{Hz}$ 、2H) ; ESI-MS (m/z) 428.29 (M+H) $^+$

## 【 0 2 3 7 】

実施例62：4-ベンジル-1-〔6-〔4-（4-ヒドロキシフェニル）エチニル〕ピリダジン-3-イル〕ピペリジン-4-オール

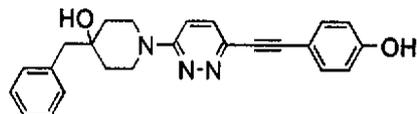
10

20

30

40

## 【化 1 2 1】



実施例61の脱アセチル化により、生成物を白色固体として得た。

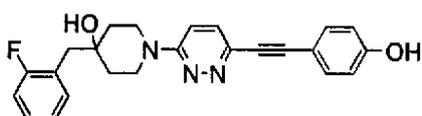
IR (KBr) 3566、2932、2210、1606、1539、1258、1084、845 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、DMSO- $d_6$ ) d 1.47 (br s、4H)、2.70 (s、2H)、3.27 (br s、2H)、4.10 (d、J=13.8Hz、2H)、4.50 (s、1H、 $\text{D}_2\text{O}$ 交換可能)、4.78 (d、J=7.8Hz、2H)、7.10-7.30 (m、6H)、7.38-7.50 (m、3H)、9.97 (s、1H)

10

## 【 0 2 3 8】

実施例63：4-(2-フルオロベンジル)-1-{6-[(4-ヒドロキシフェニル)エチニル]ピリダジン-3-イル}ピペリジン-4-オール

## 【化 1 2 2】



工程1：4-{{6-[(4-(2-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]エチニル}フェニルアセテート

20

中間体16と4-エチニルフェニルアセテートとの菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 2949、2212、1767、1436、1191、1012、838 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.45 (s、1H、 $\text{D}_2\text{O}$ 交換可能)、1.55-1.85 (m、4H)、2.30 (s、3H)、2.85 (s、2H)、3.30-3.50 (m、2H)、4.18-4.30 (m、2H)、6.83 (d、J=8.7Hz、1H)、7.02-7.18 (m、6H)、7.30 (d、J=9.3Hz、1H)、7.56 (d、J=8.4Hz、1H)

工程2：工程1の中間体の脱アセチル化により、生成物を白色固体の形態で得た。

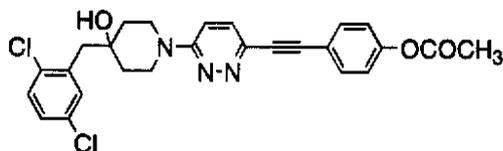
IR (KBr) 3548、2936、2211、1606、1454、1232、1094、758 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、DMSO- $d_6$ ) d 1.50 (br s、4H)、2.74 (s、2H)、3.33 (br s、2H)、4.11 (br s、2H)、4.60 (s、1H、 $\text{D}_2\text{O}$ 交換可能)、6.78 (d、J=8.7Hz、2H)、7.00-7.20 (m、2H)、7.24-7.50 (m、6H)、9.97 (s、1H)

30

## 【 0 2 3 9】

実施例64：4-{{6-[(4-ヒドロキシ-4-[(2,5-ジクロロベンジル)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]エチニル}フェニルアセテート

## 【化 1 2 3】



40

中間体17と4-エチニルフェニルアセテートとの菌頭カップリング反応によって生成物を白色固体として得た。

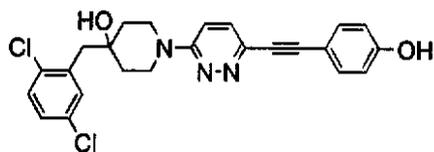
IR (KBr) 2918、2215、1766、1442、1192、919 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.58-1.74 (m、2H)、1.69 (br s、1H)、1.78-1.90 (m、2H)、2.30 (s、3H)、2.96 (s、2H)、3.36 (t、J=12.3Hz、2H)、4.26 (d、J=13.2Hz、2H)、6.84 (d、J=9.6Hz、1H)、7.07 (d、J=8.7Hz、2H)、7.16 (dd、J=5.7、2.4Hz、1H)、7.25-7.34 (m、3H)、7.56 (d、J=8.7Hz、2H) ;ESI-MS (m/z) 497.35 [100%、(M+H) $^+$ ]

## 【 0 2 4 0】

実施例65：1-{6-[(4-ヒドロキシフェニル)エチニル]ピリダジン-3-イル}-4-(2,5-ジクロロベンジル)ピペリジン-4-オール

50

## 【化 1 2 4】



実施例64の脱アセチル化により、生成物を白色固体の形態で得た。

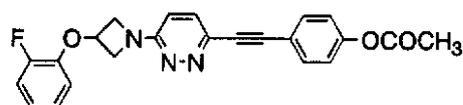
IR (KBr) 3528、2938、2211、1606、1437、1255、916 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.40-1.64 (m、4H)、2.87 (s、2H)、3.18-3.30 (m、2H)、4.17 (d、 $J=13.2\text{Hz}$ 、2H)、4.72 (s、1H)、6.79 (d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、2H)、7.18-7.56 (m、7H)、9.97 (s、1H) ;ESI-MS (m/z) 454.38 [100%、(M) $^+$ ]

10

## 【 0 2 4 1】

実施例66：4-[{6-[3-(2-フルオロフェノキシアゼチジン-1-イル)ピリダジン-3-イル}エチニル]フェニルアセテート

## 【化 1 2 5】



20

中間体18と4-エチニルフェニルアセテートとの菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を乳白色固体として得た。

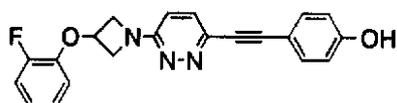
IR (KBr) 2936、2217、1750、1445、1202、745 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{DMSO-d}_6$ ) d 2.30 (s、3H)、4.32 (br s、2H)、4.58 (br s、2H)、5.18 (br s、1H)、6.53 (d、 $J=9.0\text{Hz}$ 、2H)、6.70-6.84 (m、1H)、6.90-7.00 (m、1H)、7.04-7.20 (m、4H)、7.35 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、1H)、7.57 (d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、1H) ;ESI-MS (m/z) 404.48 (M+H) $^+$

## 【 0 2 4 2】

実施例67：4-[{6-[3-(2-フルオロフェノキシアゼチジン-1-イル)ピリダジン-3-イル}エチニル]フェノール

30

## 【化 1 2 6】



実施例66の脱アセチル化により、生成物を乳白色固体として得た。

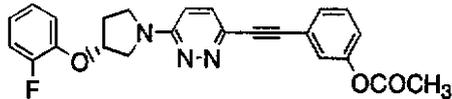
IR (KBr) 3434、2938、2212、1606、1471、1257、1034、757 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{DMSO-d}_6$ ) d 3.39 (br s、1H、 $\text{D}_2\text{O}$ 交換可能)、4.10 (d、 $J=8.7\text{Hz}$ 、2H)、4.50-4.64 (m、2H)、5.26 (br s、1H)、6.70-6.90 (m、4H)、6.96-7.10 (m、2H)、7.12-7.20 (m、1H)、7.22-7.36 (m、1H)、7.36-7.50 (m、1H)、7.52 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、1H) ;ESI-MS (m/z) 362.41 (M+H) $^+$

40

## 【 0 2 4 3】

実施例68：3-(2-{6-[(3S)-3-(2-フルオロフェノキシ)アゾラン-1-イル]-3-ピリダジン-1-エチニル}フェニルアセテート

## 【化 1 2 7】



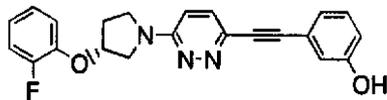
中間体20と3-ヨードフェニルアセテートとの、DMSOとトリエチルアミンとの混合物中での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 2938、2208、1762、1578、1504、1371、1240、1109、758 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 2.26 (br s、1H)、2.30 (s、3H)、2.48 (br s、1H)、3.76-4.02 (m、4H)、5.11 (br s、1H)、6.61 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、1H)、6.94-7.10 (m、4H)、7.29-7.36 (m、4H)、7.42 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、1H); ESI-MS (m/z) 418.12 (M+H) $^+$

## 【 0 2 4 4】

実施例69：3-(2-{6-[ (3S) -3-(2-フルオロフェノキシ)アゾラン-1-イル]-3-ピリジル}-1-エチニル)フェノール

## 【化 1 2 8】



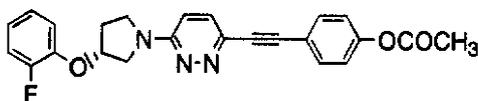
実施例68の脱アセチル化により、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 3340、2866、2209、1591、1546、1455、1203、1111、748 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ) d 2.30 (br s、2H)、3.57-3.81 (m、4H)、5.25 (br s、1H)、6.82 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、1H)、6.92-6.99 (m、4H)、7.12-7.29 (m、4H)、7.54 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、1H)、9.81 (br s、1H); ESI-MS (m/z) 376.38 (M+H) $^+$

## 【 0 2 4 5】

実施例70：4-[{6-[ (3S) -3-(2-フルオロフェノキシ)アゾラン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル]フェニルアセテート

## 【化 1 2 9】



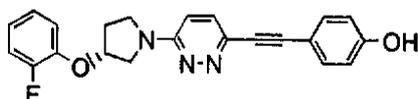
中間体19と4-エチニルフェニルアセテートとの、トリエチルアミン中での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物と乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2952、2220、1582、1439、1260、1016、739 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ) d 2.18-2.38 (m、1H)、2.30 (s、3H)、2.40-2.56 (m、1H)、3.70-3.90 (m、3H)、3.94-4.10 (m、1H)、5.11 (br s、1H)、6.60 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、1H)、6.90-7.18 (m、6H)、7.33 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、2H)、7.56 (d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、1H); ESI-MS (m/z) 418.39 (M+H) $^+$

## 【 0 2 4 6】

実施例71：4-[{6-[ (3S) -3-(2-フルオロフェノキシ)アゾラン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル]フェノール

## 【化 1 3 0】



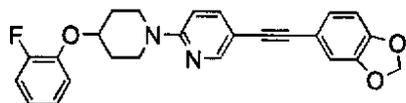
実施例70の脱アセチル化により、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 3431、2950、2211、1607、1456、1275、1033、741 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、DMSO- $\text{d}_6$ ) d 2.27 (br s、2H)、3.37 (br s、1H、 $\text{D}_2\text{O}$ 交換可能)、3.42-3.60 (m、2H)、3.64-3.88 (m、2H)、5.23 (br s、1H)、6.77 (d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、2H)、6.88-7.02 (m、2H)、7.10-7.30 (m、3H)、7.36 (d、 $J=8.7\text{Hz}$ 、2H)、7.48 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、1H); ESI-MS (m/z) 376.31 (M+H) $^+$

【0247】

実施例72：1-[5-(2-ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル-1-エチニル)-2-ピリジル-4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン

【化131】



10

中間体21と5-(1-エチニル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソールとの、トリエチルアミン中での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を乳白色固体として得た。

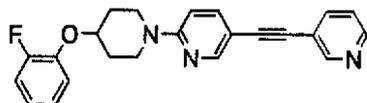
IR (KBr) 2822、2203、1592、1495、1395、1236、1033 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.90-2.02 (m、4H)、3.46-3.54 (m、2H)、3.93-3.98 (m、2H)、4.51 (br s、1H)、5.97 (s、2H)、6.62 (d、 $J=8.7\text{Hz}$ 、1H)、6.76 (d、 $J=7.8\text{Hz}$ 、1H)、6.94-7.11 (m、6H)、7.54 (dd、 $J=6.6$ 、2.1Hz、1H)、8.30 (s、1H); ESI-MS (m/z) 417.61 (M+H) $^+$

【0248】

20

実施例73：4-(2-フルオロフェノキシ)-1-{5-[2-(3-ピリジル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペリジン

【化132】



中間体22と3-ヨードピリジンとの菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を乳白色固体として得た。

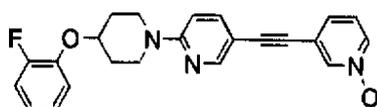
IR (KBr) 2849、2208、1603、1497、1046、1258、1029、 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、DMSO- $\text{d}_6$ ) d 1.65 (br s、2H)、1.98 (br s、2H)、3.74 (br s、2H)、3.99 (br s、2H)、4.66 (br s、1H)、6.91-6.94 (m、2H)、7.29 (m、3H)、7.41 (t、 $J=5.4\text{Hz}$ 、1H)、7.67 (d、 $J=9.0\text{Hz}$ 、1H)、7.90 (d、 $J=7.8\text{Hz}$ 、1H)、8.31 (s、1H)、8.51 (s、1H)、8.68 (s、1H); ESI-MS (m/z) 374.38 (M+H) $^+$

30

【0249】

実施例74：4-(2-フルオロフェノキシ)-1-(5-{2-[3-(1-オキソ)ピリジル]-1-エチニル}-2-ピリジル)ピペリジン

【化133】



40

中間体22と1-オキソ-3-ヨードピリジンとの菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を乳白色固体として得た。

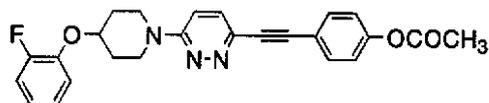
IR (KBr) 2954、2211、1597、1499、1258、1009、756 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.89-2.02 (m、4H)、3.53-3.60 (m、2H)、3.93-3.99 (m、2H)、4.54 (br s、1H)、6.63 (d、 $J=9.0\text{Hz}$ 、1H)、6.92-7.23 (m、5H)、7.33 (d、 $J=7.5\text{Hz}$ 、1H)、7.54 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、1H)、8.10 (d、 $J=6.3\text{Hz}$ 、1H)、8.27 (s、1H)、8.32 (s、1H); ESI-MS (m/z) 390.55 (M+H) $^+$

50

## 【 0 2 5 0 】

実施例75：4-〔6-〔4-（2-フルオロフェノキシ）ピペリジン-1-イル〕ピリダジン-3-イル〕エチニル〕フェニルアセテート

## 【 化 1 3 4 】



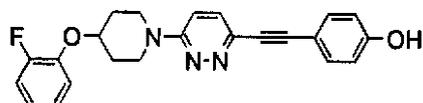
中間体23と4-エチニルフェニルアセテートとの菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2948、2220、1761、1586、1438、1258、1023、742 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.84-2.16 (m、4H)、2.31 (s、3H)、3.64-3.78 (m、2H)、3.90-4.10 (m、2H)、4.58 (br s、1H)、6.84-7.18 (m、7H)、7.35 (d、 $J=9.6\text{Hz}$ 、1H)、7.59 (d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、2H) ;ESI-MS (m/z) 432.52 (M+H) $^+$

## 【 0 2 5 1 】

実施例76：4-（2-〔6-〔4-（2-フルオロフェノキシ）ピペリジン-1-イル〕ピリダジン-3-イル〕エチニル）フェノール

## 【 化 1 3 5 】



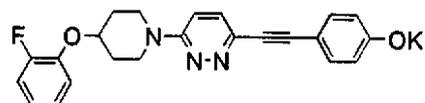
実施例75の脱アセチル化により、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 3413、2929、2209、1606、1542、1447、1272、1023、743 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{DMSO-d}_6$ ) d 1.69 (br s、2H)、2.01 (br s、2H)、3.52 (br s、2H)、4.04 (br s、2H)、4.69 (br s、1H)、6.82 (d、 $J=8.7\text{Hz}$ 、2H)、6.97-7.01 (m、1H)、7.11-7.33 (m、4H)、7.42 (d、 $J=9.0\text{Hz}$ 、2H)、7.53 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、1H)、10.03 (s、1H) ;ESI-MS (m/z) 390.43 (M+H) $^+$

## 【 0 2 5 2 】

実施例77：4-（2-〔6-〔4-（2-フルオロフェノキシ）ピペリジン-1-イル〕ピリダジン-3-イル〕エチニル）フェノールカリウム

## 【 化 1 3 6 】



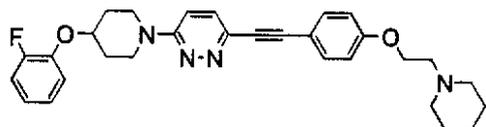
実施例76（200mg、0.514mmol）のMeOH（10ml）とテトラヒドロフラン（10ml）との混合物中の攪拌溶液に、MeOH（1.0ml）中のKOH（33mg、0.514mmol）を室温にて加えた。この反応混合物を1時間に亘り同じ温度で攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣をジエチルエーテルと共に粉碎して150mgの生成物を黄色固体として得た。

IR (KBr) 2929、2201、1594、1454、1282、1042、745 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.66 (br s、2H)、2.00 (br s、2H)、3.20-3.56 (m、2H)、4.00 (brs、2H)、4.66 (s、1H)、6.00 (d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、2H)、6.92 (d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、3H)、7.08-7.38 (m、5H) ;ESI-MS (m/z) 428.33 (M+H) $^+$

## 【 0 2 5 3 】

実施例78：3-〔4-（2-フルオロフェノキシ）ピペリジン-1-イル〕-1-〔4-ピペリジン-1-イルエトキシ〕フェニルエチニル〕-ピリダジン

## 【化 1 3 7】



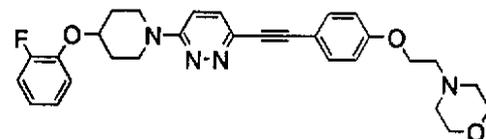
実施例76 (200mg、0.514mmol) の、無水DMF (5ml) 中の攪拌溶液に、1-(2-クロロエチル)ピペリジン-塩酸塩 (142mg、0.771mmol) 及び $K_2CO_3$  (178mg、1.285mmol) を、窒素下及び室温にて加えた。この反応混合物を一晚同じ温度で攪拌した。この混合物を水 (50ml) で希釈し、EtOAc (2×50ml) で抽出した。混合有機抽出物を水 (50ml) で洗い、無水 $Na_2SO_4$ で乾燥させた。溶媒の蒸発後に得られた粗製の生成物を、クロロホルム中5%のMeOHを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、165mgの生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2923、2338、1601、1492、1028、757 $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (300MHz、 $CDCl_3$ )  $\delta$  1.40-1.50 (m, 3H)、1.50-1.70 (m, 3H)、1.84-2.14 (m, 4H)、2.52 (br s, 4H)、2.79 (t,  $J=6.0Hz$ , 2H)、3.62-3.74 (m, 2H)、3.96-4.10 (m, 2H)、4.12 (t,  $J=6.0Hz$ , 2H)、4.55 (br s, 1H)、6.82-7.00 (m, 4H)、7.00-7.16 (m, 3H)、7.31 (d,  $J=9.6Hz$ , 1H)、7.48 (d,  $J=9.0Hz$ , 2H); ESI-MS (m/z) 501.31 (M+H) $^+$

## 【0 2 5 4】

実施例79: 4-{[6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]エチルフェノキシ}モルホリン

## 【化 1 3 8】



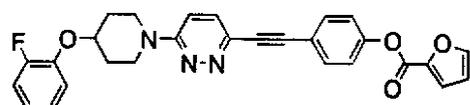
実施例76 (200mg、0.514mmol) の無水DMF (5ml) 中の攪拌溶液に、4-(2-クロロエチル)モルホリン-塩酸塩 (144mg、0.565mmol) 及び $K_2CO_3$  (178mg、1.287mmol) を、窒素下及び室温にて加えた。この反応混合物を一晚同じ温度で攪拌した。この混合物を水 (50ml) で希釈し、EtOAc (2×50ml) で抽出した。混合有機抽出物を水 (50ml) で洗い、無水 $Na_2SO_4$ で乾燥させた。溶媒の蒸発後に得られた粗製の生成物を、クロロホルム中40%のEtOAcを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、80mgの生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2927、2211、1604、1248、1115、743 $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (300MHz、 $CDCl_3$ )  $\delta$  1.88-2.10 (m, 4H)、2.58 (t,  $J=4.5Hz$ , 4H)、2.80 (t,  $J=5.7Hz$ , 2H)、3.60-3.78 (m, 6H)、3.86-4.10 (m, 1H)、4.12 (t,  $J=6.0Hz$ , 2H)、4.50-4.60 (m, 1H)、6.86 (d,  $J=8.4Hz$ , 2H)、6.90-7.14 (m, 5H)、7.31 (d,  $J=9.3Hz$ , 1H)、7.48 (d,  $J=9.0Hz$ , 2H); ESI-MS (m/z) 503.40 (M+H) $^+$

## 【0 2 5 5】

実施例80: 4-{[6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]エチルフェニル-2-フルオレート}

## 【化 1 3 9】



実施例76 (200mg、0.514mmol) の無水THF (5ml) 中の攪拌溶液に、トリエチルアミン (77mg、0.771mmol) 及び2-フロイルクロライド (74mg、0.565mmol) を、窒素下及び室温にて加えた。この混合物を2時間に亘り同じ温度で攪拌し、水 (50ml) で希釈した。この混

合物をEtOAc (2×50ml) で抽出し、混合有機抽出物を水 (50ml) で洗い、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒の蒸発後に得られた粗製の生成物を、クロロホルム中10%のEtOAcを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、180mgの生成物を白色固体として得た。

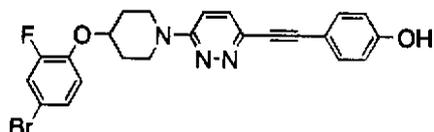
IR (KBr) 2936、2218、1747、1503、1174、1081、748cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 1.88-2.10 (m、4H)、3.62-3.78 (m、2H)、3.96-4.10 (m、2H)、4.56 (br s、1H)、6.54-6.64 (m、1H)、6.92-7.12 (m、6H)、7.18-7.30 (m、2H)、7.34-7.44 (m、1H)、7.58-7.70 (m、3H); ESI-MS (m/z) 484.33 (M+H)<sup>+</sup>

【0256】

実施例81: 4-(2-{6-[4-ブromo-2-フルオロフェノキシ]ピペリジノ}-3-ピリダジニル)-1-エチニル)フェノール

10

【化140】



工程1: 4-(2-{6-[4-ブromo-2-フルオロフェノキシ]ピペリジノ}-3-ピリダジニル)-1-エチニル)フェニルアセテート

中間体25と4-ヨードフェニルアセテートとの、トリエチルアミンとDMSOとの混合系物中での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を乳白色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 1.86-2.04 (m、4H)、2.32 (s、3H)、3.69-3.74 (m、2H)、3.96-4.02 (m、2H)、4.54 (br s、1H)、6.86-6.92 (m、2H)、7.08 (d、J=8.1Hz、2H)、7.16-7.26 (m、2H)、7.35 (d、J=9.0Hz、1H)、7.57 (d、J=8.4Hz、2H); ESI-MS (m/z) 510.40 (M+H)<sup>+</sup>

工程2: 工程1の脱アセチル化により、生成物を乳白色固体として得た。

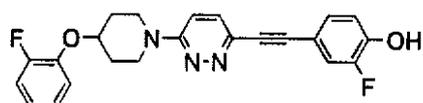
IR (KBr) 3432、2957、2214、1606、1495、1285、1021、845cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.55 (br s、1H)、1.68 (br s、2H)、2.02 (br s、2H)、3.50 (br s、2H)、4.03 (br s、2H)、4.70 (br s、1H)、6.79 (d、J=8.4Hz、2H)、7.26-7.34 (m、3H)、7.39 (d、J=8.1Hz、2H) 7.48-7.56 (m、2H)

【0257】

30

実施例82: 2-フルオロ-[4-{6-(4-[2-フルオロフェノキシ]ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル}エチニル)フェノール

【化141】



工程1: 2-フルオロ-4-( {6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル)フェニルアセテート

中間体23と4-エチニル-2-フルオロフェニルアセテートとの、トリエチルアミンとDMSOとの混合系物中での菌頭カップリング反応によって調製し、生成物を白色固体として得た。

40

IR (KBr) 2932、2213、1765、1584、1257、1176、1048、742cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 2.01 (br s、3H)、2.34 (s、4H)、3.75 (br s、2H)、3.99 (br s、2H)、4.58 (br s、1H)、6.91-6.94 (m、2H)、7.03-7.13 (m、4H)、7.33-7.35 (m、3H)

工程2: 工程1の脱アセチル化により、生成物を乳白色固体として得た。

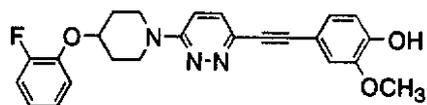
IR (KBr) 3421、2960、2208、1589、1542、1260、1197、1024、756cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 1.69 (br s、2H)、2.01 (br s、2H)、3.51 (s、1H、D<sub>2</sub>O交換可能)、3.70 (br s、2H)、4.03 (br s、2H)、4.68 (br s、1H)、6.80-7.05 (m、2H)、7.08-7.38 (m、6H)、7.49 (d、J=9.61Hz、1H); ESI-MS (m/z) 408.35 (M+H)<sup>+</sup>

50

## 【0258】

実施例83：2-メトキシ-4-{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニルフェノール

## 【化142】



工程1：2-メトキシ-4-{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル-フェニルアセテート

中間体23と4-エチニル-2-メトキシフェニルアセテートとの、トリエチルアミンとDMSOとの混合物中での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 2955、2218、1760、1499、1250、1015、818 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.88-2.10 (m, 4H)、2.32 (s, 3H)、3.61-3.75 (m, 2H)、3.85 (s, 3H)、3.95-4.08 (m, 2H)、4.56 (br s, 1H)、6.82-6.98 (m, 4H)、7.02-7.12 (m, 3H)、7.29 (d, J=9.3 Hz, 1H)、7.42 (d, J=8.4Hz, 1H) ;ESI-MS (m/z) 462.41 (M+H) $^+$

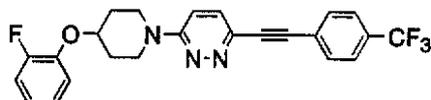
工程2：工程1の脱アセチル化により、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 3444、2948、2218、1586、1504、1252、1030、807、755 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.67 (br s, 2H)、2.01 (br s, 2H)、3.51 (t, J=10.2Hz, 2H)、3.79 (s, 3H)、4.05 (br s, 2H)、4.68 (br s, 1H)、6.88-7.04 (m, 4H)、7.06-7.26 (m, 4H)、7.50 (d, J=9.3Hz, 1H)、9.36 (s, 1H) ;ESI-MS (m/z) 420.32 (M+H) $^+$

## 【0259】

実施例84：3-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]-6-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-エチニル]ピリダジン

## 【化143】



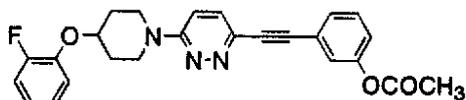
中間体24と1-ヨード-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンとの、トリエチルアミンとDMSOとの混合物中でのカップリング反応によって調製して、生成物を白色固体として得た。

IR (KBr) 2948、2218、1589、1323、1119、1012、743 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{DMSO-d}_6$ ) d 1.90-2.15 (m, 4H)、3.71-3.78 (m, 2H)、3.97-4.10 (m, 2H)、4.59 (br s, 1H)、6.91 (d, J=9.6Hz, 1H)、6.97-7.15 (m, 4H)、7.38 (d, J=9.6Hz, 1H)、7.62 (d, J=8.4Hz, 2H)、7.69 (d, J=8.4Hz, 2H)

## 【0260】

実施例85：3-(2-{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル)フェニルアセテート

## 【化144】



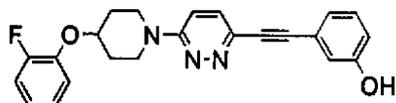
中間体24と3-ヨードフェニルアセテートとの、トリエチルアミンとDMSOとの混合物中での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 2953、2401、1772、1588、1257、1010、743 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.84-2.16 (m, 4H)、2.30 (s, 3H)、3.70 (br s, 2H)、4.01 (br s, 2H)、4.57 (br s, 1H)、6.80-6.96 (m, 2H)、7.00-7.18 (m, 4H)、7.20-7.40 (m, 3H)、7.42 (d, J=7.8Hz, 1H) ;ESI-MS (m/z) 432.43 (M+H) $^+$

## 【0261】

実施例86：3-(2-{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]-3-ピリダジニル}-1-エチニル)フェノール

## 【化145】



実施例85の脱アセチル化により、生成物を乳白色固体として得た。

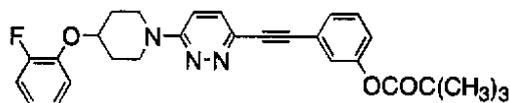
IR (KBr) 3433, 2941, 2211, 1606, 1542, 1450, 1282, 1023, 759 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  1.60-1.78 (m, 2H), 1.97-2.16 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.00-4.15 (m, 2H), 4.70 (br s, 1H), 6.85 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.11-7.35 (m, 5H), 7.58 (d, J=9.6Hz, 1H), 9.86 (br s, 1H); ESI-MS (m/z) 390.77 (M+H) $^+$

10

## 【0262】

実施例87：3-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル}フェニルピバレート

## 【化146】



20

実施例86 (300mg, 0.696mmol) の無水THF (7ml) 中の攪拌溶液に、トリエチルアミン (105mg, 1.044mmol) 及び塩化ピバロイル (92mg, 0.765mmol) を窒素雰囲気下で室温にて加えた。反応混合物を同じ温度で12時間に亘り攪拌した。混合物を水 (50ml) で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を水 (50ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の蒸発後に得られた粗製の生成物を、クロロホルム中15%のEtOAcを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、123mgの生成物を乳白色固体として得た。

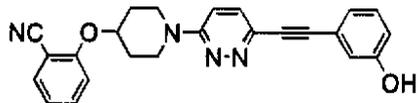
IR (KBr) 2960, 2210, 1755, 1587, 1499, 1258, 1110, 748 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35 (s, 9H), 1.84-2.16 (m, 4H), 3.71 (br s, 2H), 4.01 (br s, 2H), 4.56 (br s, 1H), 6.80-7.00 (m, 2H), 7.02-7.18 (m, 3H), 7.22-7.40 (m, 4H), 7.41 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 474.42 (M+H) $^+$

30

## 【0263】

実施例88：2-(4-{6-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-3-ピリダジニル}ピペラジンオキシ)ベンゾニトリル

## 【化147】



40

工程1：3-(2-{6-[4-(2-シアノフェノキシ)ピペリジノ]-3-ピリダジニル}-1-エチニル)フェニルアセテート

中間体27と3-ヨードフェニルアセテートとの、トリエチルアミンとDMSOとの混合物中での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 3434, 2924, 2227, 1773, 1594, 1487, 1025, 759 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  2.03 (br s, 4H), 2.30 (s, 3H), 3.90 (br s, 4H), 4.76 (br s, 1H), 6.87 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.22-7.40 (m, 5H)

工程2：工程1の中間体の脱アセチル化により、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 3433, 2941, 2227, 1606, 1450, 1023, 759 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$

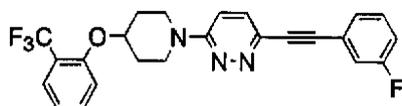
50

1.76 (br s, 2H)、2.04 (br s, 2H)、3.68 (br s, 2H)、3.98 (br s, 2H)、4.92 (br s, 1H)、6.82 (d, J=7.8Hz, 1H)、6.92 (s, 1H)、6.98 (d, J=7.5Hz, 1H)、7.09 (t, J=7.2Hz, 1H)、7.22 (t, J=7.8Hz, 1H)、7.32-7.40 (m, 2H)、7.57 (d, J=9.3Hz, 1H)、7.65 (t, J=8.4Hz, 1H)、7.72 (d, J=7.2Hz, 1H)、9.87 (br s, 1H); ESI-MS (m/z) 397.73 (M+H)<sup>+</sup>

【0264】

実施例89：3-[2-(3-フルオロフェニル)-1-エチニル]-6-[4-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジノ-]ピリダジン

【化148】



10

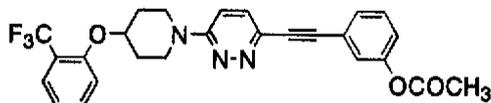
中間体26と3-フルオロヨードベンゼンとの菌頭カップリング反応により、生成物を乳白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 2.04 (d, J=3.9Hz, 4H)、3.78-3.85 (m, 2H)、3.96-4.01 (m, 2H)、4.80 (br s, 1H)、6.90 (d, J=9.3Hz, 1H)、7.02-7.07 (m, 3H)、7.26-7.38 (m, 4H)、7.47 (t, J=8.1Hz, 1H)、7.61 (d, J=7.2Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 442.60 (M+H)<sup>+</sup>

【0265】

実施例90：3-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジノ]-3-ピリダジニル}-1-エチニル)フェニルアセテート

【化149】



20

中間体26と3-ヨードフェニルアセテートとの菌頭カップリング反応によって調製し、生成物を乳白色固体として得た。

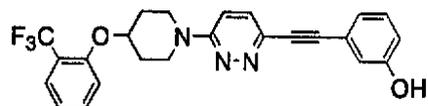
IR (KBr) 2950, 1774, 1588, 1545, 1346, 1269, 1008cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 2.03 (br d, J=4.5Hz, 4H)、2.32 (s, 3H)、3.80-3.83 (m, 2H)、3.96-4.00 (m, 2H)、4.80 (br s, 1H)、6.89 (d, J=9.3Hz, 1H)、7.02-7.04 (m, 2H)、7.10 (d, J=8.1Hz, 1H)、7.26-7.39 (m, 3H)、7.44-7.51 (m, 2H)、7.60 (m, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 482.42 (M+H)<sup>+</sup>

30

【0266】

実施例91：3-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジノ]-3-ピリダジニル}-1-エチニル)フェノール

【化150】



40

実施例90の脱アセチル化により、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 3435, 2956, 2218, 1606, 1590, 1442, 1321, 1120, 1036cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 1.76 (br s, 2H)、2.00 (br s, 2H)、3.76-3.90 (m, 4H)、4.94 (br s, 1H)、6.82 (d, J=6.9Hz, 1H)、6.92 (s, 1H)、6.98 (d, J=7.2Hz, 1H)、7.07 (t, J=7.2Hz, 1H)、7.19 (t, J=8.4Hz, 1H)、7.30-7.38 (m, 2H)、7.54-7.62 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 440.32 (M+H)<sup>+</sup>

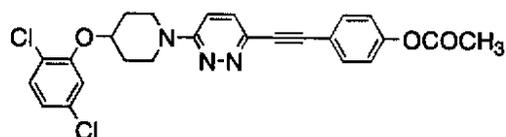
【0267】

実施例92：4-[{6-[4-(2,5-ジクロロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}

50

}エチニル]フェニルアセテート

【化151】



中間体28と4-エチニルフェニルアセテートとのトリエチルアミン中での菌頭カップリング反応により、生成物を乳白色固体として得た。

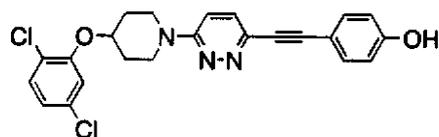
IR (KBr) 2934, 1748, 1581, 1440, 1199, 1032, 916 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 1.98-2.10 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 3.80-4.00 (m, 4H), 4.60-4.70 (m, 1H), 6.84-6.98 (m, 3H), 7.07 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.20-7.38 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.1Hz, 2H); ESI-MS (m/z) 482.32 [100%, (M+H) $^+$ ]

10

【0268】

実施例93: 4-[{6-[4-(2,5-ジクロロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル]フェノール

【化152】



20

実施例92の脱アセチル化により、生成物を乳白色固体として得た。

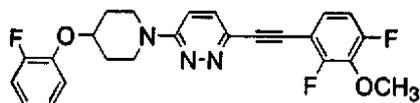
IR (KBr) 3430, 3029, 2935, 2207, 1605, 1581, 1436, 1271, 1023, 928, 803 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) d 2.01 (br s, 4H), 2.30 (s, 1H), 3.86 (br s, 4H), 4.65 (br s, 1H), 6.82-6.98 (m, 3H), 7.07 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.22-7.38 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.1Hz, 2H); ESI-MS (m/z) 441.18 [100%, (M+H) $^+$ ]

【0269】

実施例94: 3-[(2,4-ジフルオロ-3-メトキシフェニル)エチニル]-6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン

30

【化153】



中間体24と2,4-ジフルオロ-3-メトキシヨードベンゼンとの、トリエチルアミン中での菌頭カップリング反応により、生成物を乳白色固体として得た。

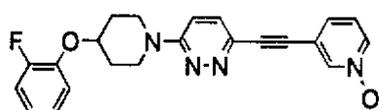
IR (KBr) 2941, 1611, 1592, 1258, 1000, 750 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 1.90-2.14 (m, 4H), 3.64-3.80 (m, 2H), 3.92-4.10 (m, 5H), 4.57 (br s, 1H), 6.82-7.18 (m, 7H), 7.35 (d, J=9.6Hz, 1H)

40

【0270】

実施例95: 3-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-6-(1-オキソ-ピリジン-3-イルエチニル)ピリダジン

【化154】



中間体24と3-ヨード-1-オキソピリジンとのトリエチルアミン中での菌頭カップリング反応により調製して、生成物を乳白色固体として得た。

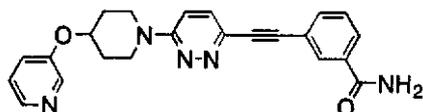
50

IR (KBr) 2952、2220、1582、1439、1260、1232、1016、811、739 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 2.01-2.21 (m, 4H)、3.74-3.86 (m, 2H)、4.01-4.24 (m, 2H)、4.58 (br s, 1H)、6.90-7.00 (m, 2H)、7.05-7.15 (m, 3H)、7.43 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H)、8.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H)、8.34 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 391.44 (M+H) $^+$

【0271】

実施例96：3-{6-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチルベンズアミド

【化155】



10

中間体29と3-ヨードベンズアミドとの、トリエチルアミンとDMSOとの混合物での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を乳白色固体として得た。

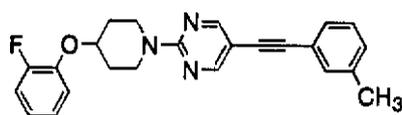
IR (KBr) 3376、2956、2925、2850、1655、1425、1233、1116、710 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.67-1.69 (m, 2H)、2.04 (m, 2H)、3.53 (t, 2H)、4.08 (m, 2H)、4.78 (s, 1H)、7.33-7.35 (m, 2H)、7.50-7.60 (m, 4H)、7.72 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)、7.91 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H)、8.09 (br s, 2H)、8.15 (s, 1H)、8.33 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 400.60 (M+H) $^+$

20

【0272】

実施例97：1-(2-フルオロフェノキシ)-4-{5-[2-(3-メチルフェニル)-1-エチニル]-2-ピリミジニル}ピペラジン

【化156】



中間体30と3-ヨードトルエンとの菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を白色固体として得た。

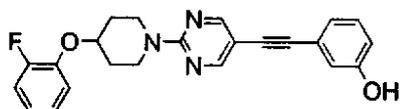
IR (KBr) 2860、2203、1605、1592、1517、1367、1253、1034 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.87-2.04 (m, 4H)、2.34 (s, 3H)、3.73-3.81 (m, 2H)、4.15-4.23 (m, 2H)、4.54 (br s, 1H)、6.92-7.21 (m, 5H)、7.27-7.32 (m, 3H)、8.41 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 388.48 (M+H) $^+$

30

【0273】

実施例98：3-(2-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]-5-ピリミジニル]-1-エチニル)フェノール

【化157】



40

工程1：3-(2-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]-5-ピリミジニル]-1-エチニル)フェニルアセテート

中間体30と3-ヨードフェニルアセテートとのトリエチルアミンとDMSOとの混合物中での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.85-2.04 (m, 4H)、2.30 (s, 3H)、3.74-3.82 (m, 2H)、4.15-4.22 (m, 2H)、4.52-4.56 (m, 1H)、6.92-7.11 (m, 5H)、7.23 (s, 1H)、7.32-7.35 (m, 2H)、8.40 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 432.17 (M+H) $^+$

50

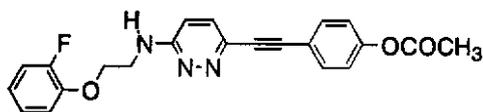
工程2：工程1の中間体の脱アセチル化によって生成物を乳白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.85-2.04 (m, 4H)、3.72-3.82 (m, 2H)、4.14-4.22 (m, 2H)、4.54 (br s, 1H)、6.77-6.81 (m, 1H)、6.94 (br s, 2H)、7.03-7.11 (m, 4H)、7.18 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H)、8.41 (s, 2H); ESI-MS ( $m/z$ ) 390.15 ( $M+H$ ) $^+$

【0274】

実施例99：4-[ (6-{2-[ (2-フルオロフェノキシ) エチル] アミノ} ピリダジン-3-イル) エチニル] フェニルアセテート

【化158】



10

中間体31と4-エチニルフェニルアセテートとの、トリエチルアミン中での菌頭カップリング反応によって調製して、生成物と乳白色固体として得た。

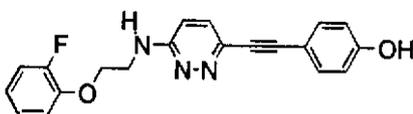
IR (KBr) 3228、2962、1754、1610、1200、1028、738 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.30 (s, 3H)、3.97 (br s, 2H)、4.27 (br s, 2H)、5.38 (br s, 1H)、6.68 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H)、6.82-7.18 (m, 6H)、7.20-7.38 (m, 1H)、7.55 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H); ESI-MS ( $m/z$ ) 392.19 ( $M+H$ ) $^+$

【0275】

実施例100：4-[ (6-{2-[ (2-フルオロフェノキシ) エチル] アミノ} ピリダジン-3-イル) エチニル] フェノール

20

【化159】



実施例99の脱アセチル化により、生成物を乳白色固体として得た。

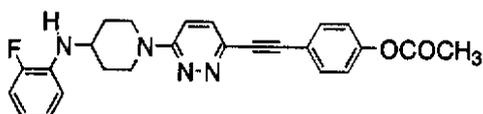
IR (KBr) 3245、3061、2950、2208、1606、1277、752 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.78 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 2H)、4.23 (t,  $J=5.4\text{Hz}$ , 2H)、6.78 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)、6.80-7.00 (m, 2H)、7.10-7.30 (m, 2H)、7.40-7.70 (m, 4H)、9.97 (s, 2H); ESI-MS ( $m/z$ ) 350.22 ( $M+H$ ) $^+$

30

【0276】

実施例101：4- ( {6-[4- (2-フルオロフェニルアミノ) ピペリジン-1-イル] ピリダジン-3-イル} ピリダジン-3-イル) エチニル) -フェニルアセテート

【化160】



40

中間体32と4-エチニルフェニルアセテートとの、トリエチルアミン中での菌頭カップリング反応によって調製し、生成物を乳白色固体として得た。

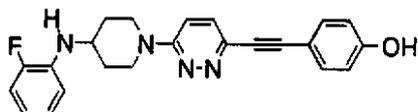
IR (KBr) 2953、1762、1619、1431、1192、1017、746 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.53 (s, 2H)、2.20 (d,  $J=13.5\text{Hz}$ , 2H)、2.31 (s, 3H)、3.23 (t,  $J=12.6\text{Hz}$ , 2H)、3.62 (br s, 1H)、3.81 (br s, 1H)、4.39 (d,  $J=13.5\text{Hz}$ , 2H)、6.58-6.70 (m, 1H)、6.74 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H)、6.86 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H)、6.90-7.04 (m, 2H)、7.08 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H)、7.33 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H)、7.57 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H); ESI-MS ( $m/z$ ) 431.34 ( $M+H$ ) $^+$

【0277】

実施例102：4- {6-[4- (2-フルオロフェニルアミノ) ピペリジン-1-イル] ピリダジン-3-イル} エチニルフェノール

50

## 【化 1 6 1】



実施例101の脱アセチル化により、生成物を乳白色固体として得た。

IR (KBr) 3380、3072、2933、2214、1604、1282、750 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) d 1.48 (br s、2H)、1.96 (br s、2H)、3.10 (t、 $J=12.6\text{Hz}$ 、2H)、3.50-3.70 (m、1H)、4.42 (d、 $J=12.6\text{Hz}$ 、2H)、5.19 (d、 $J=6.9\text{Hz}$ 、1H)、6.44-6.60 (m、1H)、6.76-6.90 (m、3H)、6.92-7.04 (m、2H)、7.27 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、1H)、7.39 (d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、2H)、7.47 (d、 $J=9.3\text{Hz}$ 、1H)、10.00 (br s、1H、 $\text{D}_2\text{O}$ 交換可能); ESI-MS (m/z) 389.41 (M+H) $^+$

10

## 【 0 2 7 8】

本発明の化合物のイン・ビトロアッセイ

本発明の化合物のステアリン酸脱飽和補酵素に対する活性を、ヒトSCD1酵素を用い、以前公開されたアッセイ操作を幾分修正して使用して用いて (Barbara R Talamo and Konrad Bloch、Analytical Biochemistry、1969、29、300-304)、放射性標識ステアロイル-CoAのオレオイル-CoAへの変換に従って決定した。このアッセイプロトコルは単なる例示であって、本発明の範囲の制限を意味しない。

20

## 【 0 2 7 9】

このアッセイにおいて、マイクロソームSCD1酵素は、その基質である、C9及びC10位でトリチウム化されたステアロイルCoA (American Radiochemicals Ltd.より購入) を脱飽和する。試験化合物を、ジメチルスルホキシドに溶解させ、10  $\mu\text{M}$ の最終濃度にて試験した。基質添加の前に、試験化合物または標準参照化合物 (100  $\mu\text{M}$ の最終濃度での共役リノール酸) を、反応緩衝液中で、酵素と共に10分間に亘り30  $^\circ\text{C}$ にて、震盪しつつ予備インキュベートした。反応緩衝液は、 $\text{MgCl}_2$ 、ATP (Sigmaより購入)、及びCoA (Sigmaより購入) の濃度をそれぞれ4.9mM、7.2mM、及び0.54mMに変更したこと以外は文献 (Obukowicz et al. JPET、1998、287、157-166) に記載の通り調製された。脱飽和反応を、0.5  $\mu\text{Ci}$ の $^3\text{H}$ ステアロイルCoAの添加によって開始し、37  $^\circ\text{C}$ にて30分間に亘り、震盪しつつインキュベートする。コントロール反応は、いかなる試験化合物/参照阻害剤もなしに設定し、このアッセイにおける最大の酵素活性を捕捉した。酵素活性の阻害を、最大の触媒作用をもたらす、このコントロール反応のパーセントとして算出した。結果を表5に示す。

30

## 【 0 2 8 0】

表 5 : 試験化合物の濃度10  $\mu\text{M}$ でのトリチウム水放出アッセイ

【表 7】

実施例	阻害 (%)
実施例 1	36
実施例 2	57
実施例 3	51
実施例 4	22
実施例 5	19
実施例 6	24
実施例 7	0.35
実施例 8	42
実施例 9	86
実施例 10	37
実施例 11	63
実施例 12	11
実施例 13	92
実施例 14	35
実施例 15	49
実施例 16	42
実施例 17	40
実施例 18	26
実施例 19	14
実施例 20	38
実施例 21	40
実施例 22	84
実施例 23	91
実施例 24	79
実施例 25	97
実施例 26	27
実施例 27	30
実施例 28	98
実施例 29	24
実施例 30	26
実施例 31	21
実施例 32	35
実施例 33	20
実施例 34	29
実施例 35	36
実施例 36	23
実施例 37	89
実施例 38	99
実施例 39	75
実施例 40	81
実施例 41	93
実施例 42	92
実施例 43	98
実施例 44	37
実施例 45	43
実施例 46	29
実施例 47	33

実施例	阻害 (%)
実施例 48	22
実施例 49	91
実施例 50	66
実施例 51	22
実施例 52	39
実施例 53	47
実施例 54	47
実施例 55	60
実施例 56	92
実施例 57	96
実施例 58	6
実施例 59	94
実施例 60	95
実施例 61	97
実施例 62	99
実施例 63	94
実施例 64	87
実施例 65	93
実施例 66	94
実施例 67	96
実施例 68	92
実施例 69	93
実施例 70	96
実施例 71	95
実施例 72	38
実施例 73	37
実施例 74	44
実施例 75	88
実施例 76	100
実施例 77	97
実施例 78	43
実施例 79	37
実施例 80	86
実施例 81	95
実施例 82	98
実施例 83	93
実施例 84	37
実施例 85	97
実施例 86	100
実施例 87	27
実施例 88	95
実施例 89	82
実施例 90	95
実施例 91	100
実施例 92	97
実施例 93	96
実施例 94	12

実施例	阻害 (%)
実施例 95	24
実施例 96	30
実施例 97	36
実施例 98	95
実施例 99	55
実施例 100	63
実施例 101	82
実施例 102	96
CLA* (100 $\mu$ M)	86

\*共役リノール酸を参照標準として使用した。

10

20

30

40

本明細書中に開示されるあらゆるデータによって得られるかまたは導き出される、あらゆる範囲または比率は、本発明の更なる実施態様を示しており、明確に記載されていたかの如く本明細書の一部を成すものとして包含される。

【0282】

本明細書中の発明は、特定の実施態様に関して説明されているが、これらの実施態様は本発明の原理及び応用の例示に過ぎないことが理解されるはずである。従って、例示の実施態様には多数の変形を行って良く、上述の本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、別のアレンジを考案して良いことも理解されるべきである。本願中に挙げられた全ての文献、特許、及び特許出願は、各文献、特許、及び特許出願が特段に且つ個別に、参照のために本発明に援用される旨が記されていた場合と同程度に、参照のために本発明に援用される。

【手続補正書】

【提出日】平成21年7月23日(2009.7.23)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

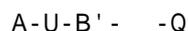
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:



式I

[式中、AはR'Wであり、

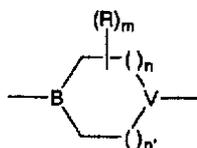
R'は、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアルケニル、置換または無置換のアルキニル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のシクロアルケニル、置換または無置換のシクロアルケニルアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換のヘテロアリールアルキル、置換または無置換の複素環及び置換または無置換のヘテロシクリルアルキルから選択され、

Wは、 $(CR_1R_2)_p$ 、 $C(=Y)$ 、 $C(=Y)O$ 、 $OC(=Y)$ 、 $O$ 、 $CONR_1$ 、 $S(O)_r$ 、 $S(O)_rNR_1$ 、 $NR_1(CH_2)_nO$ 、 $NR_1$ 、または $NR_1C(=Y)NR_2$ から選択され、

Qは、水素、ヒドロキシル、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアルケニル、置換または無置換のアルキニル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のシクロアルケニル、置換または無置換のシクロアルケニルアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換のヘテロアリールアルキル、置換または無置換の複素環、置換または無置換のヘテロシクリルアルキル、 $(CR_1R_2)_nOR_5$ 、 $COR_1$ 、 $COOR_1$ 、 $CONR_1R_2$ 、 $S(O)_rNR_1R_2$ 、 $NR_1R_2$ 、 $(CH_2)_nNR_1R_2$ 、 $(CH_2)_nCHR_1R_2$ 、 $(CR_1R_2)NR_5R_6$ 、 $(CR_1R_2)NR_5CONR_6R_7$ 、 $(CH_2)_nNHCOR_1$ 及び $(CH_2)_nNHSO_2R_1$ から選択され、

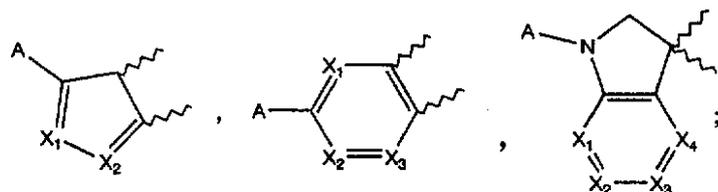
Uは、下記:

【化1】



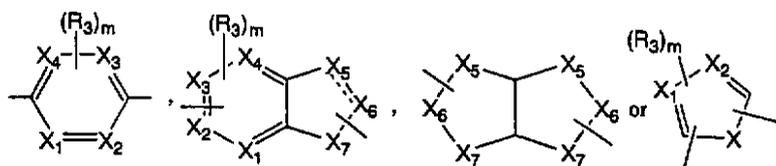
であり、式中、VはCR及びNであり、BはCRまたはNであり、あるいはBは隣接環炭素原子及びAと共に下記:

## 【化2】



より選択される環を形成し、B' は下記：

## 【化3】



より選択され、

U及びVは、個別にCRまたはNであり、

各Rは、水素、ヒドロキシル、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアルケニル、置換または無置換のアルキニル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のシクロアルケニル、置換または無置換のシクロアルケニルアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換のヘテロシクリル、置換または無置換のヘテロシクリルアルキル、あるいは置換または無置換のヘテロアリールアルキルから個別に選択され、

各mは個別に0-4の整数であり、各n、n'、及びrは個別に0、1、または2であり、pは0、1、2、3、または4であり、

各R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、及びR<sub>7</sub>は同一でも相違してもよく、個別に水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアルケニル、置換または無置換のアルキニル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のシクロアルケニル、置換または無置換のシクロアルケニルアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換の複素環、置換または無置換のヘテロシクリルアルキル、あるいは置換または無置換のヘテロアリールアルキルであってよく、あるいはまたR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が共通の原子に結合してこの共通の原子と共に3員環乃至7員環のヘテロシクリルを形成し、

各X<sub>1</sub>乃至X<sub>4</sub>は個別にNまたはCRであり、

各X及びX<sub>5</sub>乃至X<sub>7</sub>は個別にCHR<sub>4</sub>、CO、CS、O、S(O)<sub>r</sub>、N、またはNR<sub>4</sub>であり、

各R<sub>4</sub>は個別に水素、ヒドロキシル、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のヘテロアリール、及び置換または無置換のヘテロシクリルから選択され、

各R<sub>3</sub>は水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、COR<sub>1</sub>、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換のアルコキシ、COOR<sub>1</sub>、CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、S(O)<sub>r</sub>R<sub>1</sub>、S(O)<sub>r</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、及びNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>から選択され、

各YはOまたはSである]

の化合物またはその製薬品として許容される塩、その溶媒和物、そのプロドラッグ、その立体異性体、またはそのN酸化物。

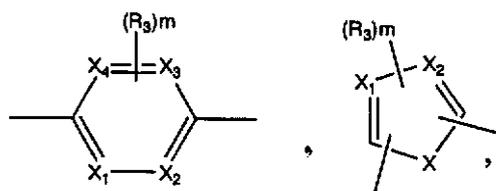
## 【請求項2】

請求項1に記載の化合物であって、

式中、R'が置換または無置換のアリール、置換または無置換のヘテロアリール、及び置

換または無置換のシクロアルキルから選択され、  
WがCH<sub>2</sub>、CO、O、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OまたはNHから選択され、  
B'が下式：

【化4】

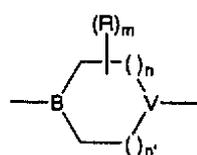


[式中、X<sub>1</sub>はNであり、X<sub>2</sub>-X<sub>4</sub>は個別にCRまたはNであり、XはSであり、mは0-4の整数であり、  
pは0、1、2、3、または4であり、R<sub>3</sub>は水素である]

より選択され、

Uが下記：

【化5】



より選択され、式中BはCH、C(OH)、またはNであり、VはNであり、Rは水素であり、n及びn'  
は個別に0または1であり、

Qが、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のアリールアルキル、置換または無置換のヘテロアリール、置換または無置換の複素環、(CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>、(CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>5</sub>CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCOR<sub>1</sub>及び(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>から選択され、式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、及びR<sub>7</sub>は個別に水素、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアリール、置換または無置換のヘテロアリール、及び置換または無置換のシクロアルキルから選択される、化合物。

【請求項3】

請求項1に記載の化合物であって、

式中、R'が2-トリフルオロメチルフェニル、2,5-ジクロロフェニル、5-トリフルオロメチルピリジニル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロヘキシルメチル、2-フルオロフェニル、フェニル、2-フルオロフェニル、4-プロモ-2-フルオロフェニル、2-シアノフェニル、及び3-ピリジニルから選択され、

WがCH<sub>2</sub>、CO、O、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OまたはNHであり、

QがCH<sub>2</sub>OH、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、置換または無置換のシクロアルキル、C(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)OR<sub>1</sub>、置換または無置換のシクロアルキルアルキル、置換または無置換のアリールアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCOR<sub>1</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、置換または無置換のアリール、置換または無置換のヘテロアリール、及び置換または無置換の複素環から選択される、化合物。

【請求項4】

4-[5-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-2-ピリジニル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、

4-[5-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-2-ピリジニル]ピペラジノ-2,5-ジクロロフェニルメタノン、

4-[6-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-3-ピリダジニル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニル-メタノン、

4-[5-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)-2-ピリミジニル]ピペラジノ-2-トリフルオロ

メチルフェニル-メタノン、  
 4-{5-[2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 4-[5-(3-ヒドロキシ-1-ペンチニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 4-[5-{3-ヒドロキシ-3-(1-アダマンチル)-1-プロピニル}-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 4-[5-(3-ヒドロキシ-3-フェニル-1-プロピニル)-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニル-メタノン、  
 4-[5-(3-シクロペンチルオキシ-1-プロピニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニル-メタノン、  
 4-{4-[3-(4-tert-ブチルフェノキシ)-1-プロピニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 4-[5-(3-(4-フルオロフェノキシ)-1-プロピニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニル-メタノン、  
 6-(3-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-2-プロピニルオキシ)ニコチノ-ニトリル、  
 4-{5-[3-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-プロピニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチル-メタノン、  
 1-{5-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロプ-1-イン-1-イル]-2-ピリジル}-4-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)ピペラジン、  
 N1-(3-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-2-プロピニル)アセトアミド、  
 N1-(3-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-2-プロピニル)-1-ブタンスルホンアミド、  
 4-[5-(1-ペンチニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 4-[5-(3,3-ジメチル-1-ブチニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 2,5-ジクロロフェニル-4-[5-(3,3-ジメチル-1-ブチニル)-2-ピリジル]ピペラジノメタノン、  
 4-[5-(2-フェニル-1-エチニル)-2-ピリジル]ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 2,5-ジクロロフェニル-4-[5-(2-フェニル-1-エチニル)-2-ピリジル]ピペラジノメタノン、  
 4-(2-{4-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]ピリジニル-1-エチニル)フェニルアセテート、  
 4-{5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 1-{5-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エチニル]-2-ピリジル}ピペラジン-4-イル-(2-トリフルオロメチルフェニル)メタノン、及び  
 4-{5-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン  
 あるいはこれらの製薬品として許容される塩から選択される化合物。

【請求項 5】

エチル-2-[3-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-1-エチニル)-フェノキシ]アセテート、  
 2-[3-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-1-エチニル)フェノキシ]-酢酸、  
 2,5-ジクロロフェニル-4-{5-[2-(3-ヒドロキシ-1-ペンチニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノメタノン、

2-(2-{4-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]ピリジニル-1-エチニル)フェニルアセテート、  
 4-{5-[2-(4-メトキシフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 2,5-ジクロロフェニル-4-{5-[2-(3-メトキシフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-メタノン、  
 メチル-4-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-2-ピリジル-1-エチニル)ベンゾエート、  
 4-{5-[2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 エチル-2-メチルカルボニルオキシ-5-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ-3-ピリジル]-1-エチニル)ベンゾエート、  
 2-ヒドロキシ-5-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-1-エチニル)-安息香酸、  
 N1-[3-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-3-ピリジル}-1-エチニル)フェニル]アセトアミド、  
 {4-[6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ-1-イル]ピリダジノ-3-イル]エチニル}フェノール、  
 4-{6-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-3-ピリダジニル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 4-{5-[2-(4-フルオロフェニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 4-{6-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-エチニル]-3-ピリダジニル}ピペラジノ-2(トリフルオロメチル)-フェニルメタノン、  
 2-トリフルオロメチルフェニル-4-{6-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-エチニル]-3-ピリダジニル}-ピペラジノメタノン、  
 4-{5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-2-ピリミジニル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 4-{5-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-3-ピリミジニル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 エチル5-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-2-ピリジル-1-エチニル)ニコチネート、  
 4-{5-[(2-ピラジニル-1-エチニル)-2-ピリジル]}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 2,5-ジクロロフェニル-4-{5-(2-ピリミジニル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノメタノン、  
 4-{5-[2-(1-ブチル-1H-2-イミダゾリル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 4-{5-[2-(1-(3-メチルブチル)-1H-2-イミダゾリル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 4-{5-[2-(1H-5-インドリル)-1-エチニル]-2-ピリジル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニル-メタノン、及び  
 4-{5-[2-(1H-5-インドリル)-1-エチニル]-2-ピリミジニル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 またはこれらの製薬品として許容される塩から選択される化合物。

【請求項6】

4-{5-[2-(4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル)-1-エチニル]-2-ピリミジニル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、  
 4-{5-[2-(4-(1H-1-アゾリル)フェニル)-1-エチニル]-2-ピリミジニル}ピペラジノ-2-トリフルオロメチルフェニルメタノン、

- 4-(2-{2-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペラジノ]-1,3-チアゾール-5-イル}-1-エチニル)フェニルアセテート、
- 3-({6-[4-(シクロペンチルカルボニル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル)ベンゾニトリル、
- 3-({6-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}-エチニル)フェノール、
- 3-([6-{{4-シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル)フェニルアセテート、
- 3-({6-[4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル)-フェノール、
- 3-{4-[(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルエチニル)}ピリダジン、
- 4-{{6-[4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル}フェニルアセテート、
- 3-({6-[4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル)フェノール、
- 4-{{6-[4-(ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]エチニル}フェニルアセテート、
- 4-ベンジル-1-{{6-[(4-ヒドロキシフェニル)エチニル]ピリダジン-3-イル}ピペリジン-4-オール、
- 4-(2-フルオロベンジル)-1-{{6-[(4-ヒドロキシフェニル)エチニル]ピリダジン-3-イル}ピペリジン-4-オール、
- 4-{{6-[4-ヒドロキシ-4-[(2,5-ジクロロベンジル)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]エチニル}フェニルアセテート、
- 1-{{6-[(4-ヒドロキシフェニル)エチニル]ピリダジン-3-イル}-4-(2,5-ジクロロベンジル)ピペリジン-4-オール、
- 4-{{6-[3-(2-フルオロフェノキシアゼチジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]エチニル}フェニルアセテート、
- 4-{{6-[3-(2-フルオロフェノキシアゼチジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]エチニル}フェノール、
- 3-(2-{{6-[(3S)-3-(2-フルオロフェノキシ)アゾラン-1-イル]-3-ピリダジニル}-1-エチニル)フェニルアセテート、
- 3-(2-{{6-[(3S)-3-(2-フルオロフェノキシ)アゾラン-1-イル]-3-ピリジニル}-1-エチニル)フェノール、
- 4-{{6-[(3S)-3-(2-フルオロフェノキシ)アゾラン-1-イル]ピリダジン-3-イル}-エチニル}フェニルアセテート、
- 4-{{6-[(3S)-3-(2-フルオロフェノキシ)アゾラン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル}フェノール、
- 1-[5-(2-ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル-1-エチニル)-2-ピリジニル-4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン、
- 4-(2-フルオロフェノキシ)-1-{{5-[2-(3-ピリジニル)-1-エチニル]-2-ピリジニル}ピペリジン、
- 4-(2-フルオロフェノキシ)-1-(5-{{2-[3-(1-オキソ)ピリジニル]-1-エチニル}-2-ピリジニル)ピペリジン、
- 4-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル}フェニルアセテート、及び
- 4-(2-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]-3-ピリダジニル}-1-エチニル)フェノール、

またはこれらの製薬品として許容される塩から選択される化合物。

【請求項7】

4-(2-{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル)フェノールカリウム、  
 3-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-1-{{4-ピペリジン-1-イルエトキシ}フェニルエチニル}-ピリダジン、  
 4-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-ピリダジン-3-イル}エチニルフェノキシモルホリン、  
 4-{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニルフェニル-2-フロエート、  
 4-(2-{6-[4-プロモ-2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]-3-ピリダジニル}-1-エチニル)フェノール、  
 2-フルオロ-[4-{6-(4-[2-フルオロフェノキシ]ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル}エチニルフェノール、  
 2-メトキシ-4-{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニルフェノール、  
 3-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]-6-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-エチニル]ピリダジン、  
 3-(2-{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル))フェニルアセテート、  
 3-(2-{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]-3-ピリダジニル}-1-エチニル)フェノール、  
 3-{{6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル}フェニルピバレート、  
 2-(4-{6-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-エチニル]-3-ピリダジニル}ピペラジノオキシ)ベンゾニトリル、  
 3-[2-(3-フルオロフェニル)-1-エチニル]-6-[4-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジノ]ピリダジン、  
 3-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジノ]-3-ピリダジニル}-1-エチニル)フェニルアセテート、  
 3-(2-{6-[4-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジノ]-3-ピリダジニル}-1-エチニル)フェノール、  
 4-{{6-[4-(2,5-ジクロロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル}フェニルアセテート、  
 4-{{6-[4-(2,5-ジクロロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニル}フェノール、  
 3-[(2,4-ジフルオロ-3-メトキシフェニル)エチニル]-6-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン、  
 3-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-6-(1-オキソ-ピリジン-3-イルエチニル)ピリダジン、  
 3-{6-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニルベンズアミド、  
 1-(2-フルオロフェノキシ)-4-{5-[2-(3-メチルフェニル)-1-エチニル]-2-ピリミジニル}ピペラジン、  
 3-(2-[4-(2-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]-5-ピリミジニル)-1-エチニル)フェノール、  
 4-[(6-{2-[(2-フルオロフェノキシ)エチル]アミノ}ピリダジン-3-イル}エチニル)フェニルアセテート、  
 4-[(6-{2-[(2-フルオロフェノキシ)エチル]アミノ}ピリダジン-3-イル}エチニル)フェノール、  
 4-({6-[4-(2-フルオロフェニルアミノ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}ピリダジン-3-イル}エチニル)-フェニルアセテート、及び

4-{6-[4-(2-フルオロフェニルアミノ)ピペリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}エチニルフェノール、またはこれらの製薬品として許容される塩から選択される化合物。

【請求項 8】

請求項 1 の化合物及び製薬品として許容される賦形剤を含む製薬組成物。

【請求項 9】

ステアリン酸CoA脱飽和酵素 1 によって媒介される疾患、障害、または症候群の治療を必要とする患者における、請求項 1 に記載の化合物の治療的有効量を前記患者に投与する工程を含む、治療方法。

【請求項 10】

前記疾患、症状、または障害が、肥満、食欲障害、糖尿病、耐糖能異常障害、インスリン抵抗性、脂質障害、代謝症候群、及び脂肪肝疾患から選択される、請求項 9 の方法。

【請求項 11】

前記障害が、肥満である、請求項 9 の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

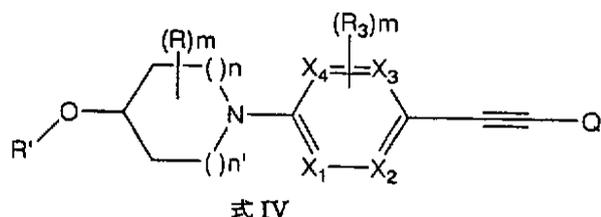
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

更に別の実施態様は、式 IV :

【化 6】



[式中、

R' はハロゲンで一置換もしくは二置換されたフェニルであり、

各mは0であり、

n及びn' は1であり、

X<sub>1</sub> はNであり、X<sub>4</sub> はCHであり、X<sub>2</sub> 及びX<sub>3</sub> のうち一方がNであって、他方がCHであり、

Qは-O-R<sup>4</sup>で置換されたフェニルであり、

R<sup>4</sup>は水素、アルカリ金属（例えばカリウム）、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)R<sup>5</sup>であり、

qは0乃至4であり、

R<sup>5</sup>は置換又は無置換のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換または無置換の複素環、あるいは置換または無置換のヘテロアリアルである]

の化合物である。好ましくは、R<sup>4</sup>は水素、アルカリ金属（例えばカリウム）、C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)（例えばC(O)CH<sub>3</sub>）、C(O)R<sup>5</sup>（式中R<sup>5</sup>はヘテロアリアル（例えばフロエート））、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-R<sup>5</sup>（式中R<sup>5</sup>は複素環（例えば4-ピペリジン-1-イルまたはモルホリン）であり、rは1-3である）である。更に好ましくは、R' は2-フルオロフェニルまたは2,5-ジクロロフェニルである。更に好ましくは、Qは3-ヒドロキシフェニルまたは4-ヒドロキシフェニルである。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2007/003551

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D213/74 C07D237/20 C07D239/42 C07D277/18 C07D401/10 C07D401/12 C07D405/06 C07D405/10 A61K31/426 A61K31/44 A61K31/506 A61K31/501 A61P3/00				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
A	WO 2005/011655 A (XENON PHARMACEUTICALS INC [CA]; ABREO MELWYN [US]; CHAFEEV MIKHAIL [CA] 10 February 2005 (2005-02-10) cited in the application claim 1			1-10
A	WO 2005/011653 A (XENON PHARMACEUTICALS INC [CA]; GSCHWEND HEINZ W [US]; KODUMURU VISHNU) 10 February 2005 (2005-02-10) cited in the application claim 1			1-10
A	WO 2005/011654 A (XENON PHARMACEUTICALS INC [CA]; ABREO MELWYN [US]; HARVEY DANIEL F [US] 10 February 2005 (2005-02-10) claim 1			1-10
-/-				
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents:				
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report		
12 September 2008		14/01/2009		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Bakboord, Joan		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2007/003551

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/011656 A (XENON PHARMACEUTICALS INC [CA]; ABREO MELWYN [US]; HARVEY DANIEL F [US] 10 February 2005 (2005-02-10) cited in the application claim 1 -----	1-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IB2007/003551**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
  
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-10, 14-19

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB2007/003551

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-10, 14-19

A compound of formula I, its preparation and use comprising the acetylene moiety which is the technical contribution over the prior art  
---

2. claims: 11-13

synthesis of the intermediates for the compounds of formula I which do not possess the acetylene moiety  
---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/IB2007/003551

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005011655 A	10-02-2005	AR 047557 A1	25-01-2006
		AU 2004261252 A1	10-02-2005
		CA 2533899 A1	10-02-2005
		EP 1648874 A2	26-04-2006
		JP 2007500717 T	18-01-2007
		KR 20060036107 A	27-04-2006
		US 2005065143 A1	24-03-2005
WO 2005011653 A	10-02-2005	AU 2004261249 A1	10-02-2005
		BR PI0412343 A	05-09-2006
		CA 2533897 A1	10-02-2005
		EP 1651616 A2	03-05-2006
		JP 2007500715 T	18-01-2007
		KR 20060037410 A	03-05-2006
		SG 145699 A1	29-09-2008
WO 2005011654 A	10-02-2005	AU 2004261250 A1	10-02-2005
		BR PI0413059 A	31-10-2006
		CA 2533898 A1	10-02-2005
		EP 1651605 A2	03-05-2006
		JP 2007500716 T	18-01-2007
		KR 20060036105 A	27-04-2006
		MX PA06001202 A	31-08-2006
SG 145695 A1	29-09-2008		
WO 2005011656 A	10-02-2005	AU 2004261267 A1	10-02-2005
		BR PI0412352 A	05-09-2006
		CA 2533900 A1	10-02-2005
		EP 1651606 A2	03-05-2006
		JP 2007500719 T	18-01-2007
		KR 20060036106 A	27-04-2006
		SG 145700 A1	29-09-2008
US 2006199802 A1	07-09-2006		

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 213/85 (2006.01)	C 0 7 D 213/85	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 417/06 (2006.01)	C 0 7 D 417/06	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
C 0 7 D 277/82 (2006.01)	C 0 7 D 277/82	

(31)優先権主張番号 60/954,108

(32)優先日 平成19年8月6日(2007.8.6)

(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 エイブラハム・トーマス

インド・ナビ・ムンバイ - 4 0 0 ・ 7 0 5 ・ サンパダ・セクター・9・ミレニアム・タワーズ・ビルディング・ナンバー・A - 6・イレブンス・フロアー・フラット・ナンバー・5

(72)発明者 ヴィー・エス・プラサダ・ラオ・リンガム

インド・ナビ・ムンバイ・4 0 0 7 0 9・コパカリン・セクター・6・プロット・ナンバー・2 1・エンケイ・スクウェア・シーエイチエス・フラット・ナンバー・1 0 1・A

(72)発明者 シャンタラム・カシナス・ファタンゲア

インド・ナビ・ムンバイ・4 1 0 ・ 2 1 0・カルガール・セクター・1 5・グラクル・アカンシャ・シーエイチエス・フラット・ナンバー・B - 7 / 1 3 B

(72)発明者 ニーリマ・カイラトカー - ジョシ

インド・ターン - 4 0 0 ・ 6 0 2・パンチパカディ・ニア・ハリ・ニクス・バクティ・マンディール・ロード・(番地なし)・デヴ・プラヤ・シーエイチエス・C - 1 0 1

(72)発明者 デイジー・マニシュ・シャー

インド・ムンバイ・4 0 0 ・ 0 2 8・ダダール・(ダブリュ)・アナン・パティル・マルグ・(番地なし)・パドマシュリー・ビルディング・ファースト・フロア・フラット・ナンバー・4

(72)発明者 デーパク・ヴィッタール・ウキルデ

インド・プーン - 4 1 2 ・ 4 0 9・ジュナール・タルカ・ディンゴア・(番地なし)

(72)発明者 ダッタグル・アナンドラオ・モア

インド・コルハプール・4 1 6 ・ 2 2 8・ラダナガリ・タルカ・サラワデ・(番地なし)

Fターム(参考) 4C033 AE06 AE13 AE17 AE20  
4C055 AA01 BA02 BA42 BA52 BB10 CA02 CA16 CA59 DA01  
4C063 AA01 BB02 BB03 BB06 CC12 CC25 CC28 CC61 CC81 DD02  
DD03 DD06 DD10 DD12 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC41 BC42 BC50 BC79 BC82 GA02  
GA07 GA08 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA66 ZA70 ZA75  
ZC20 ZC33 ZC35