

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005年9月15日 (15.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/085200 A1

(51) 国際特許分類: C07D 213/69, 213/64, 487/08, 451/02, 401/12, 401/04, 405/12, 409/12, 401/14, 237/16, 239/54, A61K 31/4418, 31/4545, 31/5377, 31/4439, 31/444, 31/443, 31/4436, 31/506, 31/501, A61P 5/00, 43/00, 3/04, 3/10, 3/06, 19/06, 1/16, 9/10, 9/04, 9/12, 13/12, 3/12, 25/24, 25/22, 25/08, 25/28, 25/18, 25/20, 25/14, 27/00, 25/36, 25/32, 15/00, 1/00, 11/00, 35/00, 17/00, 13/02

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/004260

(22) 国際出願日: 2005年3月4日 (04.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-62005 2004年3月5日 (05.03.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町二丁目2番3号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大嶽 憲一

(OTAKE, Norikazu) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 羽下 裕二 (HAGA, Yuji) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 納谷 朗 (NAYA, Akira) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 水谷 清香 (MIZUTANI, Sayaka) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 金谷 章生 (KANATANI, Akio) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP).

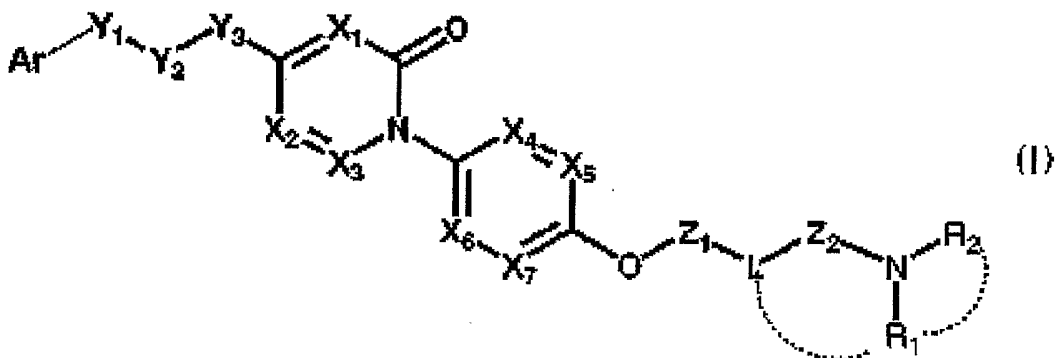
(74) 代理人: 小田島 平吉, 外(ODAJIMA, Heikichi et al.); 〒107-0052 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館 小田島特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,

[続葉有]

(54) Title: PYRIDONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ピリドン誘導体



(57) Abstract: Disclosed is a pyridone derivative represented by the following formula (I). [In the formula, R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> may be the same or different and respectively represent H or the like, or alternatively R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> may form an aliphatic nitrogen-containing heterocyclic group together with N to which they are bonded; X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub> may be the same or different and respectively represent a methine group or N but all of X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub> are not Ns at the same time; X<sub>4</sub>-X<sub>7</sub> may be the same or different and respectively represent a methine group or N but three or more of X<sub>4</sub>-X<sub>7</sub> are not Ns at the same time; Y<sub>1</sub> and Y<sub>3</sub> may be the same or different and respectively represent a single bond, -O-, -NR-, -S- or the like; Y<sub>2</sub> represents a lower alkylene group or the like; R represents H or the like; L represents a methylene group; Z<sub>1</sub> and Z<sub>2</sub> may be the same or different and respectively represent a single bond or a lower alkylene group; or alternatively R<sub>1</sub>, L and Z<sub>2</sub> may form an aliphatic nitrogen-containing heterocyclic group together with N to which R<sub>1</sub> is bonded; and Ar represents an aromatic carbocyclic group or the like.]

[続葉有]

WO 2005/085200 A1



SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

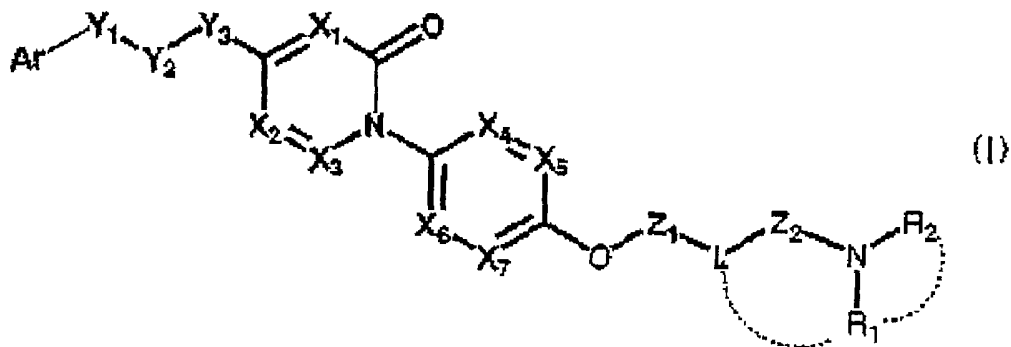
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護  
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,  
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,  
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,  
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、下記式 (I) [式中、 $R_1$ 及び $R_2$ は同一又は異なり、H等を表し、或いは $R_1$ 及び $R_2$ はそれらが結合するNと一緒に脂肪族含窒素複素環式基を形成してもよく； $X_1$  -  $X_3$ は同一又は異なり、メチン基又はNを表し、但し、 $X_1$  -  $X_3$ の全てが同時にNを表すことは無く； $X_4$  -  $X_7$ は同一又は異なり、メチン基又はNを表し、但し、 $X_4$  -  $X_7$ のうち3つ以上が同時にNを表すことはなく； $Y_1$ 及び $Y_2$ は同一又は異なり、単結合、 $-O-$ 、 $-NR-$ 又は $-S-$ 等を表し； $Y_3$ は低級アルキレン基等を表し；RはH等を表し；Lはメチレン基を表し； $Z_1$ 及び $Z_2$ は同一又は異なり、単結合又は低級アルキレン基を表し；或いは $R_1$ 、L及び $Z_2$ は $R_1$ が結合するNと一緒に脂肪族含窒素複素環式基を形成してもよく； $Ar$ は芳香族炭素環式基等を表す] で表されるピリドン誘導体を提供するものである。



## 明細書

## ピリドン誘導体

## 技術分野

- 5 本発明は、新規なピリドン誘導体に関する。該誘導体はメラニン凝集ホルモン受容体拮抗物質として作用し、各種の循環器系疾患、神経系疾患、代謝系疾患、生殖系疾患、呼吸器疾患、消化管疾患等の予防、処置又は治療剤として有用である。

## 10 背景技術

- メラニン凝集ホルモン (Melanin Concentrating Hormone ; 以下「MCH」と称する) は、1983年、川内らにより鮭の下垂体より初めて単離された環状のペプチドホルモン/神経ペプチドである。 [Nature, Vol. 305, 321 (1983)]。魚類では、メラニン細胞刺激ホルモンと機能的に拮抗して、黒色素胞内のメラニン顆粒の凝集を引き起こし、体色の変化に関与することが知られている [International Review of Cytology, Vol. 126, 1 (1991) ; Trends in Endocrinology and Metabolism, Vol. 5, 120 (1994)]。また、哺乳動物においては、MCHを含有するニューロンの細胞体は視床下部外側野および不確帯に局在するが、その神経線維は脳内の非常に広い範囲に投射しており [The Journal of Comparative Neurology, Vol. 319, 218 (1992) 参照]、MCHは生体において種々の中枢機能を司っているものと考えられる。
- 25 視床下部外側野は、古くより摂食中枢として知られており、さらに近年、MCHのエネルギー恒常性制御への関与を示唆する分子生物学的・薬理的知見が多く蓄積されてきている。すなわち、遺伝的肥満モデル動物である ob / ob マウス、db / db マウス、Ay / a マウス、Zucker fatty ラ

ットや絶食したマウスの脳内において、MCH前駆体のmRNAの発現が亢進  
することが報告されている [Nature, Vol. 380, 243 (1996) ; Diabetes, Vol. 47, 294 (1998) ; Biochemical and Biophysical Research Commu-  
5 nications, Vol. 268, 88 (2000) ; Molecular Brain Research, Vol. 92, 43 (2001) 参照]。

MCHをラットの脳室内に急性投与すると、摂食の亢進が観察され [Nature, Vol. 380, 243 (1996)]、慢性投与すると、過食を伴  
って肥満を呈する [Proceedings of the National  
10 l Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 99, 3240 (2002) 参照]。さらに、MCH前駆体遺伝子を欠失したマウスでは、野生型マウスに  
比べて摂食量の低下や体重当たりの酸素消費量の上昇が見られ、体脂肪の減少  
による低体重が観察されている [Nature, Vol. 396, 670 (  
15 1998) 参照]。

反対に、MCH前駆体を過剰に発現するトランスジェニックマウスは、過食  
を伴う肥満とインスリン抵抗性を呈する [The Journal of Clinical Investigation, Vol. 107, 379 (2  
001)]。その結果、MCHは、肥満形成における重要な因子であると共に、  
20 肥満をもリスク・ファクターとする代謝異常疾患や呼吸器疾患への関与が示唆  
される。その他、MCHには、不安惹起作用、癲癇、記憶・学習、利尿作用、  
ナトリウム・カリウムの排泄作用、オキシトシン分泌作用や、生殖・性機能へ  
の関与などが知られている [Peptides, Vol. 17, 171 (1  
996) ; Peptides, Vol. 18, 1095 (1997) ; Peptides, Vol. 15, 757 (1994) ; Journal of Neuroendocrinology, Vol. 8, 57 (1996) ; Cr  
25 itical Reviews in Neurobiology, Vol. 8, 221 (1994) 参照]。

MCHは、主として中枢神経系に存在するMCH受容体を介して多様な薬理作用を惹起する。MCHの受容体としては、1型受容体（MCH-1R又はSLC-1）及び2型受容体（MCH-2R又はSLT）の少なくとも2種類の受容体が知られている [Nature, Vol. 400, 261 (1999) ;  
5 Nature, Vol. 400, 265 (1999) ; Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 261, 622 (1999) ; Nature Cell Biology, Vol. 1, 267 (1999) ; FEBS Letters, Vol. 457, 522 (1999) ; Biochemical and  
10 nd Biophysical Research Communications, vol. 283, 1013 (2001) ; The Journal of Biological Chemistry, Vol. 276, 20125 (2001) ; Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 98, 7564 (2001) ;  
15 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 98, 7576 (2001) ; The Journal of Biological Chemistry, Vol. 276, 34664 (2001) ; Molecular Pharmacology, Vol. 60, 632 (2001) 参照]。

なかでも齧歯類に観察される薬理作用は、主としてMCH-1Rを介して惹起される [Genomics, Vol, 79, 785 (2002) 参照]。MCH-1Rの遺伝子欠損マウスにMCHを慢性投与しても過食及び肥満が観察され  
25 れないことから、MCHによるエネルギー代謝制御はMCH-1Rを介して惹起されることが知られている。さらに、MCH-1Rの欠損は、マウスの活動量を亢進することが知られており [Proceedings of the National Academy of Sciences of the

United States of America, Vol. 99, 3240 (2002) 参照]、行動異常を伴う中枢性疾患、例えば、注意欠陥・多動性障害、統合失調症うつ病等のへの関与も強く示唆される [Molecular Medicine Today, Vol. 6, 43 (2000) ; Trends in Neuroscience, Vol, 24, 527 (2001) 参照]。

また、尋常性白斑患者の血清中にMCH-1Rに対する自己抗体が存在することが報告されている [The Journal of Clinical Investigation, Vol, 109, 923 (2002) 参照]。

10 更に、ある種の癌細胞におけるMCH-1Rの発現が報告されており、MCH及びMCH-1Rの生体内の発現部位からして、MCHの癌、睡眠・覚醒、薬物依存症、消化管疾患への関与も示唆されている [Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 289, 44 (2001) ; Neuroendocrinology, Vol. 61, 348 (1995) ; Endocrinology, Vol. 137, 561 (1996) ; The Journal of Comparative Neurology, Vol. 435, 26 (2001) 参照]。

MCHの機能は、MCHがMCH受容体に結合することにより発現される。

20 したがって、MCHの受容体結合を阻害すれば、MCHの作用発現を阻止することができる。したがって、MCHの受容体結合に拮抗する物質は、MCHが関与する各種疾患、例えば、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患；例えば、狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患；例え

25 ば、過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患；例えば、不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患；その他、消化管

疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防、処置又は治療剤として有用であると期待される。

PCT国際公開WO 01/21577号、WO 01/82925号、WO 02/06245号及びWO 02/02744号パンフレットには、MCH受容体拮抗作用をもつ化合物が開示されているが、それらはいずれもピリドン環を有するものではない。

他方、PCT国際公開WO 03/68232号パンフレットには、P38MAPキナーゼ活性をもつ或る種のピリドン誘導体が開示されているが、MCH受容体拮抗作用については記載されていない。

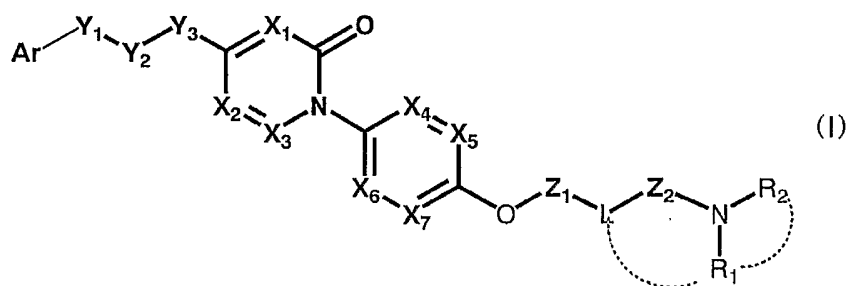
10

#### 発明の開示

本発明者らは、MCH受容体拮抗作用をもつ化合物につき鋭意検討を行った結果、今回、ピリドン環のN原子にベンゼン環、ピリジン環及びピリミジン環から選ばれる6員環が結合し且つその6員環の該ピリドン環に対してパラ位に酸素含有置換基が該酸素原子を介して結合しているピリドン誘導体が、MCH受容体拮抗作用を有しており、MCH受容体に関連する各種疾患の予防、処置、治療のために有効であることを見出し、本発明を完成するに至った。

15

かくして、本発明は、一般式 (I)



20 [式中、

$R_1$ 及び $R_2$ は、同一又は異なり、それぞれ、水素原子、場合により置換基を有していてもよい低級アルキル基、場合により置換基を有していてもよい低級シクロアルキル基、場合により置換基を有していてもよい低級アルキルカルボ

ニル基、場合により置換基を有していてもよい低級アルキルオキシカルボニル基又は場合により置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル基を表すか、或いは $R_1$ 及び $R_2$ はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環式基を形成してもよく、

- 5  $X_1$ 、 $X_2$ 及び $X_3$ は、同一又は異なり、それぞれ場合により置換基を有していてもよいメチン基又は窒素原子を表し、但し、 $X_1$ 、 $X_2$ 及び $X_3$ のすべてが同時に窒素原子を表すことはなく、

- $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 及び $X_7$ は、同一又は異なり、それぞれ場合により置換基を有していてもよいメチン基又は窒素原子を表し、但し、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 及び $X_7$ のうち3つ以上が同時に窒素原子を表すことはなく、

$Y_1$ は、単結合、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ を表し、

$Y_2$ は、場合により置換基を有していてもよい低級アルキレン基、場合により置換基を有していてもよい低級アルケニレン基又は場合により置換基を有していてもよい低級シクロアルキレン基を表し、

- 15  $Y_3$ は、単結合、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ を表し、  
 $R$ は、水素原子又は場合により置換基を有していてもよい低級アルキル基を表し、

$L$ は、場合により置換基を有していてもよいメチレン基を表し、

- $Z_1$ 及び $Z_2$ は、同一又は異なり、それぞれ単結合又は場合により置換基を有していてもよい低級アルキレン基を表し、或いは、

$R_1$ 、 $L$ 及び $Z_2$ は、 $R_1$ が結合する窒素原子と一緒にあって、場合により置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環式基を形成してもよく、

- $A_r$ は、場合により置換基を有していてもよい芳香族炭素環式基、場合により置換基を有していてもよい複素芳香族環式基又は場合により置換基を有して
- 25 いてもよい脂肪族炭素環式基を表す]

で示されるピリドン誘導体又は薬学的に許容されうるその塩を提供するものである。



本発明は、また、前記式 (I) で示される化合物を有効成分として含有する MCH 受容体拮抗剤及び前記式 (I) で示される化合物を含有する医薬組成物を提供するものである。

以下、本発明についてさらに詳細に説明する。

5 本明細書において、

「低級」なる語は、この語が付された基又は化合物の炭素数が 6 以下、好ましくは 4 以下であることを意味する。

「低級アルキル基」には、炭素数 1～6 の直鎖状又は炭素数 3～6 の分岐状のアルキル基が包含され、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-アミル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

「低級シクロアルキル基」には、炭素数 3～6 のシクロアルキル基が包含され、具体的には、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基が挙げられる。

「低級アルキレン基」には、炭素数 1～6 の直鎖状又は炭素数 3～6 の分岐状のアルキレン基が包含され、具体的には、例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基、ヘキシレン基等が挙げられる。

25 「低級アルケニレン基」は、鎖中に 1 個の炭素-炭素二重結合を含む炭素数 2～6 の直鎖状又は炭素数 3～6 の分岐状のアルケニレン基であり、具体的には、例えば、ビニレン基、1-プロペニレン基、2-プロペニレン基、1-ブテニレン基、2-ブテニレン基、3-ブテニレン基、2-ペンテニレン基、3-

ーペンテニレン基、4ーペンテニレン基、1ーヘキセニレン基、2ーヘキセニレン基、3ーヘキセニレン基、4ーヘキセニレン基、5ーヘキセニレン基等が挙げられる。

「低級シクロアルキレン基」には、炭素数3～6のシクロアルキレン基が包含され、具体的には、例えば、1,1ーシクロプロピレン基、1,2ーシクロプロピレン基、1,1ーシクロブタニレン基、1,2ーシクロブタニレン基、1,3ーシクロブタニレン基、1,1ーシクロペンテニレン基、1,2ーシクロヘキセニレン基、1,3ーシクロヘキセニレン基、1,4ーシクロヘキセニレン基等が挙げられる。

「場合により置換基を有していてもよい低級アルキル基」、「場合により置換基を有していてもよい低級シクロアルキル基」、「場合により置換基を有していてもよい低級アルキレン基」、「場合により置換基を有していてもよい低級アルケニレン基」及び「場合により置換基を有していてもよい低級シクロアルキレン基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、場合によりフッ素原子もしくは水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、場合によりフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルキルオキシカルボニル（低級アルキル）アミノ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、低級アルキルカルボニル（低級アルキル）アミノ基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、モノ低級アルキルカルバモイル（低級アルキル）アミノ基、ジ低級アルキルカルバモイル（低級アルキル）アミノ基、カルバモイルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニル（低級アルキル）アミノ基、

スルファモイル基、モノ低級アルキルスルファモイル基、ジ低級アルキルスル  
ファモイル基、スルファモイルアミノ基、モノ低級アルキルスルファモイルア  
ミノ基、ジ低級アルキルスルファモイルアミノ基、モノ低級アルキルスルファ  
モイル（低級アルキル）アミノ基、ジ低級アルキルスルファモイル（低級アル  
5 キル）アミノ基などが挙げられ、前記の低級アルキル基などの基は、これらの  
置換基の1個もしくは複数個により置換されていることができる。

「脂肪族含窒素複素環式基」には、環員の一部として少なくとも1個、好ま  
しくは1～3個の窒素原子を含み且つ場合により0～2個の酸素原子もしくは  
0～2個の硫黄原子を含んでいてもよい、3～7員の単環式もしくは5～12  
10 員の多環式の飽和もしくは部分的不飽和の複素環式基が包含され、具体的には、  
例えば、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、  
ホモピペラジニル基、ホモピペリジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニ  
ル基、オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロリル基、ヘキサヒドロピロリジニル  
基、オクタヒドロインドリジニル基、オクタヒドロキノリジニル基、オク  
15 タヒドロピリド[2.1-c]オキサジニル基、2,5,6,7-テトラヒドロ  
-5H-ピロロ[1.2-a]イミダゾリル基等が挙げられる。

「芳香族炭素環式基」には、炭素数が6～14、好ましくは6～10の単環  
式もしくは多環式の芳香族炭素環式基が包含され、具体的には、例えば、フェ  
ニル基、ナフチル基、フェナントリル基等が挙げられる。

20 「複素芳香族環式基」には、環員の一部として窒素原子、酸素原子及び硫黄  
原子から選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個、好ましくは1～5個含む、5  
～6員の単環式もしくは8～14員の多環式の複素芳香族環式基が包含され、  
具体的には、例えば、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラ  
ジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキ  
25 サゾリル基、イソキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、イソチ  
アゾリル基、チアジアゾリル基、テトラゾリル基、ピリダジニル基、ピラジニ  
ル基、フリル基、チエニル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエ

ニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、インダゾリル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、  
5 ピリド [3, 2-b] ピリジル基等が挙げられる。

「脂肪族炭素環式基」には、炭素数 3~10、好ましくは 3~8 の単環式もしくは多環式の飽和もしくは部分的不飽和の炭素環式基が包含され、具体的には、例えば、シクロプロピル基、シクロブテニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シロ  
10 デシル基、ビスシクロヘキシル基、アダマンチル基等が挙げられる。

「場合により置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環式基」、「場合により置換基を有していてもよい芳香族炭素環式基」、「場合により置換基を有していてもよい複素芳香族環式基」及び「場合により置換基を有していてもよい脂肪族炭素環式基」における置換基としては、「場合により置換基を有し  
15 ていてもよい低級アルキル基」などにおいて可能な置換基として前述したものに  
加えて、オキシ基、低級シクロアルキル基などが挙げられ、上記の環式基は、これらの置換基の 1 個もしくは複数個により置換されていることができる。

「場合により置換基を有していてもよいメチン基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、場合によりハロゲン原子で置換されていてもよい低級  
20 アルキル基、場合によりハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基などが挙げられる。

R に対して定義されている「場合により置換基を有していてもよい低級アルキル基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基が好適である。

25 上記の置換基の定義において、「ハロゲン原子」としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

「オキシ基」は、有機化合物中の炭素原子とともにカルボニル基 (C=O) を形成する基 (=O) を意味する。

「場合によりフッ素原子もしくは水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基」には、低級アルキル基又は低級アルキル基の水素原子の一部もしくは全部がフッ素原子もしくは水酸基で置換されている低級アルキル基が包含され、後者のフッ素原子もしくは水酸基で置換されている低級アルキル基としては、  
5 例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1, 2-ジヒドロキシエチル基等が挙げられる。

「場合によりフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基」は、酸素原子に低級アルキル基又はフッ素原子で置換されている低級アルキル基が  
10 結合した基が包含され、具体的には、低級アルキルオキシ基としてメトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基等が挙げられ、また、フッ素原子で置換されている低級アルキルオキシ基として、例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1, 2-  
15 ジフルオロエトキシ基等が挙げられる。

「モノ低級アルキルアミノ基」は、アミノ基 ( $-NH_2$ ) の水素原子の1つが低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノ基」は、アミノ基 ( $-NH_2$ ) の2個の水素原子が低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジ(n-プロピル)アミノ基、メチル(n-プロピル)アミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルキルオキシ低級アルキル基」は、低級アルキルオキシ基で置換された低級アルキル基であり、具体的には、例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、n-プロピルオキシメチル基、イソプロピルオキシメチル基、1-メトキシエチル基、2-メトキシエチル基等が挙げられる。

「低級アルキルオキシカルボニル基」は、カルボニル基（ $-CO-$ ）に低級アルキルオキシ基が結合した基であり、炭素数1～6のアルキルオキシカルボニル基を包含し、具体的には、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 $n$ -プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、 $n$ -ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、 $tert$ -ブトキシカルボニル基、 $n$ -ペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「低級アルキルオキシカルボニルアミノ基」は、アミノ基（ $-NH_2$ ）に低級アルキルオキシカルボニル基が結合した基であり、炭素数1～6のアルキルオキシカルボニルアミノ基を包含し、具体的には、例えば、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、 $n$ -プロピルオキシカルボニルアミノ基、イソプロピルオキシカルボニルアミノ基、 $n$ -ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、 $tert$ -ブトキシカルボニルアミノ基、 $n$ -ペンチルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルキルオキシカルボニル（低級アルキル）アミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子の代わりに低級アルキルオキシカルボニル基が結合した基であり、具体的には、例えば、メトキシカルボニル（メチル）アミノ基、エトキシカルボニル（メチル）アミノ基、 $n$ -プロピルオキシカルボニル（メチル）アミノ基等が挙げられる。

「低級アルキルカルボニル基」は、カルボニル基（ $-CO-$ ）に低級アルキル基が結合した基であり、炭素数1～6のアルキルカルボニル基を包含し、具体的には、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。

「低級アルキルカルボニルオキシ基」は、酸素原子に低級アルキルカルボニル基が結合した基であり、具体的には、例えば、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基等が挙げられる。

「低級アルキルカルボニルアミノ基」は、アミノ基（ $-NH_2$ ）の水素原子の1つが低級アルキルカルボニル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ア

セトアミド基、プロピオニルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルキルカルボニル（低級アルキル）アミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子が低級アルキルカルボニルと置換した基であり、例えば、メチルカルボニル（メチル）アミノ基、エチルカルボニル（メチル）アミノ基、*n*-プロピルカルボニル（メチル）アミノ基等が挙げられる。

「モノ低級アルキルカルバモイル基」は、カルバモイル基（ $-\text{CONH}_2$ ）の水素原子の1つが低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、*n*-プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、*n*-ブチルカルバモイル基、*sec*-ブチルカルバモイル基、*tert*-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルカルバモイル基」は、カルバモイル基（ $-\text{CONH}_2$ ）の2個の水素原子が低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジ（*n*-プロピル）カルバモイル基、メチル（*n*-プロピル）カルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

「モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基」は、アミノ基（ $-\text{NH}_2$ ）の水素原子の1つがモノ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、メチルカルバモイルアミノ基、エチルカルバモイルアミノ基、*n*-プロピルカルバモイルアミノ基、イソプロピルカルバモイルアミノ基、*n*-ブチルカルバモイルアミノ基、*sec*-ブチルカルバモイルアミノ基、*tert*-ブチルカルバモイルアミノ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基」は、アミノ基（ $-\text{NH}_2$ ）の水素原子の1つがジ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイルアミノ基、ジエチルカルバモイルアミノ基、ジ（*n*-プロピル）カルバモイルアミノ基、ジイソプロピルカルバモイルアミノ基、ジ（*n*-ブチル）カルバモイルアミノ基、ジ（*sec*-ブチル）カルバモイルアミノ基、ジ（*tert*-ブチル）カルバモイルアミノ基等が挙げられる。

「モノ低級アルキルカルバモイル（低級アルキル）アミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がモノ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、モノメチルカルバモイル（メチル）アミノ基、モノエチルカルバモイル（メチル）アミノ基、[モノ（*n*-プロピル）カルバモイル]（メチル）アミノ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルカルバモイル（低級アルキル）アミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がジ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイル（メチル）アミノ基、ジエチルカルバモイル（メチル）アミノ基、[ジ（*n*-プロピル）カルバモイル]（メチル）アミノ基等が挙げられる。

「モノ低級アルキルカルバモイルオキシ基」は、酸素原子にモノ低級アルキルカルバモイル基が結合した基であり、具体的には、例えば、メチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基、*n*-プロピルカルバモイルオキシ基、イソプロピルカルバモイルオキシ基、*n*-ブチルカルバモイルオキシ基、*sec*-ブチルカルバモイルオキシ基、*tert*-ブチルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基」は、酸素原子にジ低級アルキルカルバモイル基が結合した基であり、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基、エチルメチルカルバモイルオキシ基、ジ（*n*-プロピル）カルバモイルオキシ基、メチル（*n*-プロピル）カルバモイルオキシ基、ジイソプロピルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニル基」は、スルホニル基（ $-SO_2$ ）に低級アルキル基が結合した基であり、具体的には、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニルアミノ基」は、アミノ基（ $-NH_2$ ）の水素原子の1つが低級アルキルスルホニル基と置換した基であり、具体的には、例えば、メ



チルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、*n*-プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、*n*-ブチルスルホニルアミノ基、*sec*-ブチルスルホニルアミノ基、*tert*-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

- 5 「低級アルキルスルホニル（低級アルキル）アミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子が低級アルキルスルホニル基で置換した基であり、具体的には、例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、*n*-プロパンスルホニル基、イソプロパンスルホニル基等が挙げられる。

10 「モノ低級アルキルスルファモイル基」は、スルファモイル基（ $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ）の水素原子の1つが低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、モノメチルスルファモイル基、モノエチルスルファモイル基、モノ（*n*-プロピル）スルファモイル基、モノイソプロピルスルファモイル基、モノ（*n*-ブチル）スルファモイル基、モノ（*sec*-ブチル）スルファモイル基、モノ（*tert*-ブチル）スルファモイル基等が挙げられる。

- 15 「ジ低級アルキルスルファモイル基」は、スルファモイル基（ $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ）の2個の水素原子がそれぞれ低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、ジ（*n*-プロピル）スルファモイル基、ジイソプロピルスルファモイル基、ジ（*n*-ブチル）スルファモイル基、ジ（*sec*-ブチル）スルファモイル基、ジ（*tert*-ブチル）スルファモイル基等が挙げられる。

20 「モノ低級アルキルスルファモイルアミノ基」は、アミノ基（ $-\text{NH}_2$ ）の水素原子の1つがモノ低級アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、（モノメチルスルファモイル）アミノ基、（モノエチルスルファモイル）アミノ基、[モノ（*n*-プロピル）スルファモイル]アミノ基、  
25 （モノイソプロピルスルファモイル）アミノ基、[モノ（*n*-ブチル）スルファモイル]アミノ基、[(モノ *sec*-ブチル）スルファモイル]アミノ基、[モノ（*tert*-ブチル）スルファモイル]アミノ基等が挙げられる。

「(ジ低級アルキルスルファモイル) アミノ基」は、アミノ基(-NH<sub>2</sub>)の水素原子の1つがジ低級アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、(ジメチルスルファモイル) アミノ基、(ジエチルスルファモイル) アミノ基、(エチルメチルスルファモイル) アミノ基、[ジ(n-プロピル) スルファモイル] アミノ基、[メチル(n-プロピル) スルファモイル] アミノ基、(ジイソプロピルスルファモイル) アミノ基等が挙げられる。

「モノ低級アルキルスルファモイル(低級アルキル) アミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がモノ低級アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、モノメチルスルファモイル(メチル) アミノ基、モノエチルスルファモイル(メチル) アミノ基、[モノ(n-プロピル) スルファモイル] (メチル) アミノ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルスルファモイル(低級アルキル) アミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がジ低級アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルスルファモイル(メチル) アミノ基、ジエチルスルファモイル(メチル) アミノ基、[ジ(n-プロピル) スルファモイル] (メチル) アミノ基等が挙げられる。

一般式(I)で示されるピリドン誘導体の「薬学上許容されうる塩」としては、医薬として許容されうる通常の塩が包含され、式(I)の化合物のアミノ基における酸付加塩もしくは含窒素複素環における酸付加塩、又は式(I)の化合物がカルボキシル基を有する場合の当該カルボキシル基における塩基付加塩などが例示される。

該酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

また、該塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、

トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

5 一般式 (I) で表される化合物において、

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>及びX<sub>3</sub>としては、いずれも、場合により置換基を有していてもよいメチン基であるか、又はX<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>及びX<sub>3</sub>のいずれか一つが窒素原子であり且つ残りの2つが場合により置換基を有していてもよいメチン基、特にいずれも無置換のメチン基であるか、又はX<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>及びX<sub>3</sub>のうちいずれか一つが窒素原子  
10 であり且つ残りの2つが無置換のメチン基であることが好適である。

X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>及びX<sub>7</sub>としては、いずれも、場合により置換基を有していてもよいメチン基、特にメチン基が好適である。

Y<sub>1</sub>としては単結合又は-O-が好適である。

Y<sub>2</sub>は、場合により置換基を有していてもよいメチレン基、場合により置換基  
15 を有していてもよいエチレン基又は場合により置換基を有していてもよいビニレン基が好ましく、より好ましくはメチレン基、エチレン基又はビニレン基である。

Y<sub>3</sub>としては単結合又は-O-が好適である。

そして、-Y<sub>1</sub>-Y<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-の組み合わせとしては、特に-O-CH<sub>2</sub>-、-C  
20 H<sub>2</sub>-O-、エチレン基又はビニレン基が好適である。

Z<sub>1</sub>としては、単結合又は場合により置換基を有していてもよいメチレン基が好ましく、より好ましくは単結合又はメチレン基である。

Lとしては、場合により置換基を有していてもよいメチレン基又は場合により置換基を有していてもよい低級シクロアルキレン基が好適であり、特に場合  
25 により低級アルキル基で置換されていてもよいメチレン基が推奨される。

Z<sub>2</sub>としては、単結合又は場合により置換基を有していてもよいメチレン基が好適であり、特に単結合又は場合により低級アルキル基で置換されていてもよいメチレン基が推奨される。

$R_1$ 、L及び $Z_2$ が、 $R_1$ が結合する窒素原子と一緒に形成される、場合により置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環基としては、場合により置換基を有していてもよいピロリジン環又は場合により置換基を有していてもよいピペリジン環が好適である。

5  $R_1$ 、L及び $Z_2$ が、 $R_1$ が結合する窒素原子と一緒に形成される、場合により置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環基である場合の $R_2$ としては、水素原子、場合により置換基を有していてもよい $C_1\sim C_4$ のアルキル基、場合により置換基を有していてもよい $C_3\sim C_5$ のシクロアルキル基が好適であり、特に $C_1\sim C_4$ のアルキル基、 $C_3\sim C_5$ のシクロアルキル基が推奨される。

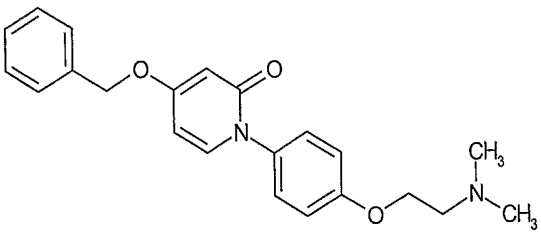
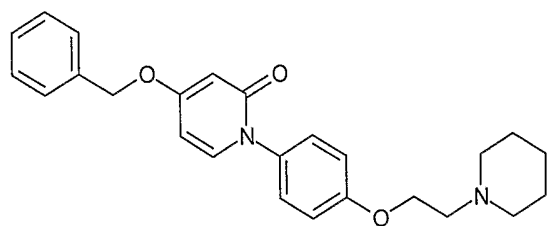
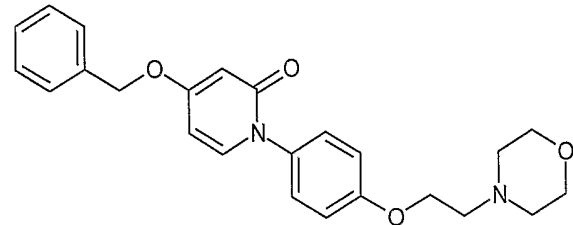
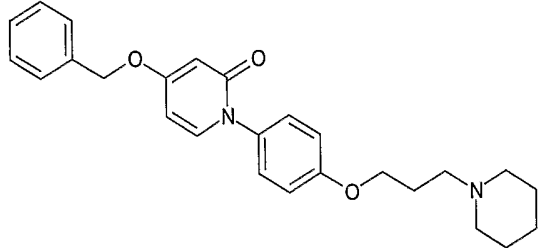
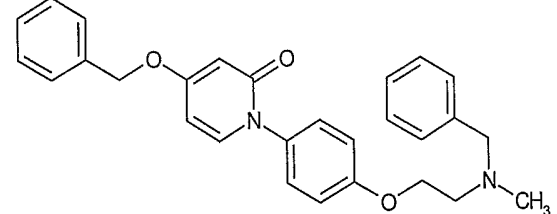
10 さらに、 $R_1$ 及び $R_2$ としては、同一又は異なり、それぞれ水素原子、場合により置換基を有していてもよい $C_1\sim C_4$ のアルキル基、場合により置換基を有していてもよい $C_3\sim C_5$ のシクロアルキル基が好適であり、特に $C_1\sim C_4$ のアルキル基、 $C_3\sim C_5$ のシクロアルキル基が推奨される。

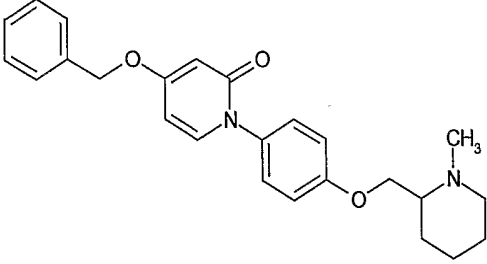
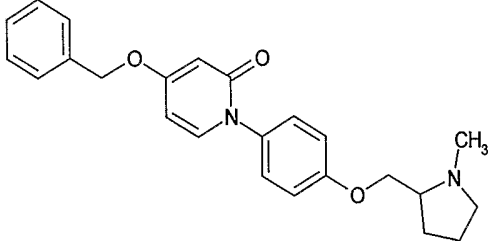
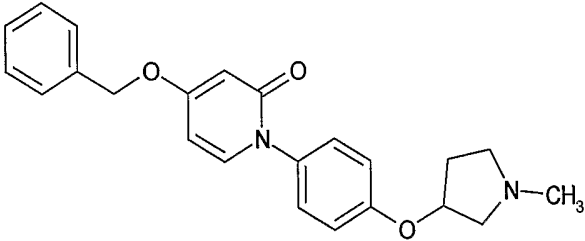
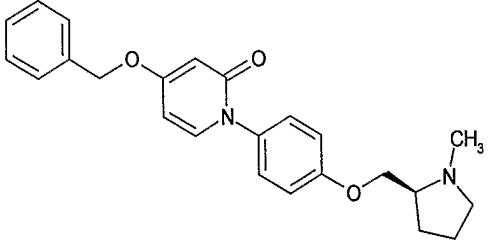
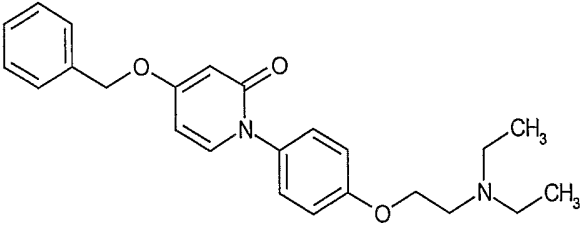
15  $R_1$ 及び $R_2$ が、それらが結合する窒素原子と一緒に形成される、場合により置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環基としては、場合により置換基を有していてもよいピロリジン環又は場合により置換基を有していてもよいピペリジン環が好適である。

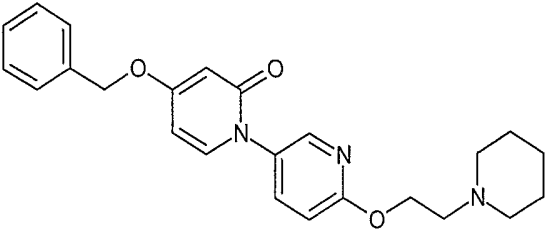
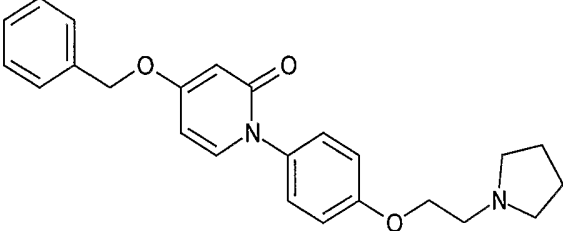
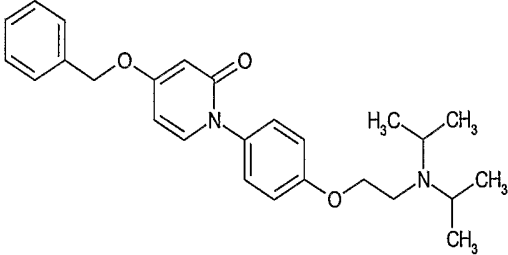
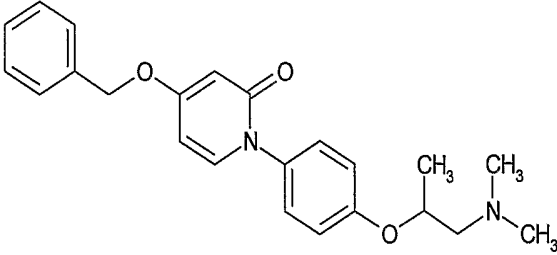
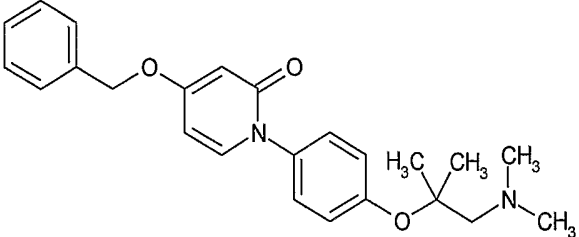
20  $A_r$ としては、場合により置換基を有していてもよいフェニル基又は場合により置換基を有していてもよいピリジニル基が好ましく、該置換基としては、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基及びトリフルオロメトキシ基からなる群から選択されるものが好適である。 $A_r$ は、これらの置換基を、例えば1~3個有していてもよい。

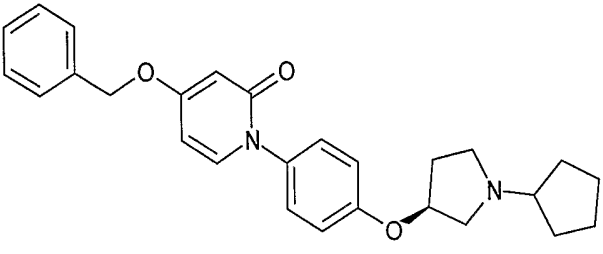
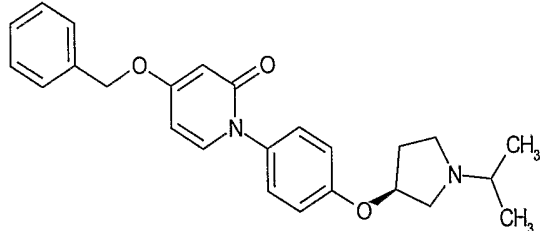
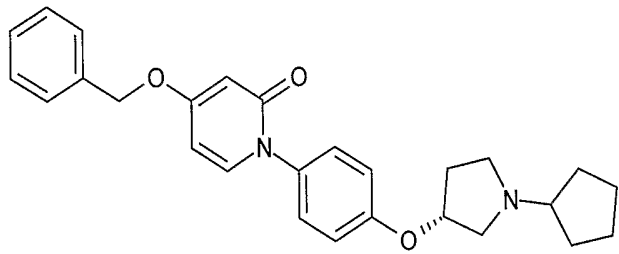
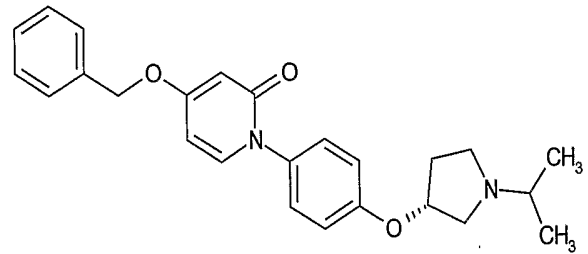
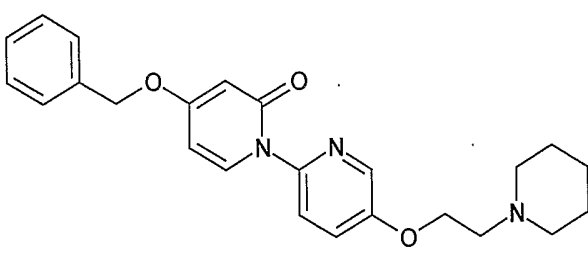
25 かくして、本発明により提供される前記一般式(I)の化合物としては、例えば以下のものが挙げられる。

表 1

実施例	構造式
1	 <chem>CCN(C)CCOC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)C=C(C=C2)COc3ccccc3</chem>
2	 <chem>C1CCNCC1OCC2=CC=C(C=C2)N3C(=O)C=C(C=C3)COc4ccccc4</chem>
3	 <chem>C1CCNCC1OCC2=CC=C(C=C2)N3C(=O)C=C(C=C3)COc4ccccc4</chem>
4	 <chem>C1CCNCC1OCCC2=CC=C(C=C2)N3C(=O)C=C(C=C3)COc4ccccc4</chem>
5	 <chem>CN(Cc1ccccc1)CCOC2=CC=C(C=C2)N3C(=O)C=C(C=C3)COc4ccccc4</chem>

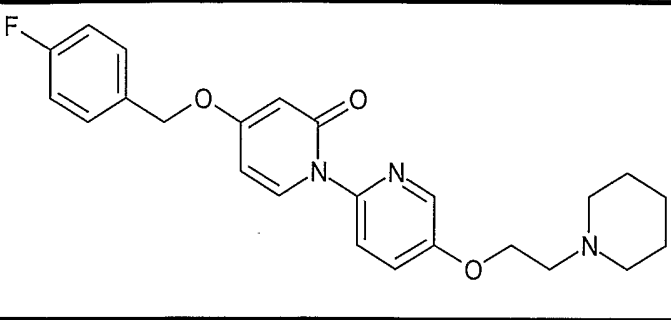
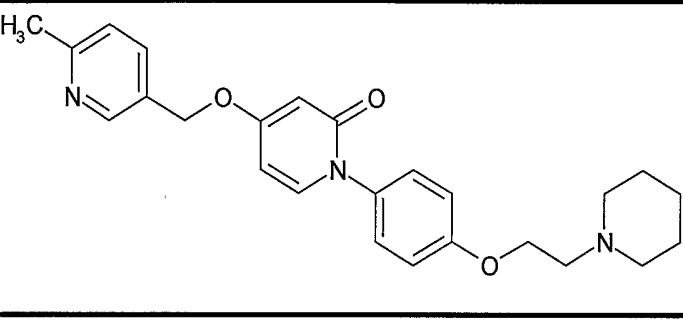
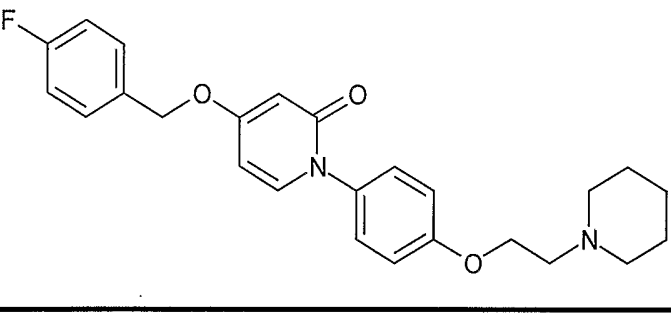
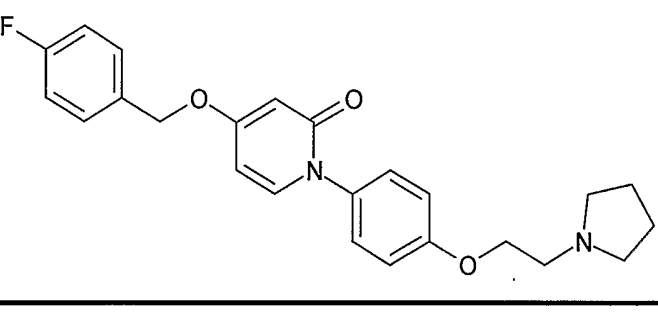
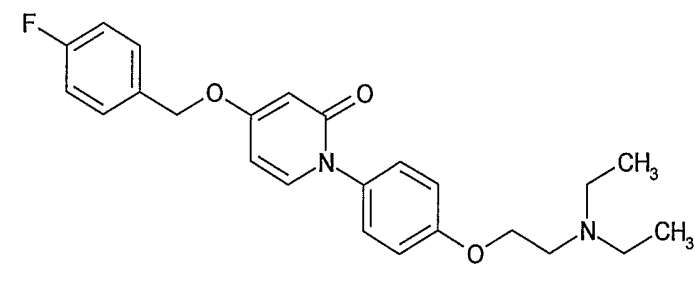
実施例	構造式
6	 <chem>CN1CCCC1COc2ccc(cc2)N3C(=O)C=C(C=C3)OCc4ccccc4</chem>
7	 <chem>CN1CCCC1COc2ccc(cc2)N3C(=O)C=C(C=C3)OCc4ccccc4</chem>
8	 <chem>CN1CCOC1Oc2ccc(cc2)N3C(=O)C=C(C=C3)OCc4ccccc4</chem>
9	 <chem>CN1CCCC1COc2ccc(cc2)N3C(=O)C=C(C=C3)OCc4ccccc4</chem>
10	 <chem>CCN(CC)CCOc1ccc(cc1)N2C(=O)C=C(C=C2)OCc3ccccc3</chem>

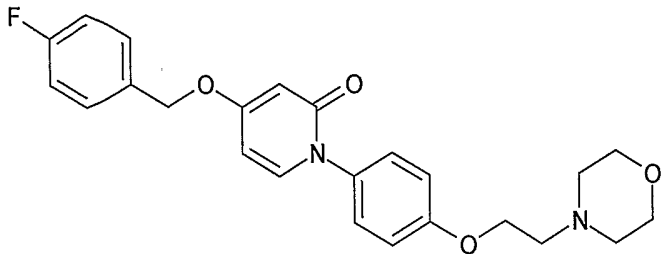
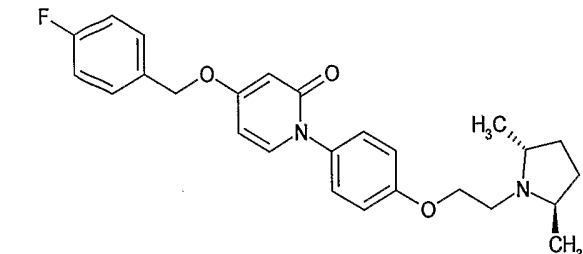
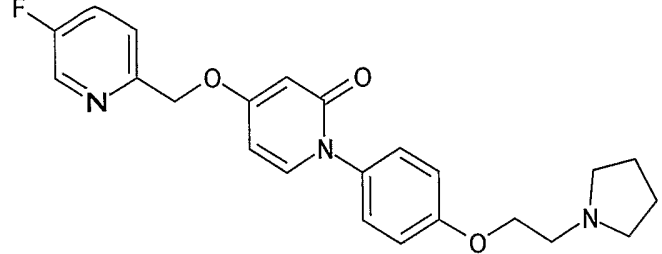
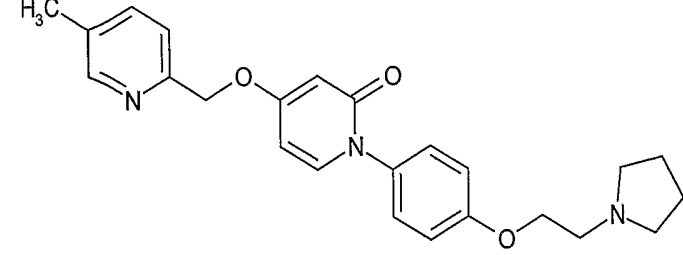
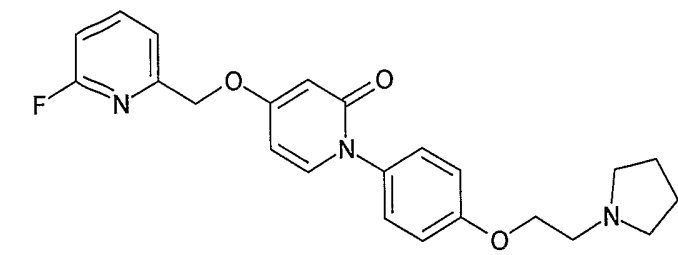
実施例	構造式
11	 <chem>O=C1C=CC(OCc2ccccc2)N1c3ccncc3OCCN4CCCCC4</chem>
12	 <chem>O=C1C=CC(OCc2ccccc2)N1c3ccncc3OCCN4CCCC4</chem>
13	 <chem>CC(C)(C)N(C)CCOCc1ccc(N2C(=O)N=CC=C2OCc3ccccc3)cc1</chem>
14	 <chem>CN(C)CCOCc1ccc(N2C(=O)N=CC=C2OCc3ccccc3)cc1</chem>
15	 <chem>CN(C)CC(C)(C)OCc1ccc(N2C(=O)N=CC=C2OCc3ccccc3)cc1</chem>

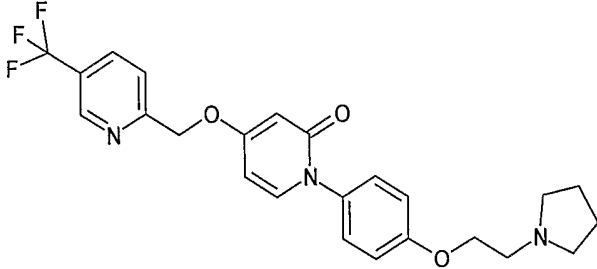
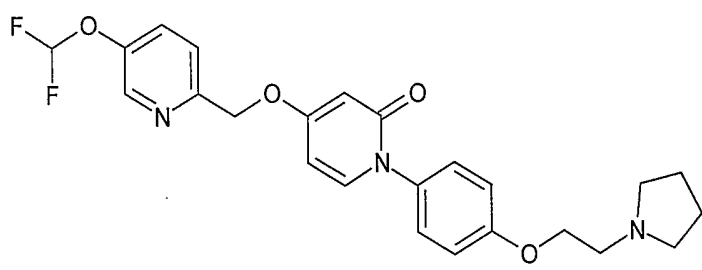
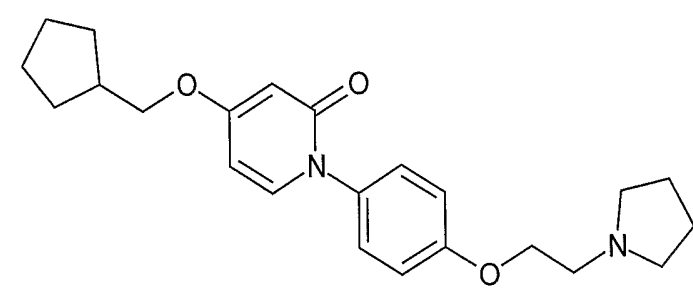
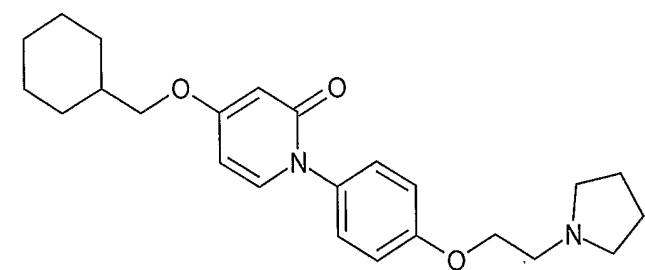
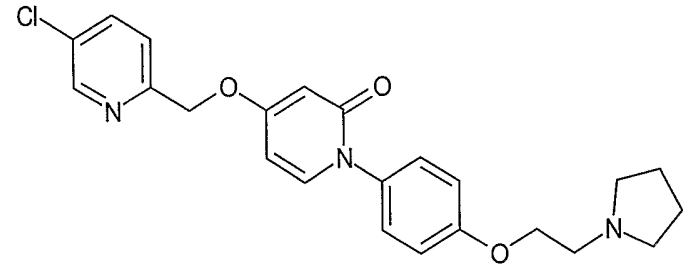
実施例	構造式
16	
17	
18	
19	
20	

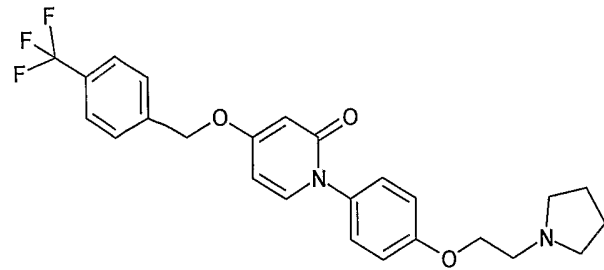
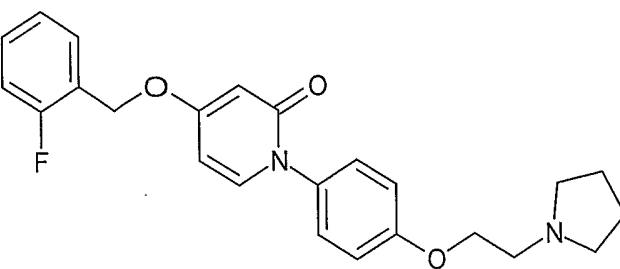
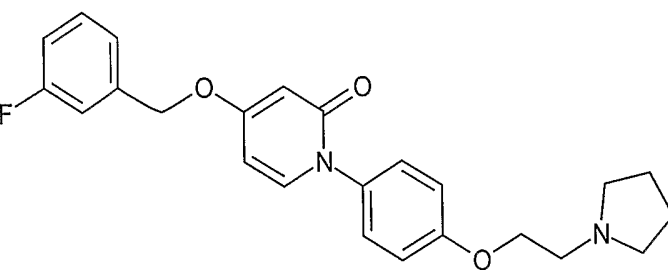
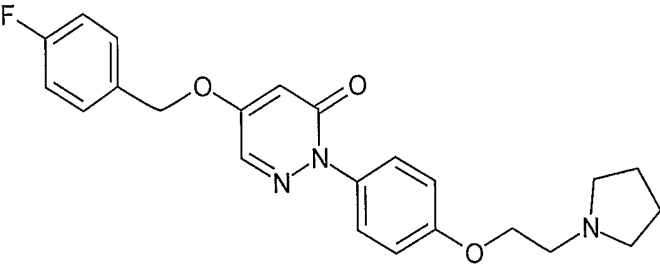
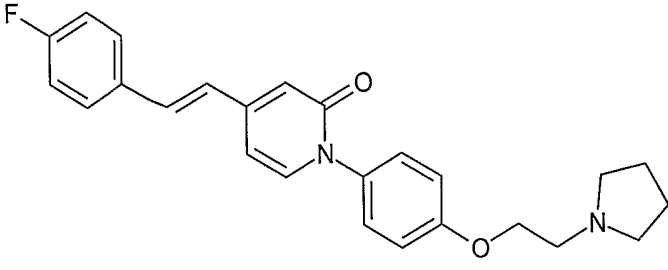


実施例	構造式
21	
22	
23	
24	
25	

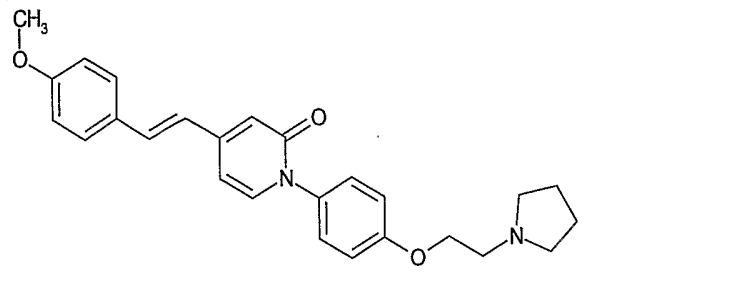
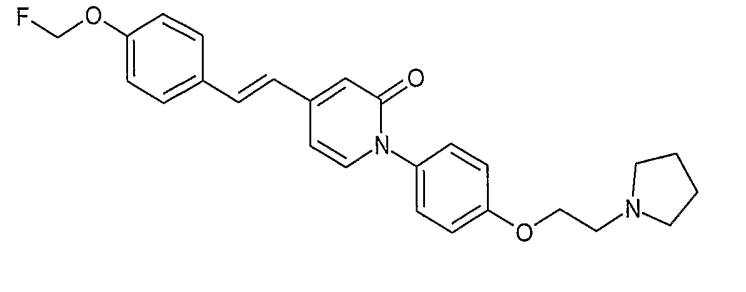
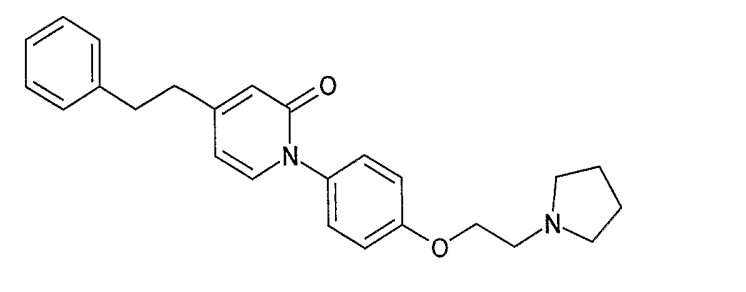
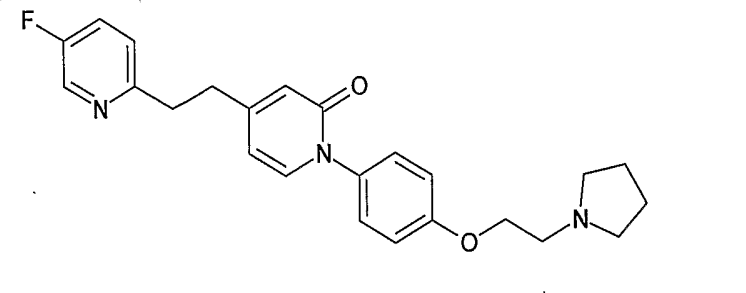
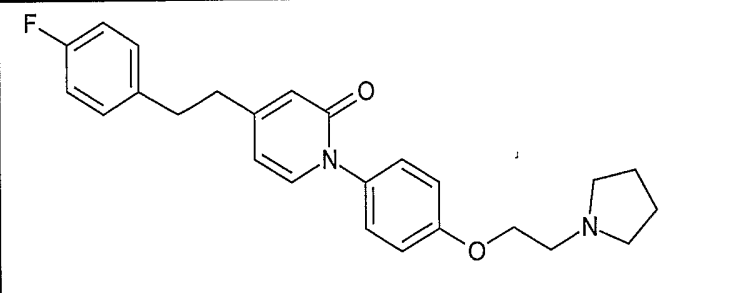
実施例	構造式
26	
27	
28	
29	
30	

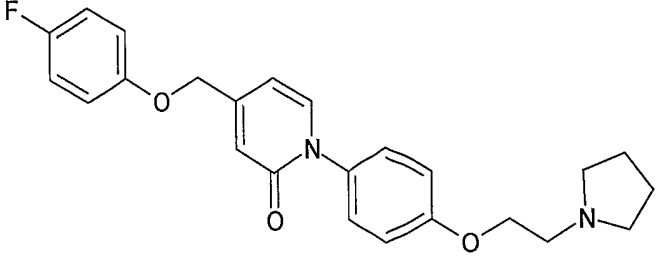
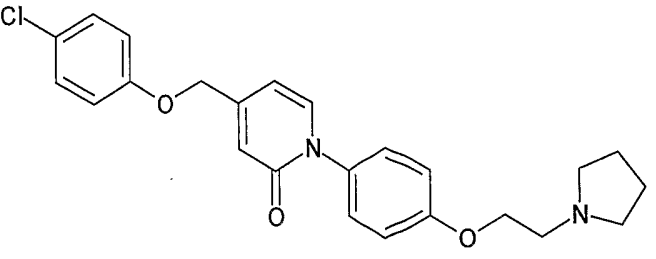
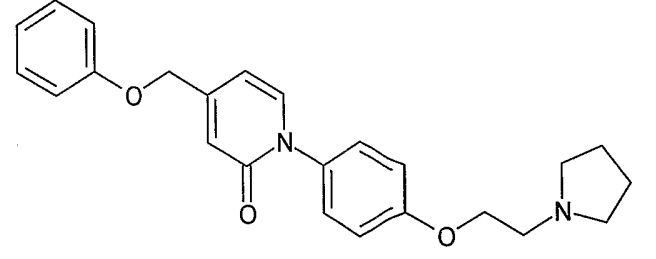
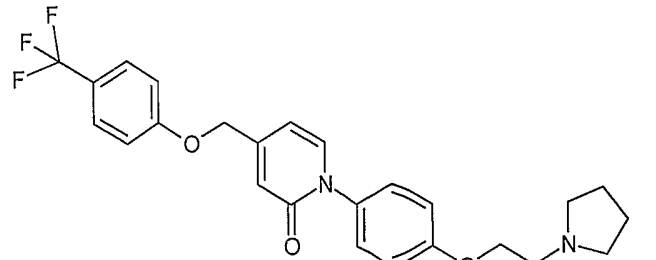
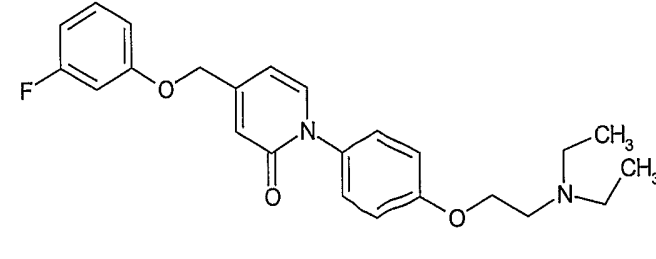
実施例	構造式
31	
32	
33	
34	
35	

実施例	構造式
36	 <chem>COc1cc(C(F)(F)F)nn1Oc2cc(=O)n(c2)c3ccc(OCCN4CCCC4)cc3</chem>
37	 <chem>COc1cc(OC(F)F)nn1Oc2cc(=O)n(c2)c3ccc(OCCN4CCCC4)cc3</chem>
38	 <chem>COc1cc(=O)n(c1)c2ccc(OCCN3CCCC3)cc2</chem>
39	 <chem>COc1cc(=O)n(c1)c2ccc(OCCN3CCCC3)cc2</chem>
40	 <chem>COc1cc(Cl)nn1Oc2cc(=O)n(c2)c3ccc(OCCN4CCCC4)cc3</chem>

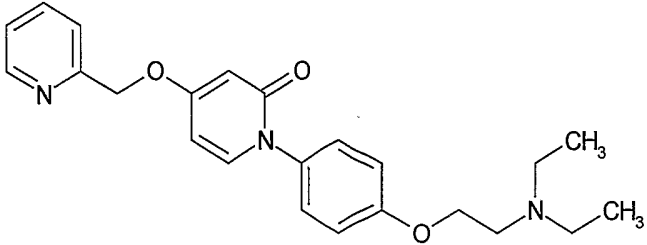
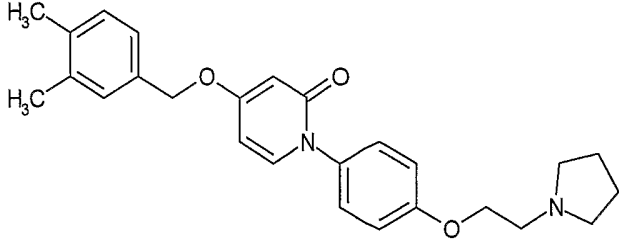
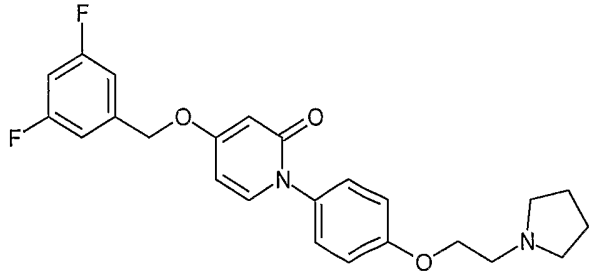
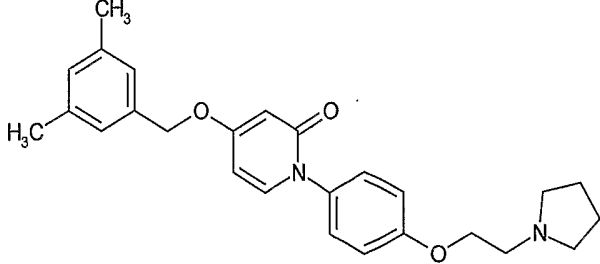
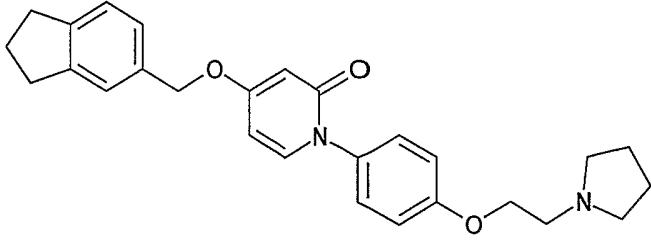
実施例	構造式
41	
42	
43	
44	
45	

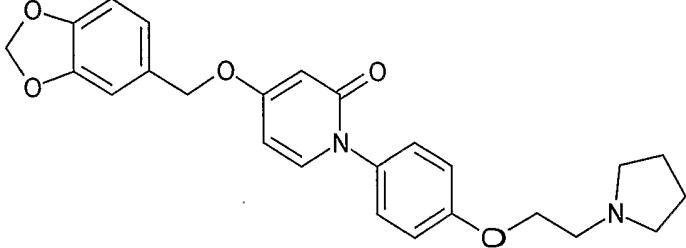
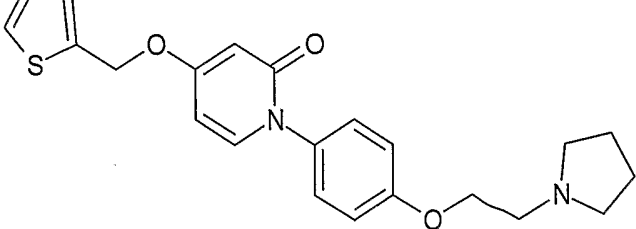
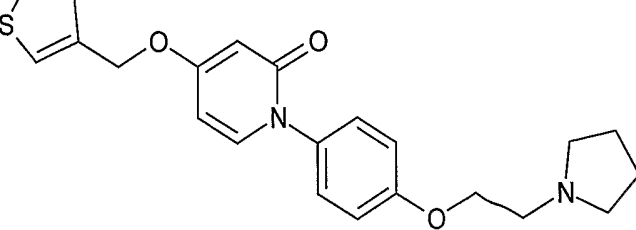
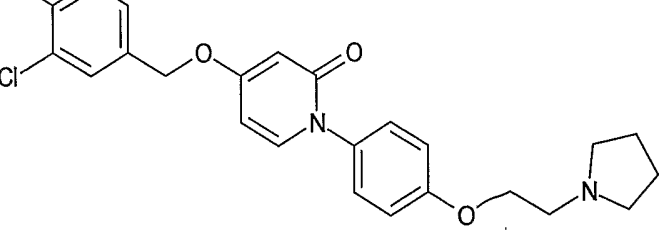
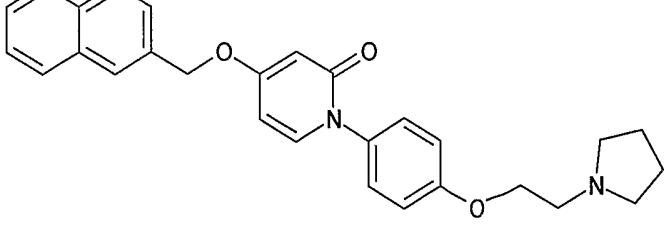
実施例	構造式
46	
47	
48	
49	
50	

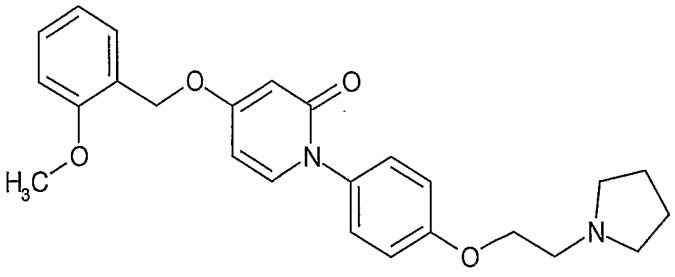
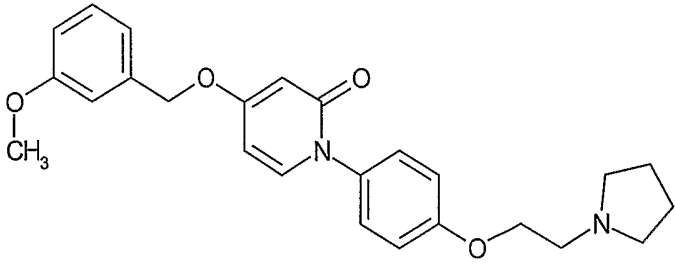
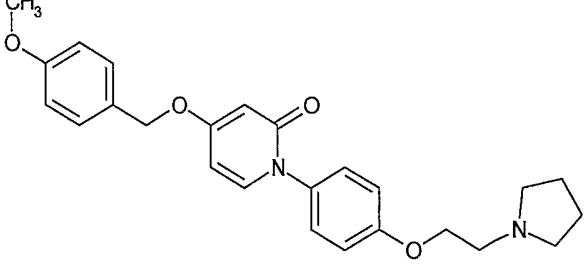
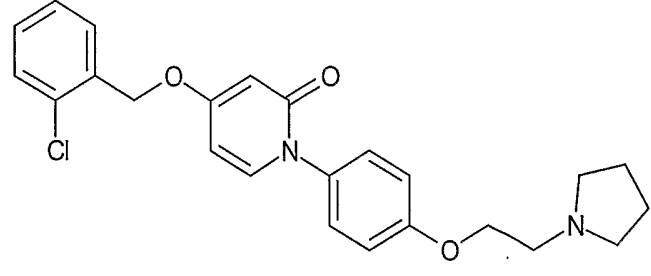
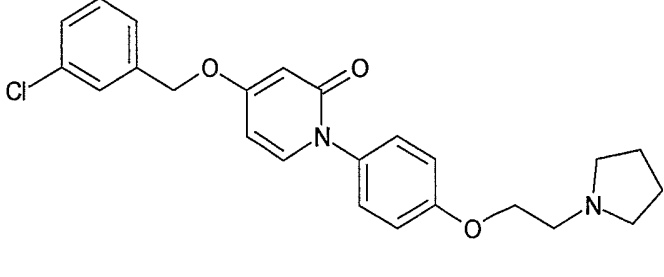
実施例	構造式
51	 <chem>COc1ccc(cc1)/C=C/c2cc(=O)n(c2)C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4</chem>
52	 <chem>Fc1ccc(cc1)/C=C/c2cc(=O)n(c2)C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4</chem>
53	 <chem>c1ccc(cc1)CCCc2cc(=O)n(c2)C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4</chem>
54	 <chem>Fc1ccncc1CCCc2cc(=O)n(c2)C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4</chem>
55	 <chem>Fc1ccc(cc1)CCCc2cc(=O)n(c2)C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4</chem>

実施例	構造式
56	 <chem>COc1cc(COC2=CC=C(C=C2)F)nc(=O)n1C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4</chem>
57	 <chem>COc1cc(COC2=CC=C(C=C2)Cl)nc(=O)n1C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4</chem>
58	 <chem>COc1cc(COC2=CC=CC=C2)nc(=O)n1C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4</chem>
59	 <chem>COc1cc(COC2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)nc(=O)n1C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4</chem>
60	 <chem>COc1cc(COC2=CC=C(C=C2)F)nc(=O)n1C3=CC=C(C=C3)OCCN(C)CC1CCCC1</chem>

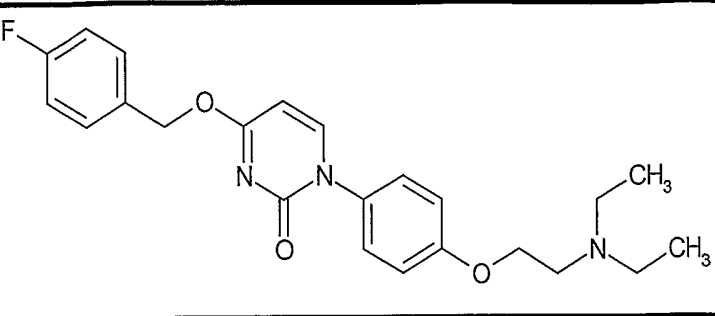
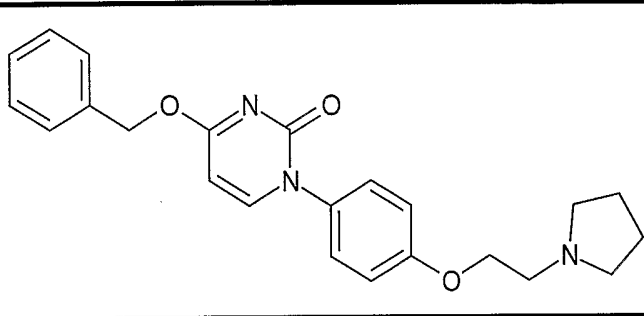
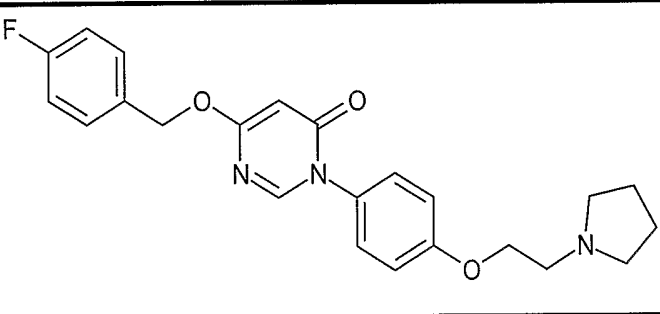
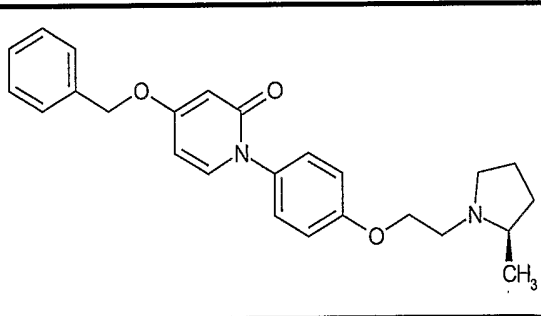
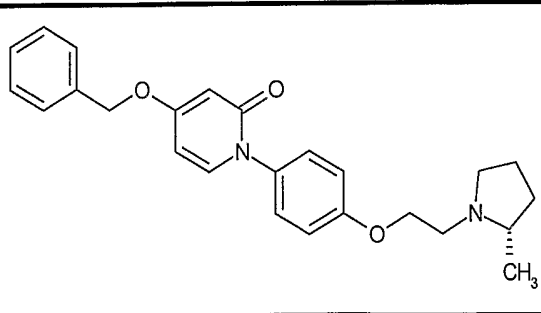


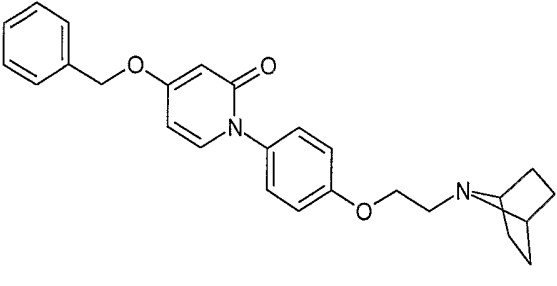
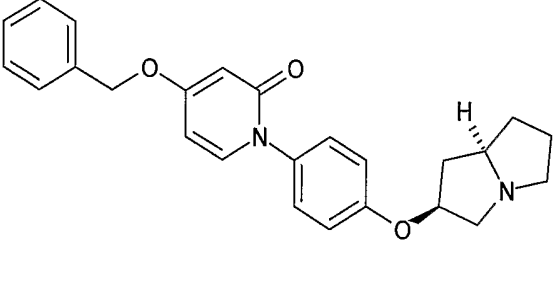
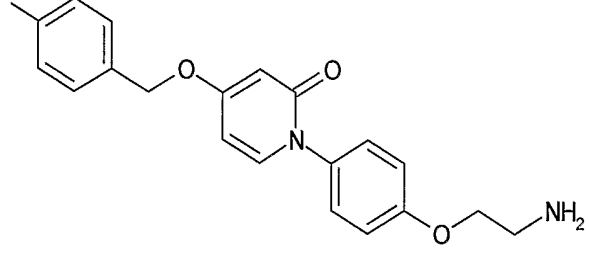
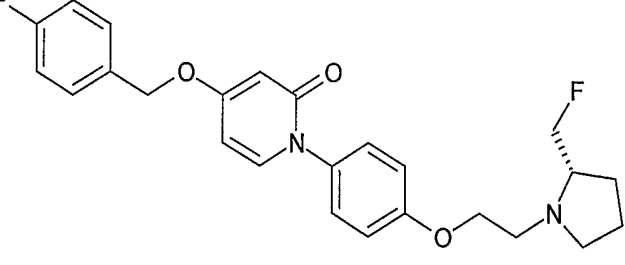
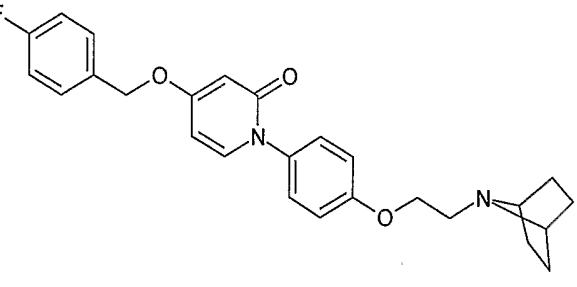
実施例	構造式
61	
62	
63	
64	
65	

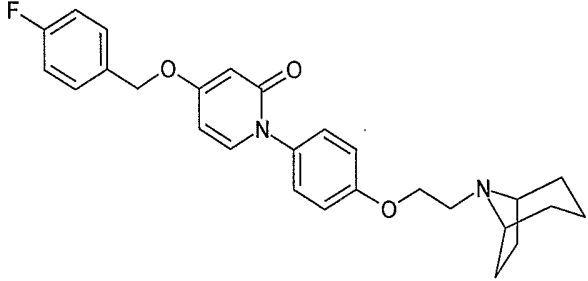
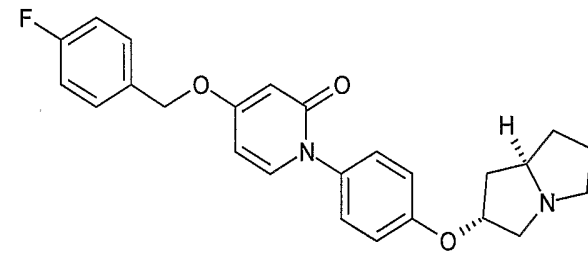
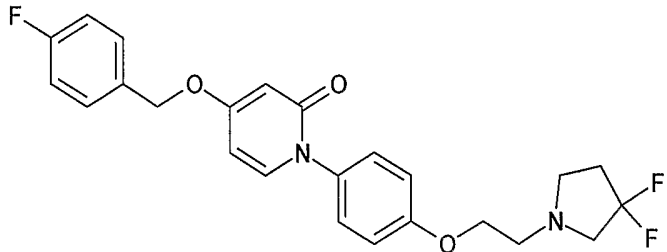
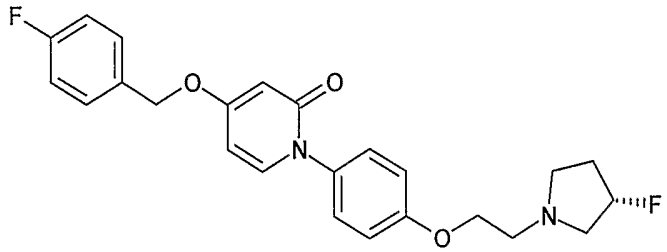
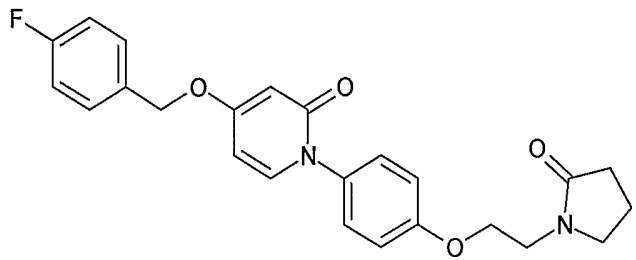
実施例	構造式
66	 <chem>O=C1C=CC(=CN1C2=CC=C(C=C2)OCCN3CCCC3)OC4=CC=C5OCOC5=C4</chem>
67	 <chem>O=C1C=CC(=CN1C2=CC=C(C=C2)OCCN3CCCC3)OC4=CC=C(S)C=C4</chem>
68	 <chem>O=C1C=CC(=CN1C2=CC=C(C=C2)OCCN3CCCC3)OC4=CC=C(C=C4)S</chem>
69	 <chem>O=C1C=CC(=CN1C2=CC=C(C=C2)OCCN3CCCC3)OC4=CC(=C(C=C4)Cl)Cl</chem>
70	 <chem>O=C1C=CC(=CN1C2=CC=C(C=C2)OCCN3CCCC3)OC4=CC=C5C=CC=CC=C45</chem>

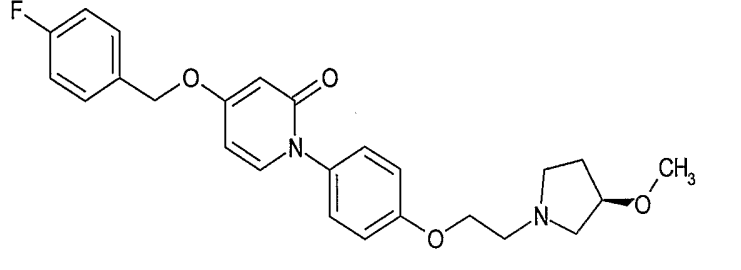
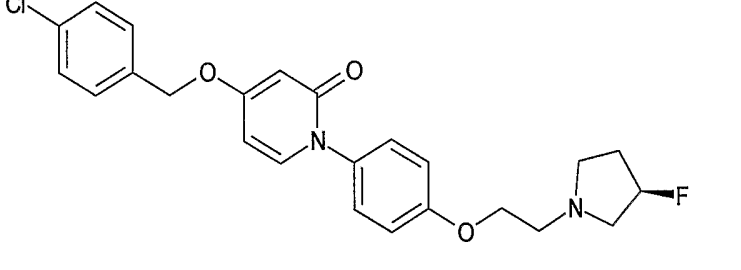
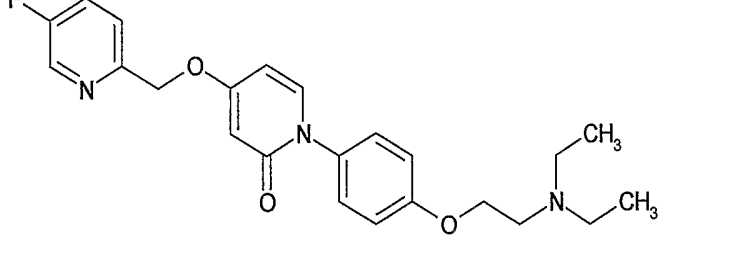
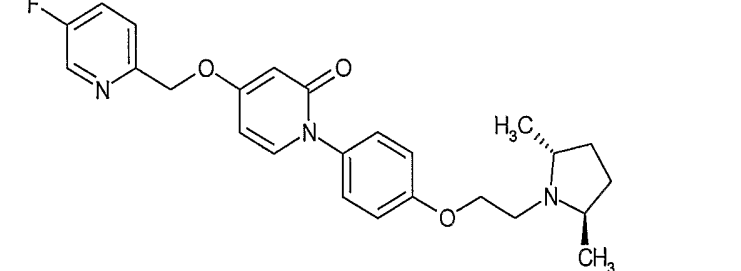
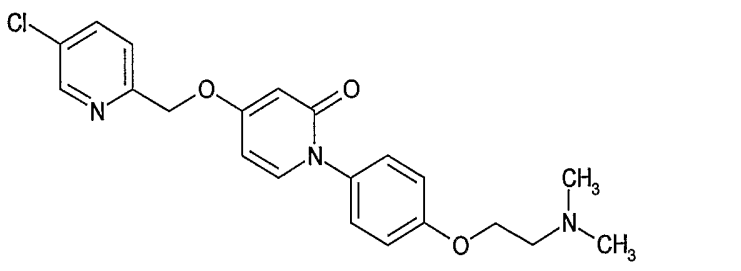
実施例	構造式
71	 <chem>COc1cccc(CO)c1c2cc(C(=O)N2c3ccc(OCCN4CCCC4)cc3)cc</chem>
72	 <chem>COc1ccc(CO)cc1c2cc(C(=O)N2c3ccc(OCCN4CCCC4)cc3)cc</chem>
73	 <chem>COc1ccc(CO)cc1c2cc(C(=O)N2c3ccc(OCCN4CCCC4)cc3)cc</chem>
74	 <chem>Clc1ccccc1COc2cc(C(=O)N2c3ccc(OCCN4CCCC4)cc3)cc</chem>
75	 <chem>Clc1ccc(CO)cc1c2cc(C(=O)N2c3ccc(OCCN4CCCC4)cc3)cc</chem>

実施例	構造式
76	
77	
78	
79	
80	

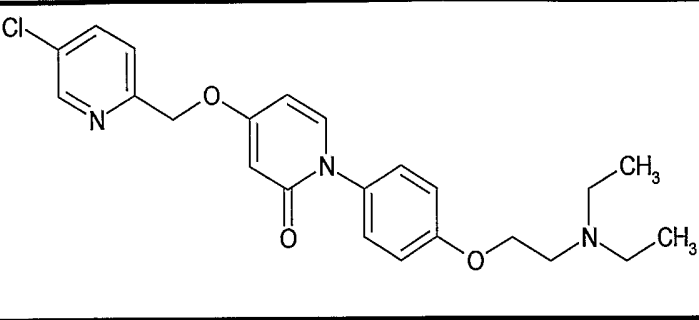
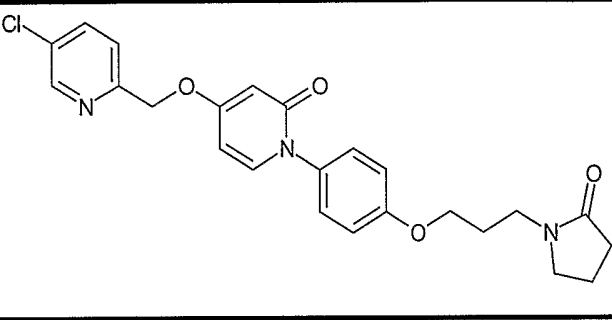
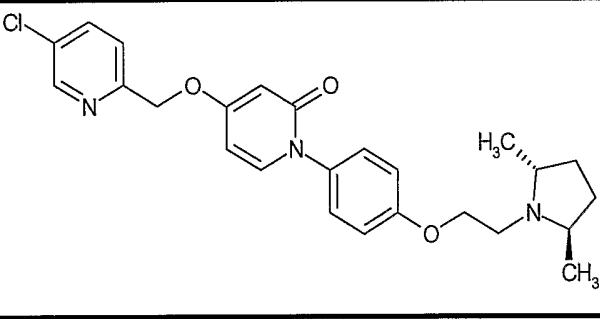
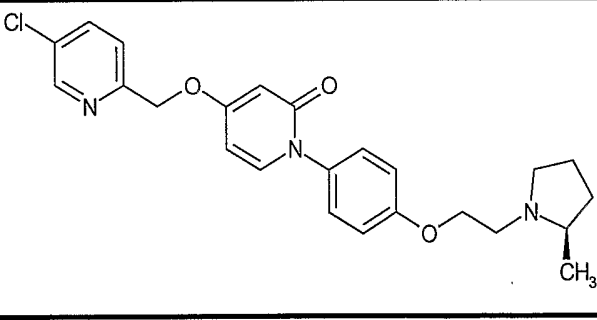
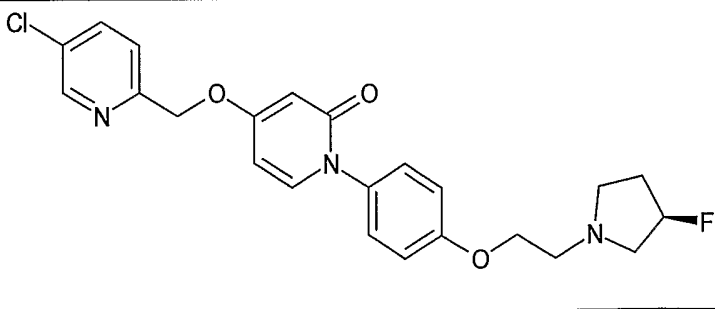
実施例	構造式
81	
82	
83	
84	
85	

実施例	構造式
86	
87	
88	
89	
90	

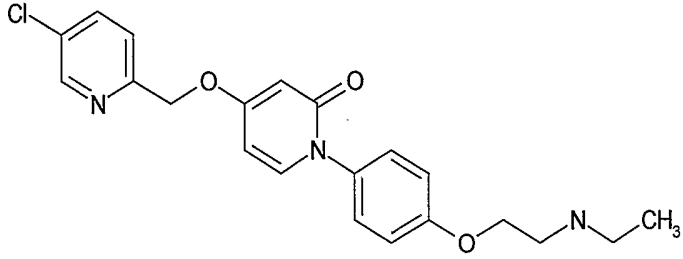
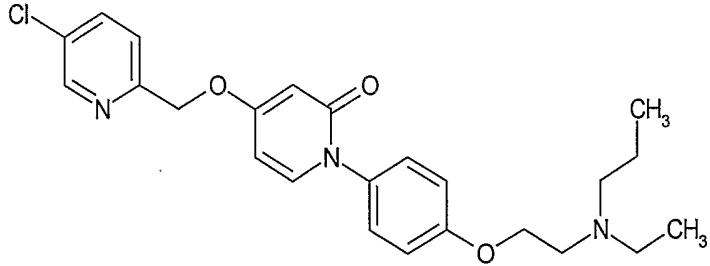
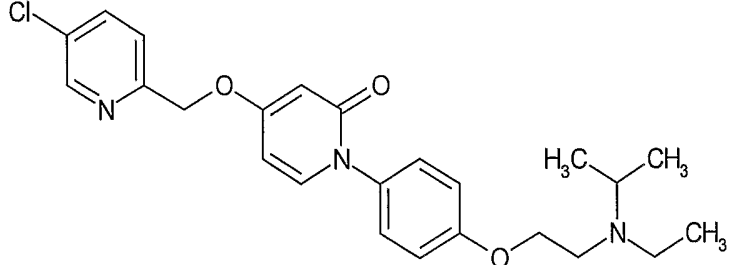
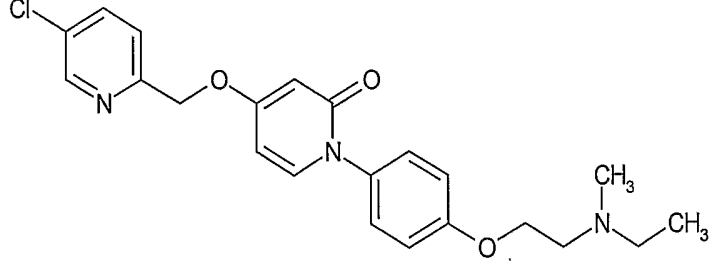
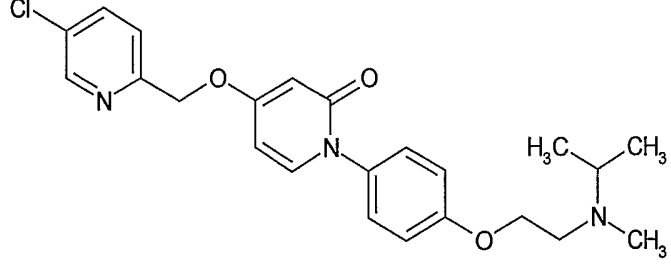
実施例	構造式
91	
92	
93	
94	
95	

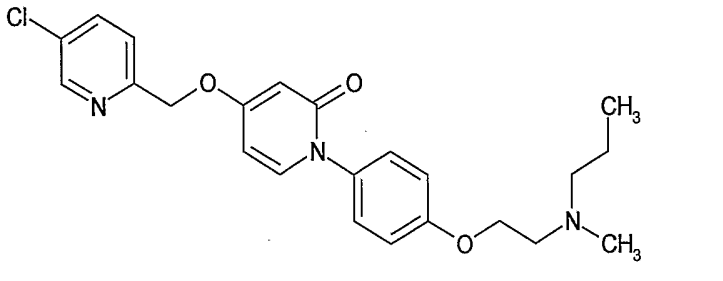
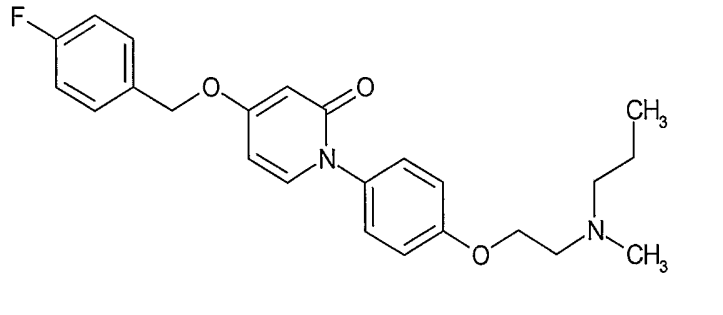
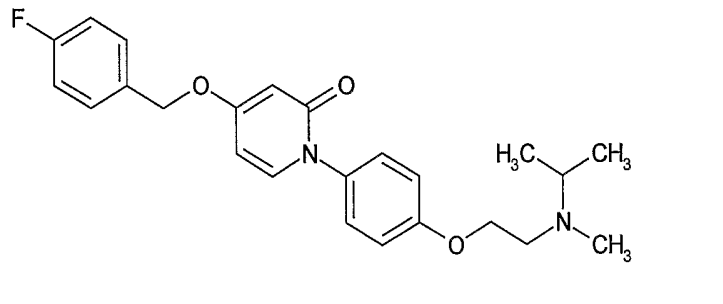
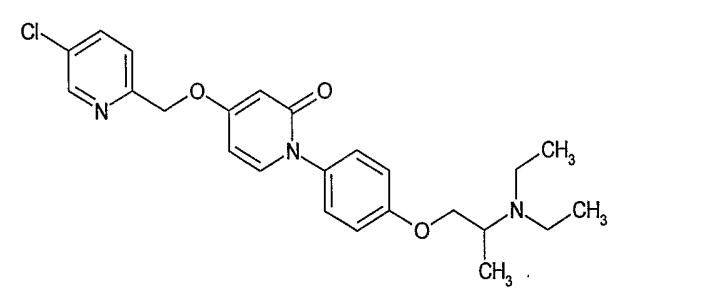
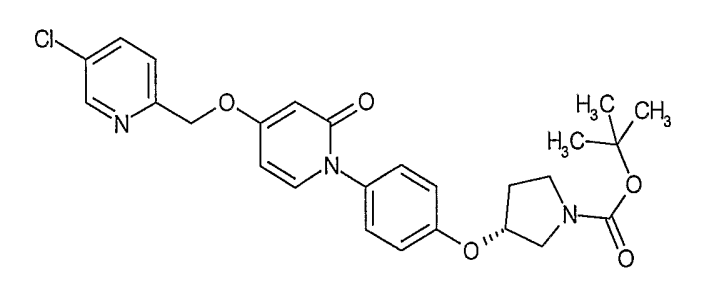
実施例	構造式
96	 <chem>CO[C@@H]1CCN(CC1)COc2ccc(cc2)N3C(=O)C=C(C=C3)OCc4ccc(F)cc4</chem>
97	 <chem>F[C@@H]1CCN(CC1)COc2ccc(cc2)N3C(=O)C=C(C=C3)OCc4ccc(Cl)cc4</chem>
98	 <chem>CCN(CC)CCOCc1ccc(cc1)N2C(=O)C=C(C=C2)OCc3cc(F)cn3</chem>
99	 <chem>C[C@H]1CCN(C)CC1COc2ccc(cc2)N3C(=O)C=C(C=C3)OCc4cc(F)cn4</chem>
100	 <chem>CN(C)CCOCc1ccc(cc1)N2C(=O)C=C(C=C2)OCc3cc(Cl)cn3</chem>

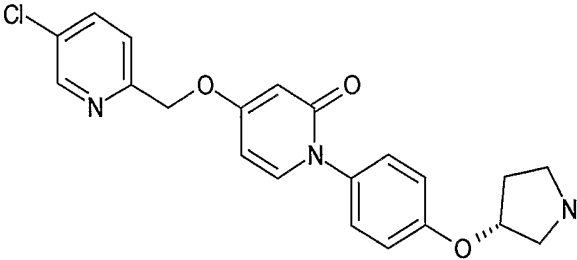
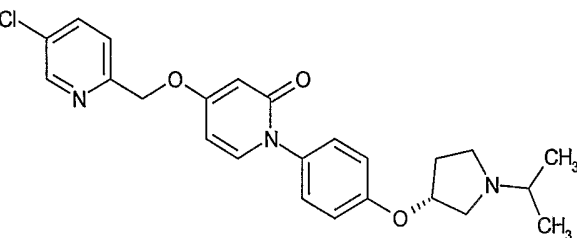
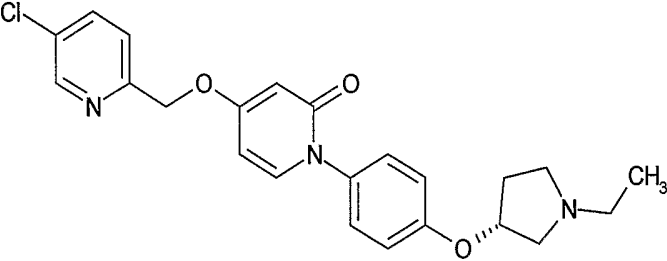
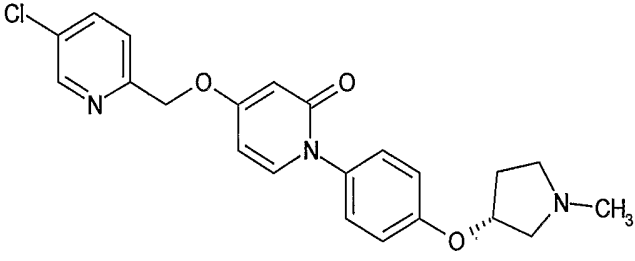
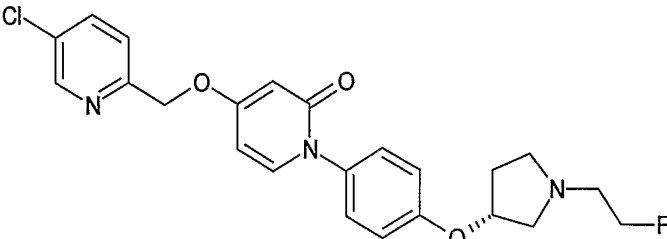


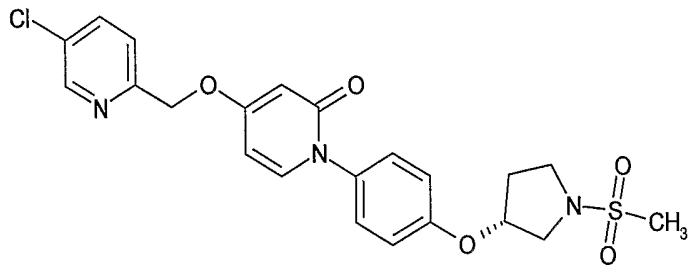
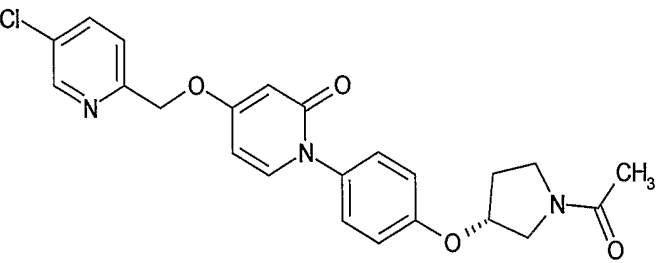
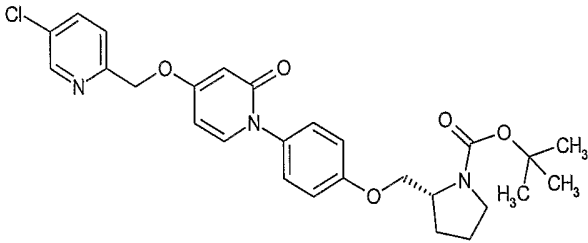
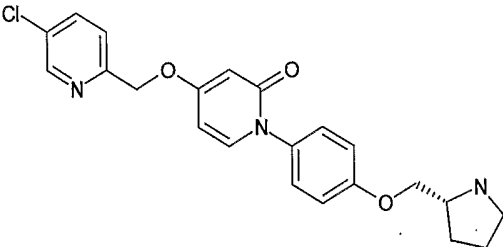
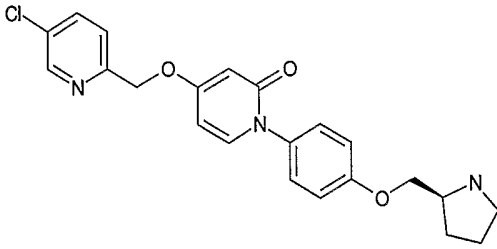
実施例	構造式
101	
102	
103	
104	
105	

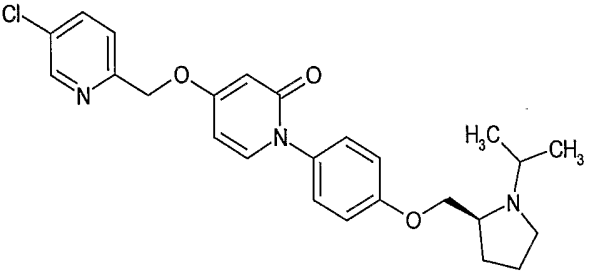
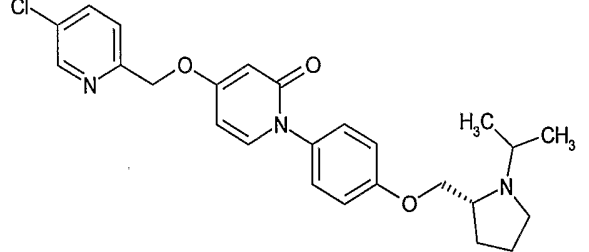
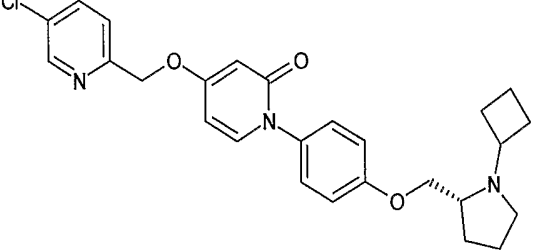
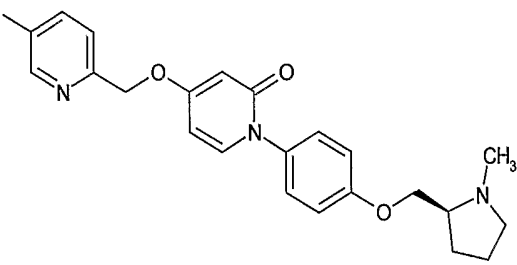
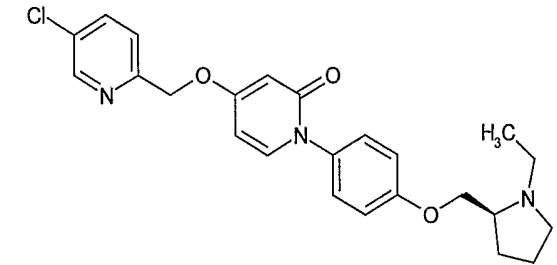
実施例	構造式
106	
107	
108	
109	
110	

実施例	構造式
111	
112	
113	
114	
115	

実施例	構造式
116	
117	
118	
119	
120	

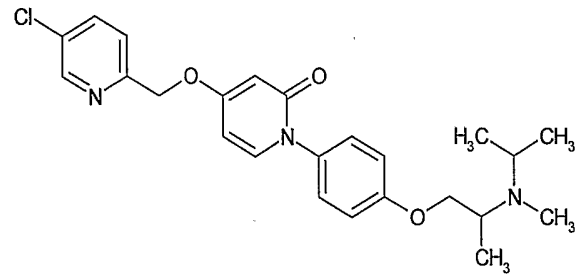
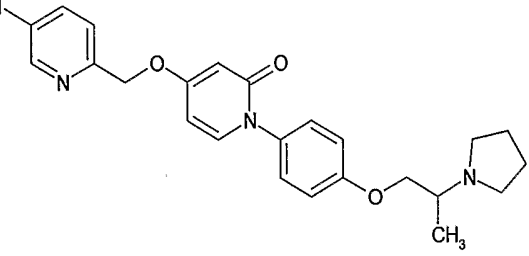
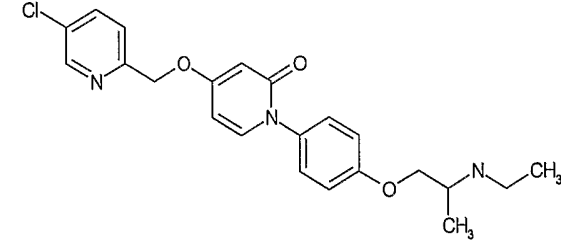
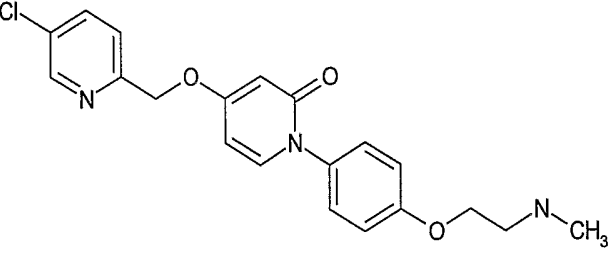
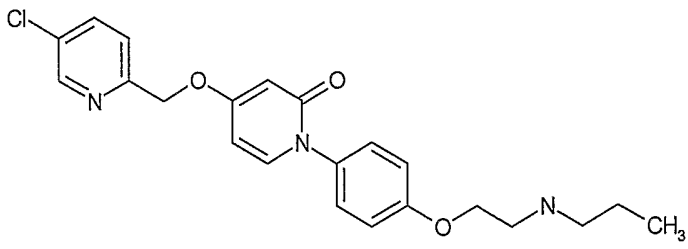
実施例	構造式
121	 <chem>Clc1ccncc1COc2cc(=O)n(c2)C3=CC=C(C=C3)O[C@H]4CCN4</chem>
122	 <chem>Clc1ccncc1COc2cc(=O)n(c2)C3=CC=C(C=C3)O[C@H]4CC(N(C)C)4</chem>
123	 <chem>Clc1ccncc1COc2cc(=O)n(c2)C3=CC=C(C=C3)O[C@H]4CCN(CC)4</chem>
124	 <chem>Clc1ccncc1COc2cc(=O)n(c2)C3=CC=C(C=C3)O[C@H]4CCN(C)4</chem>
125	 <chem>Clc1ccncc1COc2cc(=O)n(c2)C3=CC=C(C=C3)O[C@H]4CCN(CC(F))4</chem>

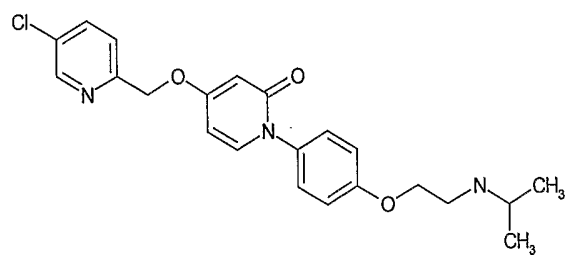
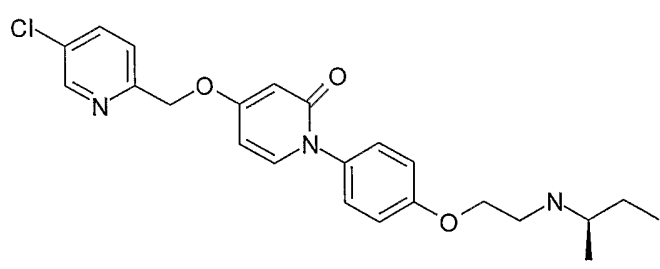
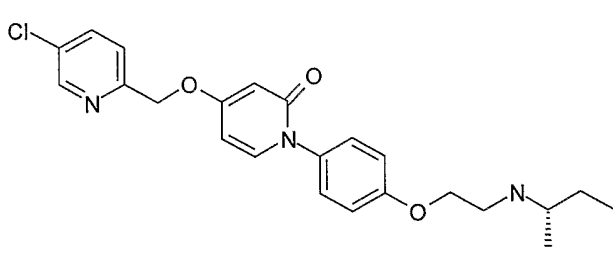
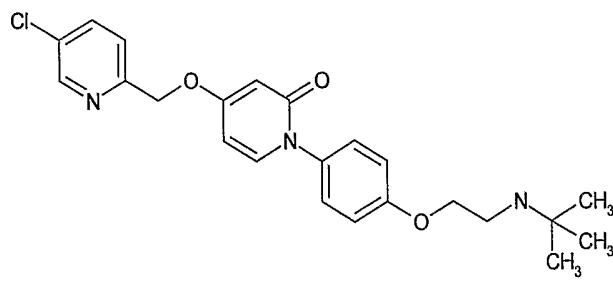
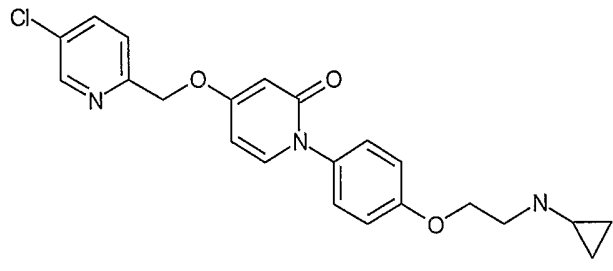
実施例	構造式
126	
127	
128	
129	
130	

実施例	構造式
131	
132	
133	
134	
135	

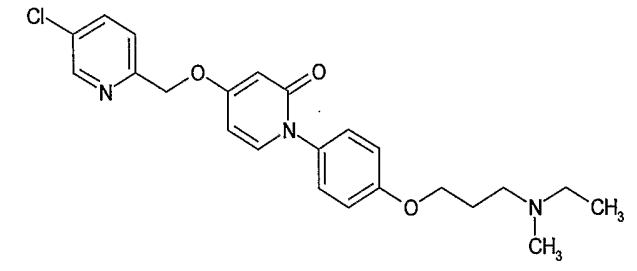
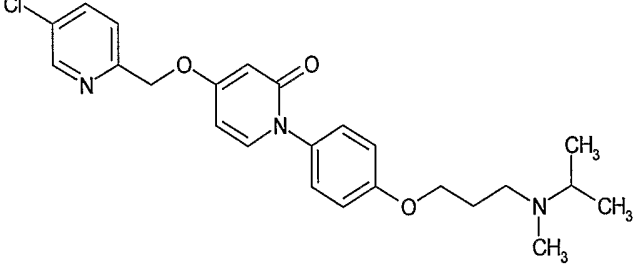
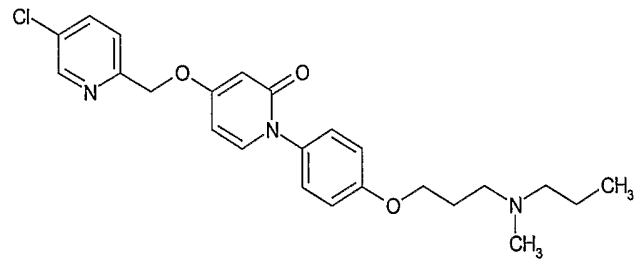
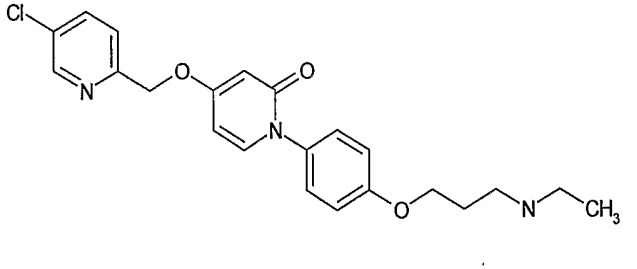
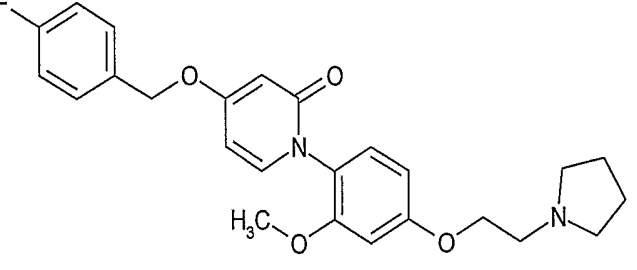
実施例	構造式
136	
137	
138	
139	
140	



実施例	構造式
141	 <chem>CC(C)C(C)N(C)COc1ccc(cc1)n2c(=O)c3cc(Cl)nc3c2CO</chem>
142	 <chem>CC1CCCN1COCc2ccc(cc2)n3c(=O)c4cc(Cl)nc4c3CO</chem>
143	 <chem>CCN(CC)C(C)COc1ccc(cc1)n2c(=O)c3cc(Cl)nc3c2CO</chem>
144	 <chem>CCN(C)CCOCc1ccc(cc1)n2c(=O)c3cc(Cl)nc3c2CO</chem>
145	 <chem>CCCN(CCC)CCOCc1ccc(cc1)n2c(=O)c3cc(Cl)nc3c2CO</chem>

実施例	構造式
146	
147	
148	
149	
150	

実施例	構造式
151	
152	
153	
154	
155	

実施例	構造式
156	
157	
158	
159	
160	

また、一般式 (I) で示される化合物のうち、好適なものとしては、以下に述べるものが挙げられる。

- ・ 4-ベンジルオキシ-1- {4- [2- (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 5    ・ 4-ベンジルオキシ-1- {4- [2- (1-ピペリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4-ベンジルオキシ-1- {4- [3- (1-ピペリジニル) プロピルオキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4-ベンジルオキシ-1- (4- {2- [ベンジル (メチル) アミノ] エト
- 10    キシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4-ベンジルオキシ-1- (4- { [ (2S) -1-メチル-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4-ベンジルオキシ-1- {4- [2- (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 15    ・ 4-ベンジルオキシ-1- {4- [2- (1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4-ベンジルオキシ-1- {4- [2- (ジイソプロピルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4-ベンジルオキシ-1- (4- { [ (3R) -1-シクロペンチル-3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 20    ・ 4-ベンジルオキシ-1- (4- { [ (3R) -1-イソプロピル-3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4-ベンジルオキシ-1- {3-メチル-4- [2- (1-ピペリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 25    ・ 4-ベンジルオキシ-1- {3-フルオロ-4- [2- (1-ピペリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4-ベンジルオキシ-1- {3-フルオロ-4- [2- (1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、

- ・ 4- (4-フルオロベンジルオキシ) -1- {4- [2- (1-ピペリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- (4-フルオロベンジルオキシ) -1- {4- [2- (1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 5   ・ 1- {4- [2- (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル} -4- (4-フルオロベンジルオキシ) -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- (4-フルオロベンジルオキシ) -1- {4- [2- (トランス-2, 5-ジメチル-1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 10   ・ 4- [ (5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [2- (1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [4- (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ] -1- {4- [2- (1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- (2-フルオロベンジルオキシ) -1- {4- [2- (1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 15   ・ 4- (3-フルオロベンジルオキシ) -1- {4- [2- (1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [ (E) -2- (4-フルオロフェニル) ビニル] -1- {4- [2- (1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン
- 20   ・ 4- [ (E) -2-フェニルビニル] -1- {4- [2- (1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [ (E) -2- (5-クロロ-2-ピリジニル) ビニル] -1- {4- [2- (1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 25   ・ 4- [ (E) -2- (5-フルオロ-2-ピリジニル) ビニル] -1- {4- [2- (1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、

- 4- [(E)-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-1-{4-[2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン、
- 4- [(E)-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-1-(4-{2-  
5 [(3R)-3-フルオロ-1-ピロリジニル]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン、
- 4-(2-フェニルエチル)-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン、
- 4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-1-{4-[2-(1-ピ  
10 ロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン、
- 4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルメトキシ)-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン、
- 1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-4-(3-  
15 チエニルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン、
- 4-[(3,4-ジクロロベンジル)オキシ]-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン、
- 4-(4-メトキシベンジルオキシ)-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン、
- 4-(3-クロロベンジルオキシ)-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)  
20 エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン、
- 4-(4-クロロベンジルオキシ)-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン、
- 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-{3-メトキシ-4-[2-(1-  
25 -ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン、
- 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリミジン-2-オン、

- 4- (4-フルオロベンジルオキシ) -1- {4- [2- (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリミジン-2-オン、
- 4-ベンジルオキシ-1- {4- [2- (1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリミジン-2-オン、
- 5 • 4-ベンジルオキシ-1- (4- {2- [ (2R) -2-メチル-1-ピロリジニル] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 4-ベンジルオキシ-1- (4- {2- [ (2S) -2-メチル-1-ピロリジニル] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 1- {4- [2- (7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター-7-イル) エトキシ] フェニル} -4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オン、
- 10 • 1- {4- [2- (7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター-7-イル) エトキシ] フェニル} -4- (4-フルオロベンジルオキシ) -1H-ピリジン-2-オン、
- 1- {4- [2- (8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-8-イル) エトキシ] フェニル} -4- (4-フルオロベンジルオキシ) -1H-ピリジン-2-オン、
- 15 • 4- (4-フルオロベンジルオキシ) -1- {4- [ (2R, 7aR) -ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-2-イルオキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 20 • 4- (4-フルオロベンジルオキシ) -1- (4- {2- [ (3S) -3-フルオロ-1-ピロリジニル] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 4- (4-フルオロベンジルオキシ) -1- (4- {2- [ (3R) -3-メトキシ-1-ピロリジニル] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 25 • 4- (4-クロロベンジルオキシ) -1- (4- {2- [ (3R) -3-フルオロ-1-ピロリジニル] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、



- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [2- (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [2- (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 5 ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {2- [(2R, 5R) -2, 5-ジメチル-1-ピロリジニル] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {2- [(2R) -2-メチル-1-ピロリジニル] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 10 ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {2- [(3R) -3-フルオロ-1-ピロリジニル] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {2- [(3R) -3-メトキシ-1-ピロリジニル] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 15 ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [2- (ジイソプロピルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {2- [(3R) -3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 20 ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {2- [(3S) -3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 25 ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {2- [(3R) -3- (2-フルオロエトキシ) -1-ピロリジニル] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、

- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {2- [エチル (プロピル) アミノ] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {2- [エチル (イソプロピル) アミノ] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 5    ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {2- [エチル (メチル) アミノ] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 10    ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {2- [メチル (プロピル) アミノ] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- (4-フルオロベンジルオキシ) -1- (4- {2- [メチル (プロピル) アミノ] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 15    ・ 4- (4-フルオロベンジルオキシ) -1- (4- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [(2R)-2- (ジエチルアミノ) プロポキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 20    ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [(2S)-2- (ジエチルアミノ) プロポキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- 4- { [(3R)-3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 25    ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- { [(3R)-1-イソプロピル-3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、

- 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- { [(3R) -1-エチル-3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 5 • 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- { [(3R) -1-メチル-3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- { [(2R) -2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 10 • 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- { [(2S) -2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- { [(2S) -1-イソプロピル-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 15 • 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- { [(2R) -1-イソプロピル-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- { [(2R) -1-シクロブチル-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 20 • 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- { [(2S) -1-メチル-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- { [(2S) -1-エチル-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 25 • 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {(2R) -2- [エチル (メチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、

- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {(2S)-  
2- [エチル (メチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) -1H-ピリジン-  
2-オン、
- 5   ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [(2R)-  
2- (ジメチルアミノ) プロポキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [(2S)-  
2- (ジメチルアミノ) プロポキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 10   ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {(2R)-  
2- [メチル (プロピル) アミノ] プロポキシ} フェニル) -1H-ピリジン  
-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {(2S)-  
2- [メチル (プロピル) アミノ] プロポキシ} フェニル) -1H-ピリジン  
-2-オン、
- 15   ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {(2R)-  
2- [イソプロピル (メチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) -1H-ピリ  
ジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {(2S)-  
2- [イソプロピル (メチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) -1H-ピリ  
ジン-2-オン、
- 20   ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [(2R)-  
2- (1-ピロリジニル) プロポキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オ  
ン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [(2S)-  
2- (1-ピロリジニル) プロポキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オ  
ン、
- 25   ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [2- (イソ  
プロピルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {2- [(2

- R) -2-ブチルアミノ] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {2- [(2
  - S) -2-ブチルアミノ] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
  - ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [2- (シク
  - 5 ロペンチルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
  - ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [3- (ジエ
  - チルアミノ) プロポキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
  - ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {3- [メ
  - チル (プロピル) アミノ] プロポキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オ
  - 10 ン。

上記化合物のなかでも、特に以下の化合物群が好適される。

A群：

- ・ 4-ベンジルオキシ-1- {4- [2- (ジメチルアミノ) エトキシ] フェ
- ニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 15 ・ 4-ベンジルオキシ-1- {4- [2- (ジエチルアミノ) エトキシ] フェ
- ニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 1- {4- [2- (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル} -4- (4-フ
- ルオロベンジルオキシ) -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- (4-フルオロベンジルオキシ) -1- {4- [2- (ジエチルアミノ
- 20 ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリミジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [2- (ジ
- メチルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [2- (ジ
- エチルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 25 ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {2- [エ
- チル (メチル) アミノ] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {2- [イ
- ソプロピル (メチル) アミノ] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-

オン、

- ・ 4- (4-フルオロベンジルオキシ) -1- (4- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [2- (イソプロピルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 5    ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {2- [(2R)-2-ブチルアミノ] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {2- [(2S)-2-ブチルアミノ] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 10 及び
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [2- (シクロペンチルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン。

B群：

- ・ 4-ベンジルオキシ-1- (4- { [(2S)-1-メチル-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 15    ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [(2R)-2- (ジエチルアミノ) プロポキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [(2S)-2- (ジエチルアミノ) プロポキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 20    ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- { [(2S)-1-イソプロピル-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 25    ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- { [(2S)-1-メチル-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- { [(2S)

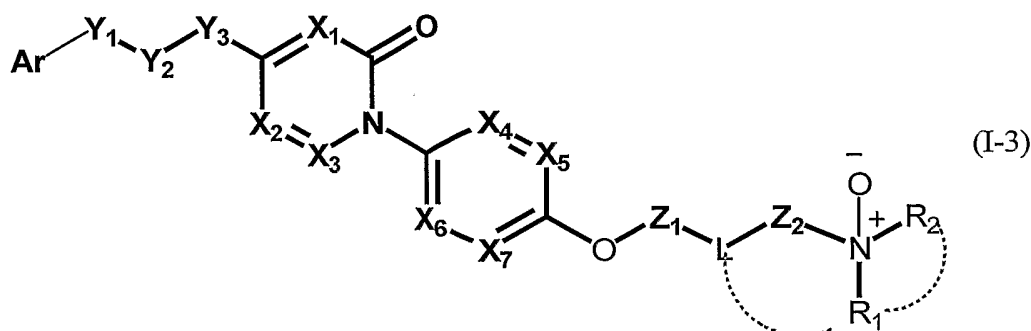
- ) -1-エチル-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [(2R)-2-(ジメチルアミノ) プロポキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
  - 5 • 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [(2S)-2-(ジメチルアミノ) プロポキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
  - 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [(2R)-2-(1-ピロリジニル) プロポキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、及び
  - 10 • 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [(2S)-2-(1-ピロリジニル) プロポキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン。

C群:

- 15 • 4-ベンジルオキシ-1- {4- [2-(1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 4-(4-フルオロベンジルオキシ) -1- {4- [2-(1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [2-(1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 20 • 4- [(E)-2-(4-フルオロフェニル) ビニル] -1- {4- [2-(1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 4- [(E)-2-フェニルビニル] -1- {4- [2-(1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 4-(4-クロロベンジルオキシ) -1- {4- [2-(1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 25 • 4-(4-フルオロベンジルオキシ) -1- {4- [2-(1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- { [ (3R

- ) -1-イソプロピル-3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- { [(3R) -1-エチル-3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、及び
- 5    ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- { [(3R) -1-メチル-3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン。

本発明によれば、また、一般式 (I-3)



10

[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、X<sub>7</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>3</sub>、L、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>及びArは、前記の意味を有する]

で示される化合物を好適なものとして挙げる事ができる。

- ここで、一般式 (I-3) で示される化合物としては、例えば以下のものが
- 15    挙げられる。

- ・ 4-ベンジルオキシ-1- { 4- [2- (1-オキシド-ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4-ベンジルオキシ-1- (4- { [(2S) -1-オキシド-1-メチル-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 20    ・ 4-ベンジルオキシ-1- { 4- [2- (1-オキシド-ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4-ベンジルオキシ-1- { 4- [2- (1-オキシド-1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、



- 4- (4-フルオロベンジルオキシ) - 1 - {4- [2- (1-オキシド-1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} - 1H-ピリジン-2-オン、
- 1- {4- [2- (1-オキシド-ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 4- (4-フルオロベンジルオキシ) - 1H-ピリジン-2-オン、
- 5 • 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] - 1 - {4- [2- (1-オキシド-1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} - 1H-ピリジン-2-オン、
- 4- [(E)-2- (4-フルオロフェニル) ビニル] - 1 - {4- [2- (1-オキシド-1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} - 1H-ピリジン-2-オン、
- 10 • 4- [(E)-2-フェニルビニル] - 1 - {4- [2- (1-オキシド-1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} - 1H-ピリジン-2-オン、
- 4- (4-クロロベンジルオキシ) - 1 - {4- [2- (1-オキシド-1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} - 1H-ピリジン-2-オン、
- 15 • 4- (4-フルオロベンジルオキシ) - 1 - {4- [2- (1-オキシド-1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} - 1H-ピリミジン-2-オン、
- 4- (4-フルオロベンジルオキシ) - 1 - {4- [2- (1-オキシド-ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 1H-ピリミジン-2-オン、
- 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] - 1 - {4- [2- (1-オキシド-ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 1H-ピリジン-2-オン、
- 20 • 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] - 1 - {4- [2- (1-オキシド-ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 1H-ピリジン-2-オン、
- 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] - 1 - (4- {2- [1-オキシド-エチル (メチル) アミノ] エトキシ} フェニル) - 1H-ピリジン-2-オン、
- 25 • 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] - 1 - (4- {2- [1-

- オキシド-イソプロピル (メチル) アミノ] エトキシ} フェニル) -1H-  
 ピリジン-2-オン、  
 ・ 4- (4-フルオロベンジルオキシ) -1- (4- {2- [1-オキシド-  
 イソプロピル (メチル) アミノ] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-  
 5 -オン、  
 ・ 4- [ (5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [ (2R)  
 -2- (1-オキシド-ジエチルアミノ) プロポキシ] フェニル} -1H-ピ  
 リジン-2-オン、  
 ・ 4- [ (5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [ (2S)  
 10 -2- (1-オキシド-ジエチルアミノ) プロポキシ] フェニル} -1H-ピ  
 リジン-2-オン、  
 ・ 4- [ (5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- { [ (3R)  
 ) -1-オキシド-1-イソプロピル-3-ピロリジニル] オキシ} フェニル  
 ) -1H-ピリジン-2-オン、  
 15 ・ 4- [ (5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- { [ (3R)  
 ) -1-オキシド-1-エチル-3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) -1  
 H-ピリジン-2-オン、  
 ・ 4- [ (5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- { [ (3R)  
 ) -1-オキシド-1-メチル-3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) -1  
 20 H-ピリジン-2-オン、  
 ・ 4- [ (5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- { [ (2S)  
 ) -1-オキシド-1-イソプロピル-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニ  
 ル) -1H-ピリジン-2-オン、  
 ・ 4- [ (5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- { [ (2S)  
 25 ) -1-オキシド-1-メチル-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -  
 1H-ピリジン-2-オン、  
 ・ 4- [ (5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- { [ (2S)  
 ) -1-オキシド-1-エチル-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -

1 H-ピリジン-2-オン、

・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [(2R) -  
2- (1-オキシド-ジメチルアミノ) プロポキシ] フェニル} -1 H-ピリ  
ジン-2-オン、

5 ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [(2S) -  
2- (1-オキシド-ジメチルアミノ) プロポキシ] フェニル} -1 H-ピリ  
ジン-2-オン、

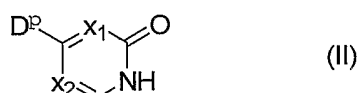
・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [(2R) -  
2- (1-オキシド-1-ピロリジニル) プロポキシ] フェニル} -1 H-ピ  
10 リジン-2-オン、

・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [(2S) -  
2- (1-オキシド-1-ピロリジニル) プロポキシ] フェニル} -1 H-ピ  
リジン-2-オン。

15 本発明により提供される前記一般式 (I) で示される化合物は、例えば、下  
記の製造法又は後記実施例に示す方法等により製造することができる。ただし、  
本発明の化合物の製造法はこれら反応例に限定されるものではない。

### 製造法 1

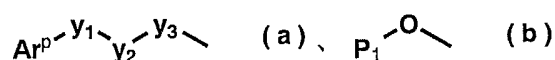
一般式 (I I)



20 [式中、

$x_1$  及び  $x_2$  は同一又は異なり、それぞれ場合により置換基を有していてもよ  
いメチン基又は窒素原子を表し、

$\text{D}^{\text{P}}$  は次式 (a) 又は (b)



25 で示される基を意味し、ここで

$y_1$ は単結合、 $-O-$ 、 $-NR^P-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ を表し、  
 $y_2$ は場合により置換基を有していてもよい低級アルキレン基、場合により置換基を有していてもよい低級アルケニレン基又は場合により置換基を有していてもよい低級シクロアルキレン基を表し、

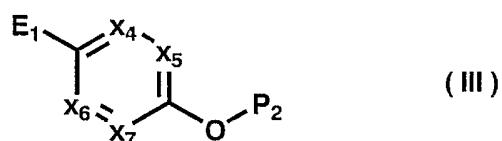
- 5  $y_3$ は単結合、 $-O-$ 、 $-NR^P-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ を表し、  
 $R^P$ は水素原子、場合により置換基を有していてもよい低級アルキル基又はアミノ基もしくはイミノ基の保護基を表し、

$Ar^P$ は場合により置換基を有していてもよい芳香族炭素環式基、場合により置換基を有していてもよい複素芳香族環式基又は場合により置換基を有してい

- 10 てもよい脂肪族炭素環式基を表し、

$P_1$ は水酸基の保護基を表す]

で示される化合物又はその塩を一般式 (III)



[式中、

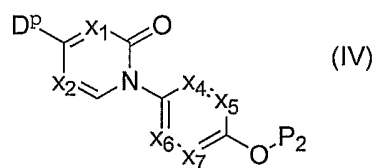
- 15  $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 及び $x_7$ は同一又は異なり、それぞれ場合により置換基を有していてもよいメチン基又は窒素原子を表し、但し、 $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 及び $x_7$ のうちの3つ以上が同時に窒素原子を表すことはなく、

$E_1$ は脱離基、 $(HO)_2B-$ 基又は $(R_3)_3Sn-$ 基を表し、ここで

$R_3$ は $C_1 \sim C_8$ アルキル基を表し、

- 20  $P_2$ は水酸基の保護基を表す]

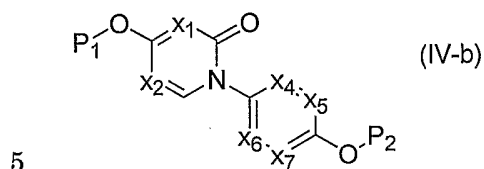
で示される化合物又はその塩と反応させることにより、一般式 (IV)



[式中、

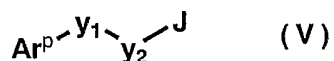
$D^P$ 、 $x_1$ 、 $x_2$ 、 $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$ 、及び $P_2$ は前記の意味を有する]で示される化合物とすることができる。

上記一般式 (IV) で示される化合物において $D^P$ が式 (b) で示される基である化合物、すなわち、一般式 (IV-b)



[式中、

$x_1$ 、 $x_2$ 、 $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$ 、 $P_1$ 及び $P_2$ は前記の意味を有する]で示される化合物から保護基 $P_1$ を除去して得られる遊離水酸基体又はその塩は、所望により該水酸基を脱離基に変換した後、一般式 (V)

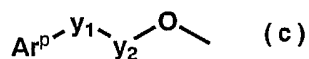


[式中、

Jは水酸基又は脱離基を表し、

$Ar^P$ 、 $y_1$ 及び $y_2$ は前記の意味を有する]

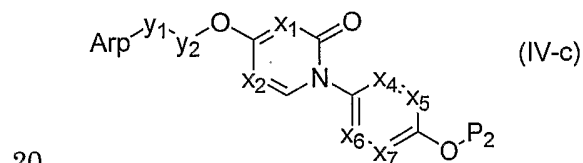
15 示される化合物と反応させることにより、上記一般式 (IV) で示される化合物において $D^P$ が次式 (c)



[式中、

$Ar^P$ 、 $y_1$ 及び $y_2$ は前記の意味を有する]

示される基である化合物、即ち、一般式 (IV-c)

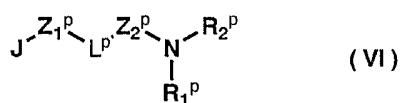


[式中、

$A r^P$ 、 $y_1$ 、 $y_2$ 、 $x_1$ 、 $x_2$ 、 $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$ 及び $P_2$ は前記の意味を有する]

で示される化合物とすることができる。

- 5 一般式 (I V) で示される化合物から保護基 $P_2$ を除去して得られる遊離水酸基体又はその塩は、所望により水酸基を脱離基に変換した後、一般式 (V I)



[式中、

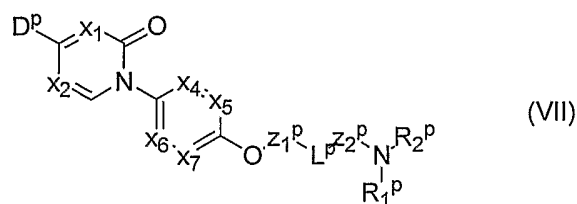
Jは水酸基もしくは脱離基を表し、

- 10  $R_1^P$ 及び $R_2^P$ は同一又は異なり、それぞれ水素原子、場合により置換基を有していてもよい低級アルキル基、場合により置換基を有していてもよい低級シクロアルキル基、場合により置換基を有していてもよい低級アルキルカルボニル基、場合により置換基を有していてもよい低級アルキルオキシカルボニル基又は場合により置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル基を表すか、
- 15 或いは $R_1^P$ 及び $R_2^P$ がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環式基を形成してもよく、

$Z_1^P$ 及び $Z_2^P$ は同一又は異なり、それぞれ単結合又は場合により置換基を有していてもよい低級アルキレン基を表し、

- 20  $L^P$ は場合により置換基を有していてもよいメチレン基を表し、 $R_1^P$ 、 $L^P$ 及び $Z_2^P$ は $R_1^P$ が結合する窒素原子と一緒にあって、場合により置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環式基を形成してもよい]

で示される化合物又はその塩と反応させることにより、一般式 (V I I)

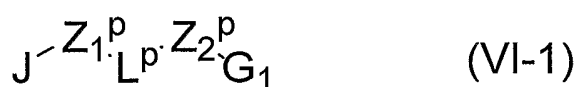


[式中、

$D^P$ 、 $x_1$ 、 $x_2$ 、 $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$ 、 $Z_1^P$ 、 $Z_2^P$ 、 $L^P$ 、 $R_1^P$ 及び $R_2^P$ は前記の意味を有する]

で示される化合物とすることができる。

- 5 一般式 (I V) で示される化合物から保護基  $P_2$  を除去して得られる遊離水酸基体又はその塩は、所望により水酸基を脱離基に変換した後、一般式 (V I - 1)

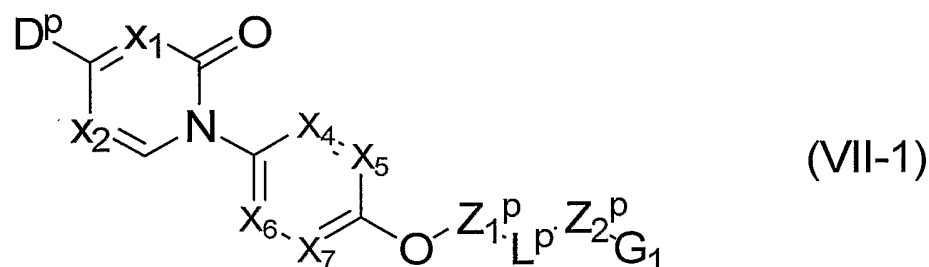


[式中、

- 10  $J$ 、 $Z_1^P$ 、 $Z_2^P$ 、 $L^P$ は、前記の意味を有し、

$G_1$ は水酸基もしくは脱離基を表すか又は $Z_2^P$ と一緒にカルボニル基を形成していてもよい]

で示される化合物又はその塩と反応させることにより、一般式 (V I I - 1)



- 15 [式中、

$D^P$ 、 $x_1$ 、 $x_2$ 、 $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$ 、 $Z_1^P$ 、 $Z_2^P$ 及び $L^P$ は前記の意味を有する]

で示される化合物とすることができる。

- 20 一般式 (V I I - 1) で示される化合物又はその塩は、 $G_1$ が水酸基である場合には所望により該水酸基を脱離基に変換した後、一般式 (V I - 2)



[式中、

$R_1^P$ 、 $R_2^P$ は、前記の意味を有する]

で示される化合物又はその塩と反応させることにより、一般式 (V I I) で示される化合物とすることができる。

- 5 一般式 (V I I) で示される化合物において $R_1^P$ 及び $R_2^P$ が同一もしくは異なって少なくとも1つが水素原子である場合の化合物又はその塩は、一般式 (V I - 3)



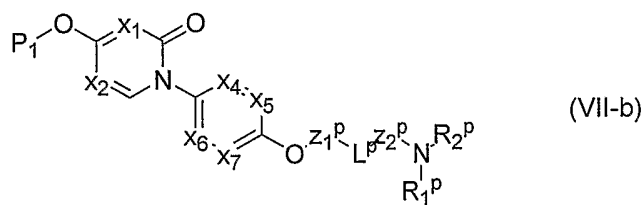
[式中、

- 10  $R_2^P$ は前記の意味を有し、

$G_2$ は水酸基もしくは脱離基を表すか又は $R_2^P$ と一緒にカルボニル基を形成していてもよい]

で示される化合物又はその塩もしくは酸無水物と反応させることにより、一般式 (V I I) で示される化合物とすることができる。

- 15 一般式 (V I I) で示される化合物において $D^P$ が式 (b) で示される基であるとき、すなわち、一般式 (V I I - b)

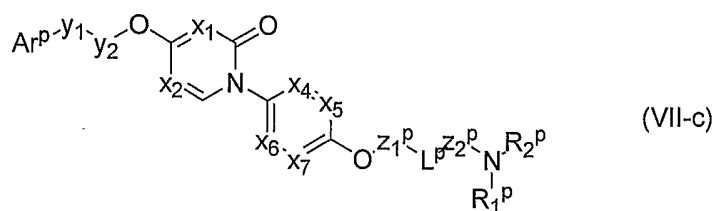


[式中、

- 20  $P_1$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $Z_1^P$ 、 $Z_2^P$ 、 $L^P$ 、 $R_1^P$ 及び $R_2^P$ は前記の意味を有する]

で示される化合物である場合、該化合物から保護基 $P_1$ を除去して得られる遊離水酸基体又はその塩は、所望により水酸基を脱離基に変換した後、一般式 (V) で示される化合物と反応させることにより、一般式 (V I I - c)



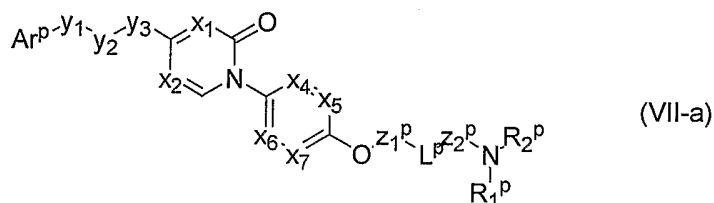


[式中、

Ar<sup>p</sup>、y<sub>1</sub>、y<sub>2</sub>、x<sub>1</sub>、x<sub>2</sub>、x<sub>4</sub>、x<sub>5</sub>、x<sub>6</sub>、x<sub>7</sub>、Z<sub>1</sub><sup>p</sup>、Z<sub>2</sub><sup>p</sup>、L<sup>p</sup>、  
R<sub>1</sub><sup>p</sup>及びR<sub>2</sub><sup>p</sup>は前記の意味を有する]

5 示される化合物とすることができる。

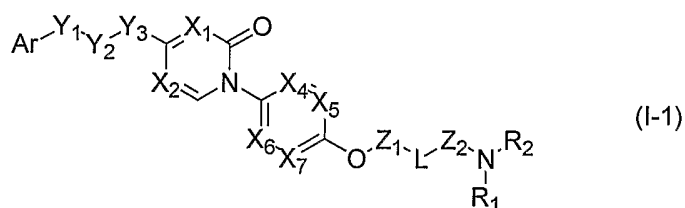
一般式(VII)で示される化合物においてD<sup>p</sup>が式(a)で示される基であるとき、すなわち、一般式(VII-a)



[式中、

10 Ar<sup>p</sup>、y<sub>1</sub>、y<sub>2</sub>、y<sub>3</sub>、x<sub>1</sub>、x<sub>2</sub>、x<sub>4</sub>、x<sub>5</sub>、x<sub>6</sub>、x<sub>7</sub>、Z<sub>1</sub><sup>p</sup>、Z<sub>2</sub><sup>p</sup>、L<sup>p</sup>、  
R<sub>1</sub><sup>p</sup>及びR<sub>2</sub><sup>p</sup>は前記の意味を有する]

示される化合物である場合、該化合物から保護基を除去することにより、本発明の前記一般式(I)に包含される一般式(I-1)



15 [式中、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、X<sub>7</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>3</sub>、L、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、  
及びArは前記の意味を有する]

示される化合物を製造することができる。

以上に述べた製造法 1 は、前記一般式 (I) で示される化合物のうち、 $X_1$  及び  $X_2$  が同一又は異なり、それぞれ場合により置換基を有していてもよいメチン基又は窒素原子を表し、 $X_3$  がメチン基を示す場合の化合物、すなわち、上記一般式 (I-1) で示される化合物の製造法である。

- 5 J、 $E_1$ 、 $G_1$  又は  $G_2$  における脱離基としては、例えば、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子等のハロゲン原子；メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基等の有機スルホニル基；メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の有機スルホニルオキシ基等が挙げられる。
- 10 上記反応において、反応物質中に、当該反応に関与しないアミノ基、イミノ基、水酸基、カルボキシル基、オキソ基、カルボニル基等の官能基が存在する場合には、これらの官能基は、適宜、保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することができる。

- アミノ基及びイミノ基の保護基としては、その機能を有するものであれば特  
15 に限定されるものではなく、例えば、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、  
3, 4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル  
基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル  
基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；ベ  
ンゾイル基；フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカ  
20 ノイル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカ  
ルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル  
基；ベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、  
フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；トリメチ  
ルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；  
25 テトラヒドロピラニル基；トリメチルシリルエトキシメチル基；メチルスルホ  
ニル基、エチルスルホニル基等の低級アルキルスルホニル基；ベンゼンスルホ  
ニル基、トルエンスルホニル基等のアリールスルホニル基等が挙げられ、特に、

アセチル基、ベンゾイル基、tert-ブトキシカルボニル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、メチルスルホニル基等が好ましい。

水酸基の保護基としては、その機能を有するものであれば特に限定されるものではなく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；テトラヒドロピラニル基；トリメチルシリルエトキシメチル基；ベンジル基、p-メトキシベンジル基、2,3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特に、メチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

カルボキシ基の保護基としては、その機能を有するものであれば特に限定されるものではなく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；2,2,2-トリクロロエチル基等のハロ低級アルキル基；2-プロペニル基等の低級アルケニル基；ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特に、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ベンズヒドリル基等が好ましい。

オキシ基及びカルボニル基の保護基としては、その機能を有するものであれば特に限定されるものではなく、例えば、エチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられる。

一般式 (I I) で示される化合物と一般式 (I I I) で示される化合物との反応は、通常、化合物 (I I) 1モルに対して、化合物 (I I I) を0.5モルないし過剰モル、好ましくは等モルないし5モル用いて行うことができる。

反応は、通常、無溶媒で又は不活性溶媒中で行われ、該不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼン等又はその混合溶媒等が好適である。

- 5      また、上記反応は塩基の存在下に行うことが好ましく、該塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、テトラブチルアンモニウムフロリド等のアミン類；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、ナトリウムt-ブトキシド、カリウムt-ブトキシド等の有機塩基；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム等の無機塩基を使用することができる。
- 10

該塩基の使用量は、通常、一般式 (I I) で示される化合物 1 モルに対して、等モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 5 モルとすることができる。

- また、上記反応は銅化合物及びパラジウム化合物から選ばれる金属化合物の存在下に行うことが好ましく、該金属化合物としては、例えば、銅 (0)、塩化銅 (I)、塩化銅 (I I)、臭化銅 (I)、臭化銅 (I I)、ヨウ化銅 (I)、ヨウ化銅 (I I)、酸化銅 (I)、酸化銅 (I I)、酢酸銅 (I I)、銅 (I I) アセチルアセトナート等の銅化合物；酢酸パラジウム、ジパラジウム トリス (ジベンジリデンアセトン) 等のパラジウム化合物を使用することができる。
- 15
- 20

該金属化合物の使用量は、通常、一般式 (I I) で示される化合物 1 モルに対して、0.01 モルないし過剰モル、好ましくは 0.05 ~ 5 モルとすることができる。

- パラジウム化合物を使用する場合には、有機リン化合物の共存下に反応を行うことが好ましく、該有機リン化合物としては、例えば、トリ-t-ブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン、2, 2'-ビスジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル等を使用することができる。
- 25

該有機リン化合物の使用量は、通常、該反応に使用するパラジウム化合物 1 モルに対して、等モルないし過剰モル、好ましくは 1 ～ 3 モルとすることができる。

5 反応温度は、通常、 $0^{\circ}\text{C}$ ～ $300^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $20^{\circ}\text{C}$ ～ $200^{\circ}\text{C}$ の範囲内が適当であり、反応時間は、通常、5 分間ないし 14 日間、好ましくは 2 時間ないし 7 日間程度とすることができる。

10 反応終了後、通常の処理を行い、一般式 (I V) で示される化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られる一般式 (I V) で示される化合物は、常法に従って精製し又は精製することなく次の反応に用いることができる。

一般式 (I V-b) で示される化合物から保護基  $P_1$  を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式 (V) で示される化合物との反応は、通常、一般式 (I V-b) で示される化合物から保護基  $P_1$  を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を  
15 脱離基に変換した化合物 1 モルに対して、化合物 (V) を 0.5 モルないし過剰モル、好ましくは 0.5 ～ 2 モル用いて行うことができる。

20 反応は、通常、無溶媒で又は不活性溶媒中で行われ、該不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、*n*-ヘプタン、*n*-ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、エチレングリコール、ジメチルエーテル、酢酸メチル、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等又はその混合溶媒等が好適である。

25 反応温度は、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ の範囲内が適当であり、反応時間は、通常、5 分間ないし 14 日間、好ましくは 30 分間ないし 2 日間程度とすることができる。

一般式 (I V-b) で示される化合物から保護基  $P_1$  を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式 (V) で示される化合物が共に遊離水酸基を含有する場合には、反応は、縮合剤とし

て、例えば、ジアルキルアゾジカルボキシレート、1、1' - (アゾジカルボ  
 ニル)ジアミド等のアゾ化合物；トリアリールホスフィン、トリアルキルホスフ  
 イン等の有機リン化合物を用いる光延反応などによって行うことが好ましい。  
 用いるアゾ化合物としては、例えば、ジメチルアゾジカルボキシレート、ジエ  
 5 チルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート、ジ  
 ーブチルアゾジカルボキシレート、ジベンジルアゾジカルボキシレート、1、  
 1' - (アゾジカルボニル)ビス(ジメチルアミド)、1、1' - (アゾジカル  
 ボニル)ジピペリジド、1、1' - (アゾジカルボニル)ジモロホリド等が挙げ  
 10 られ、有機リン化合物としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリトリ  
 ルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリオクチル  
 ホスフィン等を使用することができる。

該アゾ化合物及び有機リン化合物の使用量は、通常、一般式(IV-b)で  
 示される化合物から保護基 $P_1$ を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその  
 塩1モルに対して、等モルないし過剰モル、好ましくは1~10モルとするこ  
 15 とができる。

一般式(IV-b)で示される化合物から保護基 $P_1$ を除去して得られる遊離  
 水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物及び一般式  
 (V)で示される化合物のいずれか一方が遊離水酸基体であり且つ他方が脱離  
 基を有している場合には、反応は塩基の存在下に行うことが好ましい。該塩基  
 20 としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジ  
 ン、4-ジメチルアミノピリジン、テトラブチルアンモニウムフロリド等のア  
 ミン類；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、ナトリウム $t$ -ブトキシド、カリウ  
 ム $t$ -ブトキシド等の有機塩基；金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウ  
 ム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸水素ナトリウ  
 25 ム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸  
 化カリウム、リン酸カリウム等の無機塩基を使用することができる。

該塩基の使用量は、通常、一般式(IV-b)で示される化合物から保護基  
 $P_1$ を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に

変換した化合物 1 モルに対して、0.5 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 1.5 モルとすることができる。

反応終了後、通常の処理を行い、一般式 (IV-a) で示される化合物の粗生成物を得ることができる。

- 5 一般式 (IV) で示される化合物から保護基  $P_2$  を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式 (VI) 又は一般式 (VI-1) で示される化合物との反応は、前述した一般式 (IV-b) で示される化合物から保護基  $P_1$  を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式 (V) で示される化合物との反応と同様の条件下で行うことができ、一般式 (VII) で示される粗生成物を得ることができる。

- 10 一般式 (VII-1) で示される化合物もしくはその塩又は  $G_1$  が水酸基である場合には所望により該水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式 (VI-2) で示される化合物との反応は、通常、一般式 (VII-1) で示される化合物もしくはその塩又は  $G_1$  が水酸基である場合は所望により該水酸基を脱離基に変換した化合物 1 モルに対して、化合物 (VI-2) を 0.5 モルないし過剰モル、好ましくは 0.5 ~ 5 モル用いて行うことができる。

- 20 反応は、通常、無溶媒で又は不活性溶媒中で行われ、該不活性溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、*n*-ヘプタン、*n*-ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、エチレングリコール、ジメチルエーテル、酢酸メチル、酢酸エチル、アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等又はその混合溶媒等が好適である。

- 25 反応温度は、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$  ~  $200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $0^{\circ}\text{C}$  ~  $100^{\circ}\text{C}$  の範囲内が適当であり、反応時間は、通常、5 分間ないし 14 日間、好ましくは 30 分間ないし 2 日間程度とすることができる。

$G_1$ が水酸基であり且つ該水酸基が脱離基に変換されている一般式(V I I - 1)で示される化合物もしくはその塩を用いる場合には、反応は塩基の存在下又は非存在下に行うことができ、該塩基としては、例えば、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム等の無機塩基を使用することができる。

該塩基の使用量は、通常、一般式(V I I - 1)で示される化合物もしくはその塩1モルに対して、0.5モルないし過剰モル、好ましくは1~2モルとすることができる。

一般式(V I I - 1)で示される化合物もしくはその塩又は $G_1$ が水酸基である場合には所望により該水酸基を脱離基に変換した化合物がカルボニル基を含有する場合には、反応は還元剤の存在下に行うことができ、該還元剤としては、例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素セシウム、水素化ホウ素テトラメチルアンモニウム、水素化ホウ素テトラエチルアンモニウム、水素化ホウ素テトラ $n$ -ブチルアンモニウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素テトラ $n$ -ブチルアンモニウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素テトラメチルアンモニウム、ボラン ジメチルスルフィド錯体、ボランピリジン錯体、ボラン テトラヒドロフラン錯体、ボラン N, N-ジエチルアニリン錯体等を使用することができる。

該還元剤の使用量は、通常、一般式(V I I - 1)で示される化合物もしくはその塩又は $G_1$ が水酸基である場合には所望により該水酸基を脱離基に変換した化合物1モルに対して、0.5モルないし過剰モル、好ましくは1~10モルとすることができる。

また、上記反応は酸の存在下又は非存在下に行うことができ、該酸としては、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸等のプロトン酸、二塩化亜鉛、二臭化亜鉛、



ニョウ化亜鉛、四塩化チタン、テトライソプロポキシチタン、テトラ  $n$ -ブチルアンモニウムクロリド等のルイス酸を使用することができる。

該酸の使用量は、通常、一般式 (V I I - 1) で示される化合物もしくはその塩又は  $G_1$  が水酸基である場合には所望により当該水酸基を脱離基に変換した化合物 1 モルに対して、0.5 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 10 モルとすることができる。

一般式 (V I I - 1) で示される化合物又はその塩が水酸基を含有する場合には、反応は、縮合剤として、例えば、ジアルキルアゾジカルボキシレート、1, 1' - (アゾジカルボニル)ジアミド等のアゾ化合物；トリアリールホスフィン、トリアルキルホスフィン等の有機リン化合物を用いる光延反応などによって行うことが好ましい。用いるアゾ化合物としては、例えば、ジメチルアゾジカルボキシレート、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート、ジ- $n$ -ブチルアゾジカルボキシレート、ジベンジルアゾジカルボキシレート、1, 1' - (アゾジカルボニル)ビス (ジメチルアミド)、1, 1' - (アゾジカルボニル)ジピペリジド、1, 1' - (アゾジカルボニル)ジモロホリド等が挙げられ、有機リン化合物としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリオクチルホスフィン等を使用することができる。

該アゾ化合物及び有機リン化合物の使用量は、通常、一般式 (V I I - 1) で示される化合物又はその塩も 1 モルに対して、等モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 10 モルとすることができる。

反応終了後、通常処理を行い、一般式 (V I I) で示される化合物の粗生成物を得ることができる。

一般式 (V I I) で示される化合物において  $R_1^p$  及び  $R_2^p$  が同一もしくは異なって少なくとも 1 つが水素原子である化合物又はその塩と一般式 (V I - 3) で示される化合物又はその塩との反応は、通常、一般式 (V I I) で示される化合物において  $R_1^p$  及び  $R_2^p$  が同一もしくは異なって少なくとも 1 つが水素原

子である化合物又はその塩 1 モルに対して、化合物 (V I - 3) を 0. 5 モルないし過剰モル、好ましくは 0. 5 ~ 5 モル用いて行うことができる。

反応は、通常、無溶媒で又は不活性溶媒中で行われ、該不活性溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、*n*-ヘプタン、*n*-ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチレングリコール、ジメチルエーテル、酢酸メチル、酢酸エチル、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等又はその混合溶媒等が好適である。

- 10 反応温度は、通常、-20℃~200℃、好ましくは0℃~100℃の範囲内が適当であり、反応時間は、通常、5分間ないし14日間、好ましくは30分間ないし2日間程度とすることができる。

- 15 一般式 (V I - 3) で示される化合物が脱離基を有している場合には、反応は塩基の存在下又は非存在下に行うことができ、該塩基としては、例えば、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム等の無機塩基を使用することができる。

- 20 該塩基の使用量は、通常、一般式 (V I I) で示される化合物において  $R_1^P$  及び  $R_2^P$  が同一もしくは異なって少なくとも1つが水素原子である化合物又はその塩 1 モルに対して、0. 5 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 2 モルとすることができる。

- 25 一般式 (V I - 3) で示される化合物がカルボニル基を含有する場合には、反応は還元剤の存在下に行うことができ、該還元剤としては、例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素セシウム、水素化ホウ素テトラメチルアンモニウム、水素化ホウ素テトラエチルアンモニウム、水素化ホウ素テトラ*n*-ブチルアンモニウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素テトラ*n*-ブチルアンモニウム、

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素テトラメチルアンモニウム、ボラン ジメチルスルフィド錯体、ボラン ピリジン錯体、ボラン テトラヒドロフラン錯体、ボラン N, N-ジエチルアニリン錯体等を使用することができる。

- 5 該還元剤の使用量は、通常、一般式 (V I I) で示される化合物において  $R_1^P$  及び  $R_2^P$  が同一もしくは異なって少なくとも1つが水素原子である化合物又はその塩1モルに対して、0.5モルないし過剰モル、好ましくは1~10モルとすることができる。

- 10 また、上記反応は酸の存在下又は非存在下に行うことができ、該酸としては、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸等のプロトン酸、二塩化亜鉛、二臭化亜鉛、二ヨウ化亜鉛、四塩化チタン、テトライソプロポキシチタン、テトラ n-ブチルアンモニウムクロリド等のルイス酸を使用することができる。

- 15 該酸の使用量は、通常、一般式 (V I I) で示される化合物において  $R_1^P$  及び  $R_2^P$  が同一もしくは異なって少なくとも1つが水素原子である化合物又はその塩1モルに対して、0.5モルないし過剰モル、好ましくは1~10モルとすることができる。

- 20 一般式 (V I - 3) で示される化合物又はその塩が水酸基を含有する場合には、反応は、縮合剤として、例えば、ジアルキルアゾジカルボキシレート、1, 1' - (アゾジカルボニル)ジアミド等のアゾ化合物; トリアリールホスフィン、トリアルキルホスフィン等の有機リン化合物を用いる光延反応などによって行うことが好ましい。用いるアゾ化合物としては、例えば、ジメチルアゾジカルボキシレート、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート、ジ n-ブチルアゾジカルボキシレート、ジベンジルアゾジカルボキシレート、1, 1' - (アゾジカルボニル)ビス (ジメチルアミド)、1, 1' - (アゾジカルボニル)ジピペリジド、1, 1' - (アゾジカルボニル)ジモロホリド等が挙げられ、有機リン化合物としては、例えば、トリフェニルホ

スフィン、トリトリルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリオクチルホスフィン等を使用することができる。

該アゾ化合物及び有機リン化合物の使用量は、通常、一般式(VI-3)で示される化合物又はその塩も1モルに対して、等モルないし過剰モル、好ましくは1~10モルとすることができる。

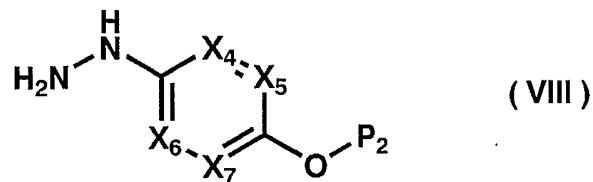
一般式(VII)で示される化合物のD<sup>P</sup>が式(b)で示される基である場合、すなわち、一般式(VII-b)で示される化合物であるとき、保護基P<sub>1</sub>を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式(V)で示される化合物との反応は、通常、前述した一般式(IV-b)で示される化合物から保護基P<sub>1</sub>を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式(V)で示される化合物の反応と同様の条件下で行うことができ、一般式(VII-c)で示される化合物を得ることができる。

一般式(VII)で示される化合物のD<sup>P</sup>が式(a)で示される基である場合、すなわち、一般式(VII-a)で示される化合物であるとき、該化合物を常法に従って精製し又は精製することなく、所望により、アミノ基、水酸基、カルボキシル基、オキシ基及びカルボニル基の保護基の除去反応を適宜組み合わせるにより、一般式(I-1)の化合物を製造することができる。

保護基の除去は、保護基の種類や一般式(I-1)の化合物の安定性等により異なるが、例えば、文献記載の方法[Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981年)参照]又はそれに準じる方法に従って、例えば、酸又は塩基を用いる加溶媒分解、すなわち、例えば0.01モルないし大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モルないし大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を用いる作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元；パラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行うことができる。

## 製造法2

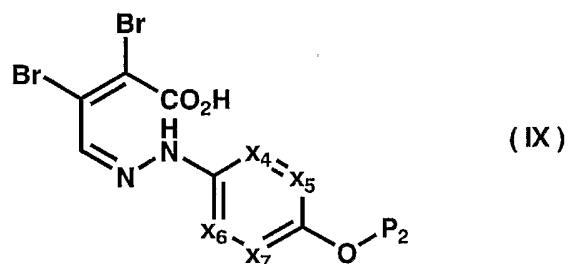
一般式 (VIII)



[式中、

$x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$ 及び $P_2$ は前記の意味を有する]

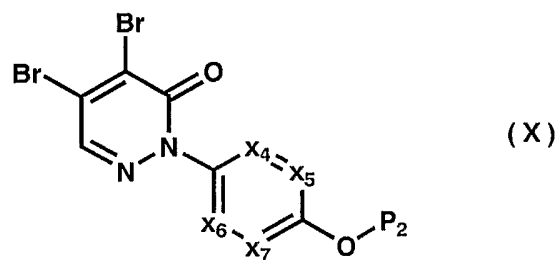
5 5 で示される化合物又はその塩をムコブロム酸と反応させ、一般式 (IX)



[式中、

$x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$ 及び $P_2$ は前記の意味を有する]

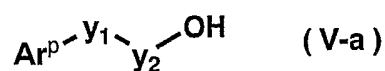
10 10 で示される化合物とし、次いで、分子内環化反応により、一般式 (X)



[式中、

$x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$ 及び $P_2$ は前記の意味を有する]

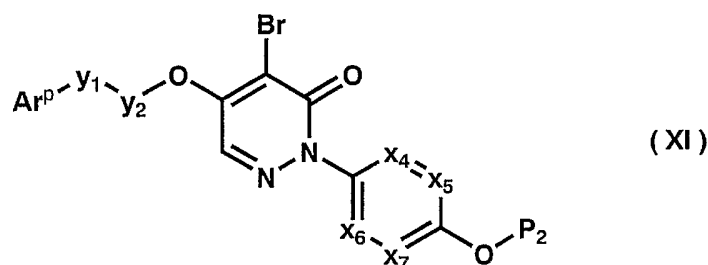
10 10 で示される化合物とし、次いで、一般式 (V-a)



[式中、

$\text{Ar}^{\text{P}}$ 、 $\text{Y}_1$ 及び $\text{Y}_2$ は前記の意味を有する]

で示される化合物又はその塩と反応させ、一般式 (X I)

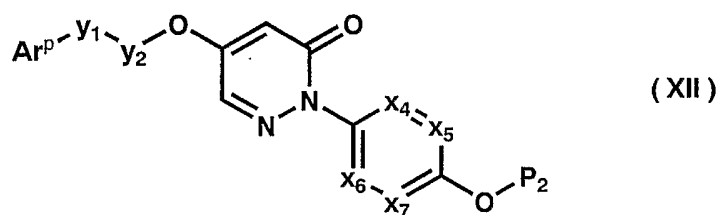


5

[式中、

$\text{Ar}^{\text{P}}$ 、 $\text{X}_4$ 、 $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_6$ 、 $\text{X}_7$ 、 $\text{Y}_1$ 、 $\text{Y}_2$ 及び $\text{P}_2$ は前記の意味を有する]

で示される化合物とし、次いで、臭素原子を還元的に取り除き、一般式 (X I I)



10

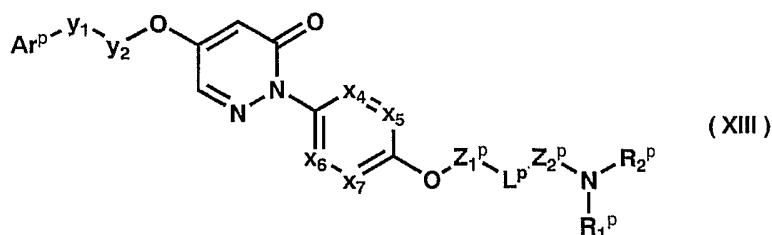
[式中、

$\text{Ar}^{\text{P}}$ 、 $\text{X}_4$ 、 $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_6$ 、 $\text{X}_7$ 、 $\text{Y}_1$ 、 $\text{Y}_2$ 及び $\text{P}_2$ は前記の意味を有する]

で示される化合物とし、次いで、保護基 $\text{P}_2$ を除去して得られる遊離水酸基体又はその塩を、所望により該水酸基を脱離基に変換した後、一般式 (V I) で示

15

される化合物又はその塩と反応させ、一般式 (X I I I)

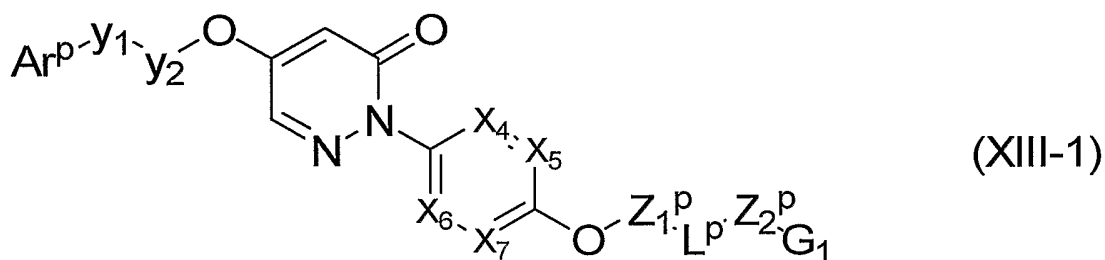


[式中、

$Ar^P$ 、 $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$ 、 $y_1$ 、 $y_2$ 、 $R_1^P$ 、 $R_2^P$ 、 $L^P$ 、 $Z_1^P$ 及び $Z_2^P$ は前記の意味を有する]

5   で示される化合物とすることができる。

一般式 (X I I) で示される化合物から保護基  $P_2$  を除去して得られる遊離水酸基体又はその塩は、所望により水酸基を脱離基に変換した後、一般式 (V I - 1) で示される化合物又はその塩と反応させることにより、一般式 (X I I I - 1)



10

[式中、

$x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$ 、 $y_1$ 、 $y_2$ 、 $Ar^P$ 、 $G_1$ 、 $Z_1^P$ 、 $Z_2^P$ 及び $L^P$ は前記の意味を有する]

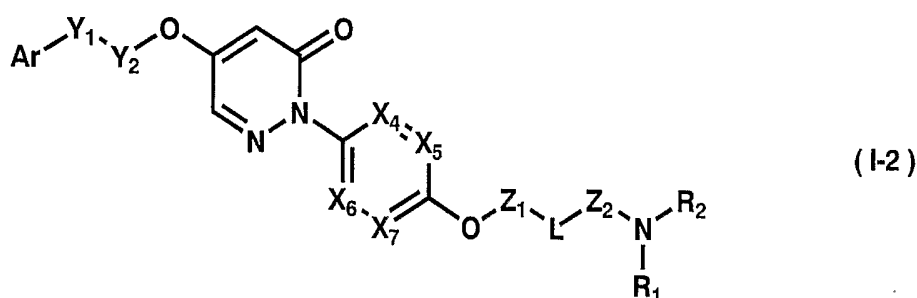
で示される化合物とすることができる。

15   一般式 (X I I I - 1) で示される化合物又はその塩は、 $G_1$  が水酸基である場合には所望により該水酸基を脱離基に変換した後、一般式 (V I - 2) で示される化合物又はその塩と反応させることにより、一般式 (X I I I) で示される化合物とすることができる。

一般式 (X I I I) で示される化合物において  $R_1^P$  及び  $R_2^P$  が同一もしくは  
20   異なって少なくとも1つが水素原子である化合物又はその塩は、一般式 (V I

－ 3) で示される化合物又はその塩もしくは酸無水物と反応させることにより、一般式 (X I I I) で示される化合物において  $R_1^p$  及び  $R_2^p$  が同一もしくは異なって少なくとも 1 つが水素原子でない化合物とすることができる。

一般式 (X I I I) で示される化合物から保護基を除去することにより、本  
5 発明の前記一般式に包含される一般式 (I-2)



[式中、

$Ar$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $L$ 、 $Z_1$  及び  $Z_2$  は前記の意味を有する]

10 で示される化合物を製造することができる。

以上に述べた製造法 2 は、前記一般式 (I) で示される化合物のうち、 $X_1$  及び  $X_2$  が共に無置換のメチン基であり、 $X_3$  が窒素原子であり且つ  $Y_3$  が酸素原子である場合の化合物、すなわち、上記一般式 (I-2) で示される化合物の製造法である。

15 ムコブロム酸と一般式 (V I I I) で示される化合物との反応は、通常、ムコブロム酸 1 モルに対して、一般式 (V I I I) で示される化合物を 0.5 モルないし過剰モル、好ましくは等モルないし 10 モル用いて行うことができる。

20 反応は、通常、溶媒中で行われ、該溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン等又はその混合溶媒等が好適である。



また、上記反応は塩基又は酸の存在下又は非存在下に行うことができ、該塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基を使用することができ、また、該酸としては、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等のプロトン酸、二塩化亜鉛、四塩化チタン、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム、トリフルオロメタンスルホン酸イッテリビウム、トリフルオロメタンスルホン酸ランタン等のルイス酸を使用することができる。

該塩基又は酸の使用量は、通常、ムコブロム酸1モルに対して、0.01モルないし過剰モル、好ましくは0.1~5モルとすることができる。

反応温度は、通常、0℃~300℃、好ましくは20℃~200℃の範囲内が適当であり、反応時間は、通常、5分間ないし7日間、好ましくは30分間ないし24時間程度とすることができる。

反応終了後、通常の後処理を行い、一般式(I X)で示される化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られる一般式(I X)で示される化合物は、常法に従って精製し又は精製することなく次の反応に用いることができる。

一般式(I X)で示される化合物の分子内閉環反応は、通常、溶媒中で行われ、該溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン等又はその混合溶媒等が好適である。

また、上記反応は酸の存在下に行うことが好ましく、該酸としては、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等のプロトン酸、二塩化亜鉛、四塩化チタン、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム、トリフルオロメタンスルホン酸イッテ

リビウム、トリフルオロメタンスルホン酸ランタン等のルイス酸を使用することができる。

該酸の使用量は、通常、一般式 (I X) 1 モルに対して、0.01 モルないし過剰モルとすることができる。

- 5 反応温度は、通常、0°C~300°C、好ましくは20°C~200°Cの範囲内が適当であり、反応時間は、通常、5分間ないし7日間、好ましくは30分間ないし24時間程度とすることができる。

反応終了後、通常の後処理を行い、一般式 (X) で示される化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られる一般式 (X) で示される化合物は常法に従って精製し又は精製することなく次の反応に用いることができる。

- 10 一般式 (X) で示される化合物と一般式 (V-a) で示される化合物との反応は、前述した一般式 (I V-b) で示される化合物から保護基  $P_1$  を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式 (V) で示される化合物との反応の内、一般式 (I V-b) で示される化合物から保護基  $P_1$  を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物及び一般式 (V) で示される化合物のいずれか一方が遊離水酸基体であり且つ他方が脱離基を有している場合の反応と同様の条件下で行うことができ、一般式 (X I) で示される粗生成物を得ることができる。このようにして得られる一般式 (X I) で示される化合物は常法に従って精製し又は精製することなく次の反応に用いることができる。

- 20 一般式 (X I) で示される化合物から保護基  $P_2$  を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式 (V I) で示される化合物との反応は、前述した一般式 (I V-b) で示される化合物から保護基  $P_1$  を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式 (V) で示される化合物との反応と同様の条件下で行うことができ、一般式 (X I I I) で示される化合物とすることができる。

一般式 (I V) で示される化合物から保護基  $P_2$  を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は所望により水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式 (V I - 1) で示される化合物又はその塩との反応は、前述した一般式 (I V - b) で示される化合物から保護基  $P_1$  を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式 (V) で示される化合物との反応と同様の条件下で行うことができ、一般式 (X I I I - 1) で示される粗生成物を得ることができる。

一般式 (X I I I - 1) で示される化合物もしくはその塩又は  $G_1$  が水酸基である場合には所望により該水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式 (V I - 2) で示される化合物又はその塩との反応は、前述の一般式 (V I I - 1) で示される化合物もしくはその塩又は  $G_1$  が水酸基の場合は所望により当該水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式 (V I - 2) で示される化合物との反応と同様の条件下で行うことができ、一般式 (X I I I) で示される粗生成物を得ることができる。

一般式 (X I I I) で示される化合物において  $R_1^P$  及び  $R_2^P$  が同一もしくは異なって少なくとも 1 つが水素原子である化合物又はその塩と一般式 (V I - 3) で示される化合物又はその塩もしくは酸無水物との反応は、前述の一般式 (V I I) で示される化合物において  $R_1^P$  及び  $R_2^P$  が同一もしくは異なって少なくとも 1 つが水素原子である化合物又はその塩と一般式 (V I - 3) で示される化合物又はその塩もしくは酸無水物との反応と同様の条件下で行うことができ、一般式 (X I I I) で示される化合物において  $R_1^P$  及び  $R_2^P$  が同一もしくは異なって少なくとも 1 つが水素原子でない化合物を得ることができる。

一般式 (X I I I) で示される化合物は常法に従って精製し又は精製することなく、生成物に保護基が存在する場合にはその保護基を除去した後に、または生成物に保護基が存在しない場合はそのまま、通常の後処理を行い、一般式 (I - 2) の化合物を製造することができる。

保護基の除去及び後処理等は、前記製造法 1 において記載した方法に準じて行うことができる。

かくして得られる一般式 (I-1) 又は (I-2) の化合物は、通常の分離手段、例えば、溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等により容易に単離精製することができる。

5 これらの化合物は、常法により医薬として許容されうる塩又はエステルとすることができる、また逆に、常法に従って塩又はエステルから遊離化合物への変換を行うことができる。

上記製造法 1 及び 2 において、原料として用いられるムコブロム酸、一般式 (I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I-1)、(V I-2)、(V I-3)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(X)、(X I)、(X I I) 又は (X I I I) で示される化合物は、例えば、市販品として入手可能であるか、或いはそれ自体既知の方法もしくはそれに準じる方法又は後記実施例に記載する方法等を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造

10 することができる。

一般式 (I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I-1)、(V I-2)、(V I-3)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(X)、(X I)、(X I I) 又は (X I I I) で示される化合物の塩は、反応に悪影響を与えないものであれば特に限定されず、例えば、カルボキシル基を有する場合の当該カルボキシル基における塩基付加塩、又はアミノ基もしくは塩基性の複素環式基を有する場合の該アミノ基もしくは塩基性複素環式基における酸

15 付加塩などを挙げるることができる。

該塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロ

20 カイン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられ、該酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸

塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

本発明の一般式 (I) で示される化合物のMCH受容体拮抗物質としての作用は、例えば以下に述べる薬理試験例により証明される。

#### 5 薬理試験例 1 : MCH結合阻害試験

ヒトMCH-1RをコードするcDNA配列 [F E B S L e t t e r s ,  
V o l . 3 9 8 , 2 5 3 ( 1 9 9 6 ) ; B i o c h i m i c a e t B i o  
p h i s i c a A c t a , V o l . 1 4 0 1 , 2 1 6 ( 1 9 9 8 ) ] を、プ  
ラスミドベクターpEF/myc/cyto (インビトロジェン社製) にクロー  
10 ニングした。得られた発現ベクターをリポフェクトアミン・プラス試薬 (ライ  
フ・テクノロジー社製) を用いて宿主細胞CHO-K1 (アメリカン・タイプ・  
カルチャー・コレクション) にトランスフェクトし、MCH-1R発現細胞を  
得た。

このMCH-1Rを発現させた細胞から調製した膜標品を被験化合物及び5  
15 0 pMの $[^{125}\text{I}]$ MCH (NEN社製) とともに、アッセイ緩衝液 (10 mM  
塩化マグネシウム、2 mM エチレンジアミン四酢酸、0.01%バシトラシ  
ン及び0.2% ウシ血清アルブミンを含む50 mM T r i s 緩衝液、pH  
7.4) 中で25°C、1時間インキュベーションした後、グラスフィルターG  
F/C (ワットマン社製) にて濾過した。グラスフィルターを10 mM 塩化  
20 マグネシウム、2 mM エチレンジアミン四酢酸及び0.04% T w e e n  
-20を含む50 mM T r i s 緩衝液、pH 7.4にて洗浄後、グラスフィ  
ルター上の放射活性を求めた。非特異的結合は1  $\mu$ M ヒトMCH存在下で測  
定し、特異的 $[^{125}\text{I}]$ MCH結合に対する被験化合物の50%阻害濃度 (IC  
50値) を求めた。その結果を表2に示す。

表 2

被試験化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
実施例 1	9.5
実施例 2	4.4
実施例 5	3.8
実施例 12	5.8
実施例 18	4.3
実施例 19	5.1
実施例 21	2.9
実施例 23	5.2
実施例 28	4.9
実施例 29	5.6
実施例 30	4.8
実施例 32	3.5
実施例 45	1.5
実施例 53	4.4
実施例 68	4.5
実施例 73	7.0
実施例 75	4.2
実施例 81	7.8
実施例 86	1.9
実施例 90	2.7
実施例 91	3.5
実施例 92	8.8
実施例 101	5.4
実施例 114	5.4
実施例 115	5.5

実施例 1 2 4	6 . 8
実施例 1 3 3	4 . 7
実施例 1 3 4	8 . 6

上記のとおり、本発明の化合物は、MCH-1 Rに対するMCHの結合を強力に阻害し、MCH-1 R拮抗剤として作用した。

#### 薬理試験例 2 (脳/脳脊髄液移行性試験)

- 5 SD系雄性ラット (7~10週齢、200-400g) に被験化合物を経口又は静脈内投与し、所定の時間にエーテル麻酔下、腹部大動脈よりヘパリン処理注射筒を用いて全採血した。その後頭部皮膚を切開し、歯科用30G針を頸椎間に刺し入れ、更にくも膜下腔まで挿入した。歯科用30G針に接続されたチューブを通し1mL注射筒に50~100 $\mu$ Lの脳脊髄液を採取した後、
- 10 を摘出した。血液試料を遠心分離 (4 $^{\circ}$ C、6000回転、10分間) して得た血漿に3倍量のエタノール (内部標準物質を含む) を加えて攪拌した。脳試料は2mLの水を加えホモジナイズし、その一部をとり3倍量のエタノール (内部標準物質を含む) を加え攪拌した。脳脊髄液は3倍量のエタノール (内部標準物質を含む) を加え攪拌した。以上のサンプルを-20 $^{\circ}$ Cにて20分間放置
- 15 した後、遠心分離 (4 $^{\circ}$ C、12,000g、10分間) し、上清をLC/MS/MSにて分析し、相対検量線法により血漿中、脳内、及び脳脊髄液内濃度を定量した。

- その結果、実施例1の化合物は、経口投与 (10mg/kg) 後2時間に脳内濃度2.33nmol/g、脳脊髄液内濃度0.046 $\mu$ M、血漿中濃度0.25 $\mu$ Mを示した。
- 20

#### 薬理試験例 3 (体内動態試験)

- 一晩絶食したSD系雄性ラット (7-10週齢、200-400g) に被験化合物を経口又は静脈内投与し、所定の時間にヘパリナイズドキャピラリーを用い、尾静脈から約100 $\mu$ Lを採血した。血液を遠心分離 (4 $^{\circ}$ C、6000
- 25 回転、10分間) して血漿を得た。血漿に3倍量のエタノール (内部標準物質

を含む)を添加、攪拌し、 $-20^{\circ}\text{C}$ にて20分間放置した後、遠心分離( $4^{\circ}\text{C}$ 、10,000回転、10分間)した。上清をLC/MS/MSにて分析し、相対検量線法により血漿中濃度を定量した。その結果、実施例29の化合物は生物学的利用率79%、血中半減期3.9時間であった。

- 5 上記のとおり、本発明の化合物は、MCH-1Rに対するMCHの結合を強力に阻害し、MCH-1R拮抗剤としての優れた作用を示した。

- したがって、本発明の化合物は、MCHが関与する各種疾患、例えば、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患；例えば、狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、  
10 腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患；例えば、過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患；例えば、不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患；その他、消化管疾患；呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着の予防、処置又は治療剤として有用である。  
15

本発明の化合物は、経口又は非経口投与することができ、その投与に適する形態に製剤化することにより、上記の如き疾患の予防、処置又は治療のための医薬組成物として使用することができる。

- 本発明の化合物は、実際に臨床的に使用する場合、通常、その投与形態に合わせて薬学的に許容されうる添加剤と共に各種剤形に製剤化した後投与することができる。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤を使用することができ、具体的には例えば、ゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、  
25



ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

- 5 これらの添加剤を用いて製剤化される剤形としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、坐剤等の固形製剤；例えばシロップ剤、エリキシル剤、注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤としては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、
- 10 必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物を医薬組成物を基準にして1～100重量%、好ましくは1～60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、さらに、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

- 15 本発明の化合物を上記の如き疾患の予防、処置又は治療のために使用する場合の投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類や範囲等により変えることができるが、一般には、投与量は、通常、1日あたり体重1kgにつき0.001～50mgであり、それらは単回でまたは複数回に分けて投与することができる。投与量は、1日あたり
- 20 約0.01～約25mg/kgであるのが好ましく、1日あたり約0.05～約10mg/kgであるのがより好ましい。

- 本発明の化合物は、コンビネーション療法として、高血圧、肥満に関連する高血圧、高血圧関連疾病、心臓肥大、左心室肥大、代謝性疾患、肥満、肥満関連疾病等に有効な薬剤(以下、「併用薬剤」という)と組み合わせて使用することができる。かかる薬剤は、上記疾患の予防、処置又は治療において、同時に、
- 25 別々に、又は順次に投与することが可能である。本発明の化合物を1又は2以上の併用薬剤と同時に使用する場合、単一の投与形態である医薬組成物とすることができる。しかしながら、コンビネーション療法においては、本発明の化

化合物を含む組成物と併用薬剤とを、投与対象に対し、異なった包装として、同時に、別々に、または順次に投与してもよい。それらは、時間差をおいて投与してもよい。

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬剤とが組み合わせられていればよい。

その投与形態としては、例えば、1) 本発明の化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物→併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）等が挙げられる。本発明の化合物と併用薬剤との使用割合は、投与対象、投与ルート、疾患等に応じて適宜選択することができる。

本発明で用いられる併用薬剤としては、例えば、糖尿病治療薬、高脂血症治療薬、高血圧治療薬、抗肥満薬等が挙げられる。これらの併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

上記糖尿病治療薬としては、例えば、1) グリダゾン類 (glitazones) [例えばシグリダゾン (ciglitazone)、ダルグリダゾン (darglitazone)、エングリダゾン (englitazone)、イサグリダゾン (isaglitazone) (MCC-555) 等]、ピオグリタゾン (pioglitazone)、ロシグリダゾン (rosiglitazone)、トログリタゾン (troglitazone)、BRL49653、CLX-0921、5-BTZD、GW-0207、LG-100641、LY-300512 等の PPAR $\gamma$  アゴニスト；2) メトホルミン (metformin)、ブホルミン (buformin)、フェンホルミン (phenformin) 等のビグアナイド剤；3) プロテインチロシンホスファターゼ-1B 阻害剤；4) アセトヘキサミド、クロルプロ

パミド、ジアビネス (diabinese)、グリベンクラミド (glibenclamide)、グ  
 リピジド (glipizide)、グリブライド (glyburide)、グリメピリド (glimepiride)、  
 グリクラジド (gliclazide)、グリペンジド (glipentide)、グリキドン  
 (gliquidone)、グリソラミド (glisolamide)、トラザミド、トルブタミド等  
 5 のスルホニルウレア ; 5) レパグリニド (repaglinide)、ナテグリニド  
 (nateglinide) 等のメグリチニド (meglitinides) 類 ; 6) アカルボース  
 (acarbose)、アジポシン (adiposine)、カミグリボース (camiglibose)、  
 エミグリテート (emiglitate)、ミグリトール (miglitol)、ボグリボース  
 (voglibose)、プラジミシン-Q (pradimicin-Q)、サルボスタチン  
 10 (salbostatin)、CKD-711、MDL-25,673、MDL-73,945、MOR14 等の  $\alpha$ -グルコ  
 シドヒドロキシラーゼ阻害薬 ; 7) テンダミスタット (tendamistat)、トレスタ  
 チン (trestatin)、A 13688 等の  $\alpha$ -アミラーゼ阻害剤 ; 8) リノグリリド  
 (linoglriride)、A-4166 等のインスリン分泌促進剤 ; 9) クロモキシル  
 (clomoxir)、エトモキシル (etomoxir) 等の脂肪酸酸化抑制剤 ; 10) ミダグリ  
 15 ズール (midaglizole)、イサグリドール (isaglidole)、デリグリドール (derig  
 lidole)、イダゾキササン (idazoxan)、エラロキササン (earoxan)、フルパロキ  
 サン (fluparoxan) 等の A2 アンタゴニスト ; 11) ビオタ (biota)、LP-100、ノ  
 バラピド、insulindetemir、insulin lispro、insulin glargine、インスリン  
 亜鉛、L y s - P r o - インスリン、GLP-1 (73-7)、GLP1 アミド (7-36) 等の  
 20 インスリンまたはインスリンミメティックス ; 12) J T-501、ファルグリタゾ  
 ール (farglitazar) 等の非チアゾリジンジオン ; 13) MK-0767、CLX-0940、GW-1536、  
 GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90 及び SB219994 等の P P A R  $\alpha$ /  
 $\gamma$  双アゴニスト等が挙げられる。

上記高脂血症治療薬としては、例えば、1) コレステリルアミン、コレセヴェ  
 25 レム (colesevelem)、コレステポール (colestipol)、交差デキストランのジ  
 アルキルアミノアルキル誘導体、Colestid 登録商標、LoCholest 登録商標、  
 Questran 登録商標等の胆汁酸吸収促進剤 ; 2) アトルバスタチン (atorvastatin)、  
 イタバスタチン (itavastatin)、フルバスタチン (fluvastatin)、ロバスタ

チン(lovastatin)、プラバスタチン(pravastatin)、リバスタチン(rivastatin)、  
 ロスバスタチン(rosuvastatin)、シンバスタチン(simvastatin)、ZD-4  
 522等のHMG-C o A還元酵素阻害薬；3)HMG-C o A合成阻害剤；4)  
 スナトールエステル、 $\beta$ -シトステロール、ステロールグルコシド、エゼチミ  
 5ベ(ezetimibe)等のコレステロール吸収阻害剤；5)アバシミベ(avasimibe)、  
 エフルシミベ(eflucimibe)、KY-505、SMP-709等のアシルコエンザイムAコレ  
 ステロールアシル転移酵素阻害剤；6)JTT705、トルセトラピブ(torcetrapib)、  
 CP532632、BAY-63-2149、SC-591、SC-795等のCETP阻害剤；7)スクワレン合  
 成阻害剤、8)プロブコール等の抗酸化剤、9)ベクロフィブラート、ベンザフィ  
 10ブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、エトフィブラート、フェ  
 ノフィブラート、ジェンカベン(gemcabene)、ジェンフィブロジル(gemfibrozil)、  
 GW-7647、BM-170744、LY-518674、フィブリック酸誘導体(例えばAtromid登録  
 商標、Lopid登録商標、Tricor登録商標等)等のPPAR $\alpha$ アゴニスト；  
 10)GW-4064、SR-103912等のFXRレセプターアンタゴニスト；11)GW3965、  
 15 T9013137、XTC0-179628等のLXRレセプターアゴニスト；12)ナイアシン等の  
 リポプロテイン合成阻害剤；13)レニン-アンジオテンシン系阻害剤；14)ミク  
 ロゾーム性トリグリセリド輸送阻害剤；15)BARA1453、SC435、PHA384640、S-435、  
 AZD7706等の胆汁酸再吸収阻害剤；16)GW501516、GW590735等のPPAR $\delta$ アゴ  
 ニスト；17)トリグリセリド合成阻害剤；18)LAB687、CP346086等のMTTP阻  
 20害剤；19)低密度リポプロテイン受容体インデューサー；20)スクワレンエポキシ  
 シダーゼ阻害剤；21)血小板凝集阻害剤；22)MK-591等の5-リポキシゲナーゼ  
 活性化タンパク阻害剤等が挙げられる。

上記高血圧治療薬としては、例えば、1)クロロチアリドン、クロロチアジド、  
 ジクロロフェナミド、ヒドロフルオロチアジド、インダパミド(indapamide)、  
 25 ヒドロクロロチアジド等のチアジド系；ブメタニド(bumetanide)、エサクリニ  
 ック酸(ethacrynic acid)、フロセミド、トルセミド等のループ系、アミロリ  
 ド、トリアムテレン等のナトリウム系、スピロラクトン、エピレノン等のア  
 ルドステロンアンタゴニスト系等の利尿剤；2)アセブトロール(acebutolol)、

アテノロール、ベタゾロール (betaxolol) 、ベバントロール (bevantolol) 、  
ビソプロロール (bisoprolol) 、ボピンドロール (bopindolol) 、カルテオロ  
ール (carteolol) 、カルベジロール (carvedilol) 、セリプロロール (celiprolol) 、  
エスモロール (esmolol) 、インデノロール (indenolol) 、メタプロロール  
5 (metaprolol) 、ナドロール (nadolol) 、ネビボロール (nebivolol) 、ペン  
ブトロール (penbutolol) 、ピンドロール、プロパノロール、ソタロール、タ  
ータトロール (tertatolol) 、チリソロール (tilisolol) 、チモロール等の  $\beta$   
-アドレナリンブロッカー ; 3) アムロジピン (amlodipine) 、アラニジピン  
(aranidipine) 、アゼルニジピン (azelnidipine) 、バルニジピン (barnidipine) 、  
10 ベニジピン (benidipine) 、ベプリジル (bepridil) 、シナルジピン (cinaldipine) 、  
クレビジピン (clevidipine) 、ジルチアゼム (diltiazem) 、エホニジピン  
(efonidipine) 、フェロジピン (felodipine) 、ガロパミル (gallopamil) 、  
イスラジピン (isradipine) 、ラシジピン (lacidipine) 、レミルジピン  
(lemildipine) 、レルカニジピン (lercanidipine) 、ニカルジピン (nicardipine) 、  
15 ニフェジピン (nifedipine) 、ニルヴァジピン (nilvadipine) 、ニモデピン  
(nimodepine) 、ニソルジピン (nisoldipine) 、ニトレジピン (nitrendipine) 、  
マニジピン (manidipine) 、プラニジピン (pranidipine) 、バラパミル (verapamil)  
等のカルシウムチャンネルブロッカー ; 4) ベナゼプリル、カプトプリル、シラ  
ザプリル (cilazapril) 、デラプリル (delapril) 、エナラプリル、フォシノ  
20 プリル (fosinopril) 、イミダプリル、ロシノプリル、モエキシプリル (moexipril) 、  
キナプリル (quinapril) 、キナプリラット (quinapril) 、ラミプリル (ramipril) 、  
ペリンドプリル (perindopril) 、ペリンドロプリル (perindropri) 、カニプ  
リル (quanipril) 、スピラプリル (spirapril) 、テノカプリル (tenocapril) 、  
トランドラプリル (trandolapril) 、ゾフェノプリル (zofenopril) 等のアン  
25 ジオテンシン変換酵素阻害薬 ; 5) オマパトリラット (omapatrilat) 、カドキサ  
トリル (cadoxatril) 、エカドトリル、フォシドトリル (fosidotril) 、サン  
パトリラット (sapatrilat) 、AVE7688、ER4030 等の中性エンドペプチダーゼ  
阻害剤 ; 6) テゾセンタン (tezosentan) 、A308165、YM62899 等のエンドセリン

アンタゴニスト ; 7) ヒドララジン、クロニジン、ミノキシジル、ニコチルアルコール等の血管拡張剤 ; 8) カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、プラトサルタン (pratosartan)、タソサルタン (tasosartan)、テルミサルタン (telmisartan)、バルサルタン、EXP-3137、FI6828K、RNH6270  
 5 等のアンジオテンシン II 拮抗薬 ; 9) ニプラジロール、アロチノロール、アモスラロール等の  $\alpha/\beta$  アドレナリンブロッカー ; 10) テラゾシン、ウラピジル (urapidil)、プラゾシン、ブナゾシン、トリマゾシン、ドキサゾシン、ナフトピジル、インドラミン、WHIP164、XEN010 等の  $\alpha 1$  ブロッカー ; 11) ロフェキシジン (lofexidine)、チアメニジン (tiamenidine)、モキシソニジン (moxonidine)、  
 10 リレメニジン (rilmenidine)、グアノベン (guanobenz) 等の  $\alpha 2$  アゴニスト ; 12) アルドステロン阻害剤等が挙げられる。

上記抗肥満薬としては、例えば、1) パロセチン (paroxetine)、フルオキセチン (fluoxetine)、フェンフルラミン (fenfluramine)、フルボキサミン (fluvoxamine)、セルトラリン (sertraline)、イミプラミン等の 5HT (セ  
 15 ロトニン) トランスポーター阻害剤 ; 2) GW320659、デシプラミン、タルスプラム (talsupram)、ノミフェンシン等のノルエピネフリントランスポーター阻害剤 ; 3) リモナバント (Sanofi Synthelabo)、SR-147778 (Sanofi Synthelabo)、BAY-65-2520 (バイエル)、SLV-319 (ソルベイ)、その他 USP5, 532, 237、  
 20 USP4, 973, 587、USP5, 013, 837、USP5, 081, 122、USP5, 112, 820、USP5, 292, 736、USP5, 624, 941、USP6, 028, 084、W096/33159、W098/33765、W098/43636、W098/43635、W001/09120、W001/96330、W098/31227、W098/41519、W098/37061、W000/10967、W000/10968、W097/29079、W099/02499、W001/58869、W002/076949、W001/64632、W001/64633、W001/64634、W003/006007、W003/007887 及び EP-658546 に開示化合物等のカンナビノイド 1 受容体 1 (CB-1) アンタゴニスト/インバースアゴ  
 25 ニスト ; 4) W001/87355、W002/08250 等に開示化合物等のグレリンアンタゴニスト ; 5) チオペラミド、3-(1H-イミダゾール-4-イル) プロピル N-(ペンテニル) カーボネート、クロベンプロピット (clobenpropit)、ヨードフェンプロピット、イモプロキシフェン、GT2395、A331440、W002/15905 に開示化合

物、0-[3-(1H-イミダゾ-4-イル)プロパノール]カーバメート、ピペラジン含有  
H<sub>3</sub>受容体アンタゴニスト(Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32 (2001)、  
ベンゾフェノン誘導体(Sasse, A. et al., Arch. Pharm. (Weinheim) 334:45-52  
(2001))、置換N-フェニルカーバメート(Reidemeister, S. et al.,  
5 Pharmazie, 55:83-6(2000))、プロキシフェン誘導体(Sasse, A. et al., J. Med.  
Chem. . 43:3335-43(2000))等のヒスタミン (H<sub>3</sub>) アンタゴニスト/インバース  
アゴニスト ; 6) T-226296 (Takeda)、SNP-7941 (Synaptic)、その他 W001/82925、  
W001/87834、W002/051809、W002/06245、W002/076929、W002/076947、W002/04433、  
W002/51809、W002/083134、W002/094799、W003/004027 及び特開 2001-226269 号  
10 に関する化合物等のMCH-1Rアンタゴニスト ; 7) MCH-2Rアゴニスト  
/アンタゴニスト ; 8) 3-クロロ-5-(1-(6-[2-(5-エチル-4-メチル-チアゾール  
-2-イル)-エチル]-4-モルホリニル-4-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-エチル)  
フェニル]カルバミン酸イソプロピルエステル、BIBP3226、BIB03304、LY-357897、  
CP-671906、GI-264879、その他 USP6001836、W096/14307、W001/23387、W099/51600、  
15 W001/85690、W001/85098、W001/85173 及び W001/89528 に関する化合物等のNPY  
1アンタゴニスト ; 9) 152804、GW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、GW-548118X、  
FR235, 208、FR226928、FR240662、FR252384、1229U91、GI-264879A、CGP71683A、  
LY-377897、LY366377、PD-160170、SR-120562A、SR-120819A、JCF-104、H409/22、  
その他 USP6, 140, 354、USP6, 191, 160、USP6, 258, 837、USP6, 313, 298、USP6, 337, 332、  
20 USP6, 329, 395、USP340, 683、USP6, 326, 375、USP6, 329, 395、USP6, 337, 332、  
USP6, 335, 345、EP-01010691、EP-01044970、W097/19682、W097/20820、W097/20821、  
W097/20822、W097/20823、W098/27063、W000/107409、W000/185714、W000/185730、  
W000/64880、W000/68197、W000/69849、W001/09120、W001/14376、W001/85714、  
W01/85730、W001/07409、W001/02379、W001/02379、W001/23388、W001/23389、  
25 W001/44201、W001/62737、W001/62738、W001/09120、W002/20488、W002/22592、  
W002/48152、W002/49648、W002/094789 及び Norman et al., J. Med. Chem.  
43:4288-4312 (2000)に関する化合物等のNPY<sub>5</sub>アンタゴニスト ; 10) ヒト組  
換えレプチン(PEG-OB, HoffmanLa Roche)、組換えメチオニルレプチン(アムゲン)

等のレプチン; 11) USP5, 552, 524, USP5, 552, 523, USP5, 552, 522, USP5, 521, 283, W096/23513, W096/23514, W096/23515, W096/23516, W096/23517, W096/23518, W096/23519 及び W096/23520 に開示化合物等のレプチン誘導体; 12) ナルメフェン (Revex 登録商標)、3-メトキシナルトレキソン、ナロキソン、ナルトレキソン、W000/21509 の開示化合物等のオピオイドアンタゴニスト; 13) SB-334867A, その他 W001/96302, W001/68609, W002/51232, W002/51838 及び W003/023561 に開示化合物等のオーレキシンアンタゴニスト; 14) ボンベシン受容体サブタイプ 3 アゴニスト; 15) AR-R15849, GI-181771, JMV-180, A-71378, A-71623, SR-146131, その他 USP-5739106 に開示化合物等のコレシストキニン A (CCK-A) アゴニスト; 10 16) GI-181771 (Glaxo-Smith Kline), SR146131 (Sanofi Synthelabo)、ブタビンダイド (butabindide)、PD170, 292, PD149164 (ファイザー) 等の CNTF (ciliary neurotrophic factors); 17) axokine (Regeneron)、その他 W094/09134, W098/22128, W099/43813 に開示の化合物等の CNTF 誘導体; 18) NN703、ヘキサレリン (hexarelin)、MK-0677, SM-130686, CP-424, 391, L-692, 429, L-163, 255, 15 USP6358951, 米国特許出願第 2002/049196 号、同第 2002/022637 号、W001/56592, W002/32888 に開示の化合物等の成長ホルモン分泌受容体アゴニスト; 19) BVT933, DPCA37215, IK264, PNU22394, WAY161503, R-1065, YM348, その他 USP3, 914, 250, W002/36596, W002/48124, W002/10169, W001/66548, W002/44152, W002/51844, W002/40456 及び W002/40457 に開示の化合物等のセロトニンレセプター 2 C アゴニスト; 20 20) メラノコルチン 3 受容体アゴニスト; 21) CHIR86036 (Chiron)、ME-10142, ME-10145 (Melacure)、その他 W099/64002, W000/74679, W001/991752, W001/74844, W001/70708, W001/70337, W001/91752, W002/059095, W002/059107, W002/059108, W002/059117, W002/12166, W002/11715, W002/12178, W002/15909, W002/068387, W002/068388, W002/067869, W003/007949 及び W003/009847 に開示の化合物等のメラノコルチン 4 受容体アゴニスト; 22) シブトラミン (Meridia 登録商標/Reductil 登録商標) 及びその塩、その他 USP4, 746, 680, USP4, 806, 570, USP5, 436, 272, 米国特許出願第 2002/0006964 号、W001/27068 及び W001/62341 に開示の誘導体等のモノアミン再吸収阻害剤; 23) デキシフェンフルラミン



- (dexfenfluramine)、フルオレチン (fluoxetine)、その他 USP6, 365, 633、W001/27060 及び W001/162341 に開示のセロトニン再取り込み阻害剤;24) グルカゴン様ペプチド 1 (glucagon-likepeptide1) アゴニスト;25) トピラメート (Topiramate) (Topimax 登録商標);26) フィトファーム化合物 57 (phytopharm) (例えば、CP644, 673);27) アセチル CoA カルボキシラーゼ 2 (ACC2) 阻害剤;28) AD9677/TAK677 (大日本製薬/武田薬品)、CL-316, 243、SB418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、W427353、トレカドリン (Trecadrine)、ZenecaD7114、SR59119A、その他 USP5705515、USP5451677、W001/74782 及び W002/32897、に開示化合物等の  $\beta$  アドレナリン
- 5
- 10 レセプター 3 アゴニスト;29) ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 1 阻害剤;30) ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 2 阻害剤;31) カルレニン (Cerulenin)、C75 等の脂肪酸合成阻害剤;32) テオフィリン、ペントキシフィレン (pentoxifylline)、ザプリナスト (zaprinast)、シルデナフィル (sildenafil)、アミリノン (amrinone)、ミルリノン (milrinone)、シルスタミド (cilostamide)、ロピプラム (rolipram)、及びシロミラスト (cilomilast) 等のホスホジエステラーゼ阻害剤;32) KB-2611 (KaroBioBMS)、その他 W002/15845、特開 2000-256190 に開示の化合物等のサイロイドホルモン  $\beta$  アゴニスト;33) フィタニン酸、4-[ (E)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-プロペニル]安息香酸 (TTNPB)、レチノイック酸 (retinoic acid)、
- 15
- 20 その他 W099/00123 に開示の化合物等の UCP (uncoupling protein)-1, 2 又は 3-活性化物質;34) オレオイルエストロン、その他 delMar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001) に開示の化合物等のアシルエストロゲン; 35) グルココルチコイドアンタゴニスト;36) BVT3498、BVT2733、その他 W001/90091、W001/90090、W001/90092 に開示化合物等の 11- $\beta$  ヒドロキシステ
- 25
- ロイドデヒドロゲナーゼ 1 型阻害剤;37) ステアрил CoA 脱飽和剤 1 阻害剤 (stearoyl-CoA desaturase-1);38) イソロイシンチアゾリジド (isoleucine thiazolidide)、バリンピロリジド (valinepyrrolidide)、NVP-DPP728、AF237、P93/01、TSL225、TMC-2A/2B/2C、FE999011、P9310/K364、VIP0177、SDZ274-444、

- その他 W003/004498、W003/004496、EP1258476、W002/083128、W002/062764、W003/000250、W003/002530、W003/002531、W003/002553、W003/002593、W003/000180 及び W003/000181 に開示の化合物等のジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害剤;39)テトラヒドロリプタチン(orlistat/Xenical 登録商標)、
- 5 TritonWR1339、RHC80267、リプスタチン、テアサポニン (teasaponin)、ジエチルウンベリフェリルホスフェート (diethylumbelliferyl phosphate)、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、バリラクトン (valilactone)、エステラシン (esteracin)、エベラクトンA (ebelactone A)、エベラクトンB (ebelactone B)、RHC80267、その他 W001/77094、USP4, 598, 089、USP4, 452, 813、USP5, 512, 565、
- 10 USP5, 391, 571、USP5, 602, 151、USP4, 405, 644、USP4, 189, 438 及び USP4, 242, 453 に開示の化合物等のリパーゼ阻害剤;39)脂肪酸トランスポーター阻害剤;40)ジカルボキシレートトランスポーター阻害剤;41)グルコーストランスポーター阻害剤;42)ホスフェートトランスポーター阻害剤等が挙げられる。

- 上記組み合わせ薬剤は、本発明の化合物と上記併用薬剤との1種又は2種以上を組み合わせることにより得られる。また、上記組み合わせ薬剤は、糖尿病治療薬及び高脂血症治療薬よりなる群から選択される1種又は2種以上の薬剤と組み合わせることにより、代謝性疾患の予防、処置又は治療に有用である。
- そして特に高血圧治療薬及び抗肥満薬を含有する組み合わせは、糖尿病治療薬及び/又は高脂血症治療薬を加えることにより、相乗的効果をもって代謝性疾患の予防、処置又は治療に有用である。
- 20

#### 実施例

- 以下、実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例のみに限定されるものではない。なお、カラム用シリカゲルとしてはW a k o g e 1<sup>TM</sup> C-200又はC-300 (和光純薬工業株式会社)を用い、充填
- 25 済シリカゲルカラムとしてはFLASH+<sup>TM</sup> 用カートリッジ KP-Sil シリーズ又はKP-NHシリーズ (バイオタージ・ジャパン株式会社)を用い、HPLC用逆層カラムとしてはYMC-Pack<sup>TM</sup> pro C-18等 (株式会社ワイエムシィ)を用い、HPLC用キラルカラムとしてはCHIRAL

PAK<sup>TM</sup> AD、CHIRALPAK<sup>TM</sup> AS、CHIRALPAK<sup>TM</sup> IA、CHIRALCEL<sup>TM</sup> OD、CHIRALCEL<sup>TM</sup> OJ等（ダイセル化学工業株式会社）を用いた。また、マススペクトルはQuattro II（マイクロマス社製）を用いて測定した。

## 5 実施例 1

4-ベンジルオキシ-1-{4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

### (1) 4-ベンジルオキシピリジン 1-オキシドの製造

水素化ナトリウム（60%油性，7.50g、0.188mmol）のDMF（200mL）懸濁液にベンジルアルコール（20.3mL）を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。4-ニトロピリジン 1-オキシド（25.5g、182mmol）を攪拌下少量ずつに加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣にクロロホルム（1L）を加え不溶物をセライト（100g）を用いてろ過した。ろ液を濃縮後、アセトンを加えることにより、表題化合物（24.8g、69%）を得た。

### (2) 4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシピリジン 1-オキシド（24.8g、123mmol）を無水酢酸（150mL）中、1.5時間還流した。室温まで冷却後、減圧下濃縮して得られた残渣を酢酸エチル（150mL）及びメタノール（10mL）の混合溶媒に溶解して60℃で2時間攪拌した。室温まで冷却する事により得られた固体をろ取することにより粗表題化合物（8.84g）を得た。又、ろ液を濃縮することによりさらに粗表題化合物（4.17g）を得た。これらを併せてメタノール及び酢酸エチルの混合溶媒で再結晶を行い、表題化合物（2.1g、49%）を得た。

### (3) 4-ベンジルオキシ-1-{4-[tert-ブチル(ジメチル)シリルオキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オン（200mg、0.994mmol）、4-[tert-ブチル(ジメチル)シリルオキシ]フェニルホ

ウ酸 (752 mg、2.98 mmol)、酢酸第二銅 (270 mg、1.49 mmol)、ピリジン (0.08 mL、1.99 mmol)、モレキュラーシ  
ブ 4A (220 mg) 及びジクロロメタン (4 mL) の混合物を室温で3日間  
攪拌した。反応液にクロロホルムと水を加え不溶物をろ過した後、有機層を飽  
5 和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して  
得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300、メタノー  
ル：クロロホルム=1:100) で精製することにより表題化合物 (234 m  
g、58%) を得た。

(4) 4-ベンジルオキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジ  
ン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1-{4-[tert-ブチル(ジメチル)シリルオ  
キシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン (234 mg、0.573 mm  
ol) の THF 溶液 (2 mL) に1規定テトラブチルアンモニウムフルオリド  
の THF 溶液 (0.7 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に酢酸  
15 エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで  
乾燥した。溶媒を減圧下濃縮することにより、表題化合物 (166 mg、99%)  
を得た。

(5) 4-ベンジルオキシ-1-{4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]  
フェニル}-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-  
2-オン (150 mg、0.511 mmol)、2-(ジメチルアミノ)エタ  
ノール (0.057 mL、0.562 mmol)、トリフェニルホスフィン (2  
20 69 mg、1.02 mmol) 及びジエチルアゾジカルボキシレート (0.  
163 mL、1.02 mmol) を THF (4 mL) 中で一晩攪拌した。反応  
25 液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C  
-300、メタノール：クロロホルム=1:20~1:10) で精製すること  
により表題化合物 (124 mg、60%) を得た。

$^1\text{HNMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.49 (6H, s),  
 2.62 (2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.07 (2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ),  
 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.  
 05 (1H, dd,  $J=2.6\text{Hz}$ ,  $7.6\text{Hz}$ ), 7.01 (2H, d,  $J$   
 5 =8.9Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.32-7.4  
 8 (5H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ );

マスペクトル (ESI) : 365 (M+H)。

#### 実施例2~10

実施例1、(5)において、2-(ジメチルアミノ)エタノールを対応する  
 10 化合物に替える以外は実施例1と同様の操作を行い、実施例2~10の化合物  
 を得た。

#### 実施例2

4-ベンジルオキシ-1-{4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェ  
 ニル}-1H-ピリジン-2-オン

15  $^1\text{HNMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.30-1.43  
 (2H, m), 1.43-1.55 (4H, m), 2.4-2.5 (4H, m),  
 2.66 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.09 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ),  
 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.  
 05 (1H, dd,  $J=2.6\text{Hz}$ ,  $7.7\text{Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J$   
 20 =8.9Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.35-7.4  
 8 (5H, m), 7.50 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ );

マスペクトル (ESI) : 405 (M+H)。

#### 実施例3

4-ベンジルオキシ-1-{4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェ  
 25 ニル}-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{HNMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.40-2.55  
 (4H, m), 2.70 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.53-3.60  
 (4H, m), 4.12 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.12 (2H, s),

5.94 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 6.06 (1H, dd,  $J=2.6$  Hz, 7.6 Hz), 7.01 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.50 (1H, d,  $J=7.6$  Hz);

5 マススペクトル (ESI) : 407 (M+H)。

#### 実施例 4

4-ベンジルオキシ-1-{4-[3-(1-ピペリジニル)プロポキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{HNMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.33-1.43 (2H, m), 1.44-1.54 (4H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 2.20-2.50 (6H, m), 4.02 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 6.05 (1H, dd,  $J=2.6$  Hz, 7.6 Hz), 6.99 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.50 (1H, d,  $J=7.6$  Hz);

マススペクトル (ESI) : 419 (M+H)。

#### 実施例 5

4-ベンジルオキシ-1-(4-{2-[ベンジル(メチル)アミノ]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{HNMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.23 (3H, s), 2.75 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 3.57 (2H, s), 4.13 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 6.06 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz, 7.6 Hz), 7.00 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.20-7.48 (10H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.6$  Hz);

マススペクトル (ESI) : 441 (M+H)。

#### 実施例 6

4-ベンジルオキシ-1-{4-[ (1-メチル-2-ピペリジニル) メトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.10-1.85 (6H, m), 2.00-2.90 (6H, m), 3.90-4.15 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d, J=2.7Hz), 6.06 (1H, dd, J=2.6Hz, 7.6Hz), 7.01 (2H, d, J=8.7Hz), 7.24 (2H, d, J=8.7Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.51 (1H, d, J=7.6Hz);  
 マススペクトル (ESI) : 405 (M+H)。

10 実施例7

4-ベンジルオキシ-1-{4-[ (1-メチル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.50-1.75 (3H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.13-2.28 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.53-2.63 (1H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 3.97-4.05 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d, J=2.9Hz), 6.06 (1H, dd, J=2.9Hz, 7.6Hz), 7.01 (2H, d, J=8.9Hz), 7.23 (2H, d, J=8.9Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.51 (1H, d, J=7.6Hz);  
 マススペクトル (ESI) : 391 (M+H)。

実施例8

4-ベンジルオキシ-1-{4-[ (1-メチル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.70-1.85 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.25-2.40 (2H, m), 2.53-2.81 (3H, m), 4.85-4.95 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d, J=2.7Hz), 6.05 (1H, dd,

$J=2.7\text{ Hz}$ ,  $7.6\text{ Hz}$ ),  $6.94$  (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ),  $7.22$  (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ),  $7.32-7.48$  (5H, m),  $7.51$  (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ );  
 マススペクトル (ESI) : 377 (M+H)。

## 5 実施例9

4-ベンジルオキシ-1-(4-{[(2S)-1-メチル-2-ピロリジニル]メトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{HNMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) :  $1.50-1.78$  (3H, m),  $1.89-2.28$  (2H, m),  $2.36$  (3H, s),  $2.50-2.60$  (1H, m),  $2.91-3.00$  (1H, m),  $3.85$  (1H, dd,  $J=5.9\text{ Hz}$ ,  $9.8\text{ Hz}$ ),  $4.00$  (1H, dd,  $J=5.4\text{ Hz}$ ,  $9.8\text{ Hz}$ ),  $5.12$  (2H, s),  $5.94$  (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ),  $6.05$  (1H, dd,  $J=2.6\text{ Hz}$ ,  $7.6\text{ Hz}$ ),  $7.00$  (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ),  $7.23$  (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ),  $7.32-7.48$  (5H, m),  $7.51$  (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ );  
 マススペクトル (ESI) : 391 (M+H)。

## 実施例10

4-ベンジルオキシ-1-{4-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{HNMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) :  $0.97$  (6H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ),  $2.54$  (4H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ),  $2.78$  (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ),  $4.04$  (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ),  $5.12$  (2H, s),  $5.94$  (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ),  $6.05$  (1H, dd,  $J=2.6\text{ Hz}$ ,  $7.6\text{ Hz}$ ),  $7.00$  (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ),  $7.23$  (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ),  $7.32-7.48$  (5H, m),  $7.51$  (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ );  
 マススペクトル (ESI) : 393 (M+H)。

## 実施例11



4-ベンジルオキシ-1-{6-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]ピリジン-3-イル}-1H-ピリジン-2-オン

(1) 4-ベンジルオキシ-1-(6-ブロモ-3-ピリジニル)-1H-ピリジン-2-オンの製造

- 5 実施例1、(3)で用いた4-[tert-ブチル(ジメチル)シリルオキシ]フェニルホウ酸を(6-ブロモ-3-ピリジニル)ホウ酸に替え、且つ実施例1-(5)で用いた2-(ジメチルアミノ)エタノールを2-(1-ピペリジン)エタノールにそれぞれ替える以外は実施例1と同様にして表題化合物を得た。

- 10 (2) 4-ベンジルオキシ-1-{6-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]ピリジン-3-イル}-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1-(6-ブロモ-3-ピリジニル)-1H-ピリジン-2-オン(47mg、0.133mmol)、2-(1-ピペリジン)エタノール(0.18mL、1.36mmol)及びカリウムt-ブトキシド(15 50mg、1.34mmol)をDMF(5mL)中、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(C-200、メタノール:クロロホルム=3:97~5:95~1:9~1:4)で精製することにより表題化合物(21mg、40%)を得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.38-1.52 (2H, m), 1.55-1.70 (4H, m), 2.42-2.64 (4H, m), 2.72-2.86 (2H, m), 4.42-4.55 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.07 (1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.09 (1H, s), 6.85 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=7.0, 8.6\text{Hz}$ ), 7.32-7.50 (5H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=2.6, 8.7\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ );  
 25 マススペクトル (APCI) : 406.2 (M+H)。

実施例12

4-ベンジルオキシ-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

(1) 4-ベンジルオキシ-1-{4-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オンの製造

- 5 4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オン (7.04 g、35.0 mmol)、2-[(4-ヨードフェニル)オキシ]テトラヒドロピラン (13.6 g、44.8 mmol)、ヨウ化第一銅 (2.1 g、11.2 mmol)、炭酸カリウム (10.3 g、73.5 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (200 mL) の混合物を150°Cで一晩攪拌した。反応液を室温まで
- 10 冷却後、水 (1.2 L) に注ぎ得られた不溶物を濾取した。濾取した不溶物にクロロホルム (300 mL) を加え不溶物をろ過した後、ろ過した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加え、析出物を濾取し、続いて乾燥することにより表題化合物 (7.6 g、58%) を得た。

- 15 (2) 4-ベンジルオキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1-{4-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン (982 mg、2.60 mmol) のエタノール溶液 (16 mL) にピリジニウム p-トルエンスルホナート (6

20 5 mg) を加え、1時間還流した。反応液を室温まで冷却後、析出物を濾取し、水及び酢酸エチルで洗浄する事により表題化合物 (746 mg、98%) を得た。

(3) 4-ベンジルオキシ-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オンの製造

- 25 4-ベンジルオキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オン (200 mg、0.682 mmol)、2-(1-ピロリジン)エタノール (0.10 mL、0.82 mmol)、トリn-ブチルホスフィン (0.51 mL、2.05 mmol) 及び1,1'- (アゾジカルボニル) ジピペリ

ジン (515 mg、2.05 mmol) を THF (10 mL) 中、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300、メタノール：クロロホルム=1：10) で精製することにより表題化合物 (189 mg、71%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.65–1.75 (4H, m), 2.4–2.5 (4H, m), 2.79 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.09 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.06 (1H, dd,  $J=2.7$  Hz, 7.6 Hz), 7.00 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.32–7.48 (5H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.6$  Hz) ;

マスペクトル (ESI) : 391 (M+H) ;

融点 : 109–111°C。

#### 15 実施例13～15

実施例12、(3) で用いた2-(1-ピロリジン) エタノールを対応する化合物に替える以外は実施例12と同様の操作を行い、実施例13～15の化合物を得た。

#### 実施例13

#### 20 4-ベンジルオキシ-1-{4-[2-(ジイソプロピルアミノ)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.98 (12H, d,  $J=6.5$  Hz), 2.79 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 3.01 (2H, h,  $J=6.5$  Hz), 3.90 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.05 (1H, dd,  $J=2.7$  Hz, 7.6 Hz), 6.98 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.32–7.48 (5H, m), 7.50 (1H, d,  $J=7.6$  Hz) ;

マススペクトル (ESI) : 421 (M+H)。

実施例 14

4-ベンジルオキシ-1-{4-[1-(ジメチルアミノ)-2-プロポキシ]  
フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.24 (3H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 2.19 (6H, s), 2.36 (1H, dd,  $J=5.5\text{ Hz}$ , 12.7 Hz), 2.45-2.55 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.95 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.05 (1H, dd,  $J=2.7\text{ Hz}$ , 7.5 Hz), 7.00 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.22 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.32-7.48 (5H, m), 7.52 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ) ;

マススペクトル (ESI) : 379 (M+H)。

実施例 15

- 15 4-ベンジルオキシ-1-{4-[1-(ジメチルアミノ)-2-メチル-2-プロポキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

実施例 12、(3) で用いた 2-(1-ピロリジン) エタノールを 2-ジメチルアミノ-2-メチル-1-プロパノールに替える以外は実施例 12 と同様の操作を行い、表題化合物を得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.27 (6H, s), 2.29 (6H, s), 2.47 (2H, s), 5.12 (2H, s), 5.96 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 6.06 (1H, dd,  $J=2.8\text{ Hz}$ , 7.6 Hz), 7.04 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.32-7.48 (5H, m), 7.54 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ) ;

- 25 マススペクトル (ESI) : 393 (M+H)。

実施例 16

4-ベンジルオキシ-1-(4-{[(3S)-1-シクロペンチル-3-ピロリジニル]オキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

(1) 4-ベンジルオキシ-1- {4- [ (3S) -3-ピロリジニルオキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1- (4-ヒドロキシフェニル) -1H-ピリジン-2-オン (300 mg、1.02 mmol)、(3R) -3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル (230 mg、1.23 mmol)、トリn-ブチルホスフィン (0.76 mL、3.05 mmol) 及び1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン (770 mg、3.05 mmol) をTHF (12 mL) 中、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣にトリフルオ酢酸 (1 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。クロロホルム (20 mL) を加え、2規定塩酸 (20 mL) で抽出した。水槽に5規定水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮することにより表題化合物 (94 mg、25%) を得た。

(2) 4-ベンジルオキシ-1- (4- { [ (3S) -1-シクロペンチル-3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1- {4- [ (3S) -3-ピロリジニルオキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン (45 mg、0.124 mmol) のメタノール溶液 (1 mL) にシクロペンタノン (0.017 mL、0.186 mmol) 及び0.3モルZn [B (CN) H<sub>3</sub>]<sub>2</sub> メタノール溶液 (0.4 mL、0.12 mmol、ZnCl<sub>2</sub>及びNaB (CN) H<sub>3</sub>より調製) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300、メタノール：クロロホルム=1：10) で精製することにより表題化合物 (28.2 mg、53%) を得た。

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.30-1.85 (9H, m), 2.20-2.35 (1H, m), 2.35-2.50 (2H,

m), 2.60–2.75 (2H, m), 2.80–2.90 (1H, m),  
 4.83–4.93 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.95 (1H,  
 d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.05 (1H, dd,  $J=2.7\text{ Hz}$ ,  $7.6\text{ Hz}$ ),  
 6.95 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.22 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ )  
 5 z), 7.32–7.48 (5H, m), 7.52 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ )  
 z);

マスペクトル (ESI) : 431 (M+H)。

#### 実施例 17

4-ベンジルオキシ-1-(4-{[(3S)-1-イソプロピル-3-ピロ  
 10 リジニル]オキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

実施例 16、(2) で用いたシクロペンタノンにアセトンに替える以外は実  
 施例 16 と同様の操作を行い表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.02 (6H, d,  
 $J=5.1\text{ Hz}$ ), 1.70–1.85 (1H, m), 2.20–2.55 (3  
 15 H, m), 2.60–2.80 (2H, m), 2.83–2.95 (1H, m),  
 4.83–4.93 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.95 (1H,  
 d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.05 (1H, dd,  $J=2.7\text{ Hz}$ ,  $7.6\text{ Hz}$ ),  
 6.95 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ )  
 20 z), 7.32–7.48 (5H, m), 7.52 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ )  
 z);

マスペクトル (ESI) : 405 (M+H)。

#### 実施例 18、19

実施例 16 及び実施例 17 で用いた (3R)-3-ヒドロキシピロリジン-  
 1-カルボン酸 tert-ブチル エステルを (3S)-3-ヒドロキシピ  
 25 ロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステルに替える以外は実施  
 例 16 及び実施例 17 と同様の操作を行い、実施例 18、19 の化合物を得た。

#### 実施例 18

4-ベンジルオキシ-1-(4-{[(3R)-1-シクロペンチル-3-ピロリジニル]オキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.30-1.85 (9H, m), 2.20-2.35 (1H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 2.60-2.73 (2H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 4.83-4.93 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d, J=2.7Hz), 6.05 (1H, dd, J=2.7Hz, 7.6Hz), 6.94 (2H, d, J=8.9Hz), 7.22 (2H, d, J=8.9Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.52 (1H, d, J=7.6Hz) ;

マスペクトル (ESI) : 431 (M+H)。

#### 実施例19

4-ベンジルオキシ-1-(4-{[(3R)-1-イソプロピル-3-ピロリジニル]オキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.02 (6H, d, J=5.7Hz), 1.70-1.85 (1H, m), 2.20-2.55 (3H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.83-2.95 (1H, m), 4.83-4.93 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.95 (1H, d, J=2.7Hz), 6.05 (1H, dd, J=2.7Hz, 7.6Hz), 6.95 (2H, d, J=8.9Hz), 7.23 (2H, d, J=8.9Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.52 (1H, d, J=7.6Hz) ;

マスペクトル (ESI) : 405 (M+H)。

#### 実施例20

4-ベンジルオキシ-1-{5-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]ピリジン-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン

(1) 2-ブromo-5-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)ピリジンの製造

2-ブロモ-5-ヒドロキシピリジン (1.0 g、5.75 mmol)、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (0.80 mL、8.77 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸 (110 mg、0.578 mmol) の混合物をジクロロメタン (20 mL) 中、室温で一晩攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈して  
5 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300、酢酸エチル：ヘキサン=1：20～1：10) で精製することにより表題化合物 (0.81 g、55%) を得た。

(2) 4-ベンジルオキシ-1-{5-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]ピリジン-2-イル}-1H-ピリジン-2-オンの製造  
10

2-(4-ヨードフェニルオキシ)テトラヒドロピランの代わりに(1)で得られた化合物を用い且つ2-(1-ピロリジン)エタノールの代わりに2-(1-ピペリジン)エタノール用い、それ以外は実施例12と同様にして表題化合物を得た。

15  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.40–1.75 (6 H, m), 2.45–2.60 (4 H, m), 2.75–2.85 (2 H, m), 4.15–4.25 (2 H, m), 5.05 (2 H, s), 6.02 (1 H, d,  $J=2.6$  Hz), 6.09 (1 H, dd,  $J=2.6, 7.7$  Hz), 7.29–7.48 (6 H, m), 7.72 (1 H, d,  $J=7.7$  Hz),  
20 7.79 (1 H, d,  $J=8.9$  Hz), 8.19 (1 H, d,  $J=2.6$  Hz) ;

マススペクトル (APCI) : 406.1 (M+H)。

実施例 21～23

実施例 20 で用いた 2-ブロモ-5-ヒドロキシピリジンを対応するにブ  
25 rome 体又はヨード体に替え且つ 2-(1-ピペリジン)エタノールを対応する化合物に替える他は実施例 20 と同様の操作を行い、実施例 21–23 の化合物を得た。

実施例 21



4-ベンジルオキシ-1-{3-メチル-4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.40-1.58 (6 H, m), 2.23 (3H, s) 2.48-2.62 (4H, m), 2.78-2.90 (2H, m), 4.09-4.11 (2H, m), 5.03 (2H, s), 5.97-6.08 (2H, m), 6.82-6.90 (1H, m), 7.05-7.13 (2H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.30-7.46 (5H, m) ;

マススペクトル (ESI) : 419.2 (M+H)。

10 実施例 2 2

4-ベンジルオキシ-1-{3-フルオロ-4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.35-1.75 (6 H, m), 2.42-2.66 (4H, m), 2.78-2.90 (2H, m), 4.18-4.27 (2H, m), 5.04 (2H, s), 5.94-6.08 (2H, m), 6.98-7.22 (4H, m), 7.31-7.45 (5 H, m) ;

マススペクトル (ESI) : 423.2 (M+H)。

実施例 2 3

20 4-ベンジルオキシ-1-{3-フルオロ-4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.75-1.95 (4 H, m), 2.61-2.75 (4H, m), 2.94-3.05 (2H, m), 4.08-4.30 (2H, m), 5.04 (2H, s), 5.99-6.09 (2H, m), 6.99-7.22 (4H, m), 7.32-7.48 (5 H, m) ;

マススペクトル (ESI) : 409.2 (M+H)。

実施例 2 4

4-[1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

実施例1、(1)及び(2)においてベンジルアルコールの代わりに1-(4-フルオロフェニル)エタノールを用いて得られた4-[1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-1H-ピリジン-2-オンを4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オンの代わりに用いる以外は実施例12と同様の操作を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.63 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.72-1.95 (4H, m), 2.57-2.78 (4H, m), 2.91 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.12 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.30 (1H, q,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 5.82 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 5.99 (1H, dd,  $J=2.4, 7.5\text{ Hz}$ ), 6.96 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.05 (2H, t,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.20 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.12-7.22 (1H, m), 7.32 (2H, dd,  $J=5.4, 8.5\text{ Hz}$ );

マススペクトル (APCI) : 423.1 (M+H)。

実施例25

4-[(6-フルオロ-3-ピロリジニル)メトキシ]-1-{4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

(1) 4-ヒドロキシ-1-{4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1-{4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン(実施例2、130mg、0.32mmol)のTHF(10ml)溶液に10%パラジウム-炭素(165mg)を加え、水素雰囲気下、室温で10時間攪拌した。反応液をろ過し、メタノールで良く洗浄後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣にTHFを加え、析出物を濾取し、続いて乾燥することにより、表題化合物(75mg、74%)を得た。

- (2) 4-(6-フルオロ-3-ピリジニル)メトキシ-1-{4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オンの製造
- 4-ヒドロキシ-1-{4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン (20 mg、0.065 mmol) のDMF
- 5 溶液 (0.8 ml) にNaH (60%油性, 3 mg、0.078 mmol) を加え室温で20分攪拌した後、2-フルオロ-5-メタンсульフォニルオキシメチルピリジン (20 mg、0.097 mmol) のDMF溶液 (0.2 ml) を加え同温にて2.5時間攪拌し、80°Cにてさらに一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、
- 10 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300、メタノール:クロロホルム=1:10) で精製することにより表題化合物 (12.5 mg、45%) を得た。
- $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.42-1.50 (2 H, m), 1.59-1.66 (4 H, m), 2.49-2.56 (4 H, m),
- 15 2.80 (2 H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.14 (2 H, t,  $J=5.9$  Hz), 5.03 (2 H, s), 6.01 (1 H, dd,  $J=7.8, 2.3$  Hz), 6.05 (1 H, d,  $J=2.3$  Hz), 6.96-7.02 (3 H, m), 7.25-7.22 (3 H, m), 7.87 (1 H, td,  $J=7.8, 2.3$  Hz), 8.30 (1 H, s);
- 20 マススペクトル (ESI) : 424 (M+H)。

#### 実施例 26

4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-{5-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]ピリジン-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン

- 実施例 25 で用いた 4-ベンジルオキシ-1-{4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン及び2-フルオロ-5-メタンсульフォニルオキシメチルピリジンの代りに4-ベンジルオキシ-1-[5-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ピリジン-2-イル]-1
- 25

H-ピリジン-2-オン(実施例20)及び4-フルオロベンジルブロミドを用いる以外は実施例25と同様の操作を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.38-1.70 (6 H, m), 2.45-2.60 (4H, m), 2.75-2.88 (2H, m),  
 5 4.12-4.25 (2H, m), 5.01 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 6.06 (1H, dd,  $J=2.4, 7.8\text{ Hz}$ ),  
 7.10 (2H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, dd,  $J=3.0, 8.6\text{ Hz}$ ), 7.40 (2H, dd,  $J=5.5, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.73  
 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.  
 10 19 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ );

マススペクトル (ESI) : 424.2 (M+H)。

#### 実施例27

4-[(6-メチル-3-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

15 (1) 4-ヒドロキシ-1-{4-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1-{4-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン(実施例12の(1)、2.05g、5.4mmol)のTHF(25ml)及びMeOH(25ml)混合溶液に  
 20 10%パラジウム-炭素(600mg)を加え、水素で置換し、室温で3.5時間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣にメタノールを加え、析出物を濾取、乾燥することにより、表題化合物(1.25g、80%)を得た。

(2) 4-[(6-メチル-3-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オン及び2-(ジメチルアミノ)エタノールの代わりに(1)で得られた

化合物及び5-ヒドロキシメチル-2-メチルピリジンを用い、実施例1(5)と同様にして表題化合物を得た。

(3) 4-[ (6-メチル-3-ピリジニル) メトキシ] -1-(4-ヒドロキシフェニル) -1H-ピリジン-2-オンの製造

5 4-ベンジルオキシ-1-{4-[ (2-テトラヒドロピラニル) オキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オンの代わりに(2)で得られた化合物を用い、実施例12(2)と同様にして表題化合物を得た。

(4) 4-[ (6-メチル-3-ピリジニル) メトキシ] -1-{4-[2-(1-ピペリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オンの製造  
10 造

4-ベンジルオキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル) -1H-ピリジン-2-オンの代わりに(3)で得られた化合物を用い、実施例1の(5)と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.42-1.50 (2  
15 H, m), 1.60-1.67 (4H, m), 2.52-2.58 (4H, m),  
2.59 (3H, s), 2.82 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.16 (2  
H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.01 (2H, s), 6.01 (1H, dd,  
 $J=7.8, 2.3\text{Hz}$ ), 6.05 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 6.9  
8 (2H, d,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 7.19-7.25 (4H, m), 7.6  
20 4 (1H, dd,  $J=8.2, 2.0\text{Hz}$ ), 8.55 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ );

マススペクトル (ESI) : 420 (M+H)。

実施例28

4-(4-フルオロベンジルオキシ) -1-{4-[2-(1-ピペリジニル)  
25 エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン

(1) 4-(4-フルオロベンジルオキシ) -1-{4-[ (2-テトラヒドロピラニル) オキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ヒドロキシ-1- {4- [2- (1-ピペリジニル) エトキシ] フェニ  
 ル} -1H-ピリジン-2-オン及び2-フルオロ-5-メタンсульフォニル  
 オキシメチルピリジンの代わりに4-ヒドロキシ-1- {4- [(2-テトラ  
 ヒドロピラニル) オキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン (実施例2  
 5 7-(1)) 及び4-フルオロベンジルブロミドを用いる以外は実施例25-  
 (2) と同様にして表題化合物を得た。

(2) 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)  
 -1H-ピリジン-2-オン

4-ベンジルオキシ-1- {4- [(2-テトラヒドロピラニル) オキシ]  
 10 フェニル} -1H-ピリジン-2-オンの代わりに (1) で得られた化合物を  
 用いる以外は実施例12(2) と同様にして表題化合物を得た。

(3) 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1- {4- [2- (1-ピペリ  
 ジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン

4-ベンジルオキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-  
 15 2-オンの代わりに (2) で得られた化合物を、さらに、2-(ジメチルアミ  
 ノ) エタノールの代わりに2-(1-ピペリジン) エタノールを用いる以外は  
 実施例1(5) と同様にして表題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.42-1.50 (2  
 H, m), 1.59-1.67 (4H, m), 2.48-2.58 (4H, m),  
 20 2.78-2.83 (2H, m), 4.12-4.17 (2H, m), 4.9  
 9 (2H, s), 6.01 (1H, dd, J=7.8, 2.3Hz), 6.0  
 4 (1H, d, J=2.3Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6Hz),  
 7.10 (2H, t, J=8.6Hz), 7.20-7.25 (3H, m),  
 7.40 (2H, dd, J=8.6, 5.5Hz) ;

25 マススペクトル (ESI) : 423 (M+H)。

実施例29~32

実施例 28、(3) で用いた 2-(1-ピペリジン) エタノールを対応する化合物に替える以外は実施例 28 と同様の操作を行い、実施例 29~32 の化合物を得た。

#### 実施例 29

5 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.83-1.88 (4 H, m), 2.66-2.76 (4H, m), 2.95-3.01 (2H, m), 4.16-4.21 (2H, m), 4.99 (2H, s), 6.01 (1H, 10 dd,  $J=7.8, 2.3\text{ Hz}$ ), 6.04 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.10 (2H, t,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.20-7.28 (3H, m), 7.40 (2H, dd,  $J=8.4, 5.7\text{ Hz}$ ) ;

マスペクトル (ESI) : 409 (M+H) ;

15 融点 : 124-126°C。

#### 実施例 30

1-{4-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]フェニル}-4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.11-1.19 (6 20 H, m), 2.66-2.83 (4H, m), 2.93-3.05 (2H, m), 4.09-4.25 (2H, m), 4.99 (2H, s), 6.02 (1H, dd,  $J=7.8, 2.3\text{ Hz}$ ), 6.04 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.10 (2H, t,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.20-7.28 (3H, m), 7.40 (2H, dd,  $J=8.6, 25 5.7\text{ Hz}$ ) ;

マスペクトル (ESI) : 411 (M+H) 。

#### 実施例 31

4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-{4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 2.57-2.61 (4 H, m), 2.82 (2H, t, J=5.5Hz), 3.73-3.76 (4 H, m), 4.14 (2H, t, J=5.5Hz), 4.99 (2H, s), 6.01 (1H, dd, J=7.4, 2.7Hz), 6.04 (1H, d, J=2.7Hz), 6.98 (2H, d, J=9.0Hz), 7.10 (2H, t, J=8.8Hz), 7.21 (1H, d, J=7.4Hz), 7.26 (2 H, d, J=9.0Hz), 7.40 (2H, dd, J=8.8, 5.3Hz);  
 5  
 10 マススペクトル (ESI) : 425 (M+H)。

実施例32

4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-{4-[2-(トランス-2,5-ジメチル-1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.92-1.18 (6 H, m), 1.32-1.52 (2H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.86-3.23 (4H, m), 4.03-4.20 (2H, m), 4.99 (2H, s), 6.00 (1H, dd, J=2.7Hz, 7.6Hz), 6.03 (1H, d, J=2.7Hz), 6.98 (2H, d, J=8.9Hz),  
 15  
 20 7.10 (2H, t, J=8.8Hz), 7.18-7.31 (3H, m), 7.39 (2H, dd, J=5.3Hz, 8.8Hz);  
 マススペクトル (ESI) : 437 (M+H)。

実施例33

4-[ (5-フルオロ-2-ピリジニル) メトキシ ] -1-{4-[2-(1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン

4-ベンジルオキシ-1-[4-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの代わりに4-ベンジルオキシ-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-



オン（実施例 1 2）を用いて実施例 2 7（1）と同様の反応を行い得られた 4  
 -ヒドロキシ-1- {4- [2- (1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル}  
 -1H-ピリジン-2-オン及び2-ヒドロキシメチル-5-フルオロピリジ  
 ンを、それぞれ4-ベンジルオキシ-1- (4-ヒドロキシフェニル) -1H  
 5 -ピリジン-2-オン及び2- (1-ピロリジン) エタノールの代りに用いて、  
 実施例 1 2（3）と同様の反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1. 81-1. 85 (4  
 H, m), 2. 64-2. 69 (4H, m), 2. 94 (2H, t,  $J=5.9$   
 9 Hz), 4. 15 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 5. 15 (2H, s),  
 10 6. 03 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6. 07 (1H, dd,  $J=7.4,$   
 2. 7 Hz), 6. 99 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7. 27-7. 22  
 (3H, m), 7. 49-7. 45 (2H, m), 8. 48 (1H, d,  $J=$   
 2. 0 Hz) ;

マスペクトル (ESI) : 410 (M+H)。

#### 15 実施例 3 4~4 3

実施例 3 3 で用いた 2-ヒドロキシメチル-5-フルオロピリジンを対応す  
 る化合物に替える以外は実施例 3 3 と同様の操作を行い、実施例 3 4~4 3 の  
 化合物を得た。

#### 実施例 3 4

20 4- [(5-メチル-2-ピロリジニル) メトキシ] -1- {4- [2- (1-  
 ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1. 82-1. 87 (4  
 H, m), 2. 36 (3H, s), 2. 65-2. 72 (4H, m), 2. 9  
 6 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 4. 17 (2H, t,  $J=5.7$  Hz),  
 25 5. 13 (2H, s), 6. 03 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6. 07 (1  
 H, dd,  $J=7.4, 2.7$  Hz), 6. 99 (2H, d,  $J=9.0$  Hz),  
 7. 21 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 7. 25 (2H, d,  $J=9.0$  Hz)

z), 7.34 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 8.45 (1H, d, J=2.3 Hz);

マスペクトル (ESI) : 406 (M+H)。

#### 実施例 35

5 4-[(6-フルオロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.84-1.89 (4 H, m), 2.72-2.78 (4H, m), 3.01 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.19 (2H, t, J=5.5 Hz), 5.10 (2H, s),  
10 6.00 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.08 (1H, dd, J=7.8, 2.3 Hz), 6.91 (1H, dd, J=7.8, 2.3 Hz), 6.99 (2H, d, J=9.4 Hz), 7.23-7.27 (3H, m), 7.36 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.85 (1H, q, J=7.8 Hz);

マスペクトル (ESI) : 410 (M+H)。

#### 15 実施例 36

1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-4-[5-トリフルオロメチル-2-ピリジニル)メトキシ]-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.82-1.87 (4  
20 H, m), 2.65-2.72 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.17 (2H, t, J=5.5 Hz), 5.24 (2H, s), 6.01 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.10 (1H, dd, J=7.8, 2.7 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.24-7.27 (3H, m), 7.62 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.99 (1H, d,  
25 J=8.6 Hz), 8.89 (1H, s);

マスペクトル (ESI) : 460 (M+H)。

#### 実施例 37

4-[(5-ジフルオロメトキシ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

(1) 2-ブロモ-5-ジフルオロメトキシピリジンの製造

- 5 炭酸カリウム (2.4 g、17.3 mmol) 及びクロロジフルオロ酢酸ナトリウム (4.2 g、27.5 mmol) を2-ブロモ-5-ヒドロキシピリジン (2.4 g、13.8 mmol) のDMF (20 mL) 溶液に加え、80°Cで一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、エーテルを加え、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカ
- 10 ゲルカラムクロマトグラフィー (C-300、ヘキサン:酢酸エチル=100:1~100:2) で精製することにより表題化合物 (1.32 g、43%) を得た。

(2) 2-エトキシカルボニル-5-ジフルオロメトキシピリジンの製造

- 15 2-ブロモ-5-ジフルオロメトキシピリジン (1.32 g、5.89 mmol)、酢酸パラジウム (132 mg、0.59 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン (654 mg、1.18 mmol) 及びトリエチルアミン (1.6 mL、11.8 mmol) のDMF (15 mL) 及びエタノール (15 mL) の混合溶液を一酸化炭素雰囲気下、50°Cで一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加え、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧
- 20 下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300、ヘキサン:酢酸エチル=4:1~3:2) で精製することにより表題化合物 (1.03 g、80%) を得た。

(3) 5-ジフルオロメトキシ-2-ヒドロキシメチルピリジンの製造

- 25 2-エトキシカルボニル-5-ジフルオロメトキシピリジン (1.0 g、4.6 mmol) のTHF溶液 (40 mL) に1規定水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (13.8 mL、13.8 mmol) を加え、0°Cで40分間攪拌した。続いて、水素化ホウ素ナトリウム (174 mg、4.6 mmol)

1) 及びメタノール (2 mL) を加え、0°C で 30 分間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム十水和物を加え、室温で一晩攪拌した。セライトで不溶物をろ過した後、溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (C-300、ヘキサン：酢酸エチル=3：2～2：3) で精製することにより表題化合物 (738 mg, 87%) を得た。

(4) 4-[(5-ジフルオロメトキシ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オンの製造

上記(3)で得られた化合物を実施例33と同様に操作して表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.90-1.97 (4 H, m), 2.77-3.19 (6 H, m), 4.25-4.30 (2 H, m), 5.17 (2 H, s), 6.03 (1 H, d,  $J=3.1$  Hz), 6.08 (1 H, dd,  $J=7.8, 3.1$  Hz), 6.57 (1 H, t,  $J=7.2, 4$  Hz), 6.99 (2 H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.22-7.28 (3 H, m), 7.57-7.48 (2 H, m), 8.49 (1 H, d,  $J=3.1$  Hz) ;

マススペクトル (ESI) : 458 (M+H)。

実施例38

20 4-(シクロペンチルメトキシ)-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.28-1.38 (2 H, m), 1.54-1.70 (4 H, m), 1.79-1.88 (6 H, m), 2.32-2.40 (1 H, m), 2.68-2.76 (4 H, m), 2.98 (2 H, t,  $J=5.1$  Hz), 3.82 (2 H, d,  $J=7.0$  Hz), 4.18 (2 H, t,  $J=5.1$  Hz), 5.94 (1 H, d,  $J=2.4$  Hz), 5.96 (1 H, dd,  $J=7.0, 2.4$  Hz), 6.99 (2 H,

d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ );

マスペクトル (ESI) : 383 (M+H)。

#### 実施例 39

5 4-(シクロヘキシルメトキシ)-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.98-1.10 (2H, m), 1.17-1.36 (4H, m), 1.50-1.90 (9H, m), 2.67-2.80 (4H, m), 2.96-3.04 (2H, m), 3.75 (2H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 4.17-4.23 (2H, m), 5.93 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 5.96 (1H, dd,  $J=7.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ );

マスペクトル (ESI) : 397 (M+H)。

15 実施例 40

4-[(5-クロロ-2-ピロリジニル)メトキシ]-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.82-1.86 (4H, m), 2.65-2.71 (4H, m), 2.96 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.16 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.22-7.27 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.6, 2.3\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ );

25 マスペクトル (ESI) : 426 (M+H);

融点 : 168-170°C。

実施例 41

4- [4- (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ] -1- {4- [2- (1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.83-1.88 (4 H, m), 2.68-2.75 (4H, m), 2.98 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.18 (2H, t, J=5.5 Hz), 5.10 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.05 (1H, dd, J=7.8, 2.4 Hz), 6.99 (2H, d, J=9.4 Hz), 7.22-7.27 (3H, m), 7.54 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.67 (2H, d, J=7.8 Hz) ;

10 マススペクトル (ESI) : 459 (M+H)。

実施例 4 2

4- (2-フルオロベンジルオキシ) -1- {4- [2- (1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.93-1.99 (4 H, m), 2.88-3.04 (4H, m), 3.14-3.20 (2H, m), 4.28-4.33 (2H, m), 5.10 (2H, s), 6.04 (1H, dd, J=7.8, 2.4 Hz), 6.08 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.95-7.49 (9H, m) ;

マススペクトル (ESI) : 409 (M+H)。

20 実施例 4 3

4- (3-フルオロベンジルオキシ) -1- {4- [2- (1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.90-1.94 (4 H, m), 2.82-2.90 (4H, m), 3.08 (2H, t, J=5.3 Hz), 4.26 (2H, t, J=5.3 Hz), 5.04 (2H, s), 6.01 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.05 (1H, dd, J=7.7, 2.7 Hz), 6.97-7.41 (9H, m) ;

マススペクトル (ESI) : 409 (M+H)。

## 実施例 4 4

5- (4-フルオロベンジルオキシ) -2- {4- [2- (1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -2H-ピリダジン-3-オン

5 (1) 4, 5-ジブロモ-2- (4-メトキシフェニル) -2H-ピリダジン-3-オンの製造

ムコブrom酸 (3. 0 g、11. 6 mmol)、4-メトキシフェニルヒドラジン・塩酸塩 (2. 6 g、44. 2 mmol) 及び炭酸ナトリウム (0. 95 g、26. 8 mmol) を水 (48 mL) 中、室温で一時間攪拌した。析出物を濾取、乾燥後、酢酸 (20 mL) 中120°Cで30分間攪拌した。熱いうちに水 (100 mL) を加え攪拌しながら室温まで冷却した。得られた析出物を濾取、水 (50 mL) 及びメタノール (50 mL) で洗浄後、乾燥することにより、表題化合物 (2. 73 g、65. 2%) を得た。

15 (2) 4, 5-ジブロモ-2- (4-ヒドロキシフェニル) -2H-ピリダジン-3-オンの製造

4, 5-ジブロモ-2- (4-メトキシフェニル) -2H-ピリダジン-3-オン (1. 1 g、3. 06 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に1規定三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 (5. 5 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。水 (30 mL) を加え30分間攪拌した。得られた析出物を濾取し、水及びクロロホルムで洗浄後、乾燥することにより、表題化合物 (1. 03 g、97%) を得た。

20 (3) 4, 5-ジブロモ-2- {4- [(2-テトラヒドロピラニル) オキシ] フェニル} -2H-ピリダジン-3-オンの製造

4, 5-ジブロモ-2- (4-ヒドロキシフェニル) -2H-ピリダジン-3-オン (1. 03 g、2. 98 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に触媒量のピリジニウム p-トルエンスルホナート及び3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (0. 8 mL, 8. 89 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶

媒を減圧下濃縮して得られた残渣を酢酸エチル及びヘキサンの混合溶媒より結晶化することにより表題化合物（1.1 g、86%）を得た。

(4) 4-ブロモ-5-(4-フルオロベンジルオキシ)-2-{4-[ (2-テトラヒドロピラニル) オキシ] フェニル} -2H-ピリダジン-3-オン

#### 5 の製造

水素化ナトリウム（31 mg、0.75 mmol、60%、油性）を4-フルオロベンジルアルコール（0.091 mL、0.84 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド溶液（2 mL）に加え、室温で1時間攪拌した。この反応液を4,5-ジブロモ-2-{4-[ (2-テトラヒドロピラニル) オキシ] フェニル} -2H-ピリダジン-3-オン（300 mg、0.70 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド溶液（2 mL）にゆっくりと加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（C-300、酢酸エチル：ヘキサン=1：2）で精製することにより表題化合物（136 mg、41%）を得た。

(5) 5-(4-フルオロベンジルオキシ)-2-{4-[ (2-テトラヒドロピラニル) オキシ] フェニル} -2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-ブロモ-5-(4-フルオロベンジルオキシ)-2-{4-[ (2-テトラヒドロピラニル) オキシ] フェニル} -2H-ピリダジン-3-オン（136 mg、0.29 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）に2.66規定n-ブチルリチウムヘキサン溶液（0.13 mL、0.35 mmol）を-78℃で加え、30分間攪拌した。反応液にメタノールを加え室温まで温めてから、酢酸エチルを加え、得られた有機層を5%クエン酸水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（C-300、酢酸エチル：ヘキサン=1：1）で精製することにより表題化合物（74.2 mg、65.3%）を得た。



(6) 5- (4-フルオロベンジルオキシ) -2- {4- [2- (1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1- {4- [(2-テトラヒドロピラニル) オキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オンの代わりに (5) で得られた化合物を用い、実施例12の(2)及び(3)と同様に反応して表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.65-1.80 (4H, m), 2.50-2.75 (4H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 4.13 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 5.16 (2H, s), 6.49 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 7.02 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.26 (2H, t,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.38 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.38 (2H, dd,  $J=5.6\text{ Hz}$ ,  $8.7\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ );

マスペクトル (ESI) : 410 (M+H)。

#### 実施例45

15 4- [(E) -2- (4-フルオロフェニル) ビニル] -1- {4- [2- (1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン

(1) 4-ヨード-2- (4-メトキシベンジルオキシ) ピリジンの製造

4-メトキシベンジルアルコール (17.04 g) のDMF (250 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 4.93 g, 0.188 mmol) を氷冷下に加え、30分間攪拌した。2-フルオロ-4-ヨードピリジン (25.0 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、得られた個体をろ取することにより表題化合物 (26.15 g, 68%) を得た。

25 (2) 4- [(E) -2- (4-フルオロフェニル) ビニル] -2- (4-メトキシベンジルオキシ) ピリジンの製造

4-ヨード-2- (4-メトキシベンジルオキシ) ピリジン (4.25 g) のDMF (70 mL) 溶液に4-フルオロスチレン (3.0 mL)、ジクロロビス

(トリフェニルホスフィン) パラジウム (870 mg) 及び炭酸カリウム (5.2 g) を加え 100°C 中 19 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-200; 酢酸エチル:ヘキサン=1:19~1:9~1:4) で精製することにより表題化合物 (2.55 g, 61%) を得た。

(3) 4-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-2-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジン (2.5 g) のクロロホルム (15 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (15 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加え、得られた個体をろ取することにより表題化合物 (1.63 g, 100%) を得た。

(4) 4-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オンの製造

実施例 12 で用いた 4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オンを 4-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-1H-ピリジン-2-オンに替える以外は実施例 12、(1)、(2) 及び (3) と同様の操作を行い化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.88-2.08 (4 H, m), 2.85-3.07 (4 H, m), 3.07-3.28 (2 H, m), 4.28-4.42 (2 H, m), 6.46 (1 H, dd,  $J=1.9, 7.2$  Hz), 6.62 (1 H, d,  $J=1.9$  Hz), 6.83 (1 H, d,  $J=16.4$  Hz), 7.02 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.09 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.16 (1 H, d,  $J=16.4$  Hz), 7.30 (1 H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.32 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.79 (2 H, dd,  $J=5.4, 8.7$  Hz);

マススペクトル (ESI) : 405.1 (M+H)。

実施例 46

4-[(E)-2-フェニルビニル]-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

- 5 実施例 45、(2) で用いた 4-フルオロスチレンをスチレンに替える以外は実施例 45 と同様の操作を行い化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.72-1.92 (4H, m), 2.53-2.75 (4H, m), 2.93 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.15 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.48 (1H, dd,  $J=1.8, 7.5\text{Hz}$ ), 6.64 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=16.3\text{Hz}$ ), 7.01 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=16.3\text{Hz}$ ), 7.25-7.45 (6H, m), 7.51-7.59 (2H, m);

マススペクトル (APCI) : 387.1 (M+H)。

- 15 実施例 47

4-[(E)-2-(5-クロロ-2-ピリジニル)ビニル]-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

(1) 5-クロロ-2-ビニルピリジンの製造

- 2, 5-ジクロロピリジン (10.0g)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム (10.86g)、ジクロロ 1, 1' ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン パラジウム (II) のジクロロメタン錯体 (2.5g)、トリエチルアミン (14.13mL) 及びエタノール (150mL) の混合物を還流下、一晩攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣を減圧蒸留 (63°C、8mmHg) することにより表題化合物 (6.50g, 69%) を得た。

(2) 4-[(E)-2-(5-クロロ-2-ピリジニル)ビニル]-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-

ーオンの製造

4-フルオロスチレンを5-クロロ-2-ビニルピリジンに替える以外は実施例45と同様の操作を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.80-1.85 (4H, m), 2.60-2.67 (4H, m), 2.92 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.15 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 6.48 (1H, dd,  $J=2.0, 7.1$  Hz), 6.72 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.02 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=16$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=16$  Hz), 7.69 (1H, dd,  $J=2.6, 8.4$  Hz), 8.59 (1H, d,  $J=2.6$  Hz) ;

マスペクトル (ESI) : 422 (M+H)。

実施例48

15 4-[(E)-2-(5-フルオロ-2-ピリジニル)ビニル]-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

実施例47、(1)で用いた2,5-ジクロロピリジンを5-クロロ-2-フルオロピリジンに替える以外は実施例47と同様の操作を行い化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.72-1.92 (4H, m), 2.58-2.75 (4H, m), 2.93 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.16 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.48 (1H, dd,  $J=1.9, 7.2$  Hz), 6.71 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 7.01 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 7.25-7.38 (3H, m), 7.36 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 7.43 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.50 (1H, d,  $J=3.2$  Hz) ;

マスペクトル (ESI) : 406.3 (M+H)。

実施例49、50

実施例 45、(4) で用いた 2-(1-ピロリジン) エタノールを対応する化合物に替える以外は実施例 45 と同様の操作を行い、実施例 49~50 の化合物を得た。

#### 実施例 49

5 4-[ (E) -2-(4-フルオロフェニル) ビニル] -1-{4-[2-(2-オキシ-1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 2.04 (2H, tt,  $J=7.1, 8.1\text{Hz}$ ), 2.40 (2H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 3.59  
 10 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.71 (2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 4.15 (2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 6.46 (1H, dd,  $J=1.9, 7.2\text{Hz}$ ), 6.62 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=16.2\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.09 (2H, t,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=16.2\text{Hz}$ ), 7.30  
 15 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.31 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.52 (2H, dd,  $J=5.4, 8.7\text{Hz}$ );

マスペクトル (ESI) : 419.2 (M+H)。

#### 実施例 50

20 4-[ (E) -2-(4-フルオロフェニル) ビニル] -1-(4-{2-[(3R) -3-フルオロ-1-ピロリジニル] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.99-2.25 (2H, m), 2.57-2.64 (1H, m), 2.83-3.06 (5H, m), 4.16 (2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 5.11-5.29 (1H, m)  
 25 ), 6.46 (1H, dd,  $J=7.4, 2.0\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.09 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 7.29-7.32 (3H, m), 7.

5 2 (2H, dd, J=8.6, 5.5 Hz) ;

マススペクトル (ESI) : 423 (M+H)。

#### 実施例 5 1

4-[(E)-2-(4-メトキシフェニル)ビニル]-1-[4-[2-(1-  
5 -ピロリジニル)エトキシ]フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

(1) 4-((E)-2-{4-[(2-メチル-2-プロピル)オキシ]フェニル}ビニル)-2-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジンの製造

実施例 4 5、(2) で用いた 4-フルオロスチレンを 4-[(2-メチル-  
2-プロピル)オキシ]スチレンに替える以外は実施例 4 5-(2) と同様の  
10 操作を行い化合物を得た。

(2) 4-((E)-2-{4-[(2-メチル-2-プロピル)オキシ]フェニル}ビニル)-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-((E)-2-{4-[(2-メチル-2-プロピル)オキシ]フェニル}ビニル)-2-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジン (1.03 g, 2.  
15 64 mmol) のメタノール (20 ml) 溶液にギ酸 (1.0 ml, 26.50 mmol)、水酸化パラジウム (167 mg) を加え、80°C で 2 時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、減圧下濃縮することにより黄色固体を得た。得られた固体をジエチルエーテル (20 ml) で洗浄することにより、表題化合物 (523 mg, 73%) を白色固体として得た。

20 (3) 4-((E)-2-{4-[(2-メチル-2-プロピル)オキシ]フェニル}ビニル)-1-[4-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの製造

実施例 1 2、(1) で用いた 4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オンを 4-((E)-2-{4-[(2-メチル-2-プロピル)オキシ]フェニル}ビニル)-1H-ピリジン-2-オンに替える以外は実施例 1 2、(1) と同様の  
25 の操作を行い化合物を得た。

(4) 4-((E)-2-{4-[(2-メチル-2-プロピル)オキシ]フェニル}ビニル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オ

ンの製造

4 - ((E) - 2 - {4 - [(2 - メチル - 2 - プロピル) オキシ] フェニル} ビニル) - 1 - [4 - (2 - テトラヒドロピラニルオキシ) フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン (200 mg, 0.45 mmol) の THF (3 ml) 溶液に酢酸 (2 ml)、水 (0.5 ml) を加え 70 °C で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮することにより、黄色固体を得た。得られた固体を水 (30 ml) で洗浄することにより、表題化合物 (164 mg, 98%) を白色固体として得た。

(5) 4 - ((E) - 2 - {4 - [(2 - メチル - 2 - プロピル) オキシ] フェニル} ビニル) - 1 - {4 - [2 - (1 - ピロリジニル) エトキシ] フェニル} - 1 H - ピリジン - 2 - オンの製造

実施例 12、(3) で用いた 4 - ベンジルオキシ - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピリジン - 2 - オンを 4 - ((E) - 2 - {4 - [(2 - メチル - 2 - プロピル) オキシ] フェニル} ビニル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピリジン - 2 - オンに替える以外は実施例 12、(3) と同様の操作を行い、表題化合物を得た。

(6) 4 - [(E) - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) ビニル] - 1 - {4 - [2 - (1 - ピロリジニル) エトキシ] フェニル} - 1 H - ピリジン - 2 - オンの製造

4 - ((E) - 2 - {4 - [(2 - メチル - 2 - プロピル) オキシ] フェニル} ビニル) - 1 - {4 - [2 - (1 - ピロリジニル) エトキシ] フェニル} - 1 H - ピリジン - 2 - オン (120 mg, 0.26 mmol) にトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え、室温で 30 分攪拌した。減圧濃縮後、反応液にクロロホルムを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮することにより、表題化合物 (97 mg, 92%) を白色固体として得た。

(7) 4 - [(E) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ビニル] - 1 - {4 - [2 - (1 - ピロリジニル) エトキシ] フェニル} - 1 H - ピリジン - 2 - オン

の製造

4-[(E)-2-(4-ヒドロキシフェニル)ビニル]-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン (11 mg, 0.03 mmol) の DMF (2 ml) 溶液に炭酸カリウム (11 mg, 0.08 mmol)、p-トルエンスルホン酸メチル (6 mg, 0.03 mmol) を加え、80 °C で一昼夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300, メタノール：クロロホルム=1：20~1：10) で精製することにより表題  
10 化合物 (6 mg, 53%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.80-1.86 (4 H, m), 2.61-2.70 (4 H, m), 2.95 (2 H, t, J=6.0 Hz), 3.83 (3 H, s), 4.16 (2 H, t; J=6.0 Hz), 6.45 (1 H, dd, J=1.6 Hz, 7.6 Hz), 6.60 (1 H, s)  
15 ), 6.79 (1 H, d, J=16.0 Hz), 6.94 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.00 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.15 (1 H, d, J=16.0 Hz), 7.25-7.35 (3 H, m), 7.48 (2 H, d, J=8.8 Hz) ;

マススペクトル (ESI) : 417 (M+H)。

20 実施例 5 2

4-[(E)-2-[4-(フルオロメトキシ)フェニル]ビニル]-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

p-トルエンスルホン酸メチルの代わりに p-トルエンスルホン酸フルオロメチルを用いて実施例 5 1、(3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.80-1.86 (4 H, m), 2.61-2.70 (4 H, m), 2.95 (2 H, t, J=6.



0 Hz), 4.15 (2H, t, J=6.0 Hz), 5.75 (2H, d, J=54.4 Hz), 6.46 (1H, dd, J=1.6 Hz, 7.2 Hz), 6.62 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=16.8 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.15 (1H, d, J=16.8 Hz), 7.25-7.35 (3H, m), 7.52 (2H, d, J=8.8 Hz);

マススペクトル (ESI) : 435 (M+H)。

#### 実施例 53、54

4-ベンジルオキシ-1-[4-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの代わりに実施例 46 の化合物又は、実施例 48 の化合物を用いて実施例 27、(1) と同様の方法で実施例 53、54 の化合物を得た。

#### 実施例 53

4-(2-フェニルエチル)-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.79-1.95 (4 H, m), 2.65-2.86 (6H, m), 2.90-2.98 (2H, m), 3.00 (2H, t, J=5.8 Hz), 4.20 (2H, t, J=5.8 Hz), 6.07 (1H, dd, J=1.9, 7.1 Hz), 6.48 (1 H, d, J=1.9 Hz), 7.00 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.18-7.32 (8H, m);

マススペクトル (ESI) : 389.3 (M+H)。

#### 実施例 54

4-[2-(5-フルオロ-2-ピリジニル)エチル]-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.72-1.88 (4 H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.84-2.95 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.05-3.15 (2H, m)

), 4.14 (2H, t, J=5.9 Hz), 6.09 (1H, dd, J=1.9, 7.1 Hz), 6.45 (1H, d, J=1.9 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.10-7.38 (5H, m), 8.38-8.43 (1H, m);

5 マススペクトル (APCI) : 408.1 (M+H)。

#### 実施例55

4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

(1) 4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-2-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジンの製造

4-フルオロスチレン (240・L) の THF 溶液 (5 mL) に 9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン (540 mg) を加え室温で2時間攪拌した。反応液に実施例45-(1) で合成した化合物 (340 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (60 mg)、DMF (5 mL)、2M炭酸ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え100℃中19時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-200; 酢酸エチル:ヘキサン=1:9~1:4) で精製することにより表題化合物 (336 mg, 100%) を得た。

20 (2) 4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オンの製造

実施例45、(3) 及び (4) と同様の方法で合成した。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.65-2.00 (4H, m), 2.62-2.72 (4H, m), 2.68-2.83 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 2.95 (2H, t, J=5.8 Hz), 4.16 (2H, t, J=5.8 Hz), 6.04 (1H, d, J=7.0 Hz), 6.45 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.15 (2H, dd, J=5.4

, 8.4 Hz), 7.22 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.4 Hz);

マススペクトル (ESI): 407.1 (M+H)。

#### 実施例 56

#### 5 4-[(4-フルオロフェノキシ)メチル]-1-{4-[(2-(1-ピロリジニル)エトキシ)フェニル]}-1H-ピリジン-2-オン

##### (1) (2-クロロ-4-ピリジニル)メタノールの製造

2-クロロイソニコチン酸 (17.56 g, 11.15 mmol) のテトラヒドロフラン溶液に、ボラン・ジメチルスルフィド錯体 (14.30 mL, 14.30 mmol) を氷冷下に加え、室温で2.5日攪拌した。その後、50度  
10 4.30 mmol) を氷冷下に加え、室温で2.5日攪拌した。その後、50度  
で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応液に酢酸エチルを加え、飽和塩  
化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し  
た。溶媒を減圧下濃縮することにより、表題化合物 (15.0 g, 93%) を  
得た。

##### 15 (2) 2-クロロ-4-[(4-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジンの製造

(2-クロロ-4-ピリジニル)メタノール (1.0 g, 7.0 mmol)  
及び塩化メタンシルホニル (0.6 mL, 7.7 mmol)、酢酸エチル (2  
0 mL) の混合物に、トリエチルアミン (1.2 mL, 8.4 mmol) を氷  
20 冷下に加え、室温で2時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を濃縮した。得  
られた残渣に対し、4-フルオロフェノール (0.94 g, 8.4 mmol)  
及び炭酸カリウム (1.93 g, 14.0 mmol)、N,N-ジメチルホルム  
アミド (20 mL) を加え、80度で20時間攪拌した。反応液を室温まで冷  
却後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗  
25 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣を  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (KP-Sil, FLASH40+M,  
クロロホルム) で精製することにより表題化合物 (845 mg, 51%) を得た  
。

(3) 2-(ベンジルオキシ)-4-[(4-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジンの製造

2-クロロ-4-[(4-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン (845 mg, 3.55 mmol) 及びベンジルアルコール (0.48 mL, 4.62 mmol)、水素化ナトリウム (60%油性, 170 mg, 4.26 mmol)、テトラヒドロフラン (20 mL) の混合物を、16時間還流した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (KP-Sil, FLASH H40+M, ヘキサン:酢酸エチル=10:0~17:3) で精製することにより表題化合物 (1.09 g, 99%) を得た。

(4) 4-(4-フルオロフェノキシ)メチル]-1H-ピリジン-2-オンの製造

2-(ベンジルオキシ)-4-[(4-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン (1.09 g, 3.52 mmol) に10%塩酸-メタノール溶液 (20 mL) を加え、75度で24時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣に酢酸エチル及びジエチルエーテルを加えた後、ろ取することにより表題化合物 (769 mg, 100%) を得た。

(5) 4-[(4-フルオロフェノキシ)メチル]-1-{4-[(2-(1-ピペリジニル)エトキシ)フェニル]}-1H-ピリジン-2-オンの製造

実施例1、(3) で用いた4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オンを4-(4-フルオロフェノキシ)メチル]-1H-ピリジン-2-オンに、実施例1、(5) で用いた2-ジメチルアミノエタノールを2-(1-ピロリジン)エタノールにそれぞれ替える以外は実施例1、(3)、(4) 及び(5) と同様の操作を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.82-1.87 (4 H, m), 2.63-2.73 (4 H, m), 2.96 (2 H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.17 (2 H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.91 (2 H, d,  $J$

=1.2 Hz), 6.27 (1H, dd, J=7.1, 1.5 Hz), 6.71 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.88-6.91 (2H, m), 6.98-7.02 (4H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=7.1 Hz);

5 マススペクトル (ESI) : 409 (M+H)。

実施例 57~60

実施例 56、(2) で用いた 4-フルオロフェノール及び実施例 56、(5) で用いた 2-(1-ピロリジン) エタノールをそれぞれ対応する化合物に替える以外は実施例 56 と同様の操作を行い、各々の化合物を得た。

10 実施例 57

4-[(4-クロロフェノキシ)メチル]-1-{4-[(2-(1-ピロリジニル)エトキシ)フェニル]-1H-ピロリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.79-1.86 (4 H, m), 2.60-2.66 (4H, m), 2.93 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.15 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.92 (2H, s), 6.26 (1H, dd, J=7.0, 1.6 Hz), 6.70 (1H, d, J=1.6 Hz), 6.89 (2H, dt, J=9.0, 2.4 Hz), 7.01 (2H, dt, J=9.0, 2.4 Hz), 7.24-7.30 (4H, m), 7.33 (1H, d, J=7.0 Hz);

15 マススペクトル (APCI) : 425 (M+H)。

実施例 58

4-(フェノキシメチル)-1-{4-[(2-(1-ピロリジニル)エトキシ)フェニル]-1H-ピロリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.79-1.86 (4 H, m), 2.60-2.70 (4H, m), 2.94 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.15 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.95 (2H, s), 6.30 (1H, dd, J=7.2, 1.8 Hz), 6.73 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.95-7.02 (5H, m), 7.25-7.35 (5

H, m) ;

マススペクトル (APCI) : 391 (M+H)。

実施例 59

1 1- {4- [2- (1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -4- { [4-  
 5 (トリフルオロメチル) フェノキシ] メチル} -1H-ピリジン-2-オン  
<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.80-1.84 (4  
 H, m), 2.60-2.67 (4H, m), 2.92 (2H, t, J=5.  
 9 Hz), 4.14 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.99 (2H, s),  
 6.27 (1H, dd, J=7.1, 1.7 Hz), 6.70-6.73 (8  
 10 1H, m), 7.00-7.04 (4H, m), 7.25-7.30 (2H,  
 m), 7.35 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.58 (2H, d, J=9  
 .0 Hz) ;

マススペクトル (ESI) : 459 (M+H)。

実施例 60

15 1- {4- [2- (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル} -4- [ (3-フ  
ルオロフェノキシ) メチル] -1H-ピリジン-2-オン  
<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.08 (6H, t, J  
 =7.1 Hz), 2.65 (4H, q, J=7.1 Hz), 2.90 (2H,  
 t, J=6.2 Hz), 4.08 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.93 (8  
 20 2H, s), 6.27 (1H, dd, J=7.2, 2.0 Hz), 6.66-  
 6.73 (4H, m), 6.96-7.02 (2H, m), 7.24-7.2  
 9 (3H, m), 7.34 (1H, d, J=7.2 Hz) ;

マススペクトル (ESI) : 411 (M+H)。

実施例 61

25 4- (2-ピリジニルメトキシ) -1- {4- [2- (ジエチルアミノ) エト  
キシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オンの製造

実施例 28 で用いた 4-フルオロベンジルブロミドを 2-メタンсульフォニ  
 ルオキシメチルピリジンに替える以外は実施例 28、(1) 及び (2) と同様

の操作を行い、引き続き、得られた化合物を実施例12、(3)で用いた4-ベンジルオキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オンの代わりに用い、さらに、2-(1-ピロリジン)エタノールを2-(ジエチルアミノ)エタノールに替える以外は実施例12と同様の操作を行い表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.08 (6H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.66 (4H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.90 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 4.08 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 5.18 (2H, s), 6.04 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.08 (1H, dd,  $J=2.7, 7.5\text{ Hz}$ ), 6.97 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.20-7.32 (4H, m), 7.46 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 8.63 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ) ;

マスペクトル (APCI) : 394.2 (M+H)。

#### 15 実施例62~76

実施例33で用いた2-ヒドロキシメチル-5-フルオロピリジンを対応する化合物に替える以外は実施例33と同様の操作を行い、実施例62~76の化合物を得た。

#### 実施例62

20 4-[(3,4-ジメチルベンジル)オキシ]-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.79-1.84 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.61-2.65 (4H, m), 2.92 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.13 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.96 (2H, s), 6.01 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7\text{ Hz}$ ), 6.06 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.13-7.21 (4H, m), 7.25 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ) ;

マススペクトル (ESI) : 419 (M+H)。

実施例 6 3

4-[(3, 5-ジフルオロベンジル) オキシ]-1-{4-[2-(1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

- 5  $^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.77-1.85 (4 H, m), 2.61-2.66 (4H, m), 2.93 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.14 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 5.02 (2H, s), 5.98 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.05 (1H, dd,  $J=7.4, 2.7$  Hz), 6.76-6.83 (1H, m), 6.92-6.96 (2H, m), 7.00 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.26-7.23 (3H, m) ;

マススペクトル (ESI) : 427 (M+H)。

実施例 6 4

- 15 4-[(3, 5-ジメチルベンジル) オキシ]-1-{4-[2-(1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

- $^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.80-1.84 (4 H, m), 2.34 (6H, s), 2.62-2.66 (4H, m), 2.92 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.14 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.95 (2H, s), 6.03 (1H, dd,  $J=7.4, 2.5$  Hz), 6.05 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 6.97-7.04 (5H, m), 7.20 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J=8.6$  Hz) ;

マススペクトル (ESI) : 419 (M+H)。

実施例 6 5

- 25 4-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルメトキシ)-1-{4-[2-(1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.80-1.85 (4



H, m), 2.06–2.13 (2H, m), 2.60–2.66 (4H, m), 2.89–2.96 (6H, m), 4.14 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.99 (2H, s), 6.01 (1H, dd, J=7.6, 2.5 Hz), 6.06 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.29–7.16 (6H, m);  
 マススペクトル (ESI) : 431 (M+H)。

## 実施例 66

4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメトキシ)-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

10  $^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.80–1.85 (4H, m), 2.63–2.68 (4H, m), 2.94 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.15 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.92 (2H, s), 5.99 (2H, s), 5.99 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.02 (1H, dd, J=7.4, 2.7 Hz), 6.81–6.91 (3H, m),  
 15 6.99 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.20 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.25 (2H, d, J=9.0 Hz);  
 マススペクトル (ESI) : 435 (M+H)。

## 実施例 67

1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-4-(2-チエニルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン

20  $^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.80–1.84 (4H, m), 2.62–2.66 (4H, m), 2.92 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.14 (2H, t, J=5.9 Hz), 5.19 (2H, s), 6.01 (1H, dd, J=7.8, 2.7 Hz), 6.08 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.04 (1H, dd, J=5.1, 3.5 Hz), 7.16 (1H, dd, J=3.5, 1.0 Hz), 7.21 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.38 (1H, dd, J=5.1, 1.0 Hz);

マスペクトル (ESI) : 397 (M+H)。

実施例 68

1- {4- [2- (1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -4- (3-チ  
エニルメトキシ) -1H-ピリジン-2-オン

- 5  $^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.81-1.85 (4  
H, m), 2.64-2.69 (4H, m), 2.94 (2H, t,  $J=5.9$   
Hz), 4.16 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 5.05 (2H, s),  
6.01 (1H, dd,  $J=7.8, 2.7$  Hz), 6.05 (1H, d,  $J$   
=2.7 Hz), 6.99 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.15 (1H,  
10 dd,  $J=4.7, 1.6$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J=7.8$  Hz),  
7.25 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.36-7.39 (2H, m);  
マスペクトル (ESI) : 397 (M+H)。

実施例 69

- 15 4- [(3, 4-ジクロロベンジル) オキシ] -1- {4- [2- (1-ピロ  
リジニル) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン

- $^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.80-1.84 (4  
H, m), 2.62-2.66 (4H, m), 2.93 (2H, t,  $J=5.9$   
Hz), 4.14 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.98 (2H, s),  
5.99 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.03 (1H, dd,  $J=7.6,$   
20 2.7 Hz), 6.99 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.27-7.22  
(4H, m), 7.48 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.52 (1H, d,  
 $J=2.0$  Hz) ;

マスペクトル (ESI) : 459 (M+H)。

実施例 70

- 25 4- (2-ナフチルメトキシ) -1- {4- [2- (1-ピロリジニル) エト  
キシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン

- $^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.66-1.69  
(4H, m), 2.47-2.53 (4H, m), 2.78 (2H, t,  $J=$

6. 1 Hz), 4. 09 (2H, t, J=5. 9 Hz), 5. 30 (2H, s),  
 6. 01 (1H, d, J=2. 6 Hz), 6. 10 (1H, dd, J=2. 6 Hz,  
 7. 6 Hz), 7. 00 (2H, d, J=8. 9 Hz), 7. 23 (2H, d,  
 J=8. 9 Hz), 7. 51-7. 58 (4H, m), 7. 91-  
 5 8. 01 (4H, m) ;

マスペクトル (ESI) : 441 (M+H)。

#### 実施例 7 1

4-(2-メトキシベンジルオキシ)-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)  
 )エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1. 66-1. 69  
 (4H, m), 2. 45-2. 55 (4H, m), 2. 79 (2H, t, J=  
 5. 9 Hz), 3. 82 (3H, s), 4. 10 (2H, t, J=5. 9 Hz  
 ), 5. 05 (2H, s), 5. 92 (1H, d, J=2. 6 Hz), 6. 0  
 3 (1H, dd, J=2. 6, 7. 8 Hz), 6. 95-7. 09 (4H, m  
 15 ), 7. 24 (2H, m), 7. 34-7. 40 (2H, m), 7. 49 (1  
 H, d, J=7. 8 Hz) ;

マスペクトル (ESI) : 421 (M+H)。

#### 実施例 7 2

4-(3-メトキシベンジルオキシ)-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)  
 20 )エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1. 65-1. 67  
 (4H, m), 2. 45-2. 55 (4H, m), 2. 78 (2H, t, J=  
 5. 9 Hz), 3. 76 (3H, s), 4. 09 (2H, t, J=5. 9 Hz  
 ), 5. 09 (2H, s), 5. 92 (1H, d, J=2. 8 Hz), 6. 0  
 25 6 (1H, dd, J=2. 8, 7. 8 Hz), 6. 92 (1H, dd, J=2.  
 7, 8. 0 Hz), 6. 98-7. 03 (4H, m), 7. 23 (2H, d,  
 J=6. 8 Hz), 7. 32 (1H, t, J=10. 2 Hz), 7. 51 (1  
 H, d, J=7. 8 Hz) ;

マスペクトル (ESI) : 421 (M+H)。

実施例 7 3

4-(4-メトキシベンジルオキシ)-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

- 5  $^1\text{HNMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.64-1.70 (4H, m), 2.44-2.54 (4H, m), 2.78 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.76 (3H, s), 4.09 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.03 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 6.02 (1H, dd,  $J=2.8, 7.8\text{ Hz}$ ), 6.96 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.38 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ );

マスペクトル (ESI) : 421 (M+H)。

実施例 7 4

- 15 4-(2-クロロベンジルオキシ)-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

- $^1\text{HNMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.66-1.69 (4H, m), 2.45-2.55 (4H, m), 2.79 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.10 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.17 (2H, s), 20 ) 5.98 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 6.06 (1H, dd,  $J=2.6, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.01 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.39-7.45 (2H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 7.60-7.62 (1H, m);

マスペクトル (ESI) : 425 (M+H)。

- 25 実施例 7 5

4-(3-クロロベンジルオキシ)-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{HNMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.62-1.73

(4H, m), 2.45-2.55 (4H, m), 2.78 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.09 (2H, t, J=6.0 Hz), 5.14 (2H, s), 5.94 (1H, d, J=2.9 Hz), 6.08 (1H, dd, J=2.9, 7.8 Hz), 7.00 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.23 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.39-7.48 (3H, m), 7.50-7.56 (2H, m);

マスペクトル (ESI) : 425 (M+H)。

#### 実施例 76

10 4-(4-クロロベンジルオキシ)-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.64-1.70 (4H, m), 2.44-2.54 (4H, m), 2.78 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.09 (2H, t, J=5.9 Hz), 5.12 (2H, s), 5.93 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.05 (1H, dd, J=2.8, 7.6 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.51 (4H, s), 7.51 (1H, d, J=7.6 Hz);

マスペクトル (ESI) : 425 (M+H)。

#### 実施例 77

20 4-(4-フルオロ-3-ヒドロキシベンジルオキシ)-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

(1) 4-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ベンジルアルコールの製造

25 4-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸 (1.0 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液にトリエチルアミン (1.07 mL) 及びメトキシメチルクロリド (2.24 mL) を加え 0°C で 2 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し水素化リチウムアルミニ

ウム (360 mg) を加え 0°C で 1 時間攪拌した。酢酸エチルを加え不溶物を除去後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮することにより表題化合物 (1.14 g, 94%) を得た。

(2) 4-[4-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ベンジルオキシ]-1-  
5 - {4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン  
-2-オンの製造

実施例 33 で用いた 2-ヒドロキシメチル-5-フルオロピリジンを 4-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ベンジルアルコールに替える以外は実施例 33 と同様の操作を行い表題化合物を得た。

10 (3) 4-(4-フルオロ-3-ヒドロキシベンジルオキシ)-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン  
トリフルオロ酢酸塩の製造

4-[4-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ベンジルオキシ]-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-  
15 -オン (168 mg) のメタノール (1 mL) 溶液に 10% 塩酸-メタノール (1 mL) を加え室温で 3 時間、60°C で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮後、HPLC (YMC、pro C-18、0.1% TFA アセトニトリル-水 5%→90%) で精製後、溶出液を濃縮した。残渣をエタノールに溶かし濃縮する操作を 3 回繰り返した後、酢酸エチルを加え得られた結晶をろ取すること  
20 により表題化合物 (121 mg, 63%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.90 (2H, br s), 1.98 (2H, br s), 2.49-2.52 (2H, m), 3.13 (2H, br s), 3.59 (2H, br s), 4.32 (2H, br s), 5.02 (2H, s), 5.92 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.0  
25 6 (1H, dd, J=7.6, 2.8 Hz), 6.85-6.88 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.15 (1H, dd, J=11.5, 8.5 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.50 (1H, d, J=7.6 Hz),

9.74 (1H, br s), 9.97 (1H, s);

マススペクトル (ESI) : 425 (M+H)。

#### 実施例 78

4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-{3-メトキシ-4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

(1) 2-(4-ブロモ-2-メトキシフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピランの製造

4-ブロモ-2-メトキシフェノール (3.0 g) のクロロホルム溶液 (30 mL) に 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (2.0 mL)、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (370 mg) を加え室温で 12 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-200; 酢酸エチル:ヘキサン=1:19) で精製することにより表題化合物 (3.64 g, 86%) を得た。

(2) 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-{3-メトキシ-4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オンの製造

実施例 12、(1) で用いた 4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オン及び 2-(4-ヨードフェニルオキシ)テトラヒドロピランをそれぞれ 4-(4-フルオロベンジルオキシ)1H-ピリジン-2-オン及び 2-(4-ブロモ-2-メトキシフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピランに替える以外は実施例 12、(1)、(2) 及び (3) と同様の操作を行い化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.75-1.88 (4H, m), 2.55-2.78 (4H, m), 2.99 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 3.86 (3H, s), 4.21 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 5.00 (2H, s), 5.98-6.05 (2H, m), 6.84 (1H, dd,  $J=2.3, 8.4$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 6.96 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.10 (2H, t,  $J=8.8$  Hz)

z), 7.21-7.29 (1H, m), 7.40 (2H, dd, J=5.3, 8.8 Hz);

マススペクトル (APCI) : 439.1 (M+H)。

#### 実施例 79

#### 5 4-ベンジルオキシ-1-{2-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]-5-ピリミジニル}-1H-ピリジン-2-オン

(1) 5-ブロモ-2-(2,2-ジエトキシエトキシ)ピリミジンの製造

5-ブロモ-2-クロロピリミジン (1.15 g) の DMF 溶液 (10 mL) に 2,2-ジエトキシエタノール (1.6 g)、炭酸セシウム (5.8 g)  
 10 を加え室温で 12 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-200; 酢酸エチル:ヘキサン=1:9~1:4) で精製することにより表題化合物 (1.63 g, 94%) を得た。

#### 15 (2) 4-ベンジルオキシ-1-[2-(2,2-ジエトキシエトキシ)-5-ピリミジニル]-1H-ピリジン-2-オンの製造

実施例 12、(1) で用いた 2-(4-ヨードフェノキシ)テトラヒドロピランを 5-ブロモ-2-(2,2-ジエトキシエトキシ)ピリミジンに替える以外は実施例 12、(1) と同様の操作を行い化合物を得た。

#### 20 (3) 4-ベンジルオキシ-1-{2-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]-5-ピリミジニル}-1H-ピリジン-2-オンの製造

実施例 79、(2) で合成した化合物 (90 mg) のクロロホルム溶液 (5 mL) に水 (0.5 mL)、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をトルエン共沸した後、ピペリジン (0.060 mL) 及び 0.3 M Zn [B(CN)H<sub>3</sub>]<sub>2</sub>メタノール溶液 (5 mL、塩化亜鉛及びシアノトリヒドロほう酸ナトリウムより調整) を加え室温で 17 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し



て得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（C-200；メタノール：クロロホルム＝1：19～1：10～1：4）で精製した後、ジエチルエーテル－ヘキサンから再沈殿することにより表題化合物（16 mg，19%）を得た。

- 5  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.41–1.51 (2 H, m), 1.57–1.70 (4 H, m), 2.52–2.68 (4 H, m), 2.97 (2 H, t,  $J=6.1$  Hz), 4.58 (2 H, t,  $J=6.1$  Hz), 5.06 (2 H, s), 6.05 (1 H, d,  $J=2.6$  Hz), 6.13 (1 H, dd,  $J=2.6, 7.6$  Hz), 7.18 (1 H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.28–7.48 (5 H, m), 8.56 (2 H, s);
- 10 マススペクトル (ESI) : 407.3 (M+H)。

#### 実施例 80

#### 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリミジン-2-オン

- 15 (1) 2-クロロ-4-(4-フルオロベンジルオキシ)ピリミジンの製造  
 n-ブチルリチウム (2.6 M n-ヘキサン溶液、10.1 mL) を4-フルオロベンジルアルコール (3.08 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (12 mL) に $-78^\circ\text{C}$ で加え、同温度で30分間攪拌した。この反応液を2,4-ジクロロピリミジン (4.0 g) のテトラヒドロフラン懸濁液 (24 mL)
- 20 にゆっくりと加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をクロロホルム及びヘキサンの混合溶媒より結晶化することにより表題化合物 (4.36 g, 68%) を得た。

- 25 (2) 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1H-ピリミジン-2-オンの製造

n-ブチルリチウム (2.6 M n-ヘキサン溶液、7.2 mL) を2-プロペニルアルコール (1.8 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に $-78^\circ\text{C}$ で加え、同温度で30分間攪拌した。この反応液を2-クロロ-4-

(4-フルオロベンジルオキシ)ピリミジン (4.36 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) にゆっくりと加え、60°Cで4時間攪拌した後、24時間還流した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた  
 5 残渣をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、ピペリジン (2 mL) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (780 mg) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を水 (100 mL) 及び酢酸エチル (50 mL) 混合液に加え、不溶物をろ取することにより表題化合物 (0.96 g、24%) を得た。

10 (3) 4-(4-フルオロシベンジルオキシ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリミジン-2-オンの製造

実施例1、(3) で用いた4-ベンジルオキシ-1H-ピリミジン-2-オンを4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1H-ピリミジン-2-オンに替える以外は実施例1、(3) 及び(4) と同様の操作を行い表題化合物を得た。

15 (4) 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリミジン-2-オンの製造

実施例12、(3) で用いた4-ベンジルオキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリミジン-2-オンを4-(4-フルオロシベンジルオキシ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリミジン-2-オンに替える  
 20 以外は実施例12、(3) と同様の操作を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.67-1.70 (4H, m), 2.51-2.54 (4H, m), 2.80 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.11 (2H, t, J=5.9 Hz), 5.35 (2H, s), 6.11 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.03 (2H, d, J=9.3 Hz), 7.24 (2H, t, J=9.0 Hz), 7.31 (2H, d, J=9.3 Hz), 7.53 (2H, dd, J=8.5, 5.6 Hz), 7.99 (1H, d, J=7.3 Hz);  
 25 マススペクトル (ESI) : 410 (M+H)。

## 実施例 8 1

4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-{4-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]フェニル}-1H-ピリミジン-2-オン

5 実施例 8 0、(4) で用いた 2-(1-ピロリジン) エタノールを 2-(ジエチルアミノ) エタノールに替える以外は実施例 8 0 と同様の操作を行い表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.97 (6H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.54 (4H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.77 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 4.05 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 5.35 (10 2H, s), 6.10 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.01 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, t,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.30 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.51 (2H, dd,  $J=8.7, 5.5\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ );

マスペクトル (ESI) : 412 (M+H)。

## 15 実施例 8 2

4-ベンジルオキシ-1-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリミジン-2-オン

実施例 8 0、(1) で用いた 4-フルオロベンジルアルコールをベンジルアルコールに替える以外は実施例 8 0 と同様の操作を行い表題化合物を得た。

20  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, CDCl $_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.81-1.85 (4H, m), 2.63-2.68 (4H, m), 2.93 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.15 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.47 (2H, s), 6.00 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.28 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.47-7.34 (5H, m), 7.51 (1 25 H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ );

マスペクトル (ESI) : 392.3 (M+H)。

## 実施例 8 3

6-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-{4-[2-(1-ピロリジニル

）エトキシ}フェニル}-3H-ピリミジン-4-オン

実施例80、(1)で用いた2,4-ジクロロピリミジンを4,6-ジクロロピリミジンに替える以外は実施例80と同様の操作を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.63-1.70  
 5 (4H, m), 2.48-2.54 (4H, m), 2.79 (2H, t, J=5.8Hz), 4.11 (2H, t, J=5.8Hz), 5.26 (2H, s), 5.77 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=8.9Hz), 7.23 (2H, t, J=8.9Hz), 7.33 (2H, d, J=8.9Hz), 7.50 (2H, dd, J=8.6, 5.6Hz), 8.37 (1H, s);  
 10 マススペクトル (ESI) : 410 (M+H)。

実施例84~87

実施例12、(3)で用いた2-(1-ピロリジン)エタノールを対応する化合物に替える以外は実施例12、(3)と同様の操作を行い、実施例84~87の化合物を得た。

15 実施例84

4-ベンジルオキシ-1-(4-{2-[(2R)-2-メチル-1-ピロリジニル]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.16 (3H, d, J=6.1Hz), 1.38-3.35 (9H, m), 4.08-4.22 (2  
 20 H, m), 5.03 (2H, s), 5.99-6.07 (2H, m), 6.98 (2H, d, J=8.9Hz), 7.18-7.30 (3H, m), 7.32-7.48 (5H, m);

マススペクトル (ESI) : 405.3 (M+H)。

実施例85

25 4-ベンジルオキシ-1-(4-{2-[(2S)-2-メチル-1-ピロリジニル]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.16 (3H, d, J=5.7Hz), 1.38-2.04 (4H, m), 2.21-2.68 (3

H, m), 3.12-3.35 (2H, m), 4.05-4.24 (2H, m), 5.03 (2H, s), 5.99-6.08 (2H, m), 6.98 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.18-7.30 (3H, m), 7.32-7.47 (5H, m);

5 マススペクトル (ESI): 405.3 (M+H)。

実施例 86

1- {4- [2- (7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプター-7-イル) エトキシ] フェニル} -4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 1.44-1.52 (4H, m), 1.87-1.95 (4H, m), 2.94-3.00 (2H, m), 3.56-3.61 (2H, m), 4.25 (2H, t, J=5.5 Hz), 5.20 (2H, s), 6.12 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.29 (1H, d, J=7.6, 2.6 Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.28-7.36 (2H, m), 7.37-7.55 (6H, m);

15 マススペクトル (ESI): 417 (M+H)。

実施例 87

4-ベンジルオキシ-1- {4- [(2S, 7a R) -ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-2-イルオキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.85-0.98 (1H, m), 1.70-2.15 (3H, m), 2.32-2.44 (1H, m), 2.82-2.94 (1H, m), 2.99-3.20 (2H, m), 3.32-3.45 (2H, m), 3.57-3.69 (1H, m), 4.84-4.93 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.00-6.08 (2H, m), 6.92 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.19-7.25 (3H, m), 7.34-7.44 (5H, m);

25 マススペクトル (ESI): 403 (M+H)。

実施例 88

4- (4-フルオロベンジルオキシ) -1- [4- (2-アミノエトキシ) フ

フェニル] - 1H-ピリジン-2-オン

(1) 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-[4-(2-アジドエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの製造

実施例12、(3)で用いた4-ベンジルオキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オン及び2-(1-ピロリジン)エタノールをそれぞれ4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オン(実施例28、(2))及び2-アジドエタノールに替える以外は実施例12、(3)と同様の操作を行い、表題化合物を得た。

10 (2) 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-[4-(2-アミノエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-[4-(2-アジドエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン(50mg)のTHF(5mL)-水(1mL)溶液にトリフェニルホスフィン(50mg)を加え80℃で2時間  
15 攪拌した。反応液を放冷後、1規定塩酸を加えジエチルエーテルにて洗浄した。得られた水層に1規定水酸化ナトリウム水を加えて塩基性にした後、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をジエチルエーテル-ヘキサンから再沈殿することにより表題化合物(9.8mg, 21%)を得た。

20 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3.10 (2H, t, J=5.2Hz), 4.02 (2H, t, J=5.2Hz), 4.99 (2H, s), 6.01 (1H, dd, J=2.7, 7.6Hz), 6.04 (1H, d, J=2.7Hz), 6.99 (2H, d, J=8.9Hz), 7.10 (2H, t, J=8.7Hz), 7.21 (1H, d, J=7.6Hz), 7.  
25 26 (2H, d, J=8.9Hz), 7.40 (2H, dd, J=5.4, 8.7Hz);

マススペクトル(ESI): 355.2 (M+H)。

実施例89

4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-(4-{2-[(2S)-2-フル  
 ルオロメチル-1-ピロリジニル]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-  
 2-オン

(1) tert-ブチル (2S)-2-(フルオロメチル)ピロリジン-1-  
 5 カルボキシレートの製造

tert-ブチル (2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-  
 カルボキシレート (3.2 g, 15.9 mmol) のジクロロメタン (30 m  
 1) 溶液に、氷冷下でジエチルアミノサルファトリフルオリド (3.3 g, 2  
 0.5 mmol) を加え、同温で6時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナト  
 10 リウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。次いで有機層を水及び飽和食塩  
 水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液を減圧下濃縮して得られ  
 た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300, 酢酸エチル:ヘ  
 キサン=1:20) で精製することにより表題化合物 (390 mg, 12%)  
 を得た。

(2) (2S)-2-(フルオロメチル)ピロリジン塩酸塩の製造

tert-ブチル (2S)-2-(フルオロメチル)ピロリジン-1-カ  
 ルボキシレート (390 mg) に4N塩酸-酢酸エチル溶液 (2 ml) を加え  
 室温で1時間攪拌した。減圧濃縮することにより、表題化合物 (242 mg、  
 89%) を白色固体として得た。

(3) 2-[(2S)-2-フルオロメチル-1-ピロリジニル]エタノール  
 の製造

(2S)-2-(フルオロメチル)ピロリジン塩酸塩 (242 mg, 1.7  
 3 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (1  
 0.6 ml, 4.33 mmol)、クロログリオキシル酸エチル (0.2 ml  
 25 , 1.73 mmol) を順次加え、同温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチ  
 ルを加え、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。反応  
 液を減圧下濃縮し、得られた残渣にテトラヒドロフラン (10 ml) を加え、  
 氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (200 mg, 5.27 mmol) を加

え、室温で1時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム10水和物(1.0g)を加え、酢酸エチルで希釈し3時間攪拌した。次いで無水硫酸ナトリウムを加え乾燥した後、反応液を減圧下濃縮することにより表題化合物(217mg, 85%)を得た。

- 5 (4) 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-(4-{2-[(2S)-2-フルオロメチル-1-ピロリジニル]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

実施例12、(3)で用いた4-ベンジルオキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オン及び2-(1-ピロリジン)エタノールを  
10 それぞれ4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オン(実施例28、(2))及び2-[(S)-2-フルオロメチル-1-ピロリジニル]エタノールに替える以外は実施例12、(3)と同様の操作を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 1.52-1.72(2  
15 H, m), 1.80-1.94(2H, m), 2.40-2.50(1H, m), 2.54-2.65(2H, m), 2.82-2.95(3H, m), 4.13(2H, t, J=6.0Hz), 4.56-4.78(1H, m), 5.00(2H, s), 6.00-6.05(2H, m), 6.97(2H, d, J=8.8Hz), 7.05-7.13(2H, m), 7.20-7.30  
20 (3H, m), 7.37-7.7.44(2H, m);

マスペクトル(ESI): 441(M+H)。

#### 実施例90~96

実施例12、(3)で用いた4-ベンジルオキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オン及び2-(1-ピロリジン)エタノール  
25 をそれぞれ4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オン(実施例28、(2))及び対応するアルコール化合物に替える以外は実施例12-(3)と同様の操作を行い、実施例90~96の化合物を得た。対応するアルコール化合物は、対応する化合物を



用い実施例 89 と同様の操作又は文献既知の方法によりもしくは市販品として得ることができる。

#### 実施例 90

1 - {4 - [2 - (7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター 7 - イル) エト  
5 キシ] フェニル} - 4 - (4 - フルオロベンジルオキシ) - 1H - ピロリジン -  
2 - オン

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm) : 1.40 - 1.48 (4  
H, m), 1.82 - 1.91 (4H, m), 2.91 (2H, t,  $J = 5.5$   
5 Hz), 3.49 - 3.55 (2H, m), 4.22 (2H, t,  $J = 5.5$   
10 5 Hz), 5.15 (2H, s), 6.10 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz),  
6.26 (1H, dd,  $J = 7.8, 2.7$  Hz), 7.11 - 7.08 (2  
H, m), 7.19 - 7.14 (2H, m), 7.30 (2H, td,  $J = 6.1,$   
3.6 Hz), 7.51 (3H, dt,  $J = 9.5, 2.5$  Hz) ;  
マススペクトル (ESI) : 435 (M+H)。

#### 15 実施例 91

1 - {4 - [2 - (8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクター 8 - イル) エト  
キシ] フェニル} - 4 - (4 - フルオロベンジルオキシ) - 1H - ピロリジン -  
2 - オン

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm) : 1.20 - 1.97 (8H,  
20 m), 2.04 - 2.18 (2H, m), 2.85 - 3.06 (2H, m), 3.  
43 - 3.60 (2H, m), 4.23 (2H, t,  $J = 5.7$  Hz), 5.1  
2 (2H, s), 6.07 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 6.24 (1H, d  
d,  $J = 7.6, 2.7$  Hz), 7.04 - 7.18 (4H, m), 7.24 -  
7.31 (2H, m), 7.44 - 7.52 (3H, m) ;

25 マススペクトル (ESI) : 449 (M+H)。

#### 実施例 92

4 - (4 - フルオロベンジルオキシ) - 1 - {4 - [(2R, 7a R) - ヘキサヒ  
ドロ - 1H - ピロリジン - 2 - イルオキシ] フェニル} - 1H - ピロリジン - 2

ーオン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.44-1.60 (1H, m), 1.64-1.80 (1H, m), 1.82-1.1.94 (2H, m), 1.96-2.09 (1H, m), 2.24-2.33 (1H, m),  
 5 2.55-2.63 (1H, m), 2.86-2.93 (1H, m), 3.07-3.18 (1H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 3.71-3.83 (1H, m), 4.94-5.05 (3H, m), 5.97-6.08 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m), 7.04-7.15 (2H, m), 7.17-7.25 (3H, m), 7.34-7.43 (2H, m);  
 10 マススペクトル (ESI) : 421 (M+H)。

## 実施例93

1- {4- [2- (3, 3-ジフルオロ-1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -4- (4-フルオロベンジルオキシ) -1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 2.23-2.35 (2H, m), 2.88 (2H, t, J=7.0Hz), 2.93 (2H, t, J=5.5Hz), 3.05 (2H, t, J=13.3Hz), 4.12 (2H, t, J=5.5Hz), 4.99 (2H, s), 6.02 (1H, dd, J=7.4, 2.7Hz), 6.04 (1H, d, J=2.7Hz), 6.98 (2H, d, J=9.0Hz), 7.10 (2H, t, J=8.6Hz), 7.21 (1H, d, J=7.4Hz), 7.26 (2H, d, J=9.0Hz), 7.40 (2H, dd, J=8.6, 5.5Hz);  
 20

マススペクトル (ESI) : 445 (M+H)。

## 実施例94

4- (4-フルオロベンジルオキシ) -1- (4- {2- [(3S) -3-フルオロ-1-ピロリジニル] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.97-3.05 (8H, m), 4.14 (2H, t, J=5.7Hz), 4.99 (2H, s), 5.10-5.28 (1H, m), 6.01 (1H, dd, J=7.4, 2.7Hz),

6. 04 (1H, d, J=2.7 Hz), 6. 98 (2H, d, J=9.0 Hz),  
 7. 10 (2H, t, J=8.6 Hz), 7. 21 (1H, d, J=7.4 Hz),  
 7. 26 (2H, d, J=9.0 Hz), 7. 40 (2H, dd, J=8.6,  
 5.3 Hz);

5 マススペクトル (ESI): 427 (M+H)。

#### 実施例 95

4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-{4-[2-(2-オキソ-1-  
 ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.00-2.08 (2  
 10 H, m), 2.40 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.58 (2H, t, J  
 =7.0 Hz), 3.70 (2H, t, J=5.1 Hz), 4.14 (2H,  
 t, J=5.1 Hz), 4.99 (2H, s), 6.00-6.04 (2H,  
 m), 6.96 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.10 (2H, t, J=8.  
 6 Hz), 7.21 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.26 (2H, d, J  
 15 =9.0 Hz), 7.40 (2H, dd, J=8.6, 5.5 Hz);

マススペクトル (ESI): 423 (M+H);

融点: 148-149°C。

#### 実施例 96

4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-(4-{2-[(3R)-3-メト  
 20 キシ-1-ピロリジニル]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.79-1.89 (1H,  
 m), 2.04-2.14 (1H, m), 2.56-2.95 (6H, m), 3.  
 30 (3H, s), 3.91-3.97 (1H, m), 4.14 (2H, t, J  
 =5.9 Hz), 4.99 (2H, s), 5.99-6.05 (2H, m), 6.  
 25 98 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10 (2H, t, J=8.6 Hz),  
 7.21 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.6 Hz),  
 7.39 (2H, dd, J=8.6, 5.5 Hz);

マススペクトル (ESI): 439 (M+H)。

## 実施例 97~99

実施例 28、(1) で用いた 4-フルオロベンジルブロミドを対応するハライドもしくはスルホナートに替える以外は実施例 28、(1) 及び (2) と同様の操作を行い、続いて、得られた化合物を実施例 12、(3) で用いた 4-  
 5 ベンジルオキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オンの代わりに用い、さらに、実施例 12、(3) で用いた 2-(1-ピロリジン) エタノールを対応する化合物に替える以外は実施例 12、(3) と同様の操作を行い、実施例 97~99 の化合物を得た。

## 実施例 97

10 4-(4-クロロベンジルオキシ)-1-(4-{2-[(3R)-3-フルオロ-1-ピロリジニル]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン  
 $^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 2.00-2.24 (2 H, m), 2.56-2.64 (1H, m), 2.80-3.05 (5H, m), 4.15 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.00 (2H, s), 5.  
 15 10-5.30 (1H, m), 6.00-6.6.05 (2H, m), 6.98 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.20-7.30 (3H, m), 7.34-7.40 (4H, m);  
 マススペクトル (ESI) : 443 (M+H)。

## 実施例 98

20 4-[(5-フルオロ-2-ピロリジニル)メトキシ]-1-{4-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン  
 $^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.97 (6H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.54 (4H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.77 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.04 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.18 (  
 25 2H, s), 5.95 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.09 (1H, dd,  $J=7.6, 2.8\text{Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=8.8, 4.6\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, dt,

J = 8.8, 2.9 Hz), 8.60 (1H, d, J = 2.9 Hz);  
 マススペクトル (ESI) : 412 (M+H)。

実施例 99

4-[(5-フルオロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{2-[(2-  
 5 R, 5R)-2,5-ジメチル-1-ピロリジニル]エトキシ}フェニル)-  
 1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.94-1.26 (6  
 H, m), 1.23-1.60 (2H, m), 1.96-2.18 (2H, m)  
 10 . 15 (2H, s), 6.01-6.10 (2H, m), 6.98 (2H, d  
 , J = 8.9 Hz), 7.20-7.30 (3H, m), 7.41-7.53  
 (2H, m), 8.48 (1H, d, J = 2.1 Hz);  
 マススペクトル (ESI) : 438.4 (M+H)。

実施例 100

15 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[2-(ジメ  
 チルアミノ)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

(1) (5-クロロ-2-ピリジニル)メチルメタンスルホナートの製造

5-クロロ-2-ヒドロキシメチルピリジン (12.77g) のテトラヒド  
 ロフラン (150mL) 溶液にトリエチルアミン (12mL) 及びメタンスル  
 20 ホニルクロリド (5.7mL) を氷冷下に加え、氷冷下30分間攪拌した。反応  
 液に水 (150mL) をに加え、酢酸エチル (150mL+150mL) で抽出  
 した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒  
 を減圧下濃縮して得られた残渣を酢酸エチル及びジイソプロピルエーテルの混  
 合溶媒より結晶化することにより表題化合物 (14.65g, 99%) を得た。

25 (2) 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-[4-(2-  
 テトラヒドロピラニルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの製造

(5-クロロピリジン-2-イル)メチルメタンスルホナート (14.4  
 3g)、4-ヒドロキシ-1-[4-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)フ

エニル] - 1H-ピリジン-2-オン (15.58 g、実施例27、(1))、炭酸カリウム (15 g) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (500 mL) の混合物を80°Cで45分間攪拌した。反応液を水 (1.0 L) に注ぎ、得られた不溶物を濾取し、この不溶物をクロロホルム及び水に溶解した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をクロロホルム (50 mL) に還流下溶解し、酢酸エチル (250 mL) を加え攪拌しながらゆっくり冷却した。析出物を濾取し、続いて乾燥することにより表題化合物 (18.5 g、83%) を得た。

(3) 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1-[4-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの代わりに実施例100、(2)で得られた化合物を用いる以外は実施例12、(2)と同様にして表題化合物を得た。

(4) 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オン及び2-(1-ピロリジン)エタノールの代わりに実施例100、(3)で得られた化合物及び2-(ジメチルアミノ)エタノールを用いる以外は実施例12、(3)と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.22 (6H, s), 2.63 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.08 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 5.21 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.11 (1H, dd,  $J=7.8, 2.7$  Hz), 7.02 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.02 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J=2.4$  Hz);

マスペクトル (ESI) : 400 (M+H)。

## 実施例 101～107

実施例 100、(3) で用いた 2- (ジメチルアミノ) エタノールを対応するアルコール化合物に替える以外は実施例 100 と同様の操作を行い、実施例 101～107 の化合物を得た。対応するアルコール化合物は、対応する化合物を用い実施例 89 と同様の操作又は文献既知の方法によりもしくは市販品として得ることができる。

## 実施例 101

4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [2- (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン

10  $^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.98 (6H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.55 (4H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.78 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.05 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.21 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.11 (1H, dd,  $J=7.8, 2.7\text{Hz}$ ), 7.01 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.24 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ );

マスマスペクトル (ESI) : 428 (M+H) ;

融点 : 112-115°C。

## 20 実施例 102

4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [3- (2-オキソ-1-ピロリジニル) プロポキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン

25  $^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.99-2.10 (4H, m), 2.39 (2H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 3.40-3.52 (4H, m), 4.01 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 5.15 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.4, 2.7\text{Hz}$ ), 6.96 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, d,

$J=7.4\text{ Hz}$ ),  $7.24$  (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ),  $7.43$  (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ),  $7.73$  (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$ ),  $8.58$  (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ );

マスペクトル (ESI) : 454 (M+H)。

#### 5 実施例103

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{2-[(2R, 5R)-2, 5-ジメチル-1-ピロリジニル]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.92-1.18 (6  
10 H, m), 1.32-1.55 (2H, m), 1.92-2.15 (2H, m),  
) , 2.86-3.25 (4H, m), 4.02-4.22 (2H, m), 5.  
.14 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.07 (1  
H, dd,  $J=2.7, 7.6\text{ Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$   
) , 7.19-7.30 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$   
15 ) , 7.73 (1H, dd,  $J=2.5, 8.4\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  
,  $J=2.5\text{ Hz}$ );

マスペクトル (APCI) : 454.1 (M+H)。

#### 実施例104

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{2-[(2R)-2-メチル-1-ピロリジニル]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.14 (3H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ),  
1.38-1.52 (1H, m), 1.65-2.00 (3  
H, m), 2.22-2.35 (1H, m), 2.35-2.50 (1H, m  
25 ) , 2.50-2.62 (1H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 4.  
.05-4.19 (2H, m), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  
,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=2.7, 7.5\text{ Hz}$ ), 6.  
.98 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.20-7.32 (3H, m), 7



. 43 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=2.4$ ,  
8.4 Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.4$  Hz);

マスペクトル (ESI): 440.2 (M+H)。

#### 実施例105

5 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{2-[(3R)-  
-3-フルオロ-1-ピロリジニル]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン  
-2-オン

$^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 2.00-2.26 (2H,  
m), 2.58-3.08 (6H, m), 4.15 (2H, t,  $J=5.7$  Hz),  
10 5.10-5.29 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  
 $J=2.7$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J=7.6$ , 2.7 Hz), 6.9  
8 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.22-7.28 (3H, m), 7.43  
(1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.2$ , 2.3 Hz),  
8.58 (1H, d,  $J=2.3$  Hz);

15 マスペクトル (ESI): 444 (M+H)。

#### 実施例106

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{2-[(3R)-  
-3-メトキシ-1-ピロリジニル]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン  
-2-オン

20  $^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.80-1.89 (1H,  
m), 2.05-2.14 (1H, m), 2.56-2.95 (6H, m), 3.  
30 (3H, s), 3.92-3.97 (1H, m), 4.14 (2H, t,  $J$   
=5.9 Hz), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.5$  Hz),  
6.07 (1H, dd,  $J=7.6$ , 2.5 Hz), 6.98 (2H, d,  $J=$   
25 8.6 Hz), 7.22-7.27 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.$   
2 Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.2$ , 2.3 Hz), 8.58 (1H,  
d,  $J=2.3$  Hz);

マスペクトル (ESI): 456.2 (M+H)。

## 実施例107

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[2-(ジイソ  
プロピルアミノ)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.04 (12H, d, J  
5 =6.3Hz), 2.83 (2H, t, J=7.4Hz), 3.01-3.08  
(2H, m), 3.91 (2H, t, J=7.4Hz), 5.14 (2H, s),  
6.01 (1H, d, J=2.7Hz), 6.06 (1H, dd, J=7.6,  
2.7Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6Hz), 7.22-7.26 (3  
H, m), 7.43 (1H, d, J=8.4Hz), 7.73 (1H, dd, J  
10 =8.4, 2.5Hz), 8.58 (1H, d, J=2.5Hz);  
マスペクトル (ESI): 456 (M+H)。

## 実施例108

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{2-[(3R)  
-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジ  
15 ン-2-オン

(1) 2-((3R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-  
1-ピロリジニル)エタノールの製造

実施例89、3)で用いた(S)-2-(フルオロメチル)ピロリジン塩酸  
塩を(3R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ピロリ  
20 ジンに替える以外は実施例89、(3)と同様の操作を行い表題化合物を得た。

(2) 1-{4-[2-((3R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シ  
リル]オキシ}-1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-4-[(5-クロ  
ロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1H-ピリジン-2-オンの製造

実施例100、(3)で用いた2-(ジメチルアミノ)エタノールを2-((3  
25 R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-ピロリジ  
ニル)エタノールに替える以外は実施例100と同様の操作を行い表題化合物  
を得た。

(3) 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{2-[(3

R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル] エトキシ} フェニル) - 1H - ピロリジン - 2 - オンの製造

1 - { 4 - [ 2 - ((3R) - 3 - {[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 1 - ピロリジニル) エトキシ] フェニル} - 4 - [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] - 1H-ピロリジン-2-オン (257.0 mg, 0.46 mmol) の THF (2 mL) 溶液にテトラ n-ブチルアンモニウムフルオリド (1.0 M THF 溶液, 0.924 mL, 0.92 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (YMC-Pack™ pro C-18, 0.1% TFA 水溶液: 0.1% TFA アセトニトリル溶液 = 10 → 95%) で精製し、得られた粗表題化合物を酢酸エチル及びヘプタンの混合溶媒で再結晶を行い、表題化合物 (103.1 mg, 50%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.74 - 1.82 (1H, m), 2.17 - 2.27 (1H, m), 2.41 - 2.48 (1H, m), 2.65 - 2.69 (1H, m), 2.80 - 2.84 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.98 - 3.05 (1H, m), 4.14 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.35 - 4.40 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.07 (1H, dd, J = 7.8, 2.7 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.22 - 7.27 (3H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 8.58 (1H, d, J = 2.3 Hz);  
マススペクトル (ESI): 442 (M+H)。

実施例 109

4 - [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] - 1 - (4 - { 2 - [(3S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル] エトキシ} フェニル) - 1H - ピロリジン - 2 - オン

(1) 1 - [4 - (2-ブロモエトキシ) フェニル] - 4 - [(5-クロロ-2-

ーピリジニル) メトキシ] -1H-ピリジン-2-オンの製造

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1-(4-ヒドロキシフェニル) -1H-ピリジン-2-オン (1.0 g, 3.1 mmol)、炭酸セシウム (5.0 g, 15 mmol)、ジブロモエタン (5 ml) 及びDMF (10 mL) の混合物を80度で14.5時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えろ過した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (KP-Sil FLASH25+M, クロロホルム:メタノール=1:0→100:2) で精製することにより表題化合物 (1.2 g, 89%) を得た。

10 (2) 1-{4-[2-((3S)-3-{[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -4-[(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1H-ピリジン-2-オンの製造

1- [4-(2-ブロモエトキシ) フェニル] -4-[(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1H-ピリジン-2-オン (300.7 mg, 0.69 mmol)、(3S)-3-{[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} ピロリジン (417 mg, 2.1 mmol)、エチル (ジイソプロピル) アミン (0.132 ml, 0.76 mmol) 及びDMF (3.5 mL) の混合物を60度で14時間攪拌した。反応液に水を加えろ過した。得られた粗表題化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (KP-Sil FLASH25+M, クロロホルム:メタノール=1:0→10:1) で精製することにより表題化合物 (276.6 mg, 72%) を得た。

20 (3) 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1-(4-{2-[(3S)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オンの製造

25 1-{4-[2-((3S)-3-{[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -1-ピロリジニル) エトキシ] フェニル} -4-[(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1H-ピリジン-2-オン (264.7 mg, 0.48 mmol) のTHF (2.4 mL) 溶液に5N塩酸水溶液 (2.4 ml,

12 mm o l) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を1 N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣を酢酸エチル及び

5    を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.72–1.81 (1H, m), 2.17–2.25 (1H, m), 2.40–2.47 (1H, m), 2.65–2.69 (1H, m), 2.78–2.81 (1H, m), 2.92 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 2.96–3.03 (1H, m), 4.13 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.34–4.39 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J=7.8, 2.7$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.22–7.26 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.4, 2.5$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.5$  Hz);

15    マススペクトル (ESI): 442 (M+H)。

実施例 110

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{2-[(3R)-3-(2-フルオロエトキシ)-1-ピロリジニル]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

20    (1) tert-ブチル(3R)-3-(2-フルオロエトキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートの製造

tert-ブチル(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート (501.2 mg, 2.7 mmol) のDMF (5 mL) 溶液に水素化ナトリウム (55%油性, 140 mg, 3.2 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した後、2-フルオロエチル p-トルエンスルホナート (1.17 g, 5.4 mmol) を加え、同温にてさらに24時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー (KP-Sil FLASH25+M, 酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 10 → 2 : 8) で精製することにより表題化合物 (253 mg, 41%) を得た。

(2) 2-[(3R)-3-(2-フルオロエトキシ)-1-ピロリジニル]エタノールの製造

実施例89、(2) で用いた tert-ブチル (2S)-2-(フルオロメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート を tert-ブチル (3R)-3-(2-フルオロエトキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート に替える以外は実施例89、(2) 及び (3) と同様の操作を行い、表題化合物を得た。

10 (3) 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{2-[(3R)-3-(2-フルオロエトキシ)-1-ピロリジニル]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オンの製造

実施例100、(4) で用いた 2-(ジメチルアミノ)エタノール を 2-[(3R)-3-(2-フルオロエトキシ)-1-ピロリジニル]エタノール に替える以外は実施例100-(4) と同様の操作を行い、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.83-1.92 (1 H, m), 2.08-2.19 (1 H, m), 2.57-2.98 (6 H, m), 3.59-3.72 (2 H, m), 4.10-4.16 (3 H, m), 4.55 (2 H, dt, J=47.6, 4.3 Hz), 5.15 (2 H, s), 6.02 (1 H, d, J=2.7 Hz), 6.07 (1 H, dd, J=7.8, 2.7 Hz), 6.98 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.22-7.28 (3 H, m), 7.43 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.73 (1 H, dd, J=8.2, 2.5 Hz), 8.58 (1 H, d, J=2.5 Hz);  
マススペクトル (ESI) : 488 (M+H)。

25 実施例111

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[2-(エチルアミノ)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

(1) tert-ブチル (2-{4-[4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)

メトキシ] - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル] フェノキシ} エチル)  
エチルアミン - 1 - カルボキシレート

実施例 100、(3) で用いた 2 - (ジメチルアミノ) エタノールを tert  
- ブチル エチル (2 - ヒドロキシエチル) アミン - 1 - カルボキシレートに  
5 替える以外は実施例 100 と同様の操作を行い、表題化合物を得た。

(2) 4 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジニル) メトキシ] - 1 - {4 - [2 - (エ  
チルアミノ) エトキシ] フェニル} - 1H - ピリジン - 2 - オンの製造

tert - ブチル (2 - {4 - [4 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジニル) メ  
トキシ] - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル] フェノキシ} エチル) エ  
10 チルアミン - 1 - カルボキシレート (421.8 mg, 2.1 mmol) のク  
ロロホルム (3 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (0.969 mL, 13 mmol)  
1) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を 1N 水酸化ナトリウム水溶液で  
中和し、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減  
15 圧下濃縮して得られた残渣を酢酸エチル及びヘプタンの混合溶媒で再結晶を行  
い、表題化合物 (157.5 mg, 19%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.16 (3H, t, J =  
7.2 Hz), 2.74 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.03 (2H, t,  
J = 5.3 Hz), 3.51 (1H, br s), 4.11 (2H, t, J = 5.  
3 Hz), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.  
20 07 (1H, dd, J = 7.8, 2.7 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9.  
0 Hz), 7.22 - 7.27 (3H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.2  
Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 8.58 (1H,  
d, J = 2.3 Hz);

マススペクトル (ESI): 400 (M+H).

25 実施例 112

4 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジニル) メトキシ] - 1 - (4 - {2 - [エチル  
(プロピル) アミノ] エトキシ} フェニル) - 1H - ピリジン - 2 - オンの製  
造

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[2-(エチル  
 ルアミノ)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン(20.7mg,  
 0.052mmol)、プロピオンアルデヒド(10滴)及び0.3M Zn[B  
 (CN)H<sub>3</sub>]<sub>2</sub>メタノール溶液(1mL、塩化亜鉛及びシアノトリヒドロほう  
 5 酸ナトリウムより調整)の混合物を室温で10分間攪拌した。反応液に1N水  
 酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウム  
 で乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフ  
 ィー(KieselgelTM60F254、クロロホルム:メタノール=9:  
 1)で精製することにより表題化合物(14.5mg, 63%)を得た。

10 <sup>1</sup>HNMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 0.90(3H, t, J=7.4Hz), 1.08(3H, t, J=7.0Hz), 1.46-1.56(2  
 H, m), 2.51(2H, t, J=7.4Hz), 2.65(2H, q, J=7.0Hz), 2.90(2H, t, J=6.2Hz), 4.07(2H, t,  
 J=6.2Hz), 5.15(2H, s), 6.02(1H, d, J=2.7H  
 15 z), 6.07(1H, dd, J=7.4, 2.7Hz), 6.97(2H, d,  
 J=9.0Hz), 7.22-7.26(3H, m), 7.43(1H, d, J  
 =8.4Hz), 7.73(1H, dd, J=8.4, 2.3Hz), 8.58  
 (1H, d, J=2.3Hz);

マスペクトル(ESI): 442(M+H)。

20 実施例113、114

実施例112で用いたプロピオンアルデヒドを対応する化合物に替える以外  
 は実施例112と同様の操作を行い、実施例113及び114の化合物を得た。

実施例113

25 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{2-[エチル  
 (イソプロピル)アミノ]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 1.06(6H, d, J=6.6Hz), 1.10(3H, t, J=7.0Hz), 2.58-2.66(2  
 H, m), 2.81-2.88(2H, m), 3.01-3.08(1H, m),



3. 99-4. 06 (2H, m), 5. 15 (2H, s), 6. 02 (1H, d, J=2. 7 Hz), 6. 07 (1H, dd, J=7. 8, 2. 7 Hz), 6. 97 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 23-7. 26 (3H, m), 7. 43 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 73 (1H, dd, J=8. 6, 2. 5 Hz), 8. 58 (1H, d, J=2. 5 Hz);

マスペクトル (ESI): 442 (M+H)。

#### 実施例 114

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{2-[エチル(メチル)アミノ]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1. 11 (3H, t, J=7. 2 Hz), 2. 36 (3H, s), 2. 56 (2H, q, J=7. 2 Hz), 2. 83 (2H, t, J=5. 9 Hz), 4. 11 (2H, t, J=5. 9 Hz), 5. 15 (2H, s), 6. 02 (1H, d, J=2. 7 Hz), 6. 07 (1H, dd, J=7. 4, 2. 7 Hz), 6. 98 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 23-7. 26 (3H, m), 7. 43 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 73 (1H, dd, J=8. 3, 2. 3 Hz), 8. 58 (1H, d, J=2. 3 Hz);

マスペクトル (ESI): 414 (M+H)。

#### 実施例 115

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オンの製造

1-[4-(2-ブロモエトキシ)フェニル]-4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1H-ピリジン-2-オン (1. 1 g, 2. 6 mmol)、実施例 109、(1))、イソプロピル(メチル)アミン (0. 811 ml, 7. 8 mmol) 及び DMF (2. 6 mL) の混合物を 60 度で 2 日間攪拌した。反応液に水を加えろ過した。得られた粗表題化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (KP-Sil FLASH 25+M, クロロホルム:メタ

ノール=1:0→5:1)で精製することにより表題化合物(1.1g, 99%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.06 (6H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 2.35 (3H, s), 2.83 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 2.87–2.98 (1H, m), 4.09 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.14 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.8, 2.7\text{Hz}$ ), 6.97 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.22–7.26 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.2, 2.5\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ );

マスペクトル (ESI) : 428 (M+H);

融点 : 137–138°C。

実施例 116

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{2-[メチル(プロピル)アミノ]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

実施例 115 で用いたイソプロピル(メチル)アミンをプロピル(メチル)アミンに替える以外は実施例 115 と同様の操作を行い表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.91 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.49–1.60 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.43 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.82 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.10 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.15 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.4, 2.7\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.22–7.26 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.4, 2.5\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ );

マスペクトル (ESI) : 428 (M+H);

融点 : 119–123°C。

実施例 117、118

実施例109、(1) で用いた4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オンを4-(4-フルオロベンジル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オンに替える以外は実施例109、(1)と同様の操作を行い得られた化合物を  
 5 実施例115で用いた1-[4-(2-ブロモエトキシ)フェニル]-4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1H-ピリジン-2-オンの代わりに用い、さらにイソプロピル(メチル)アミンを対応する化合物に替える以外は実施例115と同様の操作を行い実施例117及び118の化合物を得た。

10 実施例117

4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-(4-{2-[メチル(プロピル)アミノ]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.92 (3H, t, J=7.2Hz), 1.49-1.59 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.4  
 15 4 (2H, t, J=7.8Hz), 2.83 (2H, t, J=5.9Hz), 4.11 (2H, t, J=5.9Hz), 4.99 (2H, s), 6.01 (1H, dd, J=7.4, 2.7Hz), 6.04 (1H, d, J=2.7Hz), 6.98 (2H, d, J=9.0Hz), 7.10 (2H, t, J=8.6Hz), 7.22 (1H, d, J=7.4Hz), 7.25 (2H, d, J=9.0Hz),  
 20 7.40 (2H, dd, J=8.6, 5.5Hz);

マススペクトル (ESI): 411 (M+H)。

実施例118

4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-(4-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

25 <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.07 (6H, d, J=6.6Hz), 2.36 (3H, s), 2.85 (2H, t, J=6.1Hz), 2.90-2.98 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=6.1Hz), 4.99 (2H, s), 6.01 (1H, dd, J=7.5, 2.6Hz), 6.0

4 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.98 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.10 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.21 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.25 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.40 (2H, dd, J=8.6, 5.5 Hz);

5 マススペクトル (ESI): 411 (M+H)。

#### 実施例 119

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[(2R)-2-(ジエチルアミノ)プロポキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン及び  
 10 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[(2S)-2-(ジエチルアミノ)プロポキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

(1) 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-[4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オン (111.2 mg, 0.34 mmol)、  
 15 1-クロロアセトン (0.032 ml, 0.41 mmol)、炭酸カリウム (93 mg, 0.68 mmol) 及び DMF (1 mL) の混合物を 60 度で 15 時間攪拌した。反応液に水を加えろ過することにより表題化合物 (121.0 mg, 93%) を得た。

(2) 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{[(2R)-2-(ジエチルアミノ)プロピル]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン及び  
 20 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{[(2S)-2-(ジエチルアミノ)プロピル]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-[4-(2-オキソプロポキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン (98.3 mg, 0.26 mmol) 及びジエチルアミン (0.079 ml, 0.77 mmol) のメタノール (0.5 ml) 溶液に 0.3 M Zn[B(CN)H<sub>3</sub>]<sub>2</sub>メタノール溶液 (2.61 mL、塩化亜鉛及びシアノトリヒドロほう酸ナトリウムより調

整)を加え、室温から60度まで昇温し、17時間攪拌した。反応液にセライトを加えてろ過し、得られた溶液をクロロホルムで抽出し、1N水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (K P  
5 -S i l F L A S H 1 2 +M, クロロホルム:メタノール=1:0→5:1) で精製することによりラセミ体(121mg)を得た。さらに高速液体クロマトグラフィー (CHIRALPAK™ AD、ヘキサン:イソプロパノール:ジエチルアミン=50:50:0.05)で精製し、表題化合物(55.9mg, 50%、及び、52.2mg, 46%)を得た。

10 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.07 (6H, t, J=7.2Hz), 1.14 (3H, d, J=6.8Hz), 2.55-2.66 (4H, m), 3.22-3.30 (1H, m), 3.82 (1H, dd, J=9.3, 7.3Hz), 4.07 (1H, dd, J=9.3, 5.1Hz), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=2.7Hz), 6.07 (1H, d  
15 d, J=7.6, 2.7Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8Hz), 7.23-7.26 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.5, 2.4Hz), 8.58 (1H, d, J=2.4Hz);

マススペクトル (ESI): 442 (M+H)。

## 20 実施例120

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{[(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピロリジニル]オキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

(1) tert-ブチル (3S)-3-(メタンシルホニルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートの製造

tert-ブチル (3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート(11.8g)のテトラヒドロフラン溶液(100mL)にトリエチルアミン(9.67mL)及びメタンシルホニルクロリド(5.12mL)を氷

冷下加え、そのまま1時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を10%クエン酸溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮することにより表題化合物(16.8g)を得た。

5 (2) 4-[ (5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1-(4-{ [ (3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オンの製造

4-[ (5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1-(4-ヒドロキシフェニル) -1H-ピリジン-2-オン(3.14g、実施例100-(3)  
10 ) 及びtert-ブチル (3S)-3-(メタンスルホニルオキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート(3.11g)、炭酸カリウム(2.0g)をN,N-ジメチルホルムアミド(60mL)中、80℃で一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルを加え、水及び飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣を  
15 シリカゲルカラムクロマトグラフィー(C-300、メタノール:クロロホルム=1:100~1:50)で精製することにより表題化合物(3.99g、84%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.39 (9H, s),  
1.98-2.25 (2H, m), 3.30-3.50 (3H, m), 3.5  
20 0-3.65 (1H, m), 5.00-5.08 (1H, m), 5.20 (2  
H, s), 5.93 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.10 (1H, dd,  
 $J=2.7\text{ Hz}$ ,  $7.6\text{ Hz}$ ), 7.02 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7  
.26 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$   
) , 7.58 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=2$   
25 .5 Hz,  $8.5\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ) ;

マススペクトル (ESI) : 498 (M+H)。

実施例121

4-[ (5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1-4-{ [ (3R)-

3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン

4- [(5-クロロ-2-ピロリジニル) メトキシ] -1- (4- { [(3R)  
 ) -1- (tert-ブトキシカルボニル) -3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン (3.14 g、実施例121) のクロロホルム溶液 (20 mL) に、トリフルオロ酢酸 (20 mL) を加え、室温で1  
 5 時間攪拌した。反応液を濃縮後、1規定水酸化ナトリウム溶液を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を減圧下濃縮することにより表題化合物 (2.65 g、83%) を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.69-1.80 (1H, m), 1.76-2.09 (1H, m), 2.75-2.97 (3H, m), 3.06 (1H, dd,  $J=12.2$  Hz, 5.4 Hz), 4.83-4.90 (1H, m), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 6.09 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz, 7.6 Hz), 6.  
 15 96 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.00 (1H, dd,  $J=2.5$  Hz, 8.3 Hz), 8.65 (1H, d,  $J=2.5$  Hz) ;

マススペクトル (ESI) : 398 (M+H)。

20 実施例122

4- [(5-クロロ-2-ピロリジニル) メトキシ] -1- (4- { [(3R)  
 -1-イソプロピル-3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) -1H-ピリジ  
 ン-2-オン

4- [(5-クロロ-2-ピロリジニル) メトキシ] -1-4- { [(3R)  
 25 -3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン (15.0 g、実施例122) のメタノール溶液 (200 mL) にアセトン (5.4 mL) 及び0.3M Zn [B (CN) H<sub>3</sub>]<sub>2</sub>メタノール溶液 (126 mL、塩化亜鉛及びシアノトリヒドロほう酸ナトリウムより調整) を加え室温で2時

間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、クロロホルムにて2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（C-300；メタノール：クロロホルム=1：100～1：10～1：4）で精製した後、熱酢酸エチルに溶解しヘプタンをゆっくり加え後、ゆっくりと室温まで冷却した。得られた結晶をろ取することにより表題化合物（15.25g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.02 (3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.03 (3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.73-1.80 (1H, m), 2.24-2.28 (1H, m), 2.31-2.38 (1H, m), 2.41-2.53 (1H, m), 2.68 (1H, dd,  $J=10.2, 2.4\text{Hz}$ ), 2.73-2.75 (1H, m), 2.89 (1H, dd,  $J=10.2, 6.3\text{Hz}$ ), 4.86-4.90 (1H, m), 5.21 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.10 (1H, dd,  $J=7.8, 2.7\text{Hz}$ ), 6.96 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.24 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, dd,  $J=8.6, 2.7\text{Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ );

マスマスペクトル (ESI) : 440 (M+H);

融点 : 154-155°C。

#### 実施例123

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{[(3R)-1-エチル-3-ピロリジニル]オキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{[(3R)-1-エチル-3-ピロリジニル]オキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン (1.65g、実施例122) のアセトニトリル溶液 (30mL) にエチルメタンスルホナート (0.45mL) を加え80°Cで2時間攪拌した。さらに、



エチル メタンサルホナート (0.45 mL) を加え 80°C で 2 時間攪拌した後、室温まで冷却した。クロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水及び飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300; メタノール : クロロホルム = 1 : 100 ~ 1 : 10 ~ 1 : 4) で精製した後、残渣を酢酸エチル及びヘプタンの混合溶媒から結晶化することにより表題化合物 (660 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.02 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz), 1.73-1.88 (1H, m), 2.21-2.38 (2H, m), 2.31-2.38 (1H, m), 2.45 (1H, q,  $J = 7.2$  Hz), 2.61-2.74 (2H, m), 2.80 (1H, dd,  $J = 10.3$  Hz, 6.1 Hz), 4.84-4.93 (1H, m), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 6.09 (1H, dd,  $J = 7.6, 2.7$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.01 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.5$  Hz), 8.66 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz);

マスペクトル (ESI) : 426 (M+H);

融点 : 145-146°C。

#### 20 実施例 124

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{[(3R)-1-メチル-3-ピロリジニル]オキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

実施例 124 で用いたエチル メタンサルホナートをヨウ化メチルに替える以外は実施例 124 と同様の操作を行い表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.71-1.85 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.24-2.42 (2H, m), 2.57-2.73 (2H, m), 2.77 (1H, dd,  $J = 10.5$  Hz,

6. 1 Hz), 4. 85-4. 93 (1H, m), 5. 20 (2H, s), 5. 93 (1H, d, J=2. 8 Hz), 6. 09 (1H, dd, J=7. 6, 2. 9 Hz), 6. 94 (2H, d, J=8. 9 Hz), 7. 23 (2H, d, J=8. 9 Hz), 7. 53 (1H, d, J=7. 6 Hz), 7. 58 (1H, d, J=8. 3 Hz), 8. 01 (1H, dd, J=8. 3, 2. 5 Hz), 8. 65 (1H, d, J=2. 5 Hz);

マススペクトル (ESI) : 412 (M+H)。

#### 実施例 125

4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1-(4-{ [(3R)-1-(2-フルオロエチル) -3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン

#### (1) (3S)-1-ベンジル-3-アセトキシピロリジンの製造

(3S)-1-ベンジル-3-ヒドロキシピロリジン (1. 5 g, 8. 46 mmol) の THF (20 ml) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (1. 3 ml, 9. 30 mmol)、アセチルクロリド (0. 6 ml, 8. 46) を順次加え同温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (KP-NH、酢酸エチル:ヘキサン=1:20) で精製することにより表題化合物 (1. 68 g, 90%) を得た。

#### (2) (3S)-1-(2-フルオロエチル)-3-アセトキシピロリジンの製造

(3S)-1-ベンジル-3-アセトキシピロリジン (1. 68 g, 7. 62 mmol) のメタノール (30 ml) 溶液に水酸化パラジウム (170 mg) を加え、系中を水素ガスで置換した後、室温で一昼夜攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をアセトニトリル (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (1. 58 g, 11. 43 mmol)、2-フルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (1. 42 g, 7. 24 mmol)

1) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濾過した後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (P-Si1、酢酸エチル : ヘキサン : トリエチルアミン = 1 : 1 : 0.01) で精製することにより表題化合物 (507 mg, 38%) を得た。

5 (3) (3S) - 1 - (2-フルオロエチル) - 3-ヒドロキシピロリジンの製造

(3S) - 1 - (2-フルオロエチル) - 3-アセトキシピロリジン (507 mg, 2.89 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液に4N水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、クロロホルムで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液を減圧下濃縮することにより表題化合物 (135 mg, 35%) を得た。

(4) 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] - 1 - (4- { [(3R) - 1 - (2-フルオロエトキシ) - 3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) - 1H-ピリジン-2-オンの製造

15 実施例121で用いたtert-ブチル (3S) - 3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレートを (3S) - 1 - (2-フルオロエチル) - 3-ヒドロキシピロリジンに替える以外は実施例121と同様の操作を行い表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.98-2.06 (1 H, m), 2.30-2.38 (1 H, m), 2.61-2.68 (1 H, m), 2.78-2.93 (4 H, m), 3.00-3.07 (1 H, m), 4.60 (2 H, dt,  $J=4.8\text{ Hz}$ ,  $47.6\text{ Hz}$ ), 4.80-4.88 (1 H, m), 5.15 (2 H, s), 6.01 (1 H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 6.07 (1 H, dd,  $J=2.8\text{ Hz}$ ,  $7.6\text{ Hz}$ ), 6.91 (2 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.20-7.28 (3 H, m), 7.43 (1 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.73 (1 H, dd,  $J=2.4\text{ Hz}$ ,  $8.4\text{ Hz}$ ), 8.58 (1 H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ );  
マススペクトル (ESI) : 444 (M+H)。

## 実施例 1 2 6

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{[(3R)-1-(メタンスルホニル)-3-ピロリジニル]オキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

- 5 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-4-{[(3R)-3-ピロリジニル]オキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン (30 mg、実施例 1 2 2) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (1 mL) にトリエチルアミン (0.0116 mL) 及びメタンスルホニルクロリド (0.0064 mL) を氷冷下に加え、そのまま 1 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで
- 10 抽出した。有機層を 10%クエン酸溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残渣を酢酸エチル及びヘキサンの混合溶媒から結晶化することにより表題化合物 (28 mg) を得た。

- <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.05-2.15
- 15 (1H, m), 2.17-2.31 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.34-3.44 (3H, m), 3.60 (1H, dd, J=11.8 Hz, 4.3 Hz), 5.06-5.12 (1H, m), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.10 (1H, dd, J=7.6, 2.6 Hz), 7.04 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.27 (2H, d, 20 , J=8.9 Hz), 7.55 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.01 (1H, dd, J=8.3, 2.5 Hz), 8.66 (1H, d, J=2.5 Hz) ;
- マススペクトル (ESI) : 476 (M+H)。

## 実施例 1 2 7

- 25 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{[(3R)-1-アセチル-3-ピロリジニル]オキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

実施例 1 2 6 で用いたメタンスルホニルクロリドを無水酢酸に替える以外は

実施例 126 と同様の操作を行い表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.93 (1.2H, s), 1.97 (1.8H, s), 2.03–2.30 (2H, m), 3.48–3.67 (3.6H, m), 3.82 (0.4H, dd,  $J=11.7$  Hz, 4.7 Hz), 5.02–5.09 (0.6H, m), 5.10–5.17 (0.4H, m), 5.20 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 6.07–6.14 (1H, m), 6.98–7.08 (2H, m), 7.22–7.30 (2H, m), 7.51–7.55 (1H, m), 7.59 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.01 (1H, dd,  $J=8.3$  Hz, 2.4 Hz), 8.66 (1H, d,  $J=2.4$  Hz);  
 マススペクトル (ESI) : 440 (M+H)。

実施例 128

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{[(2R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピロリジニル]メトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

実施例 120 で用いた tert-ブチル (3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート を tert-ブチル (2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート に替える以外は実施例 120 と同様の操作を行い表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.40 (9H, s), 1.72–2.05 (4H, m), 3.20–3.40 (2H, m), 3.85–4.13 (3H, m), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 6.10 (1H, dd,  $J=7.6$  Hz, 2.8 Hz), 7.03 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.01 (1H, dd,  $J=8.4$  Hz, 2.5 Hz), 8.65 (1H, d,  $J=2.5$  Hz);  
 マススペクトル (ESI) : 512 (M+H)。

## 実施例 129

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{[(2R)-2-ピロリジニル]メトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

実施例 121 で用いた 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{[(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピロリジニル]オキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オンを 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{[(2R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピロリジニル]メチルオキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オンに替える以外は実施例 121 と同様の操作を行い表  
10 題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.38-1.51 (1H, m), 1.55-1.77 (2H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 2.74-2.84 (2H, m), 3.33-3.43 (1H, m), 3.79-3.88 (2H, m), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 6.09 (1H, dd,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 2.8 Hz), 6.99 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 2.5 Hz), 8.65 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ );

20 マススペクトル (ESI) : 412 (M+H)。

## 実施例 130

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{[(2S)-2-ピロリジニル]メトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

実施例 120 で用いた tert-ブチル (3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート tert-ブチル (2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートに替える以外は実施例 120 と同様の操作を行い、得られた化合物を実施例 121 で用いた 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{[(3R)-1-(tert-

ブトキシカルボニル) - 3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) - 1H-ピリジン-2-オンの替わりに用いる以外は実施例121と同様の操作を行い表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.51-1.60 (1  
 5 H, m), 1.78-1.83 (2H, m), 1.89-1.99 (1H, m),  
 ), 2.94-2.97 (1H, m), 2.99-3.06 (1H, m), 3  
 .47-3.56 (1H, m), 3.88 (1H, dd,  $J=9.3, 6.8$   
 Hz), 3.94 (1H, dd,  $J=9.3, 4.8$ Hz), 5.15 (2H  
 , s), 6.01 (1H, d,  $J=2.8$ Hz), 6.07 (1H, dd,  $J$   
 10 =7.6, 2.8Hz), 6.98 (2H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.23  
 (2H, d,  $J=7.6$ Hz), 7.24 (1H, d,  $J=8.8$ Hz), 7  
 .43 (1H, d,  $J=8.3$ Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.3,$   
 2.4Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.4$ Hz) ;  
 マススペクトル (ESI) : 412 (M+H)。

#### 15 実施例131~134

実施例122で用いた4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -  
 1- (4- { [(3R) - 3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) - 1H-ピ  
 リジン-2-オン及びアセトンをそれぞれ対応する4- [(5-クロロ-2-  
 ピリジニル) メトキシ] - 1- (4- { [(2S) - 2-ピロリジニル] メト  
 20 キシ} フェニル) - 1H-ピリジン-2-オン又は4- [(5-クロロ-2-  
 ピリジニル) メトキシ] - 1- (4- { [(2R) - ピロリジン-2-イル]  
 メトキシ} フェニル) - 1H-ピリジン-2-オン及びアセトン、シクロブタ  
 ノンまたは37%ホルムアミド溶液に替える以外は実施例122と同様の操作  
 を行い実施例131~134の化合物を得た。

#### 25 実施例131

4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] - 1- (4- { [(2S)  
 - 1-イソプロピル-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) - 1H-ピリ  
 ジン-2-オン

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.97 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.05 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.63-1.95 (4H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.79-2.87 (1H, m), 2.89-3.00 (1H, m), 3.07-3.15 (1H, m), 3.67 (1H, dd,  $J=9.4, 8.2\text{Hz}$ ), 3.85 (1H, dd,  $J=9.4, 4.5\text{Hz}$ ), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.09 (1H, dd,  $J=7.7\text{Hz}, 2.8\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.22 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}, 2.6\text{Hz}$ ), 8.65 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ );

マススペクトル (ESI) : 454 (M+H)。

実施例132

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{[(2R)-1-イソプロピル-2-ピロリジニル]メトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.98 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.05 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.63-1.87 (4H, m), 2.48-2.55 (1H, m), 2.79-2.87 (1H, m), 2.89-3.00 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.67 (1H, dd,  $J=9.4, 8.2\text{Hz}$ ), 3.85 (1H, dd,  $J=9.4, 4.5\text{Hz}$ ), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.10 (1H, dd,  $J=7.6\text{Hz}, 2.8\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.22 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}, 2.6\text{Hz}$ ), 8.65 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ );

マススペクトル (ESI) : 454 (M+H)。



## 実施例133

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{[(2R)-1-シクロブチル-2-ピロリジニル]メトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.52-1.72 (5H, m), 1.80-2.06 (5H, m), 2.29-2.29 (1H, m), 2.82-2.93 (2H, m), 3.15-3.28 (1H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=9.4, 7.5\text{Hz}$ ), 3.89 (1H, dd,  $J=9.4, 4.7\text{Hz}$ ), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.09 (1H, dd,  $J=7.6\text{Hz}, 2.8\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=8.2\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$ ), 8.65 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ );
- 10
- 15 マススペクトル (ESI) : 466 (M+H)。

## 実施例134

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{[(2S)-1-メチル-2-ピロリジニル]メトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

- 20  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.54-1.62 (1H, m), 1.64-1.72 (2H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.18 (1H, q,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 2.35 (3H, s), 2.56 (1H, ddd,  $J=12.9, 7.1, 4.6\text{Hz}$ ), 2.92-2.97 (1H, m), 3.85 (1H, dd,  $J=9.8, 5.9\text{Hz}$ ), 4.00 (1H, dd,  $J=9.8, 5.4\text{Hz}$ ), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 6.10 (1H, dd,  $J=7.8, 2.9\text{Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.59 (1

H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ );  
 マススペクトル (ESI) : 426 (M+H)。

#### 実施例 135

5 4-[ (5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1-(4-{ [(2S)-1-エチル-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン

実施例 123 で用いた 4-[ (5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1-4-{ [(3R)-3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オンを 4-[ (5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1-(4-{ [(2S)-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オンに替える以外は実施例 123 と同様の操作を行い表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.02 (1H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ) 1.54-1.74 (3H, m), 1.85-1.97 (1H, m), 2.12-2.22 (1H, m), 2.28-2.37 (1H, m), 2.70-2.83 (1H, m), 2.85-2.96 (1H, m), 3.01-3.08 (1H, m), 3.78 (1H, dd,  $J=9.6, 6.8\text{ Hz}$ ), 3.97 (1H, dd,  $J=9.6, 5.0\text{ Hz}$ ), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.09 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=8.4, 2.5\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ );  
 25 マススペクトル (ESI) : 440 (M+H)。

#### 実施例 136、137

実施例 126 で用いた 4-[ (5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1-4-{ [(3R)-3-ピロリジニル] オキシ} フェニル) -1H-ピリ

ジン-2-オン及びメタンスルホニルクロリドをそれぞれ4-[ (5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1-(4-{ [(2S)-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン又は4-[ (5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1-(4-{ [(2R)-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン及び対応する酸無水物に  
 5 替える以外は実施例126と同様の操作を行い実施例136及び137の化合物を得た。

#### 実施例136

10 4-[ (5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1-(4-{ [(2S)-1-アセチル-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.80-2.15 (7H, m), 3.30-3.55 (2H, m), 3.85-4.35 (3H, m), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d, J=2.7Hz), 6  
 15 .09 (1H, dd, J=7.6, 2.7Hz), 7.05 (2H, d, J=9.0Hz), 7.23 (2H, d, J=9.0Hz), 7.53 (1H, d, J=7.6Hz), 7.58 (1H, d, J=8.3Hz), 8.01 (1H, dd, J=8.3, 2.5Hz), 8.65 (1H, d, J=2.5Hz) ;

20 マススペクトル (ESI) : 454 (M+H)。

#### 実施例137

25 4-[ (5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1-(4-{ [(2R)-1-イソブチリル-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.95-1.05 (6H, m), 1.80-2.10 (4H, m), 2.60-2.75 (1H, m), 3.30-3.55 (2H, m), 3.85-4.40 (3H, m), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d, J=2.8Hz), 6.09

(1H, dd, J=7.7, 2.8Hz), 7.06 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.52 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.01 (1H, dd, J=8.3, 2.5 Hz), 8.65 (1H, d, J=2.5 Hz);

5 マススペクトル (ESI) : 482 (M+H)。

#### 実施例138~143

実施例119で用いたジエチルアミンを対応するアミンに替える以外は実施例119と同様の操作を行い実施例138~143のラセミ体を得た。つづいて、CHIRALPAK™ AD、CHIRALPAK™ AS、CHIRALPAK™ IA、CHIRALCEL™ OD、CHIRALCEL™ OJ等を用いラセミ体を分離及び精製を行い実施例138~143の化合物を得た。

#### 実施例138

15 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{(2R)-2-  
[エチル(メチル)アミノ]プロポキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-  
オン及び4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{(2S)-2-  
[エチル(メチル)アミノ]プロポキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.10 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.15 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.33 (3H, s), 2.60 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.14-3.20 (1H, m), 3.86 (1H, dd, J=9.2, 6.5 Hz), 4.08 (1H, dd, J=9.2, 5.4 Hz), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.07 (1H, dd, J=7.7, 2.8 Hz), 6.98 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.22-7.26 (3H, m), 7.43 (1H, dd, J=8.3, 0.5 Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 8.58 (1H, dd, J=2.4, 0.5 Hz);

マススペクトル (ESI) : 428 (M+H)。

## 実施例139

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[(2R)-2-  
- (ジメチルアミノ)プロポキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン及  
び4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[(2S)-

5 2-(ジメチルアミノ)プロポキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.15 (3H, d, J=6.8Hz), 2.37 (6H, s), 2.97-3.02 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J=9.5, 5.9Hz), 4.06 (1H, dd, J=9.5, 5.9Hz), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=2.7Hz),  
 10 z), 6.07 (1H, dd, J=7.6, 2.7Hz), 6.99 (2H, d, J=9.0Hz), 7.23-7.26 (3H, m), 7.43 (1H, dd, J=8.5, 0.7Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.5, 2.4Hz), 8.58 (1H, dd, J=2.4, 0.7Hz);

マススペクトル (ESI): 414 (M+H).

## 15 実施例140

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{(2R)-2-  
- [メチル(プロピル)アミノ]プロポキシ}フェニル)-1H-ピリジン-  
2-オン及び4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{(2  
S)-2-[メチル(プロピル)アミノ]プロポキシ}フェニル)-1H-ピ  
 20 リジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.91 (3H, t, J=7.3Hz), 1.13 (3H, d, J=6.6Hz), 1.45-1.55 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.43-2.48 (2H, m), 3.12-3.17 (1H, m), 3.84 (1H, dd, J=9.3, 6.6Hz), 4.08 (1H, dd, J=9.3, 5.6Hz), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=2.7Hz), 6.07 (1H, dd, J=7.6, 2.7Hz), 6.98 (2H, d, J=9.0Hz), 7.23-7.26 (3H, m), 7.43 (1H, dd, J=8.3, 0.7Hz), 7.73 (1H, d

d,  $J=8.3, 2.4$  Hz), 8.58 (1H, dd,  $J=2.4, 0.7$  Hz);

マスペクトル (ESI): 442 (M+H)。

実施例 141

5 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{(2R)-2-  
- [イソプロピル (メチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) -1H-ピリジ  
ン-2-オン及び4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-  
- {(2S)-2- [イソプロピル (メチル) アミノ] プロポキシ} フェニル)  
-1H-ピリジン-2-オン

10  $^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.07 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.09 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.17 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.29 (3H, s), 2.94-3.03 (1H, m), 3.19-3.28 (1H, m), 3.77-3.83 (1H, m), 4.01-4.06 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7$  Hz), 6.97 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.22-7.26 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.4, 2.6$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.6$  Hz);

マスペクトル (ESI): 442 (M+H)。

20 実施例 142

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[(2R)-2-  
- (1-ピロリジニル) プロポキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン  
及び4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[(2S)-  
-2- (1-ピロリジニル) プロポキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-  
25 オン

$^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.28 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.79-1.84 (4H, m), 2.64-2.77 (5H, m), 3.92 (1H, dd,  $J=9.5, 6.0$  Hz), 4.10 (1H, d

d,  $J=9.5, 4.4$  Hz), 5.14 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J=7.7, 2.7$  Hz), 6.99 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.22–7.26 (3H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=8.4, 0.7$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.4, 2.6$  Hz), 8.58 (1H, dd,  $J=2.6, 0.7$  Hz);

マスペクトル (ESI): 440 (M+H)。

#### 実施例 143

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[(2R)-2-(エチルアミノ)プロポキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン及び  
 10 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[(2S)-2-(エチルアミノ)プロポキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.16 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.18 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.60 (1H, br s), 2.65–2.81 (2H, m), 3.11–3.17 (1H, m), 3.86–3.93 (2H, m), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.22–7.26 (3H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=8.3, 0.7$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4$  Hz), 8.58 (1H, dd,  $J=2.4, 0.7$  Hz);

20 マスペクトル (ESI): 414 (M+H)。

#### 実施例 144～151

実施例 115 で用いたイソプロピル (メチル) アミンを対応するアミンに替える以外は実施例 115 と同様の操作を行い実施例 144～151 の化合物を得た。

#### 25 実施例 144

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 2.52 (3H, s), 2.

9.9 (2H, t, J=5.1 Hz), 4.10 (2H, t, J=5.1 Hz),  
 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.07 (1  
 H, dd, J=7.6, 2.7 Hz), 6.98 (2H, d, J=9.0 Hz),  
 7.23-7.26 (3H, m), 7.43 (1H, dd, J=8.5, 0.5  
 5 Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 8.58 (1H,  
 dd, J=2.4, 0.5 Hz);

マススペクトル (ESI): 386 [M+H].

#### 実施例 145

10 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[2-(プロピ  
 ルアミノ)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.95 (3H, t, J=  
 7.3 Hz), 1.50-1.60 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=7.  
 3 Hz), 3.02 (2H, t, J=5.2 Hz), 4.10 (2H, t, J=  
 5.2 Hz), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=2.7 Hz),  
 15 6.07 (1H, dd, J=7.6, 2.7 Hz), 6.98 (2H, d, J=  
 9.0 Hz), 7.23-7.26 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=8.  
 3 Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 8.58 (1H,  
 d, J=2.4 Hz);

マススペクトル (ESI): 414 [M+H].

#### 20 実施例 146

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[2-(イソプ  
 ロピルアミノ)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.11 (6H, d, J=  
 6.3 Hz), 2.85-2.92 (1H, m), 3.01 (2H, t, J=5.  
 2 Hz), 4.10 (2H, t, J=5.2 Hz), 5.15 (2H, s), 6.  
 25 02 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.07 (1H, dd, J=7.6, 2.  
 7 Hz), 6.98 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.23-7.26 (3H,  
 m), 7.43 (1H, dd, J=8.3, 0.7 Hz), 7.73 (1H, d



d, J=8.3, 2.4 Hz), 8.58 (1H, dd, J=2.4, 0.7 Hz);

マスペクトル (ESI): 414 [M+H].

実施例 147

5 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{2-[(2R)-2-ブチルアミノ]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.92 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.08 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.30-1.42 (1H, m), 1.48-1.61 (1H, m), 2.60-2.68 (1H, m),  
10 2.95-3.07 (2H, m), 4.08-4.11 (2H, m), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.07 (1H, dd, J=7.7, 2.8 Hz), 6.98 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.23-7.26 (3H, m), 7.43 (1H, dd, J=8.5, 0.5 Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 8.58 (1H, dd, J=2.4, 0.5 Hz);  
15

マスペクトル (ESI): 428 [M+H].

実施例 148

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{2-[(2S)-2-ブチルアミノ]エトキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン  
20 <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.92 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.08 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.30-1.42 (1H, m), 1.48-1.61 (1H, m), 2.60-2.68 (1H, m), 2.95-3.07 (2H, m), 4.08-4.11 (2H, m), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.07 (1H, dd, J=7.7, 2.8 Hz), 6.98 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.23-7.26 (3H, m), 7.43 (1H, dd, J=8.5, 0.5 Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 8.58 (1H, dd, J=2.4, 0.5 Hz);  
25

マスペクトル (ESI) : 428 [M+H]。

実施例149

1- {4- [2- (tert-ブチルアミノ) エトキシ] フェニル} -4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1H-ピリジン-2-オン

- 5  $^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.16 (9H, s), 2.98 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.10 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.14 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.7, 2.7\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.23-7.26 (3H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=8.3, 0.6$   
10 Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, dd,  $J=2.4, 0.6\text{Hz}$ );

マスペクトル (ESI) : 428 [M+H]。

実施例150

- 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [2- (シクロ  
15 プロピルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン

- $^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.36-0.49 (4H, m), 2.18-2.23 (1H, m), 3.10 (2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.10 (2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7\text{Hz}$ ),  
20 6.98 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.23-7.26 (3H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=8.4, 0.5\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, dd,  $J=2.4, 0.5\text{Hz}$ );

マスペクトル (ESI) : 412 [M+H]。

実施例151

- 25 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [2- (シクロ  
ブチルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン

- $^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.62-1.79 (4H, m), 2.21-2.28 (2H, m), 2.95 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ),

3. 28-3. 35 (1H, m), 4. 06 (2H, t, J=5. 4Hz), 5. 15 (2H, s), 6. 02 (1H, d, J=2. 7Hz), 6. 07 (1H, dd, J=7. 6, 2. 7Hz), 6. 98 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 23-7. 26 (3H, m), 7. 43 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 73 (1H, dd, J=8. 3, 2. 4Hz), 8. 58 (1H, d, J=2. 4Hz);

マスペクトル (ESI): 426 [M+H].

#### 実施例152

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[2-(シクロペンチルアミノ)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1. 32-1. 41 (2H, m), 1. 52-1. 62 (2H, m), 1. 66-1. 75 (2H, m), 1. 84-1. 93 (2H, m), 3. 01 (2H, t, J=5. 4Hz), 3. 11-3. 18 (1H, m), 4. 10 (2H, t, J=5. 4Hz), 5. 15 (2H, s), 6. 02 (1H, d, J=2. 8Hz), 6. 07 (1H, dd, J=7. 7, 2. 8Hz), 6. 98 (2H, d, J=9. 0Hz), 7. 23-7. 26 (3H, m), 7. 43 (1H, dd, J=8. 3, 0. 7Hz), 7. 73 (1H, dd, J=8. 3, 2. 4Hz), 8. 58 (1H, dd, J=2. 4, 0. 7Hz);

マスペクトル (ESI): 440 [M+H].

#### 実施例153~159

実施例109(1)で用いたジブロモエタンを1, 3-ジブロモプロパンに替える以外は実施例109(1)と同様の操作を行い、1-[4-(3-ブロモプロポキシ)フェニル]-4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1H-ピリジン-2-オンとし、これを、実施例115で用いた1-[4-(2-ブロモエトキシ)フェニル]-4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1H-ピリジン-2-オンの替わりに用い、さらにイソプロピル(メチル)アミンを対応するアミンに替える以外は実施例115と同様の操

作を行い実施例153～159の化合物を得た。

実施例153

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[3-(1-ピロリジニル)プロポキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

- 5  $^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.78-1.83 (4H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 2.52-2.57 (4H, m), 2.64 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 4.05 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 5.14 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7\text{ Hz}$ ), 6.97 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ),  
10 7.22-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=8.3, 0.7\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, dd,  $J=2.4, 0.7\text{ Hz}$ );

マスペクトル (ESI): 440 (M+H)。

実施例154

- 15 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

- $^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.93-2.00 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.45 (2H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.04 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 5.14 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7\text{ Hz}$ ), 6.97 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.22-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.5, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ );

マスペクトル (ESI): 414 (M+H)。

- 25 実施例155

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.04 (6H, t,  $J=$

7. 1 Hz), 1. 91-1. 98 (2H, m), 2. 56 (4H, q, J=7. 1 Hz), 2. 62 (2H, t, J=7. 1 Hz), 4. 03 (2H, t, J=6. 2 Hz), 5. 14 (2H, s), 6. 01 (1H, d, J=2. 7 Hz), 6. 07 (1H, dd, J=7. 6, 2. 7 Hz), 6. 97 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 22-7. 25 (3H, m), 7. 43 (1H, dd, J=8. 3, 0. 7 Hz), 7. 73 (1H, dd, J=8. 3, 2. 4 Hz), 8. 58 (1H, dd, J=2. 4, 0. 7 Hz);  
 マススペクトル (ESI): 442 (M+H)。

実施例 156

10 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{3-[エチル(メチル)アミノ]プロポキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン  
<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1. 07 (3H, t, J=7. 1 Hz), 1. 93-2. 01 (2H, m), 2. 26 (3H, s), 2. 45 (2H, q, J=7. 1 Hz), 2. 53 (2H, t, J=7. 1 Hz), 4. 04 (2H, t, J=6. 3 Hz), 5. 14 (2H, s), 6. 01 (1H, d, J=2. 7 Hz), 6. 07 (1H, dd, J=7. 6, 2. 7 Hz), 6. 97 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 22-7. 25 (3H, m), 7. 43 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 73 (1H, dd, J=8. 3, 2. 4 Hz), 8. 58 (1H, d, J=2. 4 Hz);  
 20 マススペクトル (ESI): 428 (M+H)。

実施例 157

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{3-[イソプロピル(メチル)アミノ]プロポキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン  
 25 <sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1. 01 (6H, d, J=6. 6 Hz), 1. 90-1. 98 (2H, m), 2. 24 (3H, s), 2. 52-2. 58 (2H, m), 2. 81-2. 88 (1H, m), 4. 04 (2H, t, J=6. 2 Hz), 5. 14 (2H, s), 6. 01 (1H, d, J=2.

7 Hz), 6.07 (1H, dd, J=7.6, 2.7 Hz), 6.97 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.22-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 8.58 (1H, d, J=2.4 Hz);

5 マススペクトル (ESI): 442 (M+H).

実施例 158

4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-(4-{3-[メチル(プロピル)アミノ]プロポキシ}フェニル)-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.90 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45-1.54 (2H, m), 1.93-2.00 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.32 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.52 (2H, t, J=7.1 Hz), 4.04 (2H, t, J=6.3 Hz), 5.14 (2H, s), 6.01 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.07 (1H, dd, J=7.7, 2.7 Hz), 6.97 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.22-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, dd, J=8.3, 0.7 Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 8.58 (1H, dd, J=2.4, 0.7 Hz);

10  
15

マススペクトル (ESI): 442 (M+H).

実施例 159

20 4-[(5-クロロ-2-ピリジニル)メトキシ]-1-{4-[3-(エチルアミノ)プロポキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.13 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.47 (1H, br s), 1.96-2.02 (2H, m), 2.68 (2H, q, J=7.2 Hz), 2.81 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.07 (2H, t, J=6.2 Hz), 5.14 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.07 (1H, dd, J=7.6, 2.7 Hz), 6.97 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.22-7.26 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.3, 2.

25

4 Hz), 8.58 (1H, d, J=2.4 Hz);

マススペクトル (ESI): 414 (M+H)。

#### 実施例 160

4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-{2-メトキシ-4-[2-(1-  
5 -ピロリジニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

実施例 12 で用いた 4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オン及び 2-  
-[ (4-ヨードフェニル) オキシ] テトラヒドロピランを 4-(4-フルオ  
ロベンジルオキシ)-1H-ピリジン-2-オン及び 2- [ (4-ヨード-3  
-メトキシフェニル) オキシ] テトラヒドロピランに替える以外は実施例 12  
10 と同様の操作を行い実施例 160 の化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.78-1.95 (4H, m), 2.67-2.84 (4H, m), 3.00 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.78 (3H, s), 4.19 (2H, t, J=5.8 Hz), 4.98 (2  
15 H, s), 5.98 (1H, dd, J=7.6, 2.7 Hz), 6.05 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.55 (1H, dd, J=8.6, 2.5 Hz), 6.62 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.02-7.19 (4H, m), 7.40 (2H, dd, J=8.6, 5.3 Hz);

マススペクトル (ESI): 439 (M+H)。

#### 製剤例 1

20 実施例 1 の化合物 20.0 g、乳糖 41.7 g、結晶セルロース 80 g 及び部  
分アルファー化デンプン 80 g を V 型混合機を用いて混合した後、ステアリン  
酸マグネシウム 3.0 g を加え混合した。混合末を常法に従い打錠し直径 7.  
0 mm、1 錠の重量 150 mg の錠剤 3000 錠を得た。

1 錠 (150 mg) あたりの含有量

25 実施例 1 の化合物 5.0 mg

乳糖 104.25 mg

結晶セルロース 20.0 mg

部分アルファー化デンプン 20.0 mg

ステアリン酸マグネシウム 0.75 mg。

製剤例 2

ヒドロキシプロピルセルロース 2910 10.8 g 及びポリエチレングリ  
コール 6000 2.1 g を精製水 172.5 g に溶解した後、二酸化チタン  
5 2.1 g を分散し、コーティング液を調製した。別に調製した製剤例 1 の錠剤  
2500 錠にハイコーターミニを用いてコーティング液をスプレーコーティン  
グし、重量 155 mg のフィルムコート錠を得た。

1 錠 (155 mg) あたりの含有量

製剤例 1 の錠剤 150 mg

10 ヒドロキシプロピルセルロース 2910 3.6 mg

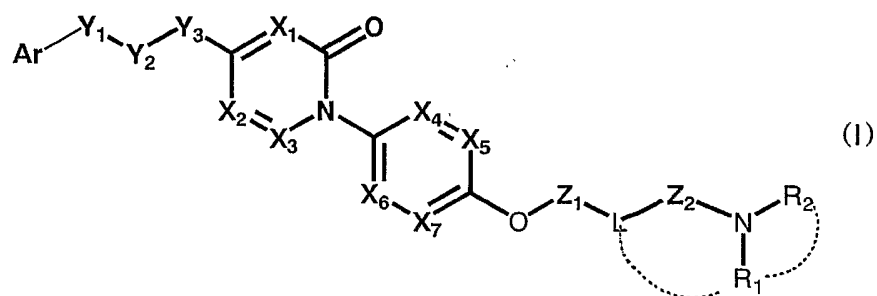
ポリエチレングリコール 6000 0.7 mg

二酸化チタン 0.7 mg。



## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



[式中、

- 5  $R_1$  及び  $R_2$  は、同一又は異なり、それぞれ、水素原子、場合により置換基を有していてもよい低級アルキル基、場合により置換基を有していてもよい低級シクロアルキル基、場合により置換基を有していてもよい低級アルキルカルボニル基、場合により置換基を有していてもよい低級アルキルオキシカルボニル基又は場合により置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル基を表すか、  
 10 或いは  $R_1$  及び  $R_2$  はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環式基を形成してもよく、

$X_1$ 、 $X_2$  及び  $X_3$  は、同一又は異なり、それぞれ場合により置換基を有していてもよいメチン基又は窒素原子を表し、但し、 $X_1$ 、 $X_2$  及び  $X_3$  のすべてが同時に窒素原子を表すことはなく、

- 15  $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$  及び  $X_7$  は、同一又は異なり、それぞれ場合により置換基を有していてもよいメチン基又は窒素原子を表し、但し、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$  及び  $X_7$  のうち3つ以上が同時に窒素原子を表すことはなく、

$Y_1$  は、単結合、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$  又は  $-SO_2-$  を表し、

- 20  $Y_2$  は、場合により置換基を有していてもよい低級アルキレン基、場合により置換基を有していてもよい低級アルケニレン基又は場合により置換基を有していてもよい低級シクロアルキレン基を表し、

$Y_3$  は、単結合、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$  又は  $-SO_2-$  を表し、

Rは、水素原子又は場合により置換基を有していてもよい低級アルキル基を表し、

Lは、場合により置換基を有していてもよいメチレン基を表し、

5 Z<sub>1</sub>及びZ<sub>2</sub>は、同一又は異なり、それぞれ単結合又は場合により置換基を有していてもよい低級アルキレン基を表し、或いは、

R<sub>1</sub>、L及びZ<sub>2</sub>は、R<sub>1</sub>が結合する窒素原子と一緒にあって、場合により置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環式基を形成してもよく、

10 Arは、場合により置換基を有していてもよい芳香族炭素環式基、場合により置換基を有していてもよい複素芳香族環式基又は場合により置換基を有していてもよい脂肪族炭素環式基を表す]

で示されるピリドン誘導体又は薬学的に許容されうるその塩。

2. X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>及びX<sub>3</sub>がいずれも場合により置換基を有していてもよいメチン基である請求の範囲第1項に記載の化合物。

15 3. X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>及びX<sub>3</sub>がいずれも無置換のメチン基である請求の範囲第2項に記載の化合物。

4. X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>及びX<sub>3</sub>のいずれか一つが窒素原子であり且つ他の2つが場合により置換基を有していてもよいメチン基である請求の範囲第1項に記載の化合物。

20 5. X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>及びX<sub>3</sub>のいずれか一つが窒素原子であり且つ他の2つが無置換のメチン基である請求の範囲第4項に記載の化合物。

6. X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>及びX<sub>7</sub>が、いずれも場合により置換基を有していてもよいメチン基である請求の範囲第1～5項のいずれかに記載の化合物。

7. Y<sub>1</sub>が、単結合又は—O—である請求の範囲第1～6項のいずれかに記載の化合物。

25 8. Y<sub>2</sub>が、場合により置換基を有していてもよいメチレン基、場合により置換基を有していてもよいエチレン基又は場合により置換基を有していてもよいビニレン基である請求の範囲第1～7項のいずれかに記載の化合物。

9.  $Y_3$ が、単結合又は—O—である請求の範囲第1～8項のいずれかに記載の化合物。
10.  $Z_1$ が単結合又は場合により置換基を有していてもよいメチレン基である請求の範囲第1～9項のいずれかに記載の化合物。
- 5 11.  $L$ が場合により置換基を有していてもよいメチレン基である請求の範囲第10項に記載の化合物。
12.  $Z_2$ が単結合又は場合により置換基を有していてもよいメチレン基である請求の範囲第10項又は11項に記載の化合物。
13.  $R_1$ 、 $L$ 及び $Z_2$ が、 $R_1$ が結合する窒素原子と一緒にあって、場合により置換基を有していてもよいピロリジン環又は場合により置換基を有していてもよいピペリジン環を形成する請求の範囲第1～10項のいずれかに記載の化合物。
- 10 14.  $R_2$ が水素原子、場合により置換基を有していてもよい $C_1$ ～ $C_4$ のアルキル基、又は場合により置換基を有していてもよい $C_3$ ～ $C_5$ のシクロアルキル基である請求の範囲第13項に記載の化合物。
- 15 15.  $R_1$ 及び $R_2$ が、同一又は異なり、それぞれ、水素原子、場合により置換基を有していてもよい $C_1$ ～ $C_4$ のアルキル基、場合により置換基を有していてもよい $C_3$ ～ $C_5$ のシクロアルキル基である請求の範囲第1～12項のいずれかに記載の化合物。
- 20 16.  $R_1$ 及び $R_2$ が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により置換基を有していてもよいピロリジン環又は場合により置換基を有していてもよいピペリジン環を形成する請求の範囲第1～13項のいずれかに記載の化合物。
- 25 17.  $A_r$ が場合により置換基を有していてもよいフェニル基又は場合により置換基を有していてもよいピリジニル基である請求の範囲第1～16項のいずれかに記載の化合物。
18. 置換基がフッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基及びトリ

フルオロメトキシ基よりなる群から選択される請求の範囲第17項に記載の化合物。

19. ・4-ベンジルオキシ-1- {4- [2- (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 5 ・4-ベンジルオキシ-1- {4- [2- (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・1- {4- [2- (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル} -4- (4-フルオロベンジルオキシ) -1H-ピリジン-2-オン、
- ・4- (4-フルオロベンジルオキシ) -1- {4- [2- (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 10 ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [2- (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [2- (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 15 ・4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {2- [エチル (メチル) アミノ] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- ・4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 20 ・4- (4-フルオロベンジルオキシ) -1- (4- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- ・4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [2- (イソプロピルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {2- [(2
- 25 R) -2-ブチルアミノ] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- ・4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {2- [(2 S) -2-ブチルアミノ] エトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 及び

・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [2- (シクロペンチルアミノ) エトキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン  
よりなる群から選ばれる化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

20. ・ 4-ベンジルオキシ-1- (4- {[ (2S) -1-メチル-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 5 ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [(2R) -2- (ジエチルアミノ) プロポキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 10 ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [(2S) -2- (ジエチルアミノ) プロポキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {[ (2S) -1-イソプロピル-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 15 ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {[ (2S) -1-メチル-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- (4- {[ (2S) -1-エチル-2-ピロリジニル] メトキシ} フェニル) -1H-ピリジン-2-オン、
- 20 ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [(2R) -2- (ジメチルアミノ) プロポキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [(2S) -2- (ジメチルアミノ) プロポキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、
- 25 ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [(2R) -2- (1-ピロリジニル) プロポキシ] フェニル} -1H-ピリジン-2-オン、及び
- ・ 4- [(5-クロロ-2-ピリジニル) メトキシ] -1- {4- [(2S) -

2-((1-pyrrolidinyl)propoxy)phenyl}-1H-pyridin-2-one

よりなる群から選ばれる化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

21. 4-benzyloxy-1-((4-((2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl)-1H-pyridin-2-onyl)methyl)pyridin-2-one,
- 5 4-(4-(4-fluorobenzoyloxy)-1-((4-((2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl)-1H-pyridin-2-onyl)methyl)pyridin-2-one,
- 4-((5-chloro-2-pyridinyl)methyl)-1-((4-((2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl)-1H-pyridin-2-onyl)methyl)pyridin-2-one,
- 10 4-((E)-2-(4-fluorophenyl)vinyl)-1-((4-((2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl)-1H-pyridin-2-onyl)methyl)pyridin-2-one,
- 4-((E)-2-phenylvinyl)-1-((4-((2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl)-1H-pyridin-2-onyl)methyl)pyridin-2-one,
- 4-(4-chlorobenzoyloxy)-1-((4-((2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl)-1H-pyridin-2-onyl)methyl)pyridin-2-one,
- 15 4-(4-(4-fluorobenzoyloxy)-1-((4-((2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl)-1H-pyridin-2-onyl)methyl)pyridin-2-one,
- 4-((5-chloro-2-pyridinyl)methyl)-1-((4-((3R)-1-isopropyl-3-pyrrolidinyl)oxy)phenyl)-1H-pyridin-2-one,
- 20 4-((5-chloro-2-pyridinyl)methyl)-1-((4-((3R)-1-ethyl-3-pyrrolidinyl)oxy)phenyl)-1H-pyridin-2-one, 及び
- 4-((5-chloro-2-pyridinyl)methyl)-1-((4-((3R)-1-methyl-3-pyrrolidinyl)oxy)phenyl)-1H-pyridin-2-one
- 25

よりなる群から選ばれる化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

22. 請求の範囲第1～21項のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有することを特徴とするメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。
23. 請求の範囲第1～21項のいずれかに記載の化合物及び薬学的に許容されうる添加剤を含有することを特徴とする医薬組成物。
- 5 24. 項第1～21項のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有することを特徴とする、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、肝炎及び肝硬変に代表される代謝系疾患；狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病及び電解質異常に代表される循環器系疾患；過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症及びアルコール依存症に代表される中枢及び末梢神経系疾患；不妊症、早産及び性機能障害に代表される生殖系疾患；消化管疾患；呼吸器疾患；癌又は皮膚色素沈着の予防、処置又は治療剤。
- 10
- 15 25. 請求の範囲第1～21項のいずれかに記載の化合物を投与することを特徴とするメラニン凝集ホルモンが関与する疾患の処置方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004260

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 Int.Cl.<sup>7</sup> C07D213/69, 213/64, 487/08, 451/02, 401/12, 401/04, 405/12, 409/12, 401/14, 237/16, 239/54, A61K31/4418, 31/4545, 31/5377, 31/4439, 31/444, 31/443, 31/4436, 31/506, 31/501, A61P5/00, 43/00, 3/04, 3/10, 3/06,  
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D213/69, 213/64, 487/08, 451/02, 401/12, 401/04, 405/12, 409/12, 401/14, 237/16, 239/54, A61K31/4418, 31/4545, 31/5377, 31/4439, 31/444, 31/443, 31/4436, 31/506, 31/501

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 practicable, search terms used)

CAOLD (STN), CAplus (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/068230 A1 (PHARMACIA CORP.), 21 August, 2003 (21.08.03), Full text; particularly, example 234; Claim 69	1, 2, 6-12, 15, 17, 18, 23, 24
A	& CA 2476012 A & US 2004/058964 A1 & BR 2003007631 A & EP 1490064 A1	3-5, 13, 14, 16, 19-21, 22
A	WO 2001/82925 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 08 November, 2001 (08.11.01), & AU 200152596 A & JP 2002-241274 A & EP 1285651 A1 & US 2004/077628 A1	1-24

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
06 June, 2005 (06.06.05)Date of mailing of the international search report  
21 June, 2005 (21.06.05)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004260

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-003370 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 09 January, 2002 (09.01.02), & WO 2001/21577 A2 & EP 1218336 A2 & AU 200073157 A	1-24
A	JP 2004-504303 A (Shinaputeikku Famasuteikaru Corp.), 12 February, 2004 (12.02.04), & WO 2002/06245 A1 & AU 200173192 A & EP 1299362 A1	1-24
A	WO 2001/87834 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 22 November, 2001 (22.11.01), & AU 200156733 A & JP 2002-371059 A & EP 1283199 A1 & US 2003/158177 A1	1-24
A	WO 2002/94799 A2 (NEUROGEN CORP.), 28 November, 2002 (28.11.02), & BR 200209932 A & EP 1389189 A2 & KR 2004012851 A	1-24
A	JP 2004-502423 A (Shinaputeikku Famasutikaru Corp.), 29 January, 2004 (29.01.04), & AU 200173207 A & EP 1246847 A2 & WO 2002/02744 A2	1-24
A	WO 2003/045912 A1 (WARNER-LAMBERT CO., LLC.), 05 June, 2003 (05.06.03), & US 2003/162787 A1 & CA 2468715 A & BR 2002014519 A & EP 1465864 A1	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004260

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 19/06, 1/16, 9/10, 9/04, 9/12, 13/12, 3/12, 25/24, 25/22, 25/08,  
25/28, 25/18, 25/20, 25/14, A61P27/00, 25/36, 25/32, 15/00,  
1/00, 11/00, 35/00, 17/00, 13/02

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004260

**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.: 25

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 25 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.

2.  Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004260

<Regarding Coverage of Search>

Although the compounds defined in claims 1-18 and 22-24 include many compounds, only a few compounds among those defined in the claims are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and disclosed within the meaning of PCT Article 5.

This international search report therefore covers those compounds which are specifically disclosed in the description.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl.<sup>7</sup> C07D213/69, 213/64, 487/08, 451/02, 401/12, 401/04, 405/12, 409/12, 401/14, 237/16, 239/54, A61K31/4418, 31/4545, 31/5377, 31/4439, 31/444, 31/444, 31/443, 31/4436, 31/506, 31/501, A61P5/00, 43/00, 3/04, 3/10, 3/06, 19/06, 1/16, 9/10, 9/04, 9/12, 13/12, 3/12, 25/24, 25/22, 25/08, 25/28, 25/18, 25/20, 25/14, (特別ページへ続く)</p>														
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl.<sup>7</sup> C07D213/69, 213/64, 487/08, 451/02, 401/12, 401/04, 405/12, 409/12, 401/14, 237/16, 239/54, A61K31/4418, 31/4545, 31/5377, 31/4439, 31/444, 31/443, 31/4436, 31/506, 31/501</p>														
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>														
<p>国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用了用語)</p> <p>CAOLD (STN), Caplus (STN), REGISTRY (STN)</p>														
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2003/068230 A1 (PHARMACIA CORPORATION) 2003. 08. 21, 文献全体、特に、実施例 3 2 4、請求項 6 9 等参照 &amp; CA 2476012 A &amp; US 2004/058964 A1 &amp; BR 2003007631 A &amp; EP 1490064 A1</td> <td>1, 2, 6 - 12, 15, 17, 18, 23, 24</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>3-5, 13, 14, 16, 19-21, 22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2001/82925 A1 (武田薬品工業株式会社) 2001. 11. 08 &amp; AU 200152596 A &amp; JP 2002-241274 A &amp; EP 1285651 A1 &amp; US 2004/077628 A1</td> <td>1-24</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X	WO 2003/068230 A1 (PHARMACIA CORPORATION) 2003. 08. 21, 文献全体、特に、実施例 3 2 4、請求項 6 9 等参照 & CA 2476012 A & US 2004/058964 A1 & BR 2003007631 A & EP 1490064 A1	1, 2, 6 - 12, 15, 17, 18, 23, 24	A		3-5, 13, 14, 16, 19-21, 22	A	WO 2001/82925 A1 (武田薬品工業株式会社) 2001. 11. 08 & AU 200152596 A & JP 2002-241274 A & EP 1285651 A1 & US 2004/077628 A1	1-24
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号												
X	WO 2003/068230 A1 (PHARMACIA CORPORATION) 2003. 08. 21, 文献全体、特に、実施例 3 2 4、請求項 6 9 等参照 & CA 2476012 A & US 2004/058964 A1 & BR 2003007631 A & EP 1490064 A1	1, 2, 6 - 12, 15, 17, 18, 23, 24												
A		3-5, 13, 14, 16, 19-21, 22												
A	WO 2001/82925 A1 (武田薬品工業株式会社) 2001. 11. 08 & AU 200152596 A & JP 2002-241274 A & EP 1285651 A1 & US 2004/077628 A1	1-24												
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>														
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p>														
<p>国際調査を完了した日</p> <p>06. 06. 2005</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>21. 6. 2005</p>												
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号 100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>4 P 9550</p> <p>谷尾 忍</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p>												

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

Int. Cl<sup>7</sup> A61P27/00, 25/36, 25/32, 15/00, 1/00, 11/00, 35/00, 17/00, 13/02

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2002-003370 A(武田薬品工業株式会社)2002.01.09 & WO 2001/21577 A2 & EP 1218336 A2 & AU 200073157 A	1-24
A	JP 2004-504303 A(シナプティック・ファーマスーティカル・コーポレーション)2004.02.12 & WO 2002/06245 A1 & AU 200173192 A & EP 1299362 A1	1-24
A	WO 2001/87834 A1(武田薬品工業株式会社)2001.11.22 & AU 200156733 A & JP 2002-371059 A & EP 1283199 A1 & US 2003/158177 A1	1-24
A	WO 2002/94799 A2(NEUROGEN CORPORATION)2002.11.28 & BR 200209932 A & EP 1389189 A2 & KR 2004012851 A	1-24
A	JP 2004-502423 A (シナプティック・ファーマスーティカル・コーポレーション)2004.01.29 & AU 200173207 A & EP 1246847 A2 & WO 2002/02744 A2	1-24
A	WO 2003/045912 A1(WARNER-LAMBERT COMPANY L. L. C.)2003.06.05 & US 2003/162787 A1 & CA 2468715 A & BR 2002014519 A & EP 1465864 A1	1-24

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 25 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲25は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。

2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



<調査対象について>

請求の範囲1-18及び22-24に記載された化合物は、多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT第5条の意味において開示されているのは、請求の範囲に記載された化合物のわずかに過ぎない。

よって、本国際調査報告においては、明細書に具体的に開示されている化合物について調査を行った。