

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2012年2月16日(16.02.2012)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2012/020725 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 209/08 (2006.01) *C07D 209/30* (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) *C07D 235/08* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) *C07D 235/10* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *C07D 235/14* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *C07D 235/18* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *C07D 235/24* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) *C07D 403/04* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) *C07D 405/04* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *C07D 413/04* (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2011/068032

(22) 国際出願日:

2011年8月8日(08.08.2011)

(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 2010-179165 2010年8月10日(10.08.2010) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社(Shionogi & Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 神山 直樹 (KOUYAMA, Naoki) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 行正 順(YUKIMASA, Akira) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 西浦 祐二(NISHIURA, Yuji) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 田村 友亮(TAMURA, Yuusuke) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

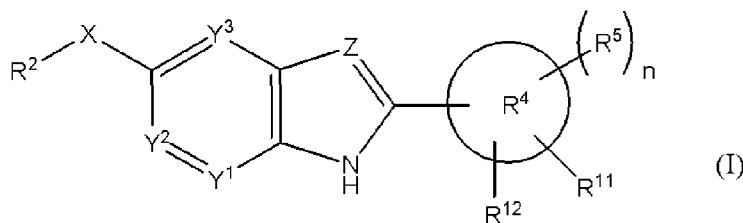
(74) 代理人: 高山 裕貴, 外(TAKAYAMA, Hirotugu et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

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

[続葉有]

(54) Title: HETEROCYCLIC DERIVATIVE HAVING NPY Y5 RECEPTOR ANTAGONISM

(54) 発明の名称: NPY Y5受容体拮抗作用を有するヘテロ環誘導体



(57) Abstract: The purpose of the present invention is to find a novel compound having NPY Y5 receptor antagonism. A compound represented by formula (I) was found to have NPY Y5 receptor antagonism. (I) (In the formula, X represents -SO₂- or the like; Y¹ represents =C(-R⁸)- or the like; Y² represents -C(-R⁷)= or the like; Y³ represents =C(-R¹)- or the like; Z represents -N= or the like; R¹, R³, R⁸, R⁹, R¹¹, and R¹² each independently represent hydrogen or the like; R² represents a substituted or unsubstituted alkyl group or the like; R⁴ represents a substituted or unsubstituted aryl group or the like; and R⁵ represents a substituted or unsubstituted aryl group or the like; and n represents 1 or the like.)

(57) 要約: 新規な NPY Y5受容体拮抗作用を有する化合物を見出す。式(I): (式中、Xは-SO₂-など、Y¹は=C(-R⁸)-など、Y²は-C(-R⁷)=など、Y³は=C(-R¹)-など、Zは-N=など、R¹、R³、R⁸、R⁹、R¹¹及びR¹²はそれぞれ独立して水素など、R²は置換もしくは非置換のアルキルなど、R⁴は置換もしくは非置換のアリールなど、R⁵は置換もしくは非置換のアリールなど、nは1など。)で示される基)で示される化合物が、NPY Y5受容体拮抗作用を有することを見出した。



- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, 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 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI

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

添付公開書類:

- 国際調査報告(条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：N P Y Y 5受容体拮抗作用を有するヘテロ環誘導体 技術分野

[0001] 本発明はN P Y Y 5受容体拮抗作用を有し、医薬、特に、抗肥満薬として有用な新規なヘテロ環誘導体に関する。

背景技術

[0002] 肥満は除脂肪体重に対して体内に過剰な脂肪あるいは脂肪組織が蓄積した状態と定義されており、健康問題の主なリスクファクターと認識されている。身体質量指数（B M I）は成人（15歳以上）の集団あるいは個人を過体重や肥満に分類する際に共通して使用されている身長体重比の単純指数である。メートルで表す身長の二乗で割ったキログラムで表す体重（kg/m²）として定義されている。世界保健機関では、B M Iが25 kg/m²以上を「過体重」、30 kg/m²以上を「肥満」としている。一方で、日本肥満学会ではB M Iが25 kg/m²以上を「肥満」としている。なぜなら、糖尿病や脂質異常症を含む肥満関連疾患の数がB M Iに応じて増加する、そしてその疾患の数の平均値がB M Iが25 kg/m²において1.0以上になるためである。世界保健機関による2005年の調査では、世界中で、約16億人が過体重、少なくとも4億人が肥満であるとされている。肥満は主に身体的活動や日常生活における消費に対するカロリー摂取の割合の増加によってもたらされる。近年の高脂肪、高糖分含有食物の摂取増加により肥満者数は増加しており、2015年には世界中で、7億人以上が肥満と診断されると予想されている。

[0003] ニューロペプチドY（以下、N P Yとする）は36個のアミノ酸残基からなるペプチドで、1982年に豚の脳から分離された。N P Yはヒト及び動物の中枢神経系及び末梢組織に広く分布している。

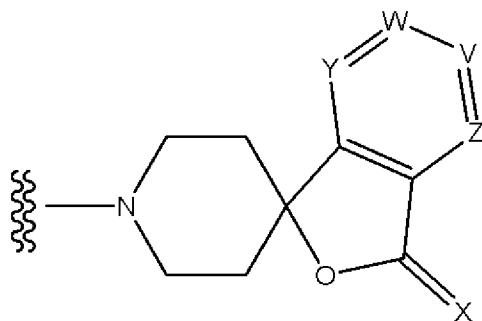
これまでの報告において、N P Yは中枢神経系においては摂食促進作用、抗痙攣作用、学習促進作用、抗不安作用、抗ストレス作用等を有しているこ

とが判明しており、さらにうつ病、アルツハイマー型痴呆、パーキンソン病等の中枢神経系疾患に深く関与している可能性もある。また、末梢組織においては、NPYは血管等の平滑筋や心筋の収縮を引き起こすため、循環器系障害にも関与していると考えられる。さらには肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患にも関与していることが知られている（非特許文献5参照）。従って、NPY受容体拮抗作用を有する医薬組成物は上記のようなNPY受容体が関与する種々の疾患に対する予防又は治療薬となる。

NPY受容体には、現在までにY1、Y2、Y3、Y4、Y5及びY6のサブタイプが発見されている（非特許文献6参照）。Y5受容体は少なくとも摂食機能に関与しており、その拮抗剤は抗肥満薬になることが示唆されている（非特許文献7～9参照）。

[0004] 特許文献1及び2、非特許文献1には、式：

[化1]



で示される基を2位に有する、NPY Y5受容体拮抗作用を有するベンゾイミダゾール誘導体が開示されている。

[0005] 特許文献3には、SCD阻害作用を有するベンズイミダゾール誘導体が開示されている。該文献には、6-(シクロプロピルスルホニル)-2-(2'-フルオロビフェニル-4-イル)-1-ヒベンズイミダゾール（該文献の実施例2）が開示されている。

特許文献4には、抗癌作用を有するベンズイミダゾール誘導体が開示されている。特許文献5には、ATP感受性カリウムチャネル阻害作用を有するベンズイミダゾール誘導体が開示されている。

特許文献6には、プロテインキナーゼ阻害作用を有するベンズイミダゾール

誘導体が開示されている。該文献には、2-(4-アミノ-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-N,N-ジエチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-スルホニアミド(該文献の実施例59)が開示されている。

特許文献7には、チロシンキナーゼに作用する、5位に置換フェニル置換スルファモイル基を有するベンズイミダゾール誘導体が開示されている。特許文献8及び9には、5位に非置換スルファモイル基を有するベンズイミダゾール誘導体が開示されている。

[0006] 特許文献10～14、非特許文献2～4には、5位にメタンスルホニル基を有するベンズイミダゾール誘導体が開示されている。特許文献15には、5位にベンジルスルファモイル基を有するベンズイミダゾール誘導体が開示されている。非特許文献2には、5位にフェニルスルファモイル基を有するベンズイミダゾール誘導体が開示されている。特許文献10～15、非特許文献2～4に記載のベンズイミダゾール誘導体は、ベンズイミダゾール環上の窒素原子がメチル基で置換されている。

[0007] 特許文献3～15、非特許文献2～4には、NPY Y5受容体拮抗作用については記載されていない。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：国際公開第2008/137270

特許文献2：国際公開第2002/048152

特許文献3：国際公開第2009/129625

特許文献4：国際公開第2009/007390

特許文献5：国際公開第2008/148468

特許文献6：国際公開第2008/075109

特許文献7：国際公開第2007/056155

特許文献8：国際公開第2004/069160

特許文献9：国際公開第2001/002369

特許文献10：特開昭56-74154

特許文献11：特開昭55-106264

特許文献12：特開昭55-82162

特許文献13：特開昭55-71757

特許文献14：特開昭54-160379

特許文献15：特開昭53-105529

非特許文献

- [0009] 非特許文献1: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2008), 18 (18), 5010-5014
非特許文献2: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2009), 19 (18), 5469-5473
非特許文献3: Berichte der Bunsen-Gesellschaft (1986), 90 (5), 439-444
非特許文献4: Kernforschungszent. Karlsruhe, [Ber.] KfK (1984), KfK 3810, 112 pp.
非特許文献5: Trends in Pharmacological Sciences, Vol. 15, 153 (1994)
非特許文献6: Trends in Pharmacological Sciences, Vol. 18, 372 (1997)
非特許文献7: Peptides, Vol. 18, 445 (1997)
非特許文献8: Obesity, Vol. 14, No. 9, A235 (2006)
非特許文献9: Obesity, Vol. 15, No. 9, A57 (2007)
非特許文献10: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2010), 20 (16), 4741-4744

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明の目的は、優れたN P Y Y 5受容体拮抗作用を有する新規のヘテロ環誘導体を提供することにある。

課題を解決するための手段

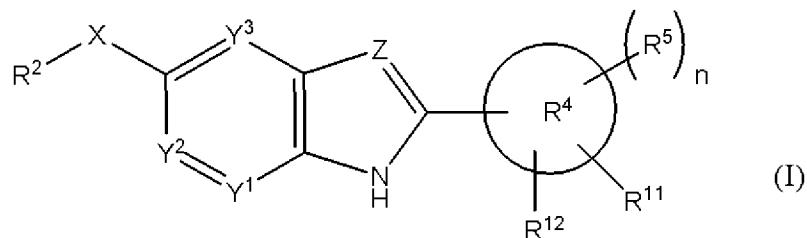
[0011] 本発明者らは、鋭意研究の結果、優れたN P Y Y 5受容体拮抗作用を有する新規化合物の合成に成功した。また、該化合物が強い摂食抑制効果を示すことを見出した。さらに、本発明者らは、本発明化合物について、薬物代謝酵素に対する阻害が少なく、代謝安定性及び水溶性が良いことも見出した。また、本発明化合物は毒性が低く、医薬として使用するために十分安全である。

[0012] すなわち、本発明は、以下に関する。

(1)

式(I) :

[化2]



(式中、

Xは-SO₂-または-N(-R⁶)-SO₂-であり、

Y¹は=C(-R⁸)-または=N-であり、

Y²は-C(-R³)=または-N=であり、

Y³は=C(-R¹)-または=N-であり、

Zは-C(-R⁹)=または-N=であり、

R¹、R³、R⁸、R⁹、R¹¹及びR¹²はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、ホルミル、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニ

ル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式： $-O-R^{10}$ で示される基、式： $-O-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-O-R^{10}$ で示される基、式： $-S-R^{10}$ で示される基、式： $-SO_2-R^{10}$ で示される基または式： $-O-SO_2-R^{10}$ で示される基であり、

R^{10} は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミジノであり、

R^2 は置換もしくは非置換の炭素数2～10のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルであり、

R^4 は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非芳香族複素環式基であり、

R^5 は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非芳香族複素環式基であり、

n は1であり、

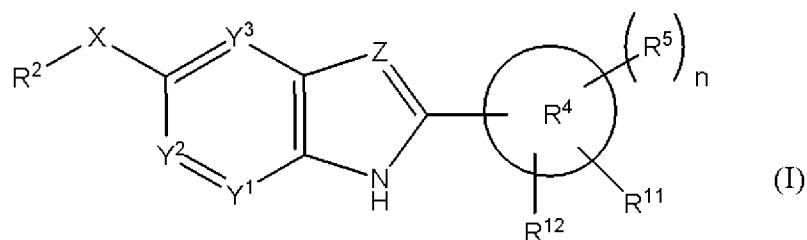
R^6 は水素または置換もしくは非置換のアルキルであり、または R^6 は R^2 と共に隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成していてもよい。上記の置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基は、1または2個のオキソ、チオキソまたは置換もしくは非置換のイミノで置

換されていてもよい。ただし、Xが $-SO_2-$ であり、Y¹が $=C(-H)-$ であり、Y²が $-C(-H)=$ であり、Y³が $=C(-H)-$ であり、Zが $-N=$ であり、R²がシクロプロピルであり、R¹¹及びR¹²が水素であり、R⁴がフェニルであり、nが1であり、かつR⁵が2-フルオロフェニルである場合、及び、Xが $-N(-Et)-SO_2-$ であり、Y¹が $=C(-H)-$ であり、Y²が $-C(-H)=$ であり、Y³が $=C(-H)-$ であり、Zが $-N=$ であり、R²がエチルであり、R¹¹がアミノであり、R¹²が水素であり、R⁴がピペリジン-4-イルであり、nが1であり、かつR⁵が7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルである場合を除く。)で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(2)

式(I) :

[化3]



(式中、

Xは $-SO_2-$ または $-N(-R^6)-SO_2-$ であり、

Y¹は $=C(-R^8)-$ または $=N-$ であり、

Y²は $-C(-R^3)=$ または $-N=$ であり、

Y³は $=C(-R^1)-$ または $=N-$ であり、

Zは $-C(-R^9)=$ または $-N=$ であり、

R¹、R³、R⁸、R⁹、R¹¹及びR¹²はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、ホルミル、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニ

ル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式： $-O-R^{10}$ で示される基、式： $-O-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-O-R^{10}$ で示される基、式： $-S-R^{10}$ で示される基、式： $-SO_2-R^{10}$ で示される基または式： $-O-SO_2-R^{10}$ で示される基であり、

R^{10} は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミジノであり、

R^2 は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルであり、

R^4 は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり、

R^5 は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり、

n は1であり、

ただし、 R^4 が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換の6員単環ヘテロアリールである場合、 R^5 は該フェニルまたは6員単環ヘテロアリールのメタ位に置換している、

R^6 は水素または置換もしくは非置換のアルキルであり、または R^6 は R^2 と共に隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成して

いてもよい。上記の置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基は、1または2個のオキソ、チオキソまたは置換もしくは非置換のイミノで置換されていてもよい。ただし、Xが $-N(-Et)-SO_2-$ であり、Y¹が $=C(-H)-$ であり、Y²が $-C(-H)=$ であり、Y³が $=C(-H)-$ であり、Zが $-N=$ であり、R²がエチルであり、R¹¹がアミノであり、R¹²が水素であり、R⁴がピペリジン-4-イルであり、nが1であり、かつR⁵が7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルである場合を除く。)で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(3)

R⁴が置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である、上記(1)または(2)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(4)

R⁴が置換もしくは非置換のフェニルであり、かつR⁵が該フェニルのメタ位に置換している、上記(1)または(2)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(5)

R⁴が置換もしくは非置換の5員单環ヘテロアリールである、上記(1)または(2)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(6)

R⁴が置換もしくは非置換の6員单環ヘテロアリールであり、かつR⁵が該ヘテロアリールのメタ位に置換している、上記(1)または(2)記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(7)

R⁵が置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である、上記(1)～(6)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(8)

Xが-SO₂-である、上記(1)～(7)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(9)

R²が置換もしくは非置換の炭素数2～10のアルキルである、上記(1)～(8)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(10)

Xが-N(-R⁶)-SO₂-であり、R⁶がR²と共に隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成している、上記(1)～(7)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(11)

Y¹が=C(-R⁸)-であり、Y²が-C(-R³)=であり、かつY³が=C(-R¹)-である、上記(1)～(10)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(12)

Zが-N=である、上記(1)～(11)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(13)

上記(1)～(12)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

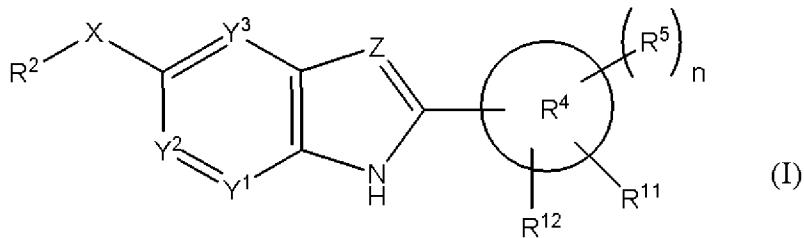
(14)

上記(1)～(12)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する、NPY Y5受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

(15)

式(1)：

[化4]



(式中、

Xは $-SO_2-$ 、 $-N(-R^6)-SO_2-$ または $-SO_2-N(-R^7)-$ であり、

Y¹は=C($-R^8$)=または=N=であり、

Y²は=C($-R^3$)=または=N=であり、

Y³は=C($-R^1$)=または=N=であり、

Zは=C($-R^9$)=または=N=であり、

R¹、R³、R⁸、R⁹、R¹¹及びR¹²はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、ホルミル、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式： $-O-R^{10}$ で示される基、式： $-O-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-O-R^{10}$ で示される基、式： $-S-R^{10}$ で示される基、式： $-SO_2-R^{10}$ で示される基または式： $-O-SO_2-R^{10}$ で示される基であり、

R¹⁰は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素

環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミジノであり、
 R^2 は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルであり、
 R^4 は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり、
 R^5 はハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、ホルミル、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式： $-O-R^{10}$ で示される基、式： $-O-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-S-R^{10}$ で示される基、式： $-SO_2-R^{10}$ で示される基または式： $-O-SO_2-R^{10}$ で示される基であり、
 n は0または1であり、
 R^6 及び R^7 は水素または置換もしくは非置換のアルキルであり、または R^6 は R^2 と共に隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成していてもよく、 R^7 は R^2 と共に隣接する窒素原子及び $-SO_2-$ と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成していてもよい。
上記の置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基は、1または2個のオキソ、チオキソまたは置換もしくは非置換のイミノで置換されていてもよい。ただし、 R^4 が置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である場合

、nは1である。)で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有するNPY Y5受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

(16)

nが1であり、R⁵が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である、上記(15)記載の医薬組成物。

(17)

nが1であり、R⁵が置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である、上記(16)記載の医薬組成物。

(18)

nが1であり、R⁵がシアノ、置換もしくは非置換のアルキルまたは式：-O-R¹⁰で示される基であり、R¹⁰が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールである、上記(15)記載の医薬組成物。

(19)

R⁴が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、上記(15)～(18)のいずれかに記載の医薬組成物。

(20)

Xが-SO₂-または-N(-R⁶)-SO₂-であり、Y¹が=C(-R⁸)-であり、Y²が-C(-R³)=であり、Y³が=C(-R¹)-であり、かつZが-N=である、上記(15)～(19)のいずれかに記載の医薬組成物。

(21)

抗肥満作用を有する化合物を含有する、上記(13)～(20)のいずれかに記載の医薬組成物と併用するための、肥満症の予防および／または治療用、または肥満症における体重管理用の医薬組成物。

[0013] (22)

肥満症の予防および／または治療用である、上記(13)～(20)のいず

れかに記載の医薬組成物。

(23)

肥満症における体重管理用である上記(13)～(20)のいずれかに記載の医薬組成物。

(24)

上記(15)記載の式(1)で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、肥満症の予防および／または治療方法。

(25)

上記(15)記載の式(1)で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、肥満症における体重管理方法。

(26)

肥満症の予防および／または治療のための、上記(15)記載の式(1)で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(27)

肥満症における体重管理のための、上記(15)記載の式(1)で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(28)

抗肥満作用を有する化合物を含有する医薬組成物を、上記(13)～(20)のいずれかに記載の医薬組成物と併用することを特徴とする、肥満症の予防および／または治療方法。

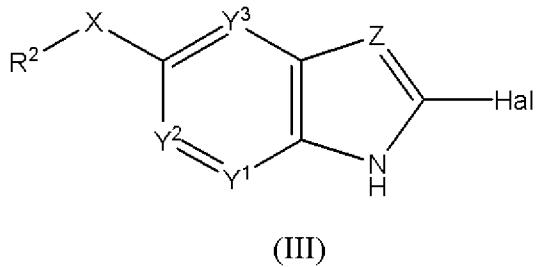
(29)

抗肥満作用を有する化合物を含有する医薬組成物を、上記(13)～(20)のいずれかに記載の医薬組成物と併用することを特徴とする、肥満症における体重管理方法。

(30)

式(111)：

[化5]



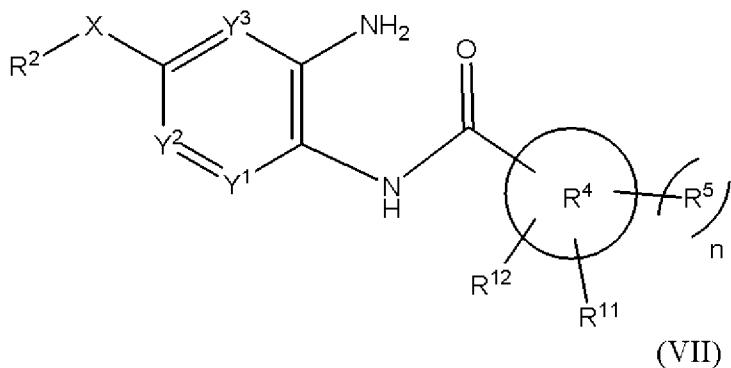
(式中、各記号は上記（1）と同意義であり、Halはハロゲンを意味する。)

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(31)

式(VII) :

[化6]



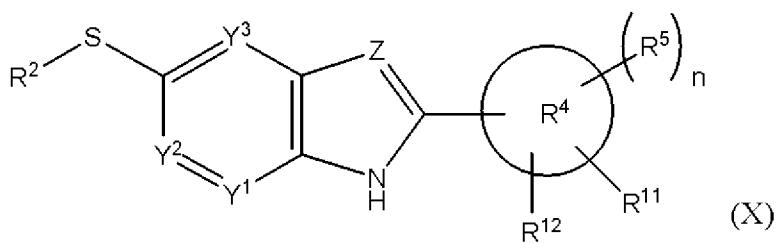
(式中、各記号は上記（1）と同意義である。)

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(32)

式(X) :

[化7]



(式中、各記号は上記（1）と同意義である。)

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(33)

上記(1)～(12)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物の製造方法。

(34)

上記(1)～(12)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物の結晶化することを特徴とする、上記(33)記載の製造方法。

(35)

上記(30)～(32)のいずれかの化合物を用いる工程を含むことを特徴とする、上記(33)記載の製造方法。

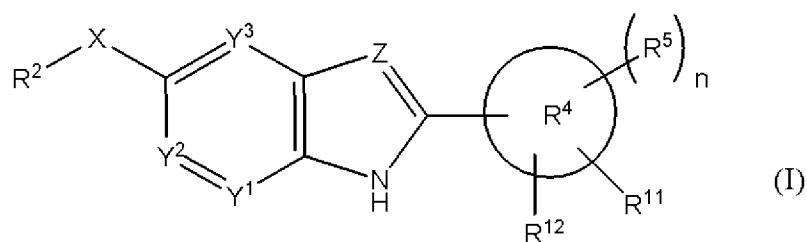
発明の効果

[0014] 本発明化合物はNPY Y5受容体拮抗作用を示し、医薬品、特にNPY Y5の関与する疾患、例えば、摂食障害、肥満症、神経性食欲亢進症、性的障害、生殖障害、鬱病、癲癇発作、高血圧、脳溢血、鬱血心不全又は睡眠障害等の治療又は予防のための医薬として非常に有用である。また、本発明化合物は有効な摂食抑制作用を示すことから、肥満症における体重管理、体重減量、体重減量後の体重維持のために非常に有用である。さらに、肥満がリスクファクターとなる疾患、例えば糖尿病、高血圧、脂質異常症、動脈硬化、急性冠症候群等の治療又は予防のための医薬として非常に有用である。

発明を実施するための形態

[0015] 以下に本発明を説明する。本発明は、式(I)：

[化8]



(式中、

Xは-SO₂-、-N(-R⁶)-SO₂-または-SO₂-N(-R⁷)-であり、

Y¹は=C(-R⁸)-または=N-であり、

Y²は-C(-R³)=または-N=であり、

Y³は=C(-R¹)-または=N-であり、

Zは-C(-R⁹)=または-N=であり、

R¹、R³、R⁸、R⁹、R¹¹及びR¹²はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、ホルミル、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式：-O-R¹⁰で示される基、式：-O-C(=O)-R¹⁰で示される基、式：-C(=O)-R¹⁰で示される基、式：-C(=O)-O-R¹⁰で示される基、式：-S-R¹⁰で示される基、式：-SO₂-R¹⁰で示される基または式：-O-SO₂-R¹⁰で示される基であり、

R¹⁰は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミジノであり、

R²は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルであり、

R⁴は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり、

R⁵はハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、ホルミル、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式：-O-Rで示される基、式：-O-C(=O)-Rで示される基、式：-C(=O)-Rで示される基、式：-C(=O)-O-Rで示される基、式：-S-R¹⁰で示される基、式：-SO₂-R¹⁰で示される基または式：-O-SO₂-R¹⁰で示される基であり、

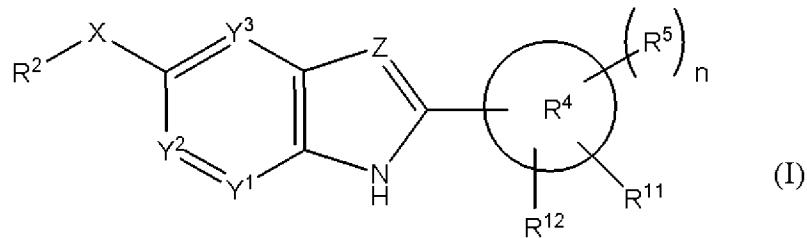
nは0または1であり、

R⁶及びR⁷は水素または置換もしくは非置換のアルキルであり、またはR⁶はR²と共に隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成していてもよい、R⁷はR²と共に隣接する窒素原子及び-SO₂-と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成していてもよい。

上記の置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基は、1または2個のオキソ、チオキソまたは置換もしくは非置換のイミノで置換されていてもよい。ただし、R⁴が置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である場合、nは1である。)で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物に関する。

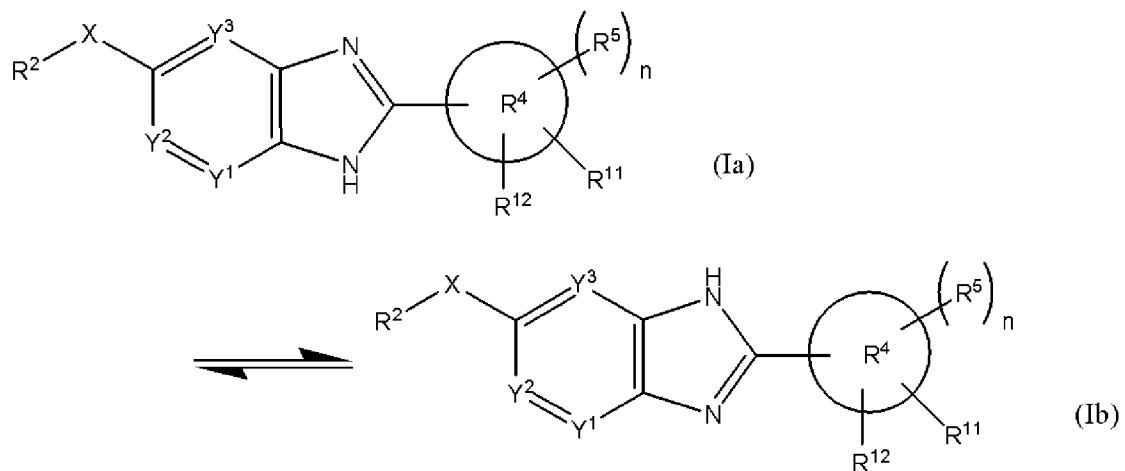
[0016] 式(1)：

[化9]



で示される化合物において、 Z が $-N=$ の場合、以下の(Ia)または(Ib)のいずれの構造をも意味する。

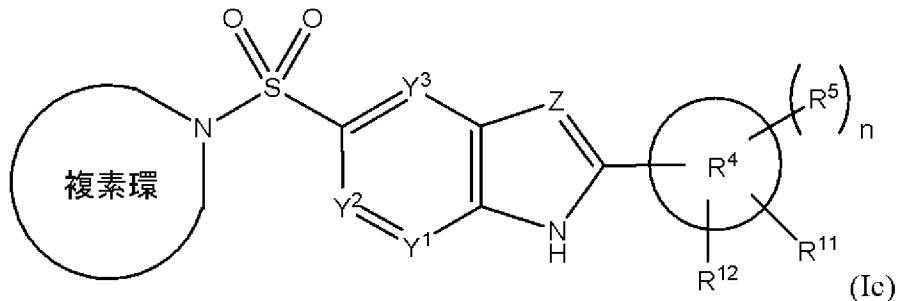
[化10]



(式中、各記号は、式(I)で示される化合物で使用されている記号と同意義である。)

[0017] 式(I)で示される化合物において、 X が $-N(-R^6)-SO_2-$ の場合に、 R^6 が R^2 と共に隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成しているとき、式(I)で示される化合物は、以下の式(Ic)で示される。なお、 X が $-N(-R^6)-SO_2-$ である場合、窒素原子が R^2 に結合するものとする。

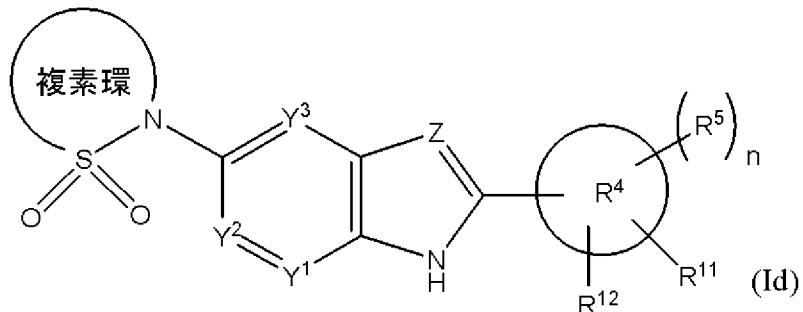
[化11]



(式中、各記号は、式(I)で示される化合物で使用されている記号と同意義である。)

[0018] 式(I)で示される化合物において、Xが $-SO_2-N(-R^7)-$ の場合に、 R^7 が R^2 と共に隣接する窒素原子及び $-SO_2-$ と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成しているとき、式(I)で示される化合物は、以下の式(Id)で示される。なお、Xが $-SO_2-N(-R^7)-$ である場合、硫黄原子が R^2 に結合するものとする。

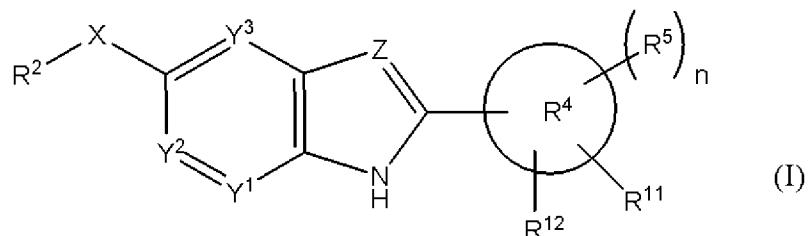
[化12]



(式中、各記号は、式(I)で示される化合物で使用されている記号と同意義である。)

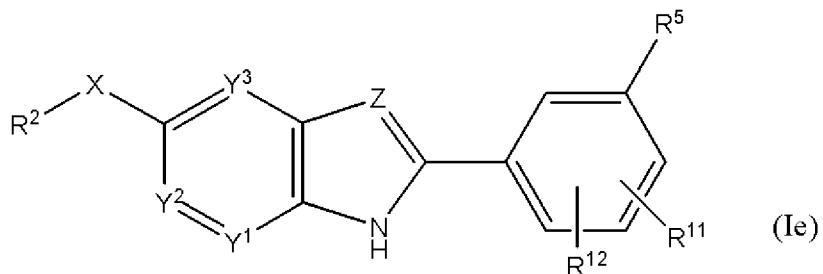
式(I) :

[化13]

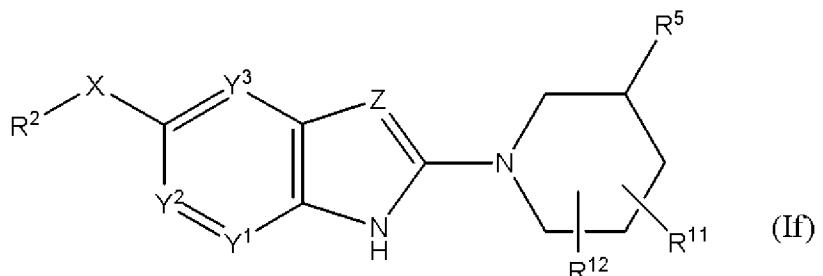


で示される化合物としては、特に、以下の態様が好ましい。なお、以下の式(Ie)～(Iv)において、各記号は、式(I)で示される化合物で使用されている記号と同意義である。

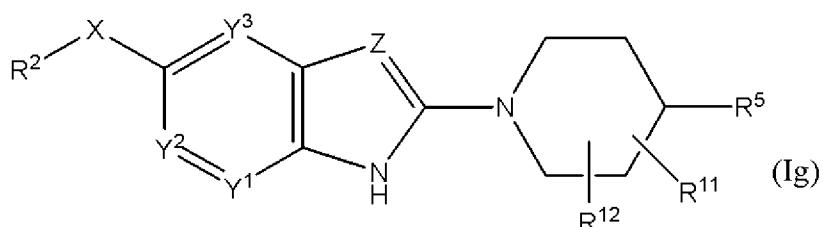
[化14]



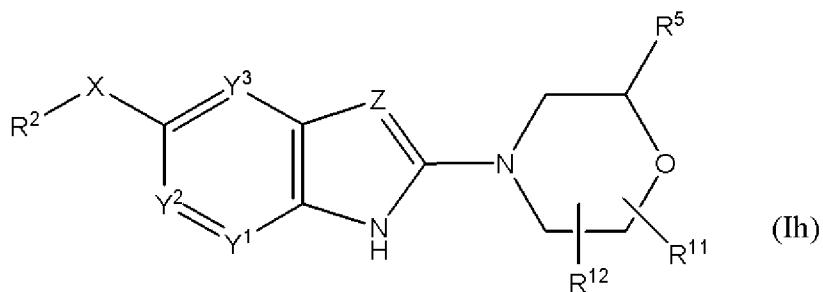
[化15]



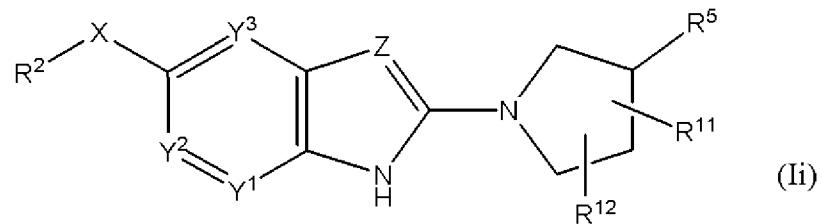
[化16]



[化17]

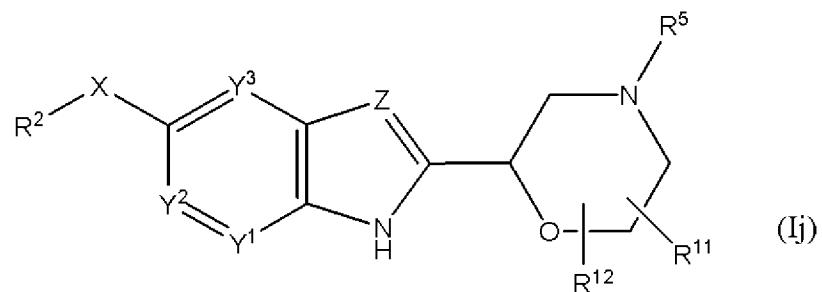


[化18]



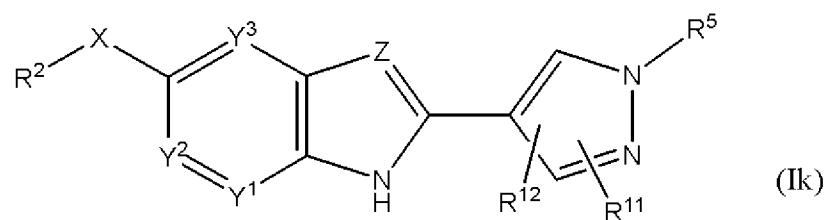
(Ii)

[化19]



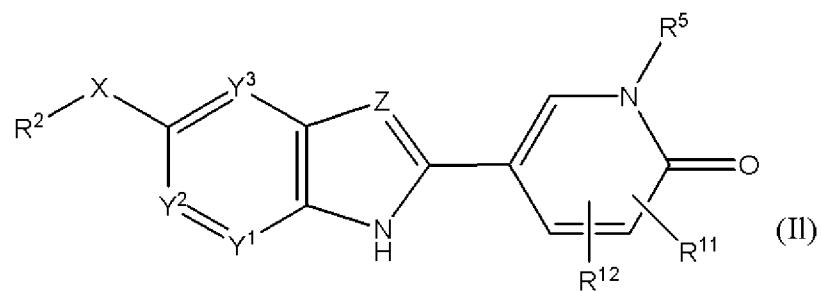
(Ij)

[化20]



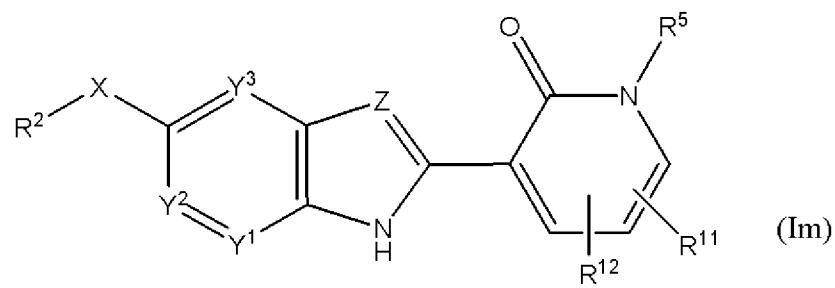
(Ik)

[化21]



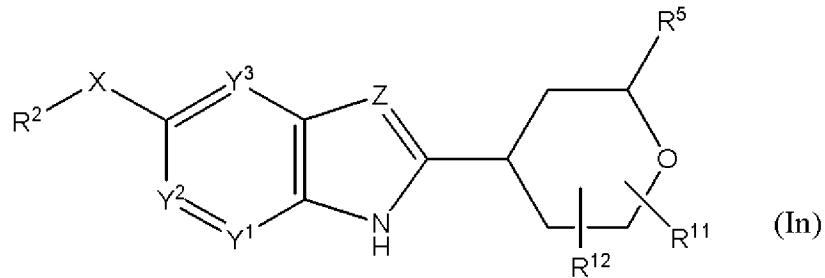
(II)

[化22]

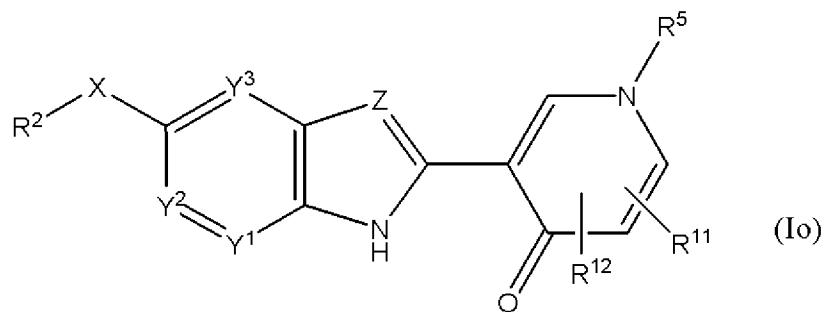


(Im)

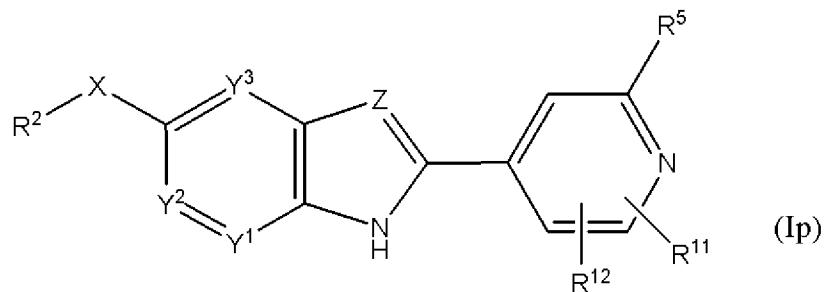
[化23]



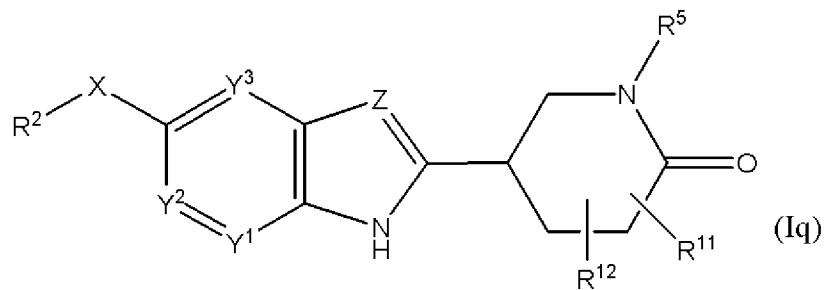
[化24]



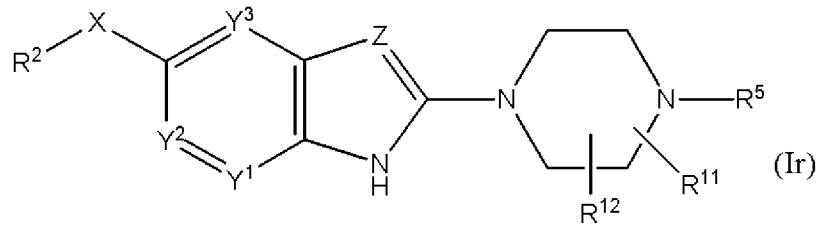
[化25]



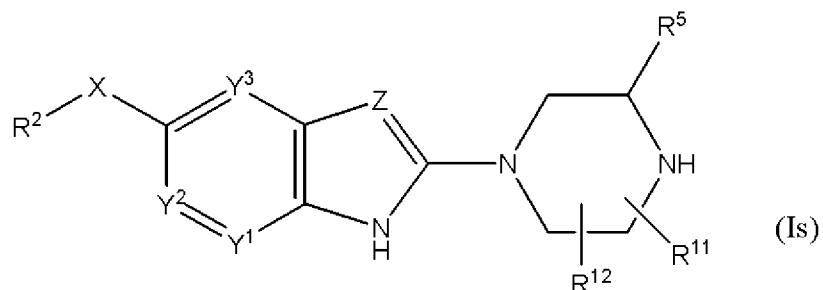
[化26]



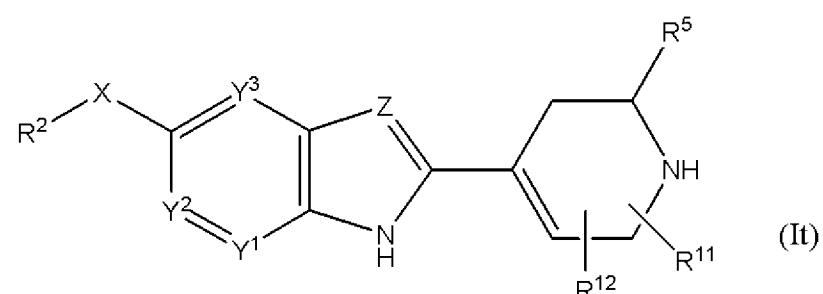
[化27]



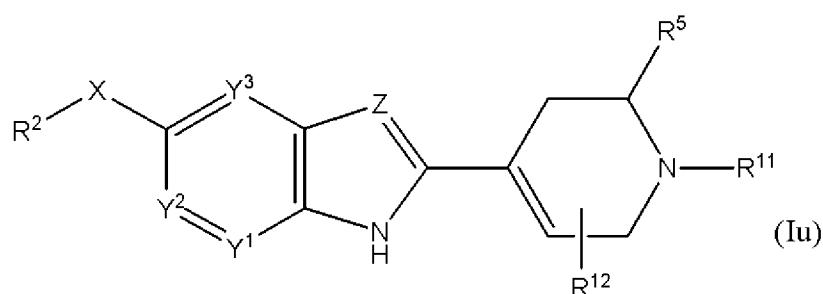
[化28]



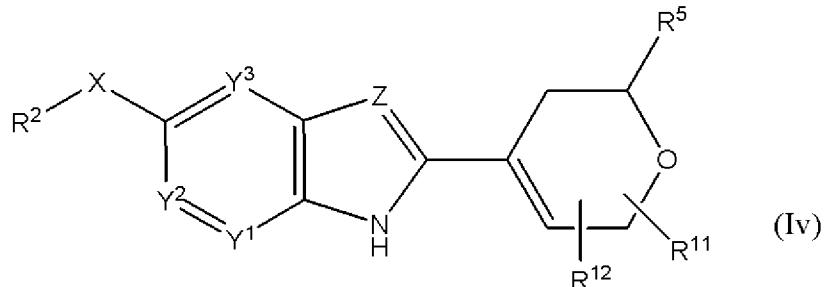
[化29]



[化30]



[化31]



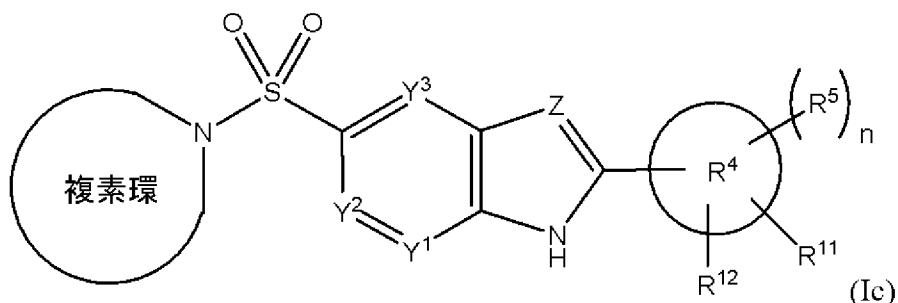
[0019] 上記式 (I)、(Ia)～(Iv)において使用されている各記号について、説明する。

X は $-SO_2-$ 、 $-N(-R^6)-SO_2-$ または $-SO_2-N(-R^7)-$ である。 R^6 は R^2 と共に隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成していてもよく、 R^7 は R^2 と共に隣接する窒素原子及び $-SO_2-$ と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成していてもよい。 X として、好ましくは、 $-SO_2-$ 、 $-N(-R^6)-SO_2-$ であり、さらに好ましくは、 $-SO_2-$ である。

X が $-N(-R^6)-SO_2-$ である場合、 R^6 が R^2 と共に隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成している場合が好ましい。

[0020] R^6 が R^2 と共に隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成している場合、式(I)で示される化合物は、以下の式(Ic)で示される。

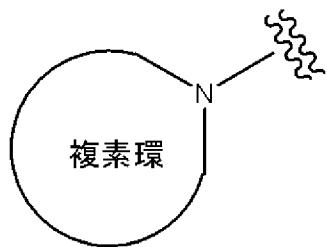
[化32]



(式中、各記号は前記と同意義である。)

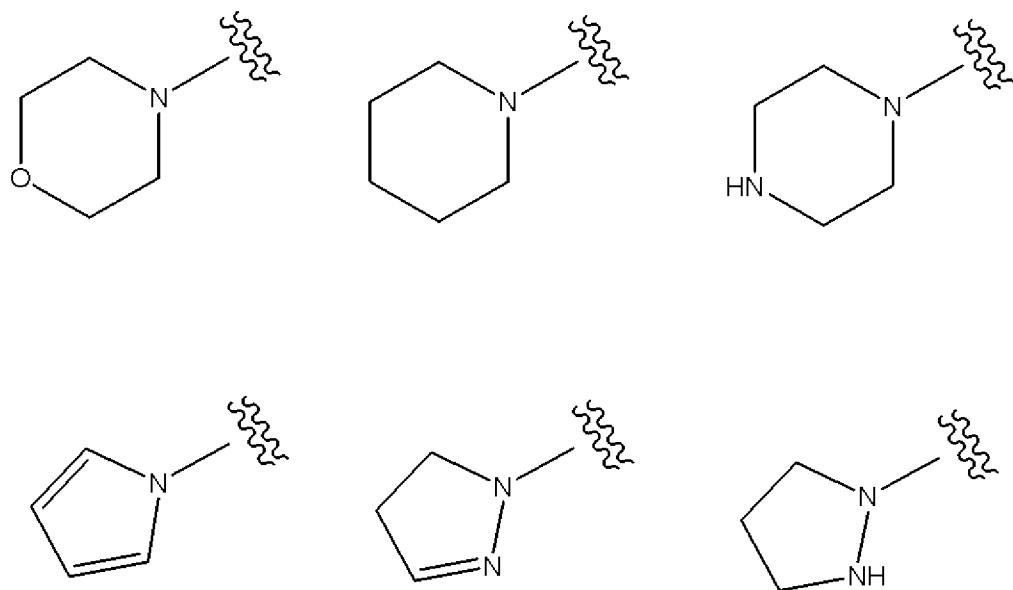
上記「複素環」は、芳香族であってもよく、非芳香族であってもよい。また、環の構成原子に上記式に示された窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含んでいてもよい。好ましくは、3～8員の非芳香族、または芳香族の複素環である。また、他の環が縮合していてもよい。たとえば、1～3個の3～8員の炭素環または複素環が縮合していてもよい。上記「複素環」としては、好ましくは、5～7員の非芳香族または芳香族の複素環、またはそれらに5～7員の炭素環または複素環が縮合した環である。たとえば、式：

[化33]

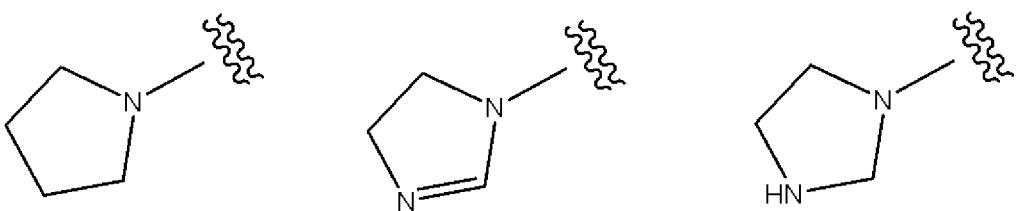
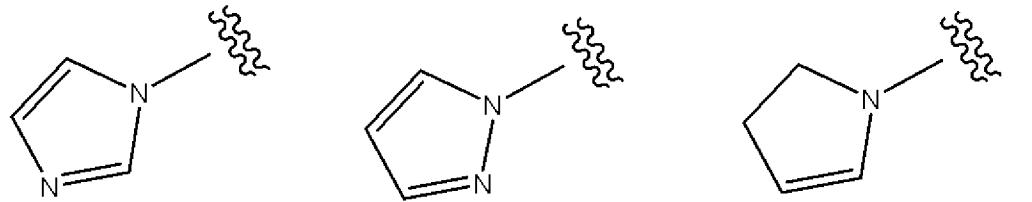


で示される基の好ましい態様としては、以下の基、またはこれらの基に1個の5員または6員の炭素環または複素環が縮合した基が例示される。なお、これらの基は置換可能な任意の位置で置換されていてもよい。

[化34]

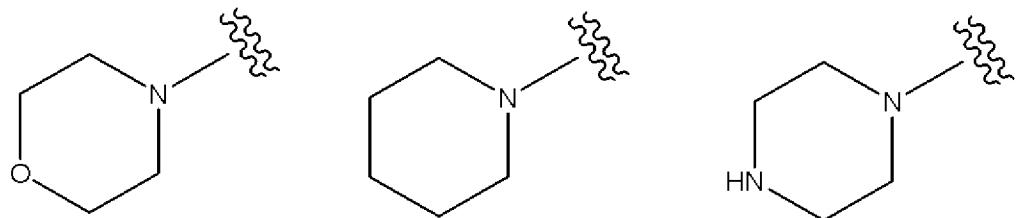


[化35]



特に好ましくは、

[化36]

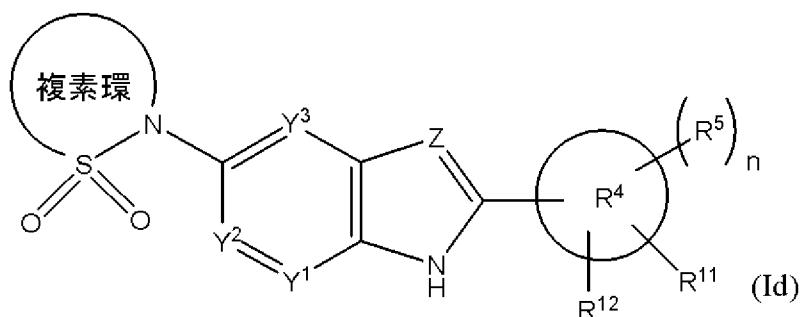


または、これらにベンゼン環またはシクロヘキサン環が縮合した基である

。

[0021] R^7 が R^2 と共に隣接する窒素原子及び $-SO_2-$ と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成している場合、式 (I) で示される化合物は、以下の式 (Id) で示される。

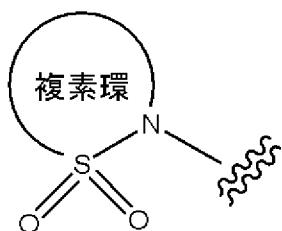
[化37]



(式中、各記号は前記と同意義である。)

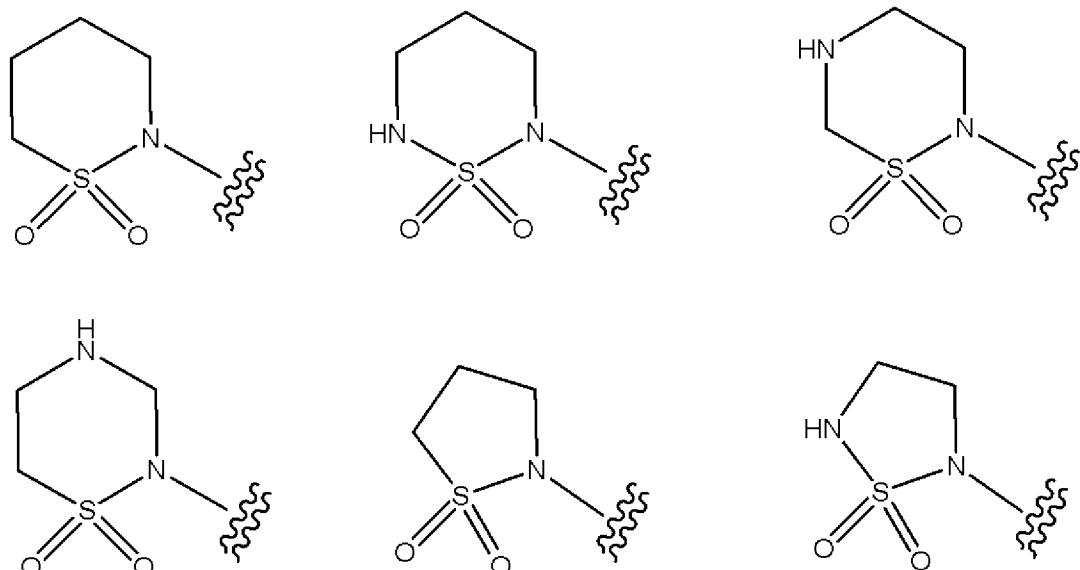
上記「複素環」は、環の構成原子に上記式に示された窒素原子及び硫黄原子以外に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含んでいてもよい。好ましくは、3～8員の非芳香族複素環である。また、他の環が縮合していてもよい。たとえば、1～3個の3～8員の炭素環または複素環が縮合していてもよい。上記「複素環」としては、好ましくは、5～7員の非芳香族複素環、またはそれらに5～7員の炭素環または複素環が縮合した環である。たとえば、式：

[化38]



で示される基の好ましい態様としては、以下の基、またはこれらの基に1個の5員または6員の炭素環または複素環が縮合した基が例示される。なお、これらの基は置換可能な任意の位置で置換されていてもよい。

[化39]



[0022] Y^1 は $=\text{C}(-\text{R}^8)$ または $=\text{N}-$ である。好ましくは、 $=\text{C}(-\text{R}^8)-$

であり、特に好ましくは、 $=C(-H)$ 一である。

Y^2 は $-C(-R^3)$ = または $-N=$ である。好ましくは、 $-C(-R^3)$ = であり、特に好ましくは、 $-C(-H)$ = である。

Y^3 は $=C(-R^1)$ 一 または $=N-$ である。好ましくは、 $=C(-R^1)$ 一 であり、特に好ましくは、 $=C(-H)$ 一である。

Z は $-C(-R^9)$ = または $-N=$ である。好ましくは、 $-N=$ である。 Z が $-C(-R^9)$ = の場合、好ましくは、 $-C(-H)$ = である。

[0023] R^1 、 R^3 、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 及び R^{12} はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、ホルミル、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式： $-O-R^{10}$ で示される基、式： $-O-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-O-R^{10}$ で示される基、式： $-S-R^{10}$ で示される基または式： $-SO_2-R^{10}$ で示される基である。

R^1 、 R^3 、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 及び R^{12} の好ましい態様としては、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、式： $-O-R^{10}$ で示される基、式： $-O-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-O-R^{10}$ で示される基または式： $-SO_2-R^{10}$ で示される基である。

R^1 として特に好ましい置換基は、水素、アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、シアノである。

R^3 として特に好ましい置換基は、水素、アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、シアノである。

R^8 として特に好ましい置換基は、水素、アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、シアノである。

R^9 として特に好ましい置換基は、水素、アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、シアノである。

R^{11} として特に好ましい置換基は、水素、アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、シアノ、式： $-O-R^{10}$ で示される基である。さらに好ましい置換基は、水素、ヒドロキシ、フッ素、塩素、シアノ、メチル、イソプロピルオキシ、トリフルオロメチルオキシ、フェノキシ等である。

R^{12} として好ましい置換基は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、式： $-O-R^{10}$ で示される基である。さらに好ましい置換基は、水素、ヒドロキシ、フッ素、塩素、シアノ、イソプロピルオキシ、トリフルオロメチルオキシ、フェノキシ等である。

ここで、ハロアルキル及びハロアルキルオキシは、アルキル及びアルキルオキシのアルキル部分に、1～5個（好ましくは、1～3個）のハロゲンが置換した基を包含する。

好ましくは

[0024] R^{10} は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミジノである。

R^{10} の好ましい態様としては、置換もしくは非置換のアルキル、置換もし

くは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のスルファモイルである。さらに好ましい態様としては、イソプロピル、トリフルオロメチル、フェニル等である。

[0025] R^2 は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルである。

R^2 の好ましい態様としては、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルであり、特に好ましくは、置換もしくは非置換のアルキルである。「置換もしくは非置換のアルキル」中でも、炭素数 2 ~ 10 の置換もしくは非置換のアルキルが好ましく、特に、炭素数 2 ~ 4 のアルキルが好ましく、さらには、炭素数 3 または 4 のアルキルが好ましい。例えば、メチル、エチル、プロピル、*t*-エチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロプロピル等が挙げられる。さらに好ましくは、エチル、プロピル、*t*-エチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル等が挙げられる。

また、 R^2 が炭素数 1 または 2 のアルキルの場合、置換されたメチル、置換されたエチルが好ましい。たとえば、1 ~ 3 個のハロゲンで置換されたメチルや、1 ~ 3 個のハロゲンで置換されたエチルが好ましい。

[0026] R^4 は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である。

R^4 の好ましい態様としては、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり、特に好ましくは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である。例えば、シクロヘキシリ、ピロリジ

ル、ピペラジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル、モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロフラニル、フェニル、ピラゾリル等が挙げられる。

R^4 が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である場合、1または2個のオキソ、チオキソまたは置換もしくは非置換のイミノで置換されていてもよい。これらのオキソ、チオキソまたはイミノは環を構成する炭素原子、硫黄原子に置換する。この場合、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NH)-$ を環内に有する環式基を意味する。当該イミノは置換基を有していてもよい。

R^4 の置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基は、 R^5 、 R^{11} 、 R^{12} 以外にも、置換可能な任意の位置に、置換可能な任意の数の置換基を有していてもよい。これらの置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、ホルミル、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式： $-O-R^{10}$ で示される基、式： $-O-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-R^1$ で示される基、式： $-C(=O)-O-R^{10}$ で示される基、式： $-S-R^{10}$ で示される基、式： $-SO_2-R^{10}$ で示される基または式： $-O-SO_2-R^1$ で示される基から選択される。ここで、 R^{10} は前記と同意義である。

[0027] R^5 はハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、ホルミル、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは

非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式： $-O-R^{10}$ で示される基、式： $-O-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-S-R^{10}$ で示される基、式： $-SO_2-R^{10}$ で示される基または式： $-O-SO_2-R^{10}$ で示される基である。ここで、 R^{10} は前記と同意義である。

R^5 の好ましい態様としては、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基または式： $-O-R^{10}$ （式中、 R^{10} は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリール）で示される基である。特に好ましくは、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である。その中でも、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基が好ましい。例えば、ヒドロキシ、フッ素、塩素、シアノ、メチル、イソプロピルオキシ、トリフルオロメチルオキシ、フェノキシ、tert-ブチルオキシカルボニル、ジメチルモルホリニル、ジフルオロピペリジニル、ベンゾイル、フェニル、クロロフェニル、フルオロフェニル、メチルオキシフェニル、トリフルオロメチルフェニル、トリフルオロメチルオキシフェニル等が挙げられる。

R^5 は、 R^4 の結合手（縮合環に置換する結合手）の隣接位の隣に置換する場合が好ましい。たとえば、 R^4 が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換の6員单環ヘテロアリールである場合、 R^5 は該フェニルまた

は6員单環ヘテロアリールの該結合手のメタ位に置換しているときが好ましい。

R^4 が置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である場合、 R^5 は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基などの環系の置換基が好ましい。

R^4 が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである場合、 R^5 は上記の環系の置換基に加え、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、式： $-O-R^{10}$ （式中、 R^{10} は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリール）で示される基も好ましい。

[0028] n は0または1である。好ましくは、1である。

R^6 及び R^7 は水素または置換もしくは非置換のアルキルである。好ましくは、水素である。 R^6 は R^2 と共に隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成していてよい。 R^7 は R^2 と共に隣接する窒素原子及び $-SO_2-$ と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成していてよい。

[0029] 以下に本明細書中で使用する各用語を説明する。なお、本明細書中、各用語は単独で使用されている場合も、又は他の用語と一緒にになって使用されている場合も、特に記載の無い限り、同一の意義を有する。

[0030] 「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を包含する。

[0031] 「アルキル」とは、炭素数1～10の直鎖又は分枝状の炭化水素基を意味する。炭素数1～6のアルキル、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～3のアルキル等を包含する。例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、 n -ヘプチル、イソヘプチル、 n -オクチル、イソオクチル、 n -ノニル、 n -デシル等が挙げられる。

R^2 における「アルキル」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロ

ピル、*t e r t*-ブチルが好ましい。

R^2 における「炭素数2から10のアルキル」としては、エチル、プロピル、イソプロピル、*t e r t*-ブチルが好ましい。

[0032] 「アルケニル」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する炭素数2～10の直鎖又は分枝状の炭化水素基を意味する。炭素数2～8のアルケニル、炭素数3～6のアルケニル等を包含する。例えば、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル等が挙げられる。

[0033] 「アルキニル」とは、任意の位置に1以上の三重結合を有する炭素数2～10の直鎖状又は分枝状の炭化水素基を意味する。炭素数2～6のアルキニル、炭素数2～4のアルキニル等を包含する。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等が挙げられる。アルキニルは任意の位置の1以上の三重結合の他、さらに二重結合を有していてもよい。

[0034] 「シクロアルキル」とは、炭素数3～8の環状飽和炭化水素基、及びこれらの環状飽和炭化水素基にさらに3～8員の環が1または2個縮合した基を意味する。炭素数3～8の環状飽和炭化水素基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。特に、炭素数3～6のシクロアルキル、炭素数5または6のシクロアルキルが好ましい。

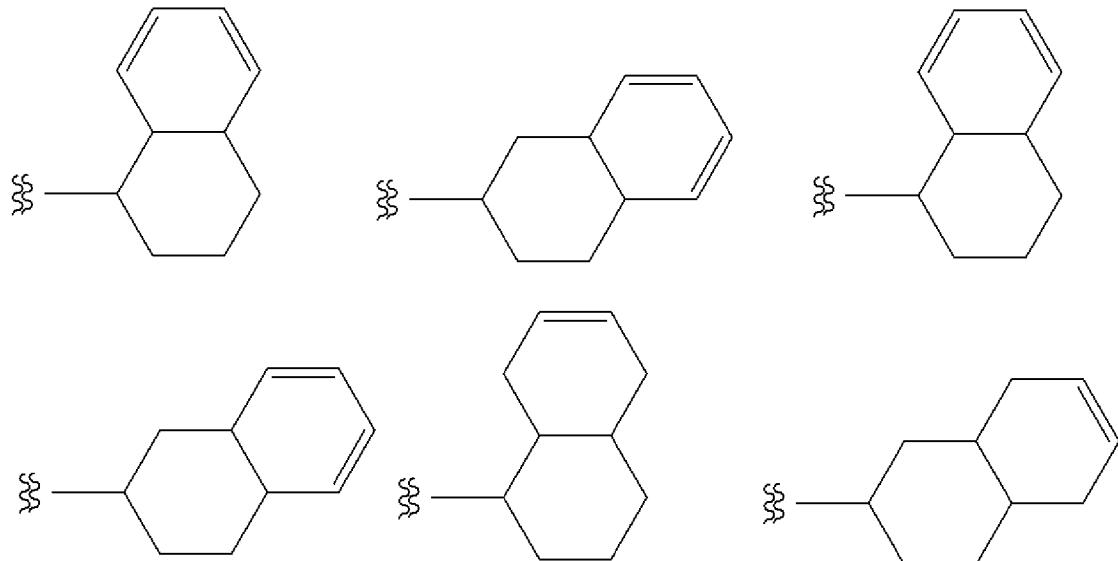
R^4 における「シクロアルキル」としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

炭素数3～8の環状飽和炭化水素基に縮合する環としては、非芳香族炭素環（例えば、シクロアルカン環（例：シクロヘキサン環、シクロペンタン環など）、シクロアルケン環（例：シクロヘキセン環、シクロペンテン環）など）、非芳香族複素環（例えば、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン

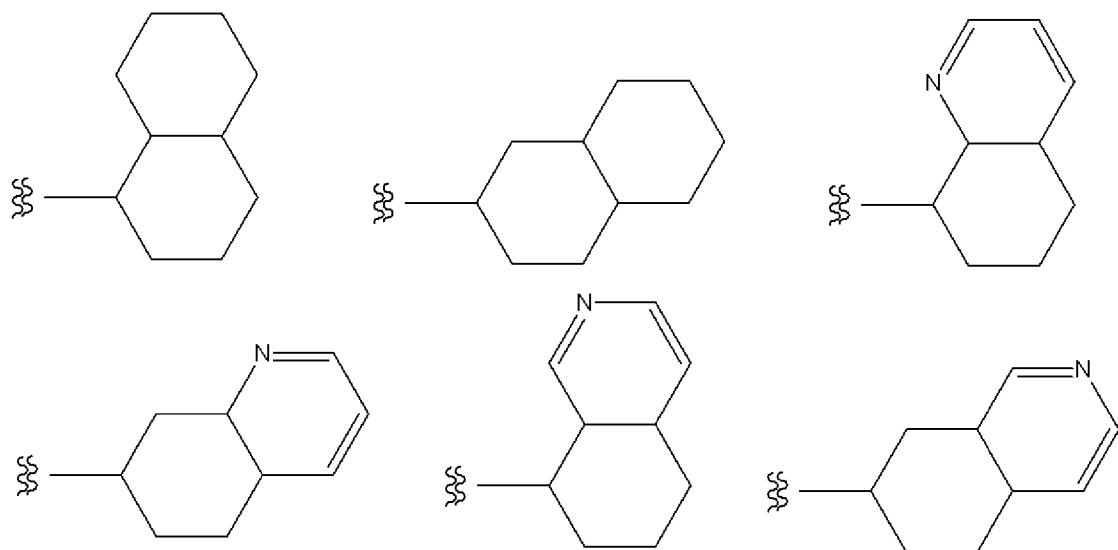
環など) が挙げられる。なお、結合手は、炭素数3～8の環状飽和炭化水素基から出ているものとする。

例えば、以下の基もシクロアルキルに例示され、シクロアルキルに含まれる。なお、これらの基は置換可能な任意の位置で置換されていてもよい。

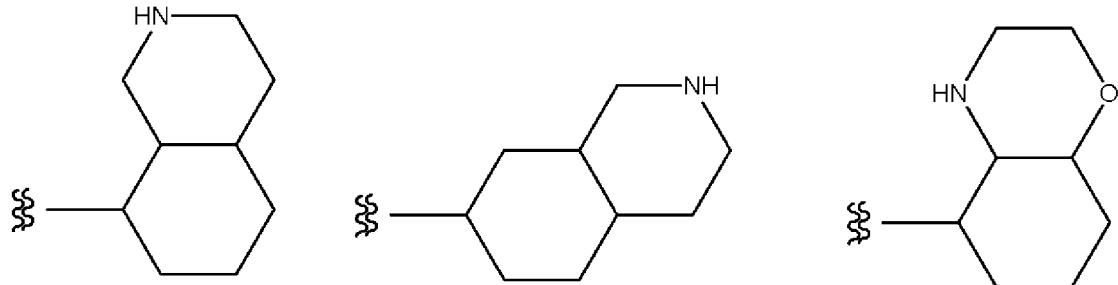
[化40]



[化41]



[化42]

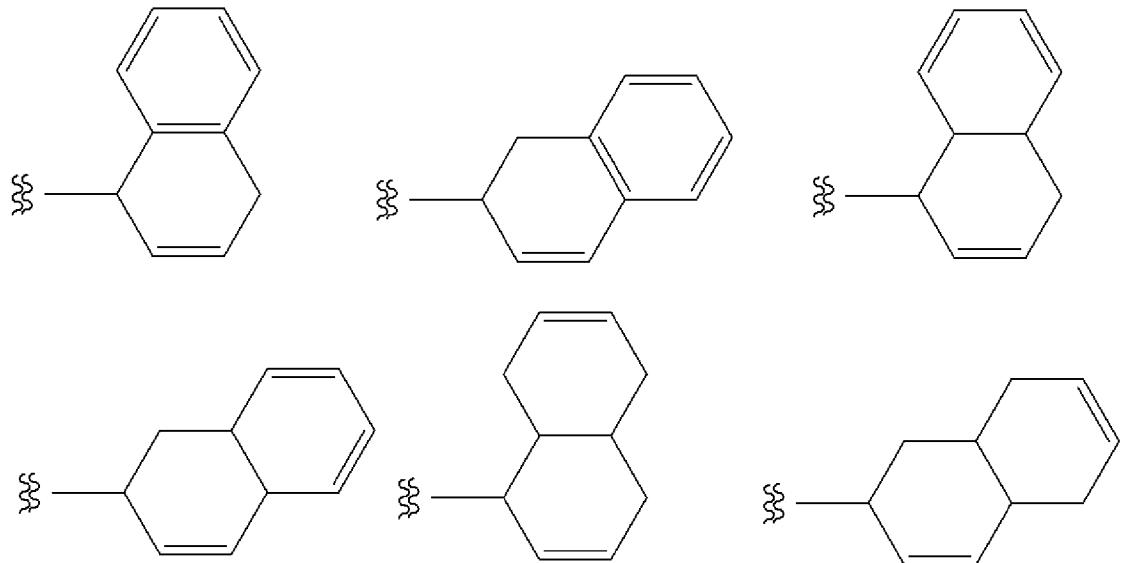


[0035] 「シクロアルケニル」とは、炭素数3～8個の環状不飽和脂肪族炭化水素基、及びこれらの環状不飽和脂肪族炭化水素基にさらに3～8員の環が1または2個縮合した基を意味する。炭素数3～8個の環状不飽和脂肪族炭化水素基としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロヘキサジエニルなどが挙げられる。特に、炭素数3～6のシクロアルケニル、炭素数5または6のシクロアルケニルが好ましい。

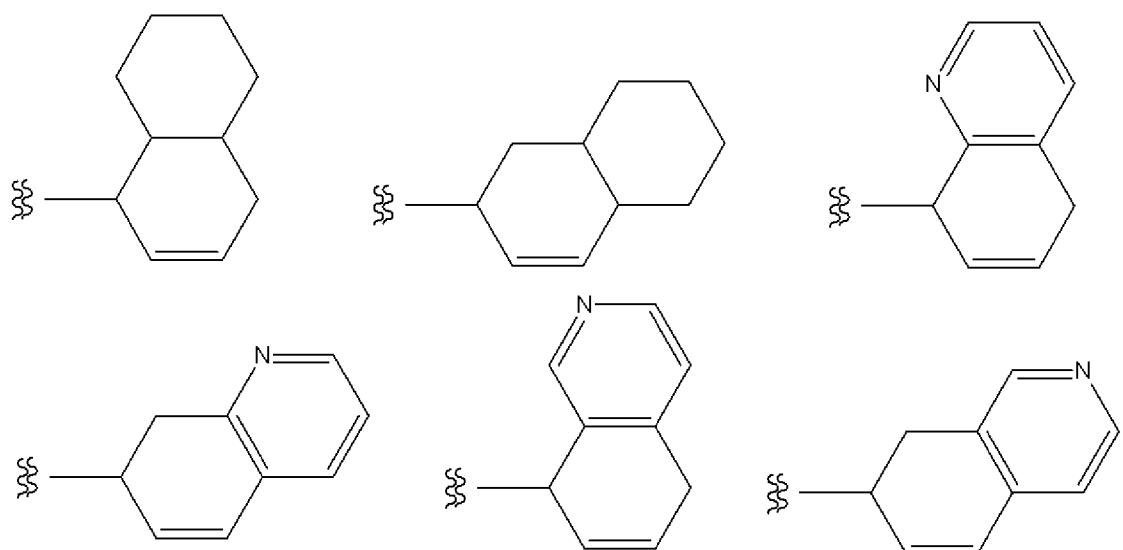
炭素数3～8の環状不飽和脂肪族炭化水素基に縮合する環としては、炭素環（芳香族炭素環（例えば、ベンゼン環、ナフタレン環など）、非芳香族炭素環（例えば、シクロアルカン環（例：シクロヘキサン環、シクロpentantan環など）、シクロアルケン環（例：シクロヘキセン環、シクロpenten環など）など）、複素環（芳香族複素環（ピリジン環、ピリミジン環、ピロール環、イミダゾール環など）、非芳香族複素環（例えは、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環など）が挙げられる。なお、結合手は、炭素数3～8の環状不飽和脂肪族炭化水素基から出ているものとする。

例えば、以下の基もシクロアルケニルとして例示され、シクロアルケニルに含まれる。なお、これらの基は置換可能な任意の位置で置換されていてよい。

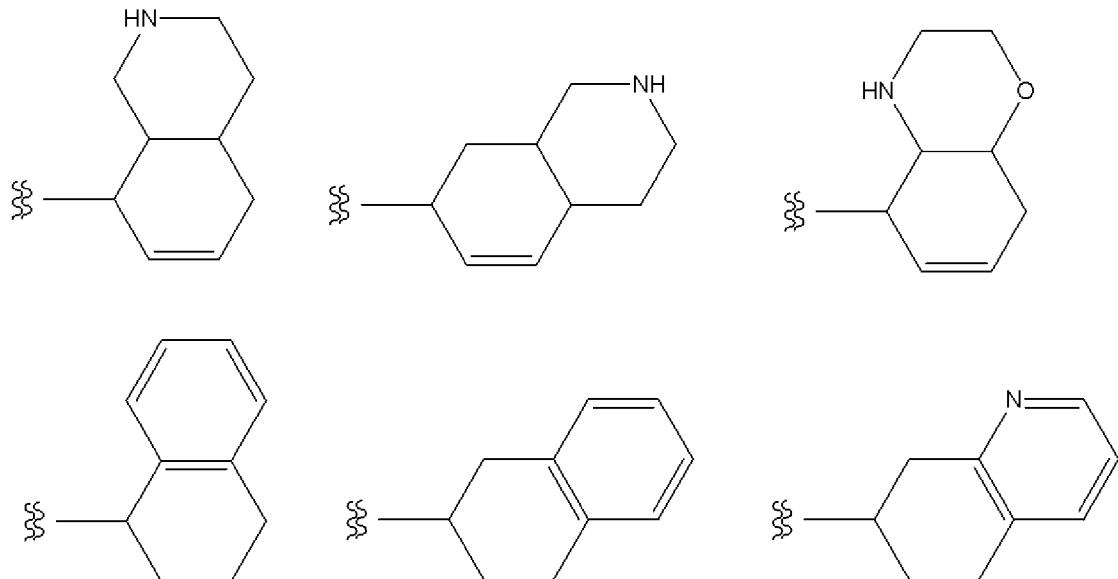
[化43]



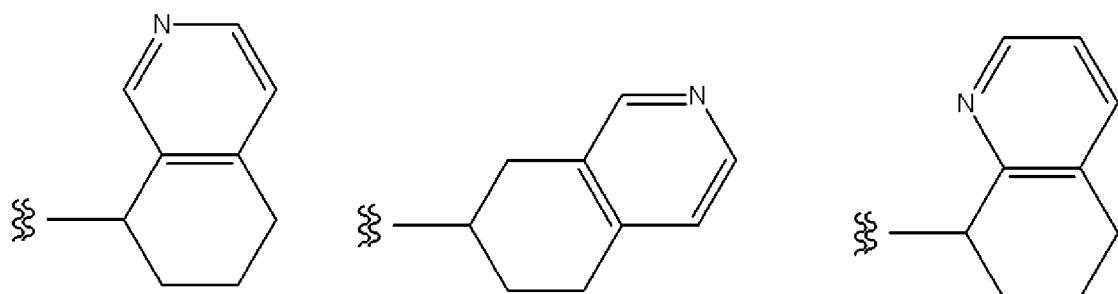
[化44]



[化45]



[化46]

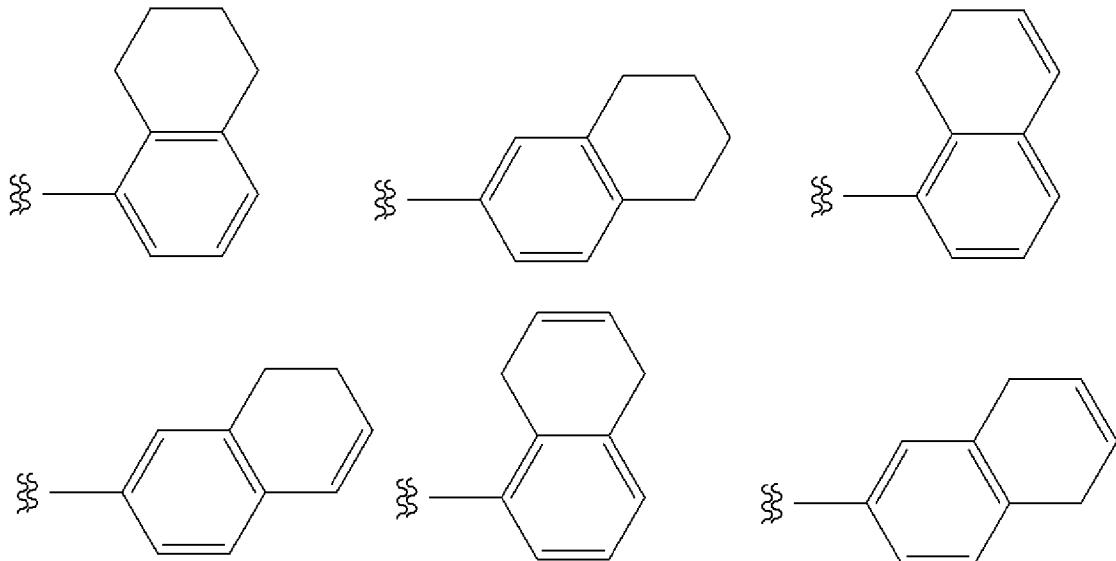


[0036] 「アリール」とは、単環又は多環の芳香族炭素環式基、及びこれらの単環又は多環の芳香族炭素環式基にさらに3～8員の環が1または2個縮合した基を意味する。単環又は多環の芳香族炭素環式基としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリルが挙げられる。特にフェニルが好ましい。

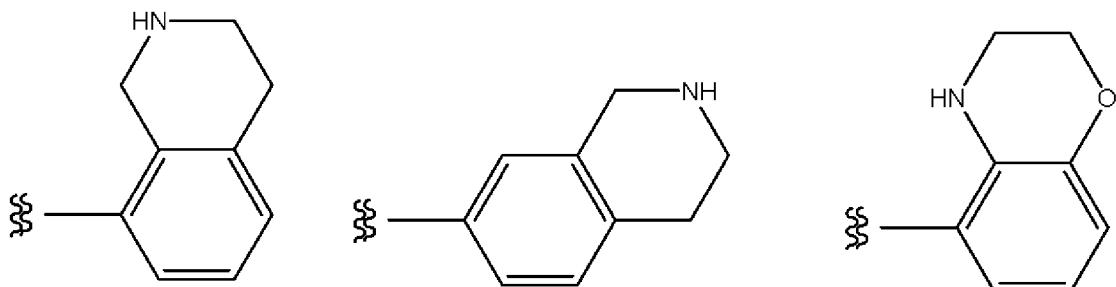
単環又は多環の芳香族炭素環式基に縮合する環としては、非芳香族炭素環（例えば、シクロアルカン環（例：シクロヘキサン環、シクロペンタン環など）、シクロアルケン環（例：シクロヘキセン環、シクロペンテン環など）、非芳香族複素環（例えば、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環など）が挙げられる。なお、結合手は、単環又は多環の芳香族炭素環式基から出ているものとする。

例えば、以下の基もアリールとして例示され、アリールに含まれる。なお、これらの基は置換可能な任意の位置で置換されていてもよい。

[化47]



[化48]



R^4 における「アリール」としては、フェニルが好ましい。

R^5 における「アリール」としては、フェニルが好ましい。

[0037] 「ヘテロアリール」とは、O、S及びNから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上有する单環又は多環の芳香族ヘテロ環式基、及びこれらの单環又は多環の芳香族ヘテロ環式基にさらに3～8員の環が1または2個縮合した基を意味する。

「单環の芳香族ヘテロ環式基」としては、特に5員または6員のヘテロアリールが好ましく、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、

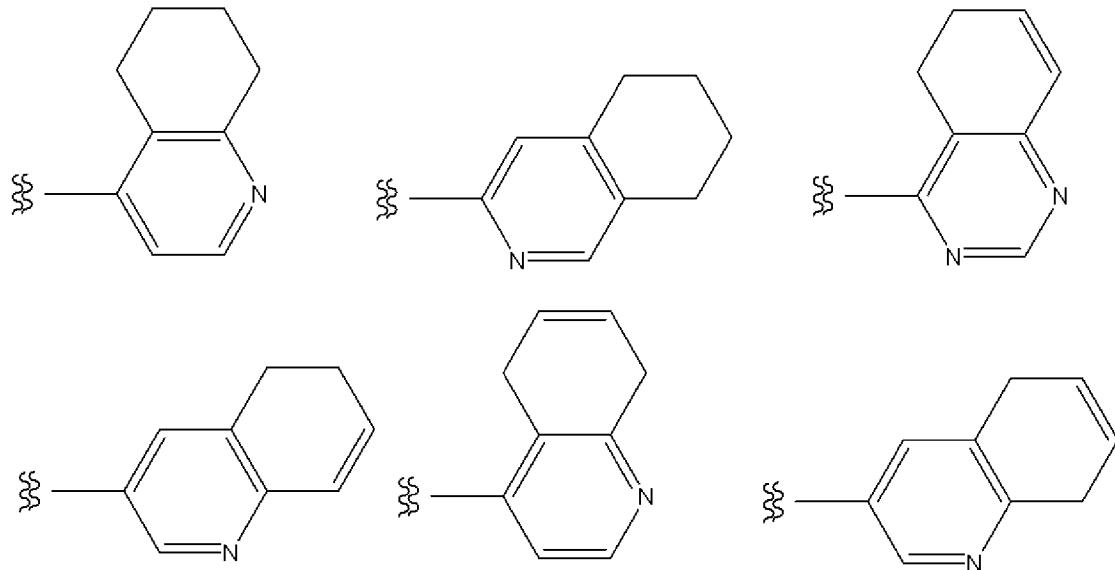
イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリル、チエニルなどが挙げられる。

「多環の芳香族ヘテロ環式基」としては、特に5員または6員の環が縮合したヘテロアリールが好ましく、例えば、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル等の2環の芳香族ヘテロ環式基；カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル等の3環の芳香族ヘテロ環式基等が挙げられる。多環の芳香族ヘテロ環式基である場合、結合手をいずれの環に有していてもよい。

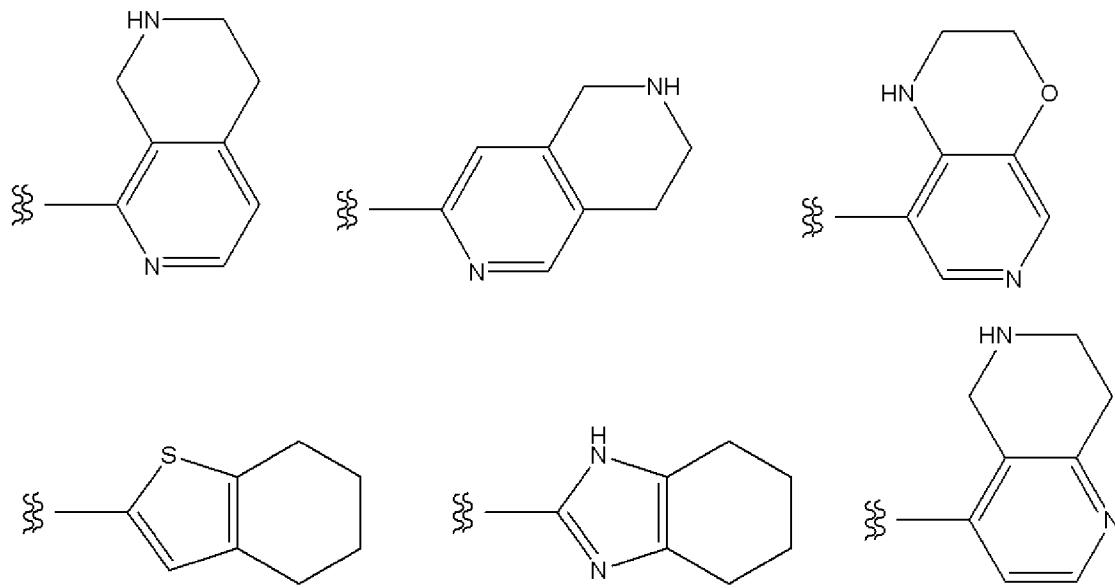
单環又は多環の芳香族ヘテロ環式基に縮合する環としては、非芳香族炭素環（例えば、シクロアルカン環（例：シクロヘキサン環、シクロペンタン環など）、シクロアルケン環（例：シクロヘキセン環、シクロペンテン環など）など）、非芳香族複素環（例えば、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環など）が挙げられる。なお、結合手は、单環又は多環の芳香族ヘテロ環式基から出ているものとする。

例えば、以下の基もヘテロアリールとして例示され、ヘテロアリールに含まれる。なお、これらの基は置換可能な任意の位置で置換されていてもよい。

[化49]



[化50]



R^4 における「ヘテロアリール」としては、ピリジル、ピラゾリル等が好ましい。

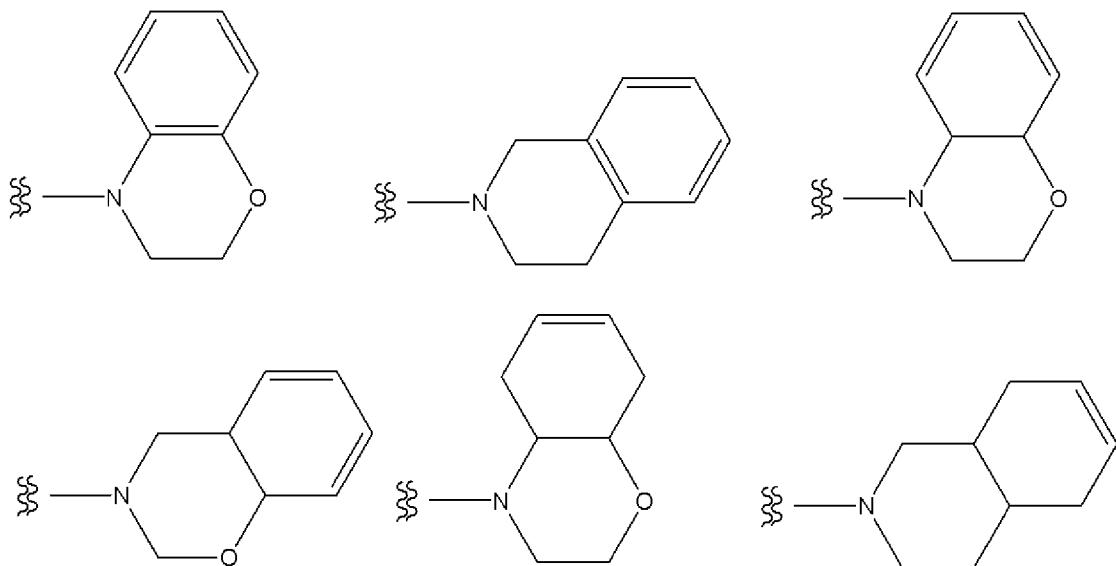
[0038] 「非芳香族複素環式基」とは、O、S及びNから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上有する非芳香族ヘテロ環式基、及びこれらの非芳香族ヘテロ環式基にさらに3～8員の環が1または2個縮合した基を意味する。单環の非芳香族ヘテロ環式基または多環の非芳香族ヘテロ環式基を含有する。

「单環の非芳香族ヘテロ環式基」として、具体的には、ジオキサン二ル、チイラニル、オキシラニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、ピペラジノ、モルホリニル、モルホリノ、オキサジアジニル、ジヒドロピリジル、チオモルホリニル、チオモルホリノ、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、オキサゾリジル、チアゾリジル等が挙げられる。

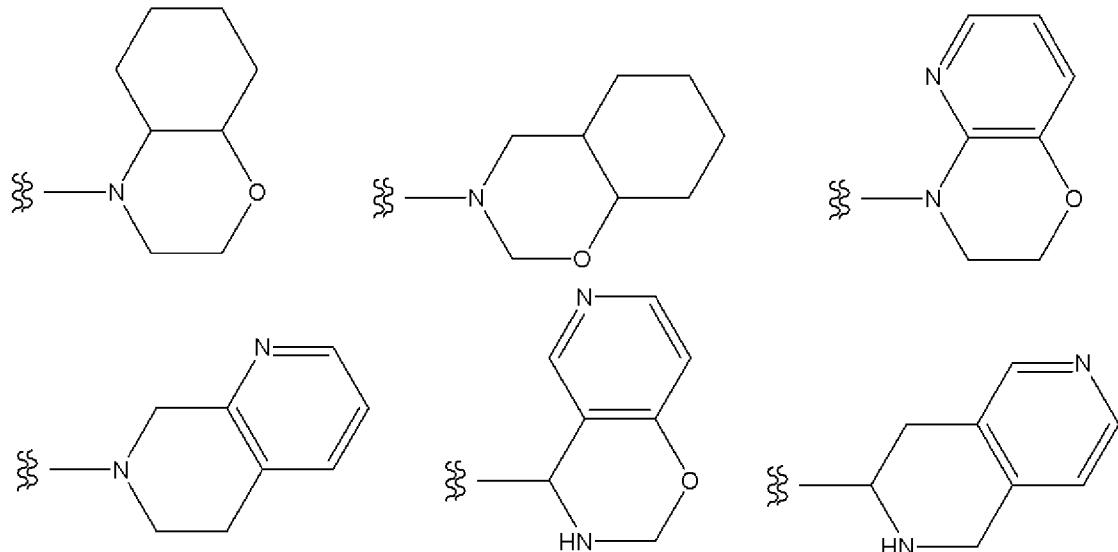
「多環の非芳香族ヘテロ環式基」として、具体的には、インドリニル、イソインドリニル、クロマニル、イソクロマニル等が挙げられる。多環の非芳香族ヘテロ環式基である場合、結合手をいずれの環に有していてもよい。

例えば、以下の基も非芳香族複素環式基に含まれる。

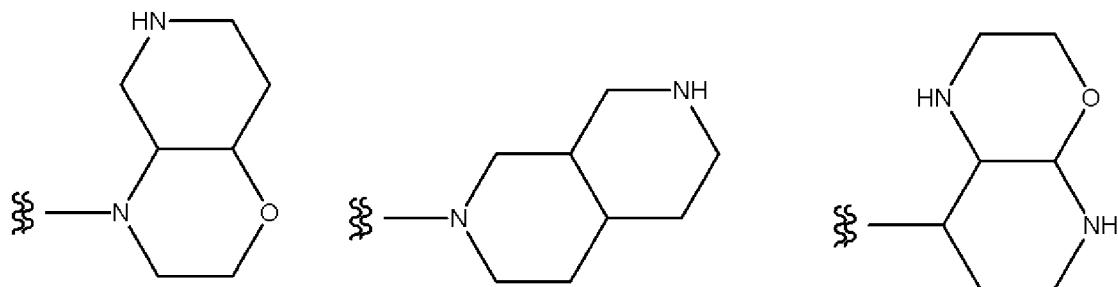
[化51]



[化52]



[化53]



R^4 における「非芳香族複素環式基」としては、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、モルホリニル、ジヒドロピリジニル等が好ましい。

R^4 における「非芳香族複素環式基」としては、ピペリジニル、モルホリノ、モルホリニル等が好ましい。

[0039] 置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基は、1または2個のオキソ、チオキソまたは置換もしくは非置換のイミノで置換されていてよい。

[0040] 「置換アルキル」、「置換アルケニル」、「置換アルキニル」または「置換の炭素数2～10のアルキル」の置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、ホルミル、置換もしく

は非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式： $-O-R^{10}$ で示される基、式： $-O-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-O-R^{10}$ で示される基、式： $-S-R^{10}$ で示される基または式： $-SO_2-R^{10}$ で示される基（ここで R^{10} は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミジノ）が挙げられる。これらの置換基で、置換可能な任意の位置が1～数個、置換されていてもよい。

好ましい「置換アルキル」、「置換アルケニル」、「置換アルキニル」または「置換の炭素数2～10のアルキル」の置換基としては、ハロゲン、シアノ、カルボキシ等が挙げられる。

好ましい「置換アルキル」の置換基としては、ハロゲンが挙げられる。

好ましい「置換の炭素数2～10のアルキル」の置換基としては、ハロゲンが挙げられる。

- [0041] 「置換シクロアルキル」、「置換シクロアルケニル」、「置換アリール」、「置換ヘテロアリール」、「置換非芳香族複素環式基」、「 R^6 と R^2 が共に隣接する窒素原子と一緒にになって形成する置換複素環」または「 R^7 と R^2 が共に隣接する窒素原子及び $-SO_2-$ と一緒にになって形成する置換複素環」の置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、ホルミル、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換も

しくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式： $-O-R^{10}$ で示される基、式： $-O-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-O-R^{10}$ で示される基、式： $-S-R^{10}$ で示される基または式： $-SO_2-R^{10}$ で示される基（ここで R^{10} は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミジノ）が挙げられる。これらの置換基で、置換可能な任意の位置が1～数個、置換されていてもよい。

「置換もしくは非置換のシクロアルキル」、「置換もしくは非置換のシクロアルケニル」、「置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基」、「 R^6 と R^2 が共に隣接する窒素原子と一緒にになって形成する置換もしくは非置換の複素環」または「 R^7 と R^2 が共に隣接する窒素原子及び $-SO_2-$ と一緒にになって形成する置換もしくは非置換の複素環」は、置換可能な任意の位置がオキソ、チオキソまたは置換もしくは非置換のイミノで置換されていてもよい。

好みしい「置換シクロアルキル」、「置換シクロアルケニル」、「置換アリール」、「置換ヘテロアリール」、「置換非芳香族複素環式基」、「 R^6 と R^2 が共に隣接する窒素原子と一緒にになって形成する置換複素環」または「 R^7 と R^2 が共に隣接する窒素原子及び $-SO_2-$ と一緒にになって形成する置換複素環」の置換基としては、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ等が挙げられる。

好みしい「置換アリール」の置換基としては、ハロゲン、アルキル、ハロ

アルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ等が挙げられる。

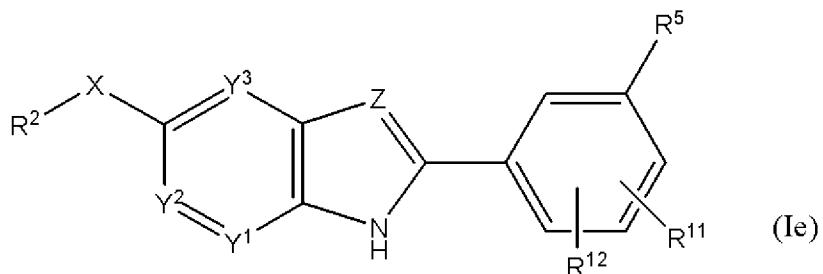
好ましい「置換非芳香族複素環式基」の置換基としては、ハロゲンが挙げられる。

[0042] 「置換アミノ」、「置換カルバモイル」、「置換スルファモイル」、「置換アミジノ」または「置換イミノ」の置換基としては、ヒドロキシ、シアノ、ホルミル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式： $-O-R$ で示される基、式： $-C(=O)-R$ で示される基、式： $-C(=O)-O-R$ で示される基、または式： $-SO_2-R$ で示される基（ここでRは、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基）が挙げられる。これらの置換基で、置換可能な任意の位置が1～2個、置換されていてもよい。

[0043] 本発明化合物において、特に好ましい態様を以下に示す。

式(Ie)：

[化54]



で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物にお

いて、以下の（I e-A）または（I e-B）で示される態様が挙げられる。
。

（I e-A）

Xが-SO₂-であり、

Y¹が=C(-H)-であり、

Y²が-C(-H)=であり、

Y³が=C(-H)-であり、

Zが-C(-H)=であり、

R¹¹及びR¹²がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、ホルミル、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式：-O-R¹⁰で示される基、式：-O-C(=O)-R¹⁰で示される基、式：-C(=O)-R¹⁰で示される基、式：-C(=O)-O-R¹⁰で示される基、式：-S-R¹⁰で示される基、式：-SO₂-R¹⁰で示される基または式：-O-SO₂-R¹⁰で示される基であり、

R¹⁰が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミジノであり、

R²が置換もしくは非置換の炭素数2～10のアルキルであり、

R⁵が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロア

ルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である、化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(I e-B)

Xが-SO₂-であり、

Y¹が=C(-H)-であり、

Y²が-C(-H)=であり、

Y³が=C(-H)-であり、

Zが-C(-H)=であり、

R¹¹及びR¹²がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式：-O-R¹⁰で示される基、式：-O-C(=O)-R¹⁰で示される基、式：-C(=O)-R¹⁰で示される基、式：-C(=O)-O-R¹⁰で示される基、式：-S-R¹⁰で示される基、式：-SO₂-R¹⁰で示される基または式：-O-SO₂-R¹⁰で示される基であり、

R¹⁰が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミジノであり、

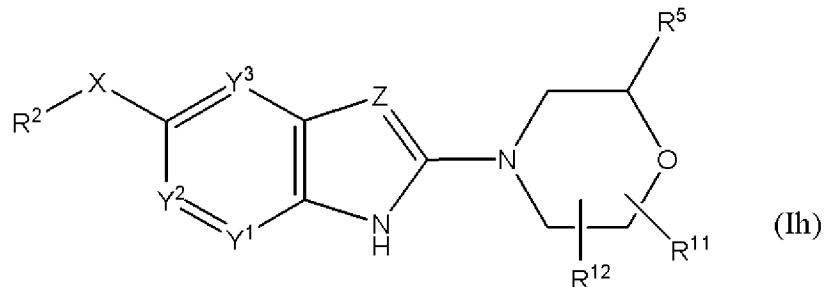
R²が置換もしくは非置換の炭素数2～10のアルキルであり、

R⁵が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0044] 本発明化合物において、特に好ましい態様を以下に示す。

式(Ih) :

[化55]



で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物において、以下の(Ih-A)または(Ih-B)で示される態様が挙げられる。
。

(Ih-A)

Xが-SO₂-であり、

Y¹が=C(-H)-であり、

Y²が-C(-H)=であり、

Y³が=C(-H)-であり、

Zが-C(-H)=であり、

R¹¹及びR¹²がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、ホルミル、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式:-O-R¹⁰で示される基、式:-O-C(=O)-R¹⁰で示される基、式:-C(=O)-R¹⁰で示される基、式:-C(=O)-O-R¹⁰で示される基、式:-S-R¹⁰で示される基、式:-SO₂-R¹⁰で示される基または式:-O-SO₂-R¹⁰で示される基であり、

R^{10} が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミジノであり、

R^2 が置換もしくは非置換の炭素数2～10のアルキルであり、

R^5 が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である、化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(I h-B)

Xが $-SO_2-$ であり、

Y^1 が $=C(-H)-$ であり、

Y^2 が $-C(-H)=$ であり、

Y^3 が $=C(-H)-$ であり、

Zが $-C(-H)=$ であり、

R^{11} 及び R^{12} がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式： $-O-R^{10}$ で示される基、式： $-O-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-O-R^{10}$ で示される基、式： $-S-R^{10}$ で示される基、式： $-SO_2-R^{10}$ で示される基または式： $-O-SO_2-R^{10}$ で示される基であり、

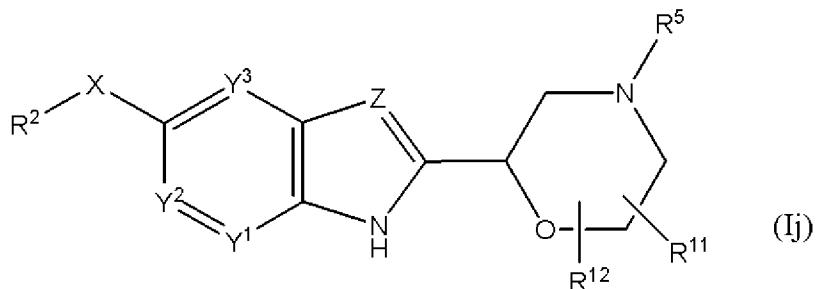
R^{10} が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、

置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミジノであり、
 R^2 が置換もしくは非置換の炭素数2～10のアルキルであり、
 R^5 が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0045] 本発明化合物において、特に好ましい態様を以下に示す。

式(Ij) :

[化56]



で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物において、以下の(Ij-A)または(Ij-B)で示される態様が挙げられる。
 。

(Ij-A)

X が $-SO_2-$ であり、

Y^1 が $=C(-H)-$ であり、

Y^2 が $-C(-H)=$ であり、

Y^3 が $=C(-H)-$ であり、

Z が $-C(-H)=$ であり、

R^{11} 及び R^{12} がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、ホルミル、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシ

クロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式： $-O-R^{10}$ で示される基、式： $-O-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-O-R^{10}$ で示される基、式： $-S-R^{10}$ で示される基、式： $-SO_2-R^{10}$ で示される基または式： $-O-SO_2-R^{10}$ で示される基であり、

R^{10} が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミジノであり、

R^2 が置換もしくは非置換の炭素数2～10のアルキルであり、

R^5 が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である、化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(I j - B)

Xが $-SO_2-$ であり、

Y¹が $=C(-H)-$ であり、

Y²が $-C(-H)=$ であり、

Y³が $=C(-H)-$ であり、

Zが $-C(-H)=$ であり、

R^{11} 及び R^{12} がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置

換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式： $-O-R^{10}$ で示される基、式： $-O-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-O-R^{10}$ で示される基、式： $-S-R^{10}$ で示される基、式： $-SO_2-R^{10}$ で示される基または式： $-O-SO_2-R^{10}$ で示される基であり、

R^{10} が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミジノであり、

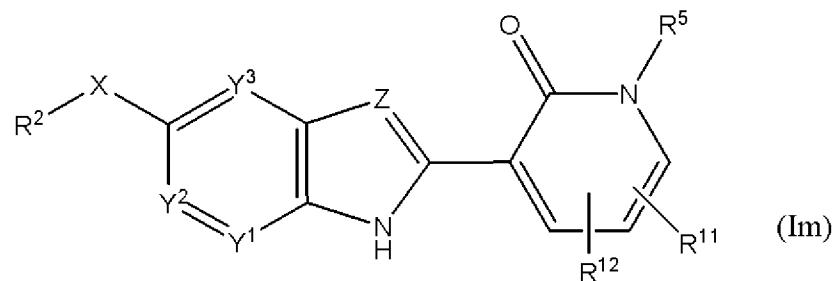
R^2 が置換もしくは非置換の炭素数2～10のアルキルであり、

R^5 が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0046] 本発明化合物において、特に好ましい態様を以下に示す。

式(I m)：

[化57]



で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物において、以下の(I m-A)または(I m-B)で示される態様が挙げられる。
◦

(I m-A)

Xが $-SO_2-$ であり、

Y¹が=C(−H)ーであり、

Y²が−C(−H)=であり、

Y³が=C(−H)ーであり、

Zが−C(−H)=であり、

R¹¹及びR¹²がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、ホルミル、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式：−O−R¹⁰で示される基、式：−O−C(=O)−R¹⁰で示される基、式：−C(=O)−R¹⁰で示される基、式：−C(=O)−O−R¹⁰で示される基、式：−S−R¹⁰で示される基、式：−SO₂−R¹⁰で示される基または式：−O−SO₂−R¹⁰で示される基であり、

R¹⁰が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミジノであり、

R²が置換もしくは非置換の炭素数2～10のアルキルであり、

R⁵が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である、化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(I m-B)

Xが-SO₂-であり、

Y¹が=C(-H)-であり、

Y²が-C(-H)=であり、

Y³が=C(-H)-であり、

Zが-C(-H)=であり、

R¹¹及びR¹²がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式：-O-R¹⁰で示される基、式：-O-C(=O)-R¹⁰で示される基、式：-C(=O)-R¹⁰で示される基、式：-C(=O)-O-R¹⁰で示される基、式：-S-R¹⁰で示される基、式：-SO₂-R¹⁰で示される基または式：-O-SO₂-R¹⁰で示される基であり、

R¹⁰が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミジノであり、

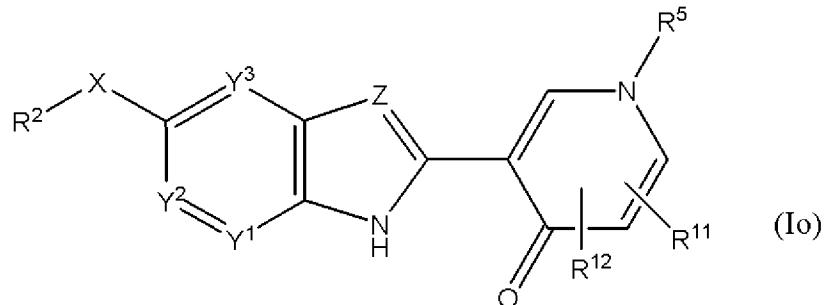
R²が置換もしくは非置換の炭素数2～10のアルキルであり、

R⁵が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0047] 本発明化合物において、特に好ましい態様を以下に示す。

式(10)：

[化58]



で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物において、以下の（I o - A）～（I o - B）で示される態様が挙げられる。

（I o - A）

Xが-SO₂-であり、

Y¹が=C(-H)-であり、

Y²が-C(-H)=であり、

Y³が=C(-H)-であり、

Zが-C(-H)=であり、

R¹¹及びR¹²がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、ホルミル、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式：-O-R¹⁰で示される基、式：-O-C(=O)-R¹⁰で示される基、式：-C(=O)-R¹⁰で示される基、式：-C(=O)-O-R¹⁰で示される基、式：-S-R¹⁰で示される基、式：-SO₂-R¹⁰で示される基または式：-O-SO₂-R¹⁰で示される基であり、

R¹⁰が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、

置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミジノであり、 R^2 が置換もしくは非置換の炭素数2～10のアルキルであり、 R^5 が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である、化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(I o-B)

Xが $-SO_2-$ であり、

Y^1 が $=C(-H)-$ であり、

Y^2 が $-C(-H)=$ であり、

Y^3 が $=C(-H)-$ であり、

Zが $-C(-H)=$ であり、

R^{11} 及び R^{12} がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式： $-O-R^{10}$ で示される基、式： $-O-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-O-R^{10}$ で示される基、式： $-S-R^{10}$ で示される基、式： $-SO_2-R^{10}$ で示される基または式： $-O-SO_2-R^{10}$ で示される基であり、

R^{10} が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素

環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルフアモイルまたは置換もしくは非置換のアミジノであり、
 R^2 が置換もしくは非置換の炭素数2～10のアルキルであり、
 R^5 が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0048] 本発明化合物は、各々の化合物の製薬上許容される塩を包含する。塩基性塩として、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、ジシクロヘキシリルアミン塩、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、メグルミン塩、ジエタノールアミン塩またはエチレンジアミン塩等の脂肪族アミン塩；N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ベネタミン塩等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。

酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、スマール酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；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；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。特に、 $\text{乙} \text{が} -\text{N}=$ のとき、本発明化合物をこれらの酸性塩として、用いることができる。

[0049] 本発明化合物は、その溶媒和物を包含する。溶媒和物とは、本発明化合物またはその製薬上許容される塩の溶媒和物を意味し、例えば、アルコール（例：エタノール）和物や水和物等が挙げられる。水和物としては、1水和物

、2水和物等を挙げることができる。

本発明化合物が不斉炭素原子を有する場合には、ラセミ体、両対掌体及び全ての立体異性体（幾何異性体、エピマー、鏡像異性体等）を含む。また、本発明化合物が二重結合を有する場合にE体及びZ体が存在し得るときはそのいずれをも含む。

本発明化合物のプロドラッグは本発明の範囲に含まれる。本発明化合物のプロドラッグは本発明化合物の機能的誘導体であり、本発明化合物に生体内で容易に変換される。ゆえに、本発明化合物は、具体的に開示された化合物又は場合によっては具体的に開示されていない化合物ではあるがN P Y Y 5の関与する疾患の患者に投与した後に生体内で前記の具体的な化合物に変換する化合物を含む。適切なプロドラッグ誘導体の選択と製剤のための通常の手順は、例えばDesign of Prodrugs (ed. H. B undgaard, Elsevier, 1985) に記述されている。

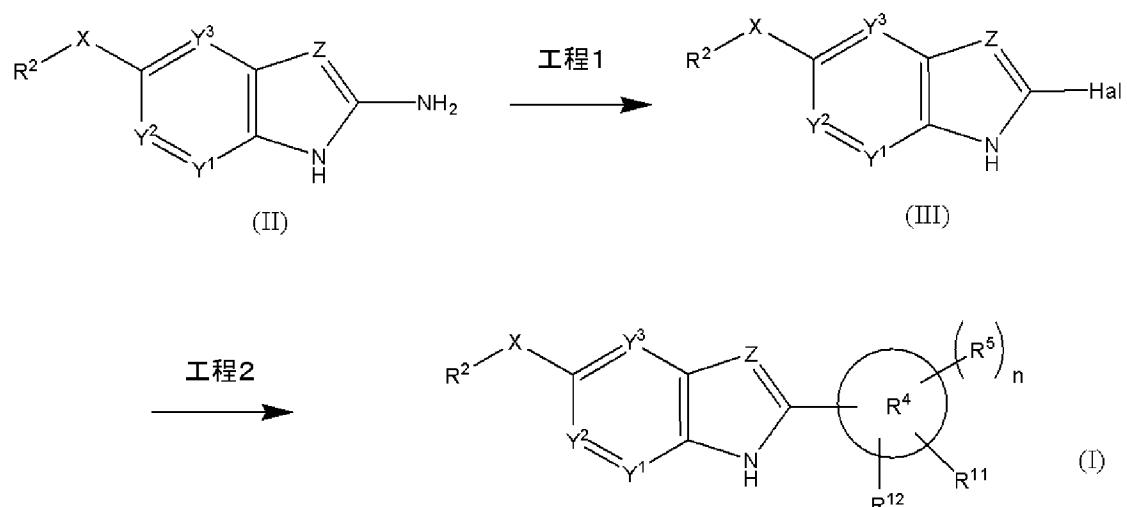
[0050] 本発明の化合物の一つ以上の水素、炭素または他の原子は、水素、炭素または他の原子の同位体で置換され得る。

例えば、式(I)で示される化合物は、式(I)で示される化合物のすべての放射性標識体を包含する。式(I)で示される化合物のそのような「放射性標識化」、「放射性標識体」などは、それぞれが本発明に包含され、代謝薬物動態研究ならびに結合アッセイにおける研究および／または診断ツールとして有用である。本発明の式(I)で示される化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、それぞれ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸Fおよび³⁶Clのように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、および塩素が包含される。本発明の放射性標識化合物は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式(I)で示されるトリチウム標識化合物は、例えば、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式(I)で示される特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばPd/Cの存在下、塩

基の存在または非存在下で、式（Ⅰ）で示される化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含してもよい。他のトリチウム標識化合物を調製するための適切な方法としては、Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987年) を参照ができる。¹⁴C－標識化合物は、¹⁴C炭素を有する原料を用いることによって調製できる。

[0051] 以下に、本発明化合物の一般的な製造方法を説明する。なお、本発明化合物は以下に示す合成方法以外の方法でも、有機化学の知識に基づいて、製造することができる。

[化59]



(式中、各記号の意義は前記と同意義である。Halはハロゲンを意味する。)

[0052] 工程1

式（Ⅱ）で示される化合物からジアゾニウム塩を経由して、式（Ⅲ）で示される化合物を製造する工程である。

ジアゾニウム塩は、式（Ⅱ）で示される化合物と、NaNO₂及びHClを反応させることにより、製造することができる。

反応溶媒としては、水、水とアルコール（たとえば、メタノール）の混合

溶媒を用いることができる。

ジアゾニウム塩の形成後、ジアゾニウム塩にハロゲン化銅（たとえば、臭化銅、塩化銅、ヨウ化銅など）を反応させ、式（Ⅲ）で示される化合物を製造することができる。反応は、0℃から室温で行うことができる。また、40～60℃に加温することもできる。

[0053] 工程2

式（Ⅲ）で示される化合物から、式（Ⅰ）で示される化合物を製造する工程である。

反応性のアミノ基（-NH-）を環内に有する化合物を、式（Ⅲ）で示される化合物のハロゲンと反応させることにより、式（Ⅰ）で示される化合物を製造することができる。 R^4 上の置換基は、工程2に先立ち導入してもよいし、工程2の後に導入してもよい。

反応溶媒として、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、2-プロパノールなど）を用いることができる。

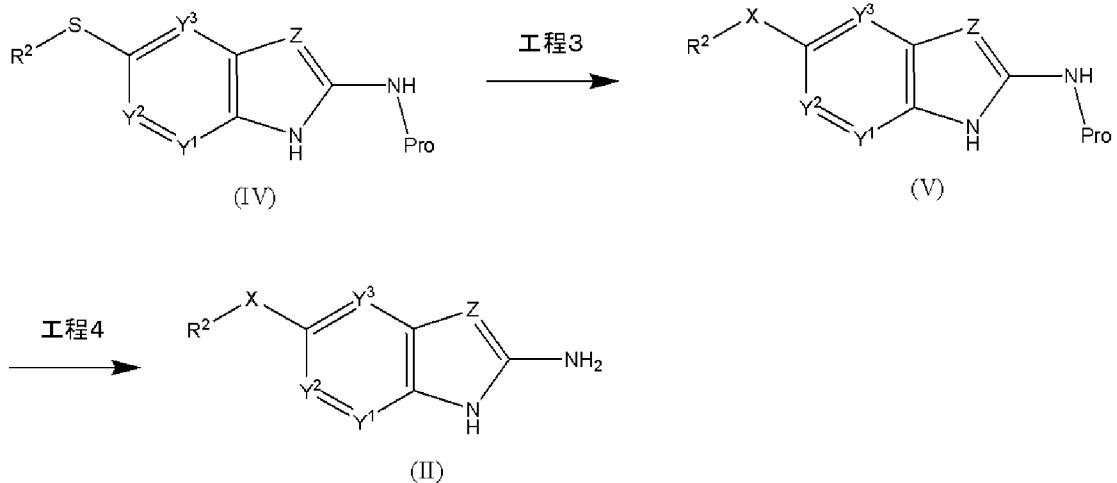
反応は、室温でも行うことができる。また、反応の進行を見て、適宜加温してもよい。たとえば、アセトニトリル中で100～120℃に加温して行うことができる。

マイクロウェーブの照射下で行うことができる。

式（Ⅲ）で示される化合物は、式（Ⅰ）で示される化合物の合成中間体として有用である。

[0054] 上記工程1で使用する式（Ⅱ）で示される化合物は、以下のように製造することができる。

[化60]



(式中、Xは-SO₂-であり、その他の各記号の意義は前記と同意義である。
。Proはアミノ保護基を意味する。)

[0055] 工程3

式(IV)で示される化合物の-S-基を酸化して、式(V)で示される化合物を製造する工程である。

酸化剤としては、mCPBA(メタクロロ過安息香酸)、KMnO₄(過マンガン酸カリウム)、Oxone、NaIO₄(過ヨウ素酸ナトリウム)、NaBO₃(過ホウ素酸ナトリウム)、過酸化水素などを用いることができる。

反応溶媒として、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、アセトン、水などを用いることができる。

反応は室温で行うこともできるし、また、反応の進行を見て、適宜加温してもよい。

[0056] 工程4

式(IV)で示される化合物のアミノ保護基をはずして、式(II)で示される化合物を製造する工程である。

アミノ保護基として、メトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル、トリクロロエトキシカルボニルなどを用いることができる。

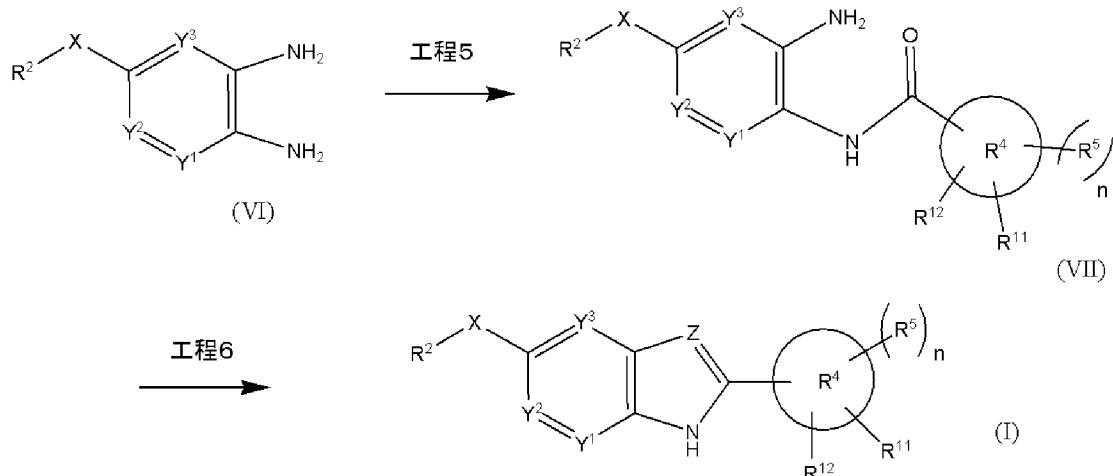
脱保護条件は、保護基に応じて、適宜選択すればよい。たとえば、アルカ

り性条件下で保護基を脱離すればよい。

[0057] 式 (I) で示される化合物は、以下のようにしても製造することができる

。

[化61]



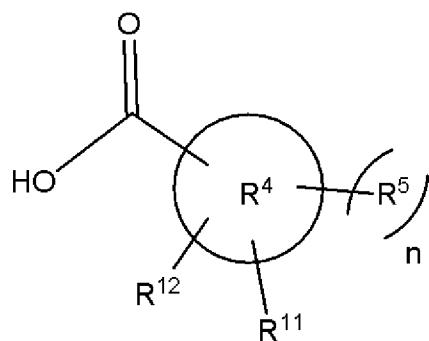
(式中、 Z は $-\text{N}=$ であり、その他の各記号の意義は前記と同意義である。)

)

[0058] 工程 5

式 (V I) で示される化合物に式 :

[化62]



で示される化合物を塩基存在下で反応させ、アミド化を行い、式 (V I I) で示される化合物を製造する工程である。

反応溶媒としては、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1-メチルピロリジン-2-オン、N, N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリルなどを用いることができる。

塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどを用いることができる。

本工程において、HATU (2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチル ウロニウム ヘキサフルオロリン酸 メタンアミニウム) を縮合剤として用いることができる。

[0059] 工程 6

式(VII)で示される化合物を閉環させて、式(I)で示される化合物を製造する工程である。

反応溶媒として酢酸、塩酸、硫酸、パラトルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸などを用い、100~150°Cで行うことができる。

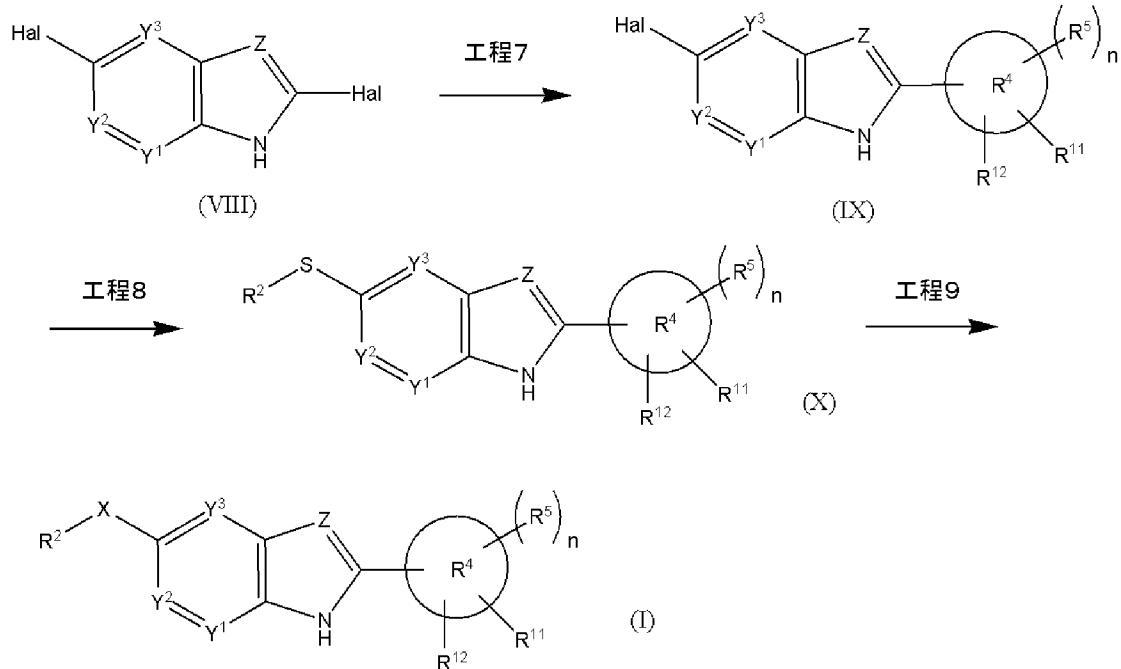
なお、工程5及び工程6は、式: -X-R²で示される基を有する化合物で示しているが、-S-R²で示される基を有する化合物を用いて工程5及び6と同様に反応を行い、その後に-S-を酸化してもよい。

また、R⁴上の置換基は、工程5または6の後に導入してもよいし、工程5に先立ち導入しておいてもよい。

式(VII)で示される化合物は、式(I)で示される化合物の合成中間体として有用である。

[0060] 式(I)で示される化合物は、以下の工程でも、製造することができる。

[化63]



(式中、 X は $-\text{SO}_2-$ であり、その他の各記号の意義は前記と同意義であり、 Hal はハロゲンを意味する。)

[0061] 工程 7

式 (VIII) で示される化合物に、反応性のアミノ基 ($-\text{NH}-$) を環内に有する化合物を反応させ、式 (IX) で示される化合物を製造する工程である。

本工程は、工程 2 に準じて行うことができる。

DIEA (N, N -ジイソプロピルエチルアミン)、トリエチルアミンなどの存在下で行うことができる。室温でも行うことができるし、 $150 \sim 200^\circ\text{C}$ に加温しておこなってもよい。

反応溶媒としては、IPA (イソプロピルアルコール)、ジオキサン、トルエン、テトラヒドロフラン、エタノール、1-メチルピロリジン-2-オノ、 N, N -ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。

[0062] 工程 8

式 (IX) で示される化合物に、式 : R^2SH (式中、 R^2 は前記と同意義) で示される化合物を反応させ、式 (X) で示される化合物を製造する工程

である。

$Pd_2(dba)_3$ (トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0))、 $Pd(OAc)_2$ (酢酸パラジウム)、ヨウ化銅、 $Pd(PPh_3)_4$ (テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムなどの存在下で行うことができる。塩基としては、DIEA (N,N -ジイソプロピルエチルアミン) を用いることができる。Xantphos (キサントホス) の存在下で行うことができる。溶媒としては、DOX (ジオキサン) を用いることができる。室温でも行うことができるし、100~120°Cに加温しておこなってもよい。

本工程は、マイクロウェーブの照射下で行うことができる。

なお、塩基存在下で式： R^2SH (式中、 R^2 は前記と同意義) で示される化合物の代わりに、式： R^2SSR^2 (式中、 R^2 は前記と同意義) で示される化合物を用いることができる。

また、塩基存在下で式： R^2SH (式中、 R^2 は前記と同意義) で示される化合物の代わりに、式： $R^2S(=O)O-R$ (たとえば、Rは2-ナフチルメチル) で示される化合物を用いて、-S(=O)-を有する化合物を製造し、その後に酸化して、式(I)で示される化合物を製造することもできる。

塩基としてはn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムを用いることができる。

これらの場合、反応に先立って、式(I X)の縮合環の-NH-をSEM基 (2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基) で保護しておいてよい。SEM基は、TBAF (テトラブチルアンモニウムフルオライド) の存在下で加熱することにより、脱離することができる。

[0063] 工程9

式(X)で示される化合物の-S-基を酸化して、式(I)で示される化合物を製造する工程である。

本工程は、工程3に準じて行うことができる。

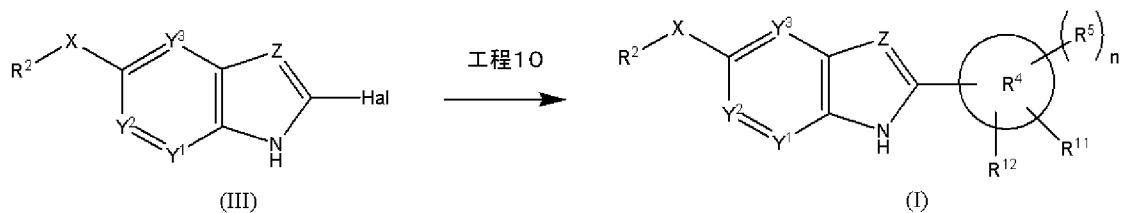
なお、 R^4 上の置換基は、工程7~9のそれぞれの工程の後に導入してもよ

いし、工程7に先立ち導入しておいてもよい。

式(X)で示される化合物は、式(I)で示される化合物の合成中間体として有用である。

[0064] R⁴の環内にある炭素原子を介して縮合環と結合する化合物について、以下のように製造することができる。

[化64]



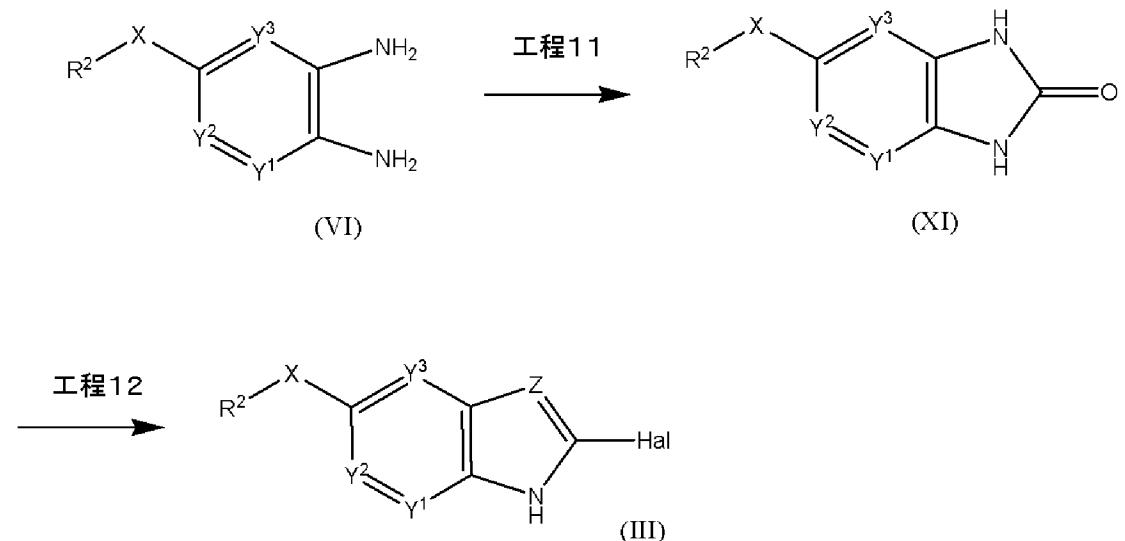
(式中、各記号の意義は前記と同意義であり、Halはハロゲンを意味する。)

[0065] 工程10

式(III)で示される化合物に、RB(OH)₂の存在下、Pd(PPh₃)₄（テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム）、CS₂CO₃（炭酸セシウム）を用いて鈴木反応を行い、式(I)で示される化合物を製造する工程である。

[0066] 式(III)で示される化合物は、以下のように製造することができる。

[化65]



(式中、Zは $-N=$ であり、その他の各記号の意義は前記と同意義であり、HaIはハロゲンを意味する。)

[0067] 工程 1 1

式(VI)で示される化合物に、CDI(N, N' -カルボジイミダゾール)を反応させ、式(XI)で示される化合物を製造する工程である。

反応溶媒としては、ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジン-2-オン、 N, N -ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン、トルエンなどを用いることができる。反応は室温で行うことができ、また、適宜加温してもよい。

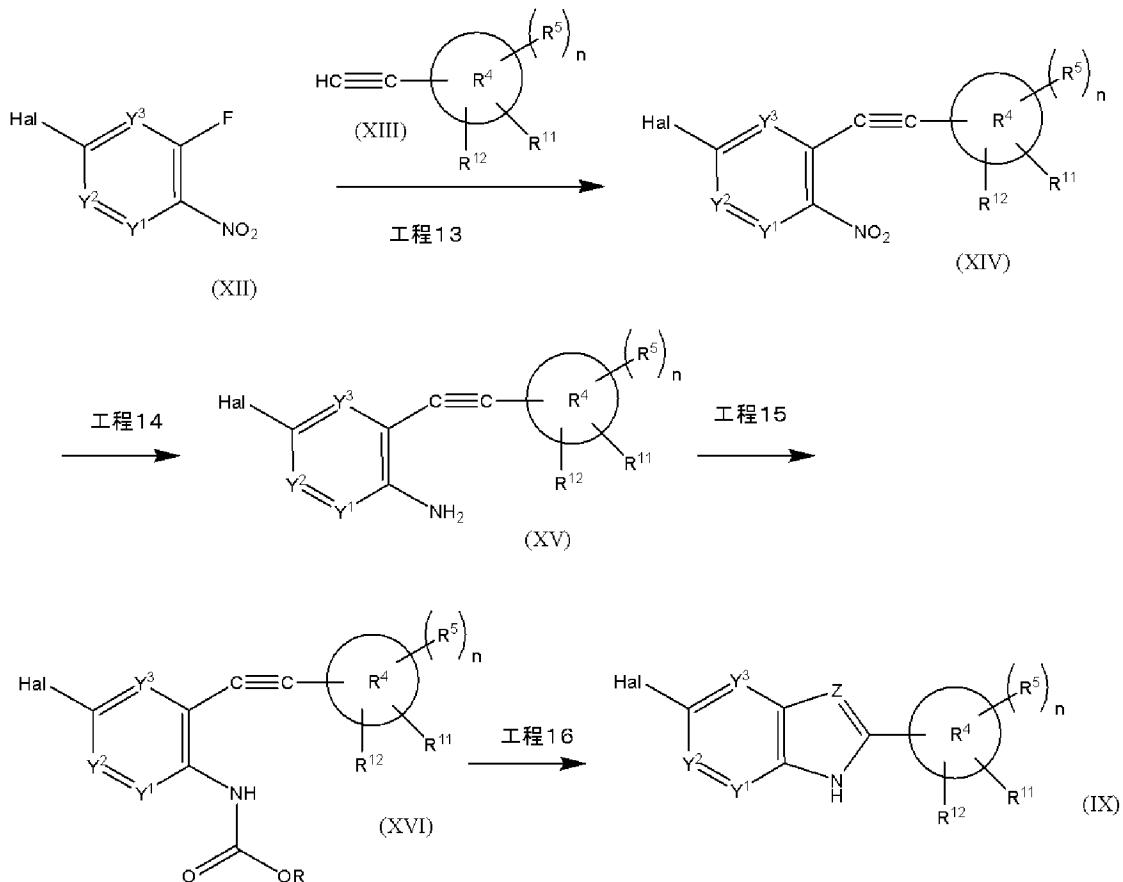
[0068] 工程 1 2

式(XI)で示される化合物に、ハロゲン化剤を反応させ、式(III)で示される化合物を製造する工程である。

ハロゲン化剤としては、オキシ塩化リンなどを用いることができる。

[0069] Zが $-C(R^9)=$ である化合物については、以下のように製造することができる。

[化66]



(式中、Zは-C(R⁹)=であり、その他の各記号の意義は前記と同意義であり、Halはハロゲンを意味し、Rはアルキルを意味する。)

[0070] 工程 13

式(XII)で示される化合物に、式(XIII)で示される化合物を反応させ、式(XIV)で示される化合物を製造する工程である。

本工程は、塩基の存在下で行うことができる。

塩基としては、NaHMDS(ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド)などを用いることができる。

塩基の量としては、(XIII)で示される化合物に対して、1.0~1.5当量用いることができる。

反応溶媒としては、テトラヒドロフランなどを用いることができる。

[0071] 工程 14

式(XIV)で示される化合物のニトロ基を還元して、式(XV)で示さ

れる化合物を製造する工程である。

本工程は、有機化学で知られるニトロ基の還元反応を用いて行うことができる。たとえば、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ （ナトリウムハイドロサルファイト）を還元剤として用いて、本工程を行うことができる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、これらと水の混合溶媒を用いることできる。

反応は、室温で行うことができるし、50～80°Cに加温してもよい。

[0072] 工程 15

式(XV)で示される化合物のアミノ基に式： $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ （式中、Rはアルキル）で示される基を導入し、式(XVI)で示される化合物を製造する工程である。

反応試薬として、 $\text{HgI}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ で示される化合物を用いることができる。たとえば、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸エチルなどを用いることができる。

本工程は塩基の存在下で行うことができる。塩基としては、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンなどを用いることができる。

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。

本工程は、室温で行うことができるし、50～80°Cに加温してもよい。

[0073] 工程 16

式(XVI)で示される化合物から、式(IX)で示される化合物を製造する工程である。

本工程は、TBAF（テトラブチルアンモニウムフルオライド）の存在下で行うことができる。

TBAFは、式(XVI)で示される化合物に対して、2～3当量用いることができる。

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。

本工程は、室温で行うことができるし、50～80℃に加温してもよい。

このようにして得られた式（IX）で示される化合物は、工程8、9を経て、式（I）で示される化合物に導くことができる。

したがって、式（IX）で示される化合物は、式（I）で示される化合物の合成中間体として有用である。

[0074] このようにして得られた式（I）で示される化合物は、各種の溶媒で結晶化させて精製することができる。用いられる溶媒としては、アルコール（メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ブタノールなど）、エーテル（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど）、酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、ベンゼン、キシレン、アセトニトリル、ヘキサン、ジオキサン、ジメトキシエタン、水またはそれらの混合溶媒などが挙げられる。これらの溶媒に加温下で溶解し、不純物を除去した後、徐々に温度を下げて、析出した固体物または結晶を濾取すればよい。

[0075] 本発明化合物はNPYY5の関与する疾患全般、例えば、摂食障害、肥満症、神経性食欲昂進症、性的障害、生殖障害、鬱病、癲癇発作、高血圧、脳溢血、鬱血心不全又は睡眠障害の予防及び／又は治療に有効に作用する。特に肥満症の予防及び／又は治療並びに肥満症における体重管理に有用である。また、肥満がリスクファクターとなる疾患、例えば糖尿病、高血圧、脂質異常症、動脈硬化、急性冠症候群等の予防及び／又は治療に対しても有効である。

さらに、本発明化合物は、NPYY5受容体拮抗作用のみならず、医薬としての有用性を備えており、下記いずれか、あるいは全ての優れた特徴を有している。

a) CYP酵素（例えば、CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4等）に対する阻害作用が弱い。

b) 高いバイオアベイラビリティー、適度なクリアランス等良好な薬物動態

を示す。

- c) 貧血誘発作用等の毒性が低い。
- d) 代謝安定性が高い。
- e) 水溶性が高い。
- f) 脳移行性が高い。
- g) 消化管障害（例えば、出血性腸炎、消化管潰瘍、消化管出血等）を起こさない。

本発明化合物は、上記の中でも、特に、 b) の点で優れている。

[0076] さらに、本発明化合物はN P Y Y 1 及びY 2 受容体に対する親和性は低く、高いY 5 受容体選択性を有していると考えられる。N P Yは末梢で持続性の血管収縮作用を惹起するが、この作用は主としてY 1 受容体を介している。Y 5 受容体はこのような作用に全く関与しないことから、末梢血管収縮に基づく副作用を誘発する可能性は低く、高いY 5 受容体選択性を有していると考えられる本発明化合物を有効成分とする医薬組成物は、安全な医薬として好適に用いることが可能である。

[0077] 本発明化合物を有効成分とする医薬組成物は、摂食を抑制して抗肥満効果を示すものである。そのため、消化吸収を阻害することによって抗肥満効果を示す薬剤に見られるような消化不良等の副作用や、抗肥満効果を示すセロトニントランスポーター阻害剤のような抗鬱作用等の中中枢性副作用を発現しないことは該医薬組成物の特長の一つである。

[0078] 本発明の医薬組成物を投与する場合、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。経口投与は常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、丸剤、液剤、シロップ剤、バッカル剤又は舌下剤等の通常用いられる剤型に調製して投与すればよい。非経口投与は、例えば筋肉内投与、静脈内投与等の注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等、通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。本発明に係る化合物は経口吸収性が高いため、経口剤として好適に使用できる。

[0079] 本発明化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊

剤、滑沢剤、希釈剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合し医薬組成物とすることができます。注射剤の場合には適当な担体と共に滅菌処理を行なつて製剤とすればよい。

[0080] 賦形剤としては乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム又は結晶セルロース等が挙げられる。結合剤としてはメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン又はポリビニルピロリドン等が挙げられる。崩壊剤としてはカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末又はラウリル硫酸ナトリウム等が挙げられる。滑沢剤としてはタルク、ステアリン酸マグネシウム又はマクロゴール等が挙げられる。坐剤の基剤としてはカカオ脂、マクロゴール又はメチルセルロース等を用いることができる。また、液剤又は乳濁性、懸濁性の注射剤として調製する場合には通常使用されている溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、安定化剤、保存剤、等張剤等を適宜添加しても良い。経口投与の場合には嬌味剤、芳香剤等を加えても良い。

[0081] 本発明の医薬組成物の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、成人に経口投与する場合、通常 $0.05\sim100\text{mg/kg}$ /日であり、好ましくは $0.1\sim10\text{mg/kg}$ /日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常 $0.005\sim10\text{mg/kg}$ /日であり、好ましくは $0.01\sim1\text{mg/kg}$ /日の範囲内である。これを1日1回～数回に分けて投与すれば良い。

[0082] 本発明の医薬組成物は他の抗肥満薬（肥満症や肥満症における体重管理等に用いることのできる薬剤）と組み合わせて用いることもできる。たとえば、抗肥満作用を有する化合物を含有する医薬組成物を、本発明化合物と併用することにより、肥満症の予防及び／又は治療や肥満症における体重管理等に用いることができる。また、本発明化合物を含有する医薬組成物を、抗肥満作用を有する化合物を含有する医薬組成物と併用することにより、肥満症

の予防及び／又は治療や肥満症における体重管理等に用いることができる。

また、本発明の医薬組成物の投与療法は、食事療法、薬物療法、運動等と組み合わせて用いることもできる。

抗肥満作用を有する化合物を含有する医薬組成物としては、以下のものが挙げられる。

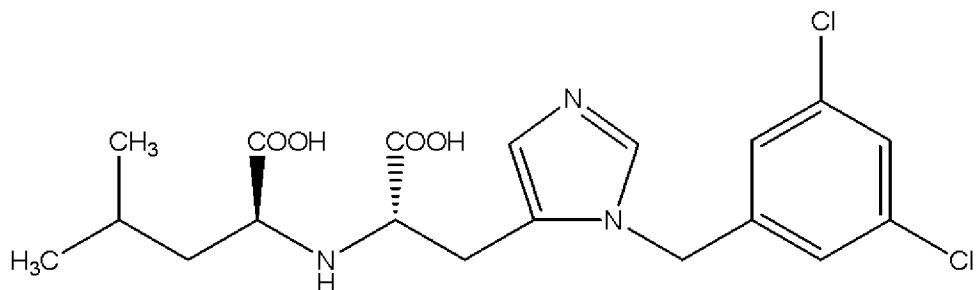
膵リパーゼ阻害剤：オルリストット、セチリストット。

消化器官機能調節剤：6-クロロ-2-フェニル-8, 8a-ジヒドロ-インデノール [1, 2-d]チアゾール-3a-オール。

セロトニン2Cアゴニスト：ロルカセリン塩酸塩。

カルボキシペプチダーゼ阻害剤：式：

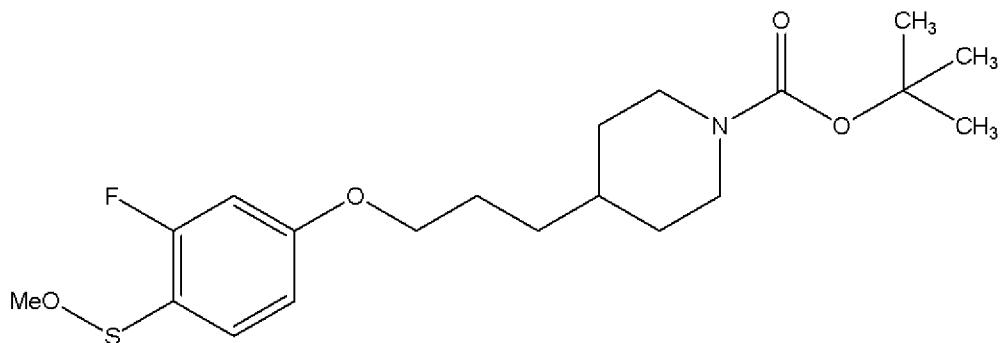
[化67]



で示される化合物。

GPR119アゴニスト：式：

[化68]



で示される化合物。

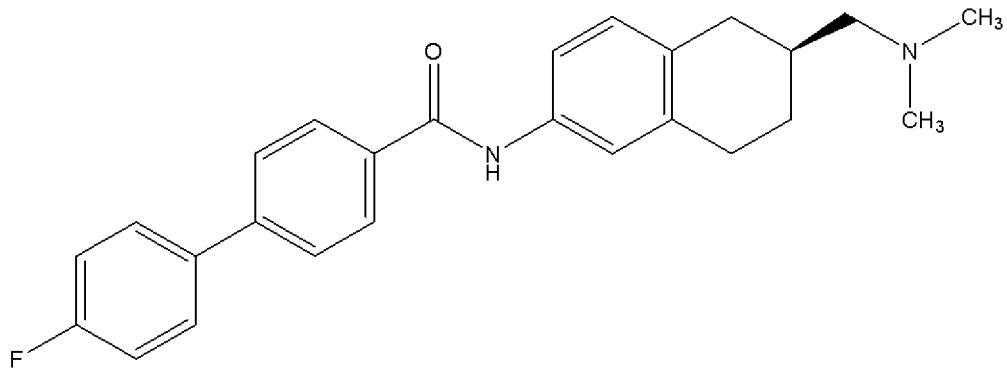
カンナビノイドCB1受容体拮抗剤：リモナバン塩酸塩。

ニューロキニンNK3受容体拮抗薬：リモナバン塩酸塩。

モノアミン取り込み阻害剤：シブトラミン塩酸塩。

メラニン凝集ホルモンMCH受容体（SLC-1）の選択的アンタゴニスト：式：

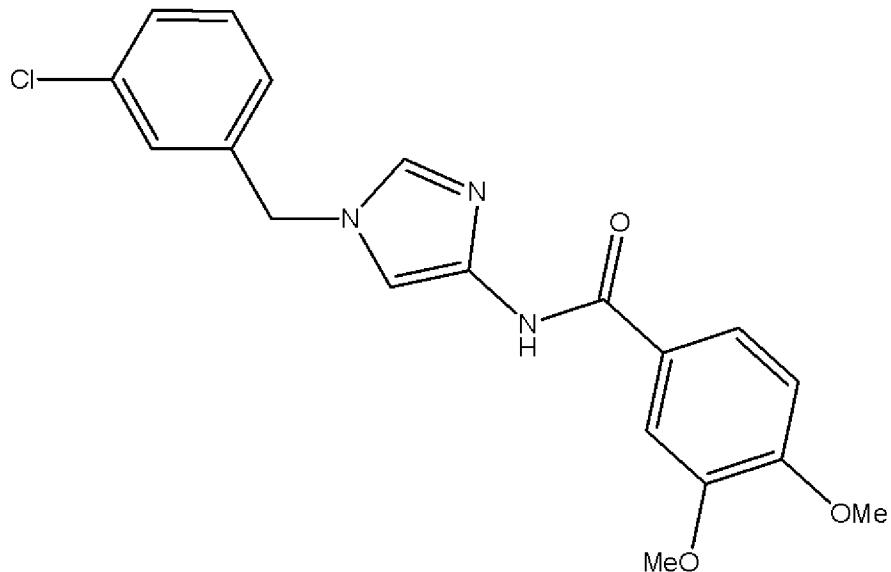
[化69]



で示される化合物。

ステアロイル・コエンザイムA・デサチュラーゼ-1阻害剤：式：

[化70]



で示される化合物。

ノルアドレナリンおよびドパミン再取り込み阻害薬：テソフェンシン。

また、ノルアドレナリンおよびドパミン再取り込み阻害薬であるブプロピオントオピオイド受容体アンタゴニストであるナルトレキソンの配合剤、NE分泌促進作用を有するフェンタミンとGABAアゴニストであるトピラマー

トの配合剤なども抗肥満作用を有する化合物を含有する医薬組成物として例示される。

実施例

[0083] 以下に実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

また、本明細書中で用いる略号は以下の意味を表す。

M e : メチル

E t : エチル

B u : ブチル

P h : フェニル

B o c : tert-ブトキシカルボニル

P h₃P : トリフェニルホスフィン

D M E : ジメトキシエタン

D M F : N, N-ジメチルホルムアミド

T M S O T f : トリメチルシリルトリフラート

D I A D : アゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル

T F A : トリフルオロ酢酸

D M S O : ジメチルスルホキシド

I B X : 2-ヨードキシ安息香酸

T H F : テトラヒドロフラン

H A T U : 2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1
, 3, 3-テトラメチル ウロニウム ヘキサフルオロリン酸 メタンアミニウム

D I E A : N, N-ジイソプロピルエチルアミン

I P A : イソプロピルアルコール

T B A F : テトラブチルアンモニウムフルオライド

C D I : N, N'-カルボジイミダゾール

N a H M D S : ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド

S E M : 2-(トリメチルシリル)エトキシメチル

S E M C I : 2-(トリメチルシリル)エトキシメチル クロリド

M O M : メトキシメチル

P d (P P h₃)₄ : テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム

P O C l₃ : 塩化ホスホリル

x a n t p h o s : キサントホス

H u n i g 's B a s e : ジイソプロピルエチルアミン

N M P : 1-メチルピロリジン-2-オン

S e l e c t f l o u r : N-フルオロー-N'-(クロロメチルトリエチレン)ジアミン ビス(テトラフルオロボラート)

R u - p h o s : ジシクロヘキシル(2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル-2-イル)ホスフィン

T B A F : フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム

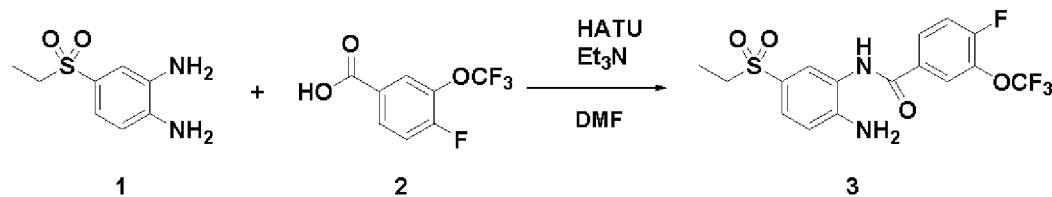
なお、各実施例で得られたNMR分析は300MHzで行い、d 6-DM SO、CDCl₃を用いて測定した。なお、DCIは重水素化塩酸である。

NMRデータ欄中にR Tとあるのは、LC/MS：液体クロマトグラフィー/質量分析でのリテンションタイムを表し、測定には Shim-pac k XR-ODS 50L×3.0 (Shimazu社製)を使用し、流速1.6mL/分でアセトニトリル/水(ギ酸0.1%) 10:90~100:0/3分の直線勾配をかけて測定した。

[0084] 実施例1 化合物(1-3)の合成

第1工程

[化71]



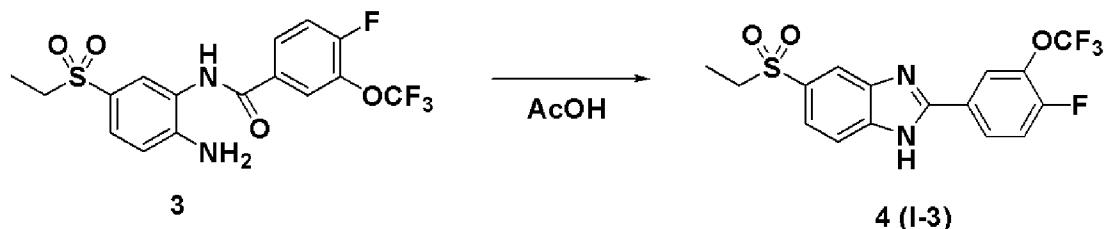
カルボン酸2(56 mg, 0.250 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(3 mL)

に溶解させ、HATU (95 mg, 0.250 mmol)を加えた後、トリエチルアミン (52 μl, 0.375 mmol) を滴下し、2分間、室温で攪拌した。これをジアミン1(50 mg, 0.833 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド (2 mL)溶液に滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、目的物をろ取することで化合物3(77 mg, 収率76%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.10 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.12 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.07 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.68-7.71 (1H, m), 8.14-8.16 (2H, m), 9.91 (1H, s).

第2工程

[化72]



第1工程で得られたアミド体3(75 mg, 0.185 mmol)を酢酸(3 ml)に溶解させた後、2時間、加熱還流下で攪拌した。溶媒を減圧留去した後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。酢酸エチルとジイソプロピルエーテルから固化することで化合物4(50 mg, 収率70%)を得た。

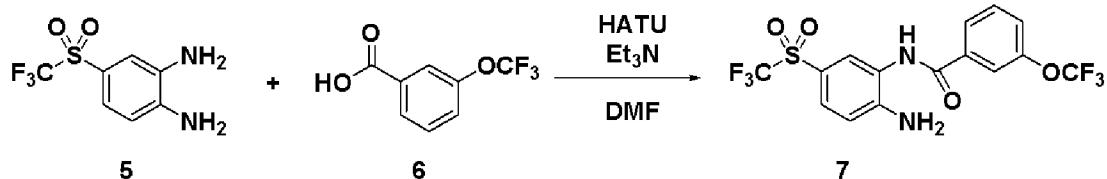
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.4 Hz), 7.75-7.85 (3H, m), 8.12-8.13 (1H, m), 8.29-8.37 (2H, m), 13.63-13.66 (1H, m).

I-4～7, 41も、同様の方法で合成した。

[0085] 実施例2 化合物(I-2)の合成

第1工程

[化73]

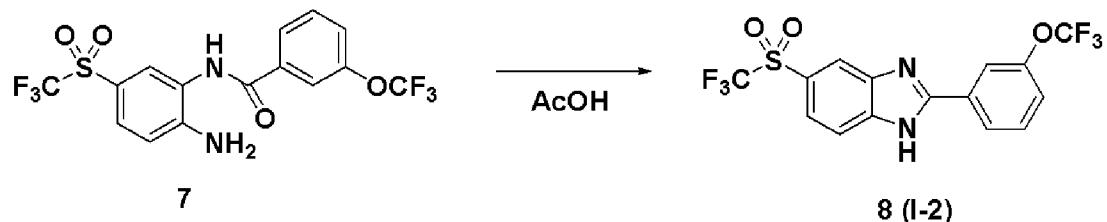


カルボン酸6(172 mg, 0.833 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に溶解させ、HATU(380 mg, 0.999 mmol)を加えた後、トリエチルアミン(173 μ L, 1.249 mmol)を滴下し、2分間、室温で攪拌した。これをジアミン5(172 mg, 0.833 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶液に滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄することで、化合物7(307 mg, 収率86%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6.91–6.95 (3H, m), 7.61–7.70 (3H, m), 7.77 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.97 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.95 (1H, s).

第2工程

[化74]



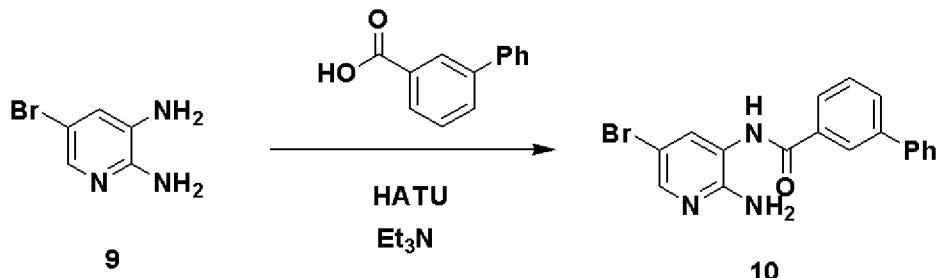
第1工程で得られたアミド体7(300 mg, 0.7 mmol)を酢酸(5 mL)に溶解させた後、1時間、加熱還流下で攪拌した。溶媒を減圧留去した後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製した。ヘキサンとジイソプロピルエーテルからトリチュレートすることで化合物8(220 mg, 収率77%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.61–7.64 (1H, m), 7.79 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.92–7.94 (1H, m), 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.20 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.39 (1H, s).

[0086] 実施例3 化合物（I-8）の合成

第1工程

[化75]

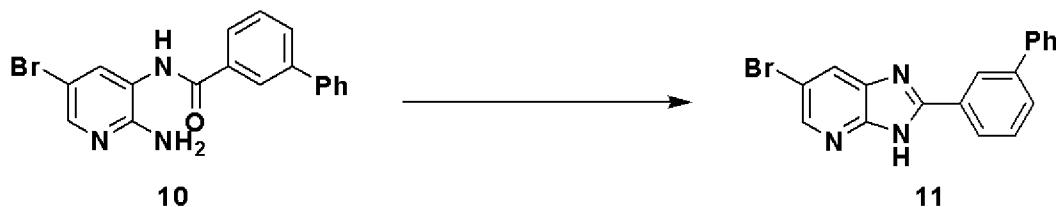


プロモピリジン9(1g, 5.16mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解させ、トリエチルアミン(0.894mL, 6.45mmol)、ビフェニルカルボン酸(852mg, 4.3mmol)とHATU(1960mg, 5.16mmol)を加え、室温で15分攪拌後、60°Cで4時間反応させた。酢酸エチルを加えた後、2mol/L 炭酸カリウムと水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、留去した。残渣をメタノールで洗浄し、目的物10(1086mg, 収率69%)を得た。

LCMS;369.80(M+H)

第2工程

[化76]

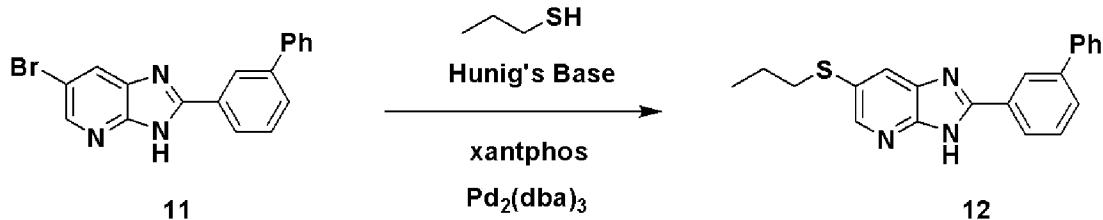


第1工程で得られたアミド体10(1080mg, 2.95mmol)に酢酸(10mL)を加えマイクロウェーブ照射下150°Cで90分間反応させた。溶媒を留去し残渣をメタノールで洗浄し、目的物11(766mg, 収率74%)を得た。

LCMS:351.6, (M+H)

第3工程

[化77]

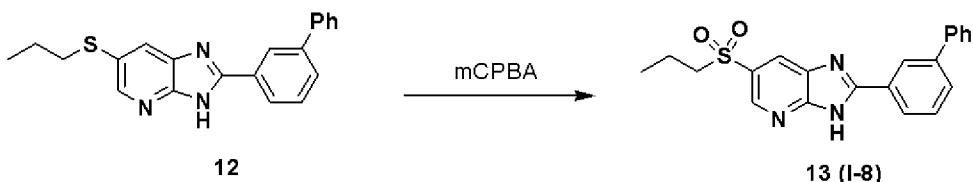


第2工程で得られた化合物11(100mg, 0.286mmol)をジオキサンに溶解させ、ジイソプロピルアミン(0.125mL, 0.714mmol)、xantphos(17mg, 0.029mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13mg, 0.014mmol)とPrSH(0.039mL, 0.428mmol)を加え、マイクロウエーブ照射下130°Cで1時間反応させた。溶媒を留去後、酢酸エチルで洗浄し、目的物12(98mg, 収率99%)を得た。

LCMS; 346.85(M+H)

第4工程

[化78]



第3工程で得られた化合物12(98mg, 0.284mmol)を塩化メチレンに懸濁させ、mCPBA(156mg, 0.624mmol)の塩化メチレン溶液をゆっくり加えた。室温で1時間攪拌し $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (45mg, 0.284mmol)と2mol/L 炭酸カリウム水溶液を加えた。室温で5分攪拌後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、留去した。逆相クロマトグラフィーで精製し、目的物13 (18mg, 収率16.7%)を得た。

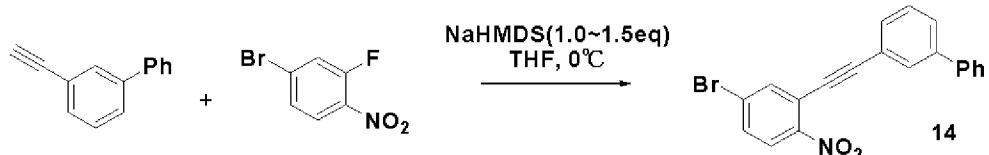
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.35 Hz), 1.59–1.63 (2H, m), 3.36–3.40 (2H, m), 7.44 (1H, t, J = 7.10 Hz), 7.55 (2H, t, J = 7.60 Hz), 7.68 (1H, t, J = 7.60 Hz), 7.81 (2H, d, J = 7.10 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.60 Hz), 8.29 (1H, d, J = 7.60 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.03 Hz), 8.60 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 2.03 Hz).

I-47も、同様の方法で合成を行った。

[0087] 実施例4 化合物(I-9)の合成

第1工程

[化79]

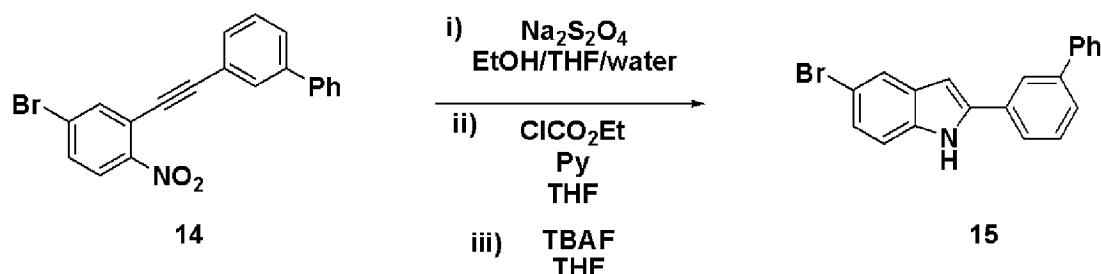


3-エチニルビフェニル(39mg, 2.01mmol)をテトラヒドロフラン(3.59ml)に加え、氷冷下でNaHMDSの1.9mol/Lテトラヒドロフラン溶液(1.59ml, 3.02mmol)を加え、氷冷下のまま5分攪拌した。氷冷下で4-ブロモ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン(513mg, 2.21mmol)のテトラヒドロフラン溶液(3.59ml)を加え、氷冷下のまま5時間弱攪拌した。酢酸エチルを加え、塩化アンモニウムの飽和水溶液で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物14(310.9mg, 収率40.8%)を得た。

LCMS:379.60(M+H)

第2工程

[化80]



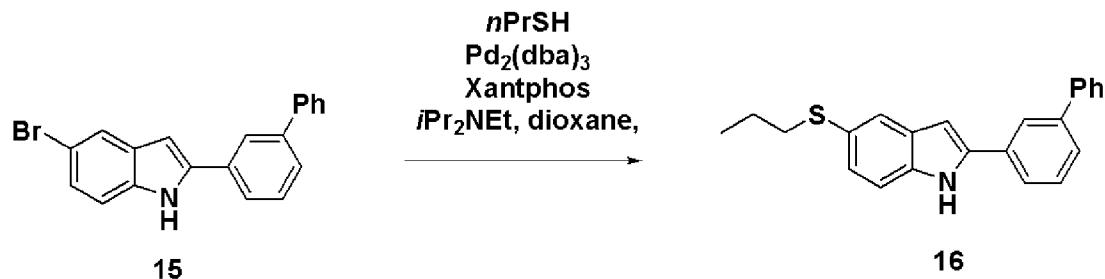
化合物14(300.0mg, 0.793mmol)にテトラヒドロフラン(3.0ml)、エタノール(3.0ml)、水(0.6ml)及び85%亜ジチオン酸ナトリウム(650mg, 3.17mmol)を加えた。反応液を60°Cで4時間弱攪拌した。不溶物を濾過により除いた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣にテトラヒドロフラン(4.0ml)、ピリジ

ン(320 μl, 3.95mmol)及びクロロギ酸エチル(151 μl, 1.58mmol)を加え、2時間弱室温で攪拌を行なった。反応液に酢酸エチルを加え、1mol/Lの塩酸水溶液で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣にテトラヒドロフラン(1.5ml)及びテトラブチルアンモニウムフルオライドの1mol/Lテトラヒドロフラン溶液(2.25ml, 2.25mmol)を加え、60°Cで4時間弱攪拌した。溶媒を減圧下留去し、酢酸エチルを加え、水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物15(106.7mg, 収率40.8%)を得た。

LCMS:349.80(M+H)

第3工程

[化81]

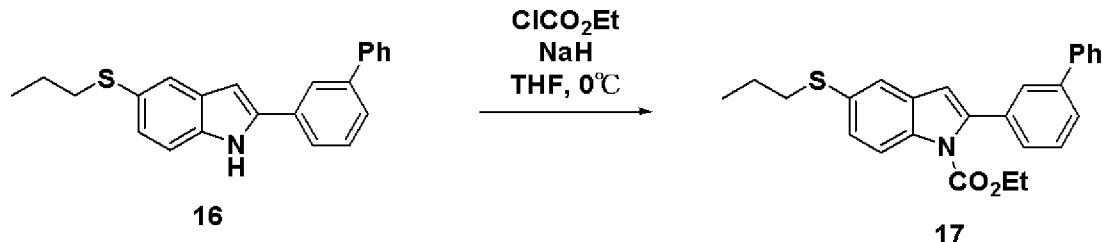


化合物15(90.0mg, 0.258mmol)に窒素気流下で1, 4-ジオキサン(0.9ml)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(113 μl, 0.646mmol)、Xantphos(14.9mg, 0.026mmol)、Pd₂(dba)₃(11.8mg, 0.013mmol)及びn-プロパンチオール(29.5mg, 0.388mmol)の1,4-ジオキサン溶液(0.9ml)を加え、マイクロウェーブ反応装置(130°C, 1時間)により反応を行なった。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物16 (46.0mg, 収率51.8%)を得た。

LCMS:343.75(M+H)

第4工程

[化82]

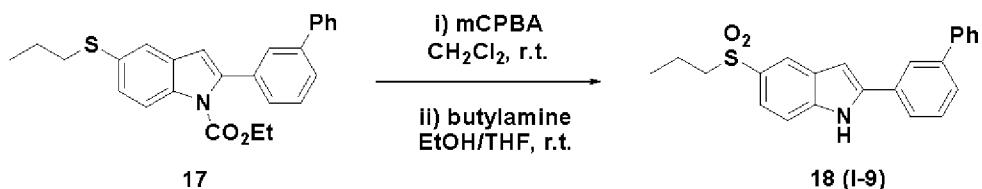


化合物16(46.0mg, 0.134mmol)に窒素気流下で、テトラヒドロフラン(1.0mL)を加え溶解し、氷冷下でNaH(60% in oil, 8.0mg, 0.201 mmol)を加え、氷冷下のまま3分攪拌した。氷冷下でクロロギ酸エチル(26μl, 268mmol)を加え、氷冷下のまま3時間弱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物17 (17.8mg, 収率32.0%)を得た。

LCMS:416.20(M+H)

第5工程

[化83]



化合物17(17.8mg, 0.043mmol)に塩化メチレン(0.5mL)を加えた後、氷冷下でmCPBA(23.5mg, 0.094 mmol)の塩化メチレン溶液(1.0m)を加え、氷冷下のまま1時間弱攪拌した。反応液に2mol/L 炭酸カリウムを加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去了した。

得られた残渣にテトラヒドロフラン(0.5mL)及びn-ブチルアミン(0.5mL)を加え、60°Cで1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、目的物18 (11.1mg, 収率69.0%)を得た。

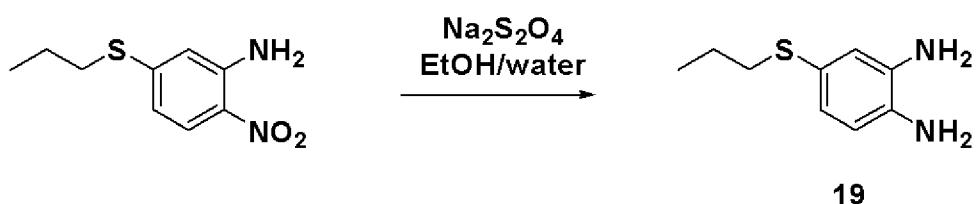
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.90 (t, J = 7.35 Hz, 3H), 1.52-1.61 (m, 2H), 3.2

2 (t, $J = 7.60$ Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.43 (t, $J = 7.35$ Hz, 1H), 7.51 -7.64 (m, 5H), 7.68 (d, $J = 7.60$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.60$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 7.60$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 12.21 (s, 1H).

[0088] 実施例5 化合物(I-10, 11)の合成

第1工程

[化84]

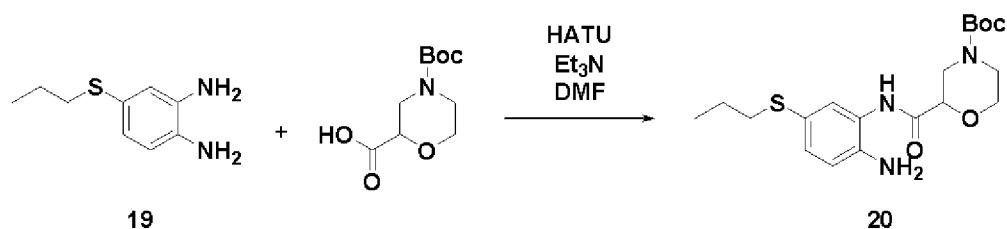


2-ニトロ-5-(プロピルチオ)アニリン(1.000g, 4.71mmol)にエタノール(10.0ml)、水(2.0ml)及び85%亜ジチオン酸ナトリウム(3.860g, 18.84mmol)を加えた。反応液を60°Cで4時間弱攪拌した。不溶物を濾過により除いた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、化合物19(859mg, 収率100%)を得た。

LCMS: 182.70 (M+H)

第2工程

[化85]



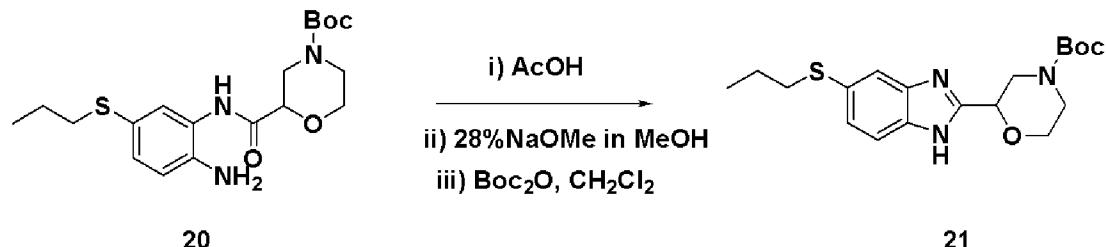
化合物19(859mg, 4.71mmol)に窒素気流下でN,N-ジメチルホルムアミド(10.0ml)、トリエチルアミン(979 μl, 7.07mmol)及び4-(t-ブトキシカルボニル)モルホリン-2-カルボン酸(1.089g, 4.71mmol)を加えた。氷冷下でHATU(2.149g, 5.65mmol)を加え、氷冷下のまま1時間弱攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去了。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物20 (1.7451g

, 収率93.7%)を得た。

LCMS:396.00(M+H)

第3工程

[化86]

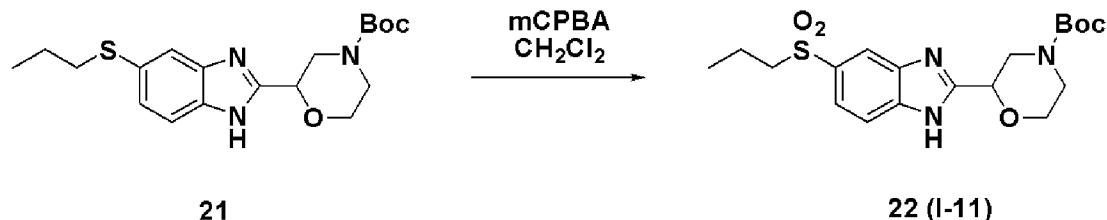


化合物20(1.585g, 4.01mmol)を酢酸(10.0ml)に溶解し、マイクロウェーブ反応装置(150°C, 1時間)により反応を行なった。溶媒を減圧下留去し、残渣にNaOMeの28%メタノール溶液(15.0ml)を加え、90°Cで13時間弱攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた残渣に塩化メチレン(10.0ml)及びBoc₂O(963mg, 4.41mmol)の塩化メチレン溶液(6.0ml)を加え、室温で1時間弱攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物21 (872.7mg, 収率57.7%)を得た。

LCMS:377.95(M+H)

第4工程

[化87]



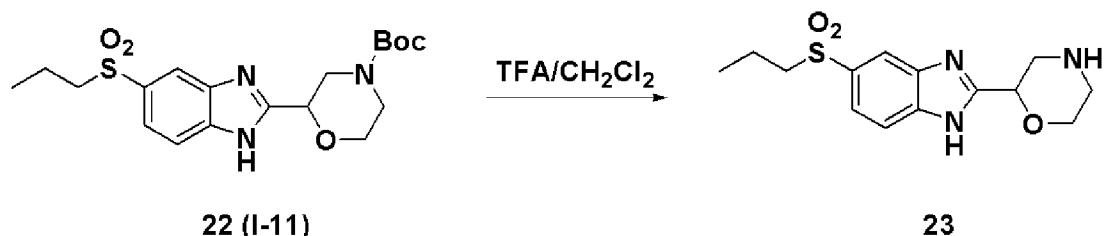
化合物21 (745mg, 1.974mmol)に塩化メチレン(10.0ml)を加えた後、氷冷下でmCPBA(1.086g, 4.34mmol)の塩化メチレン溶液(10.0ml)を加え、氷冷下のまま1時間弱攪拌した。反応液に2mol/L 炭酸カリウムを加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去

し、粗生成物として目的物22 (912.3mg, 88.5% Wt quant)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.89 (t, J = 7.07 Hz, 3H), 1.51-1.56 (m, 2H), 3.06 (br s, 1H), 3.26 (t, J = 7.33 Hz, 3H), 3.71 (t, J = 11.12 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 13.14 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 11.62 Hz, 1H), 4.20-4.33 (m, 1H), 4.83 (d, J = 10.11 Hz, 1H), 7.68-7.77 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 13.12 (br s, 1H).

第5工程

[化88]

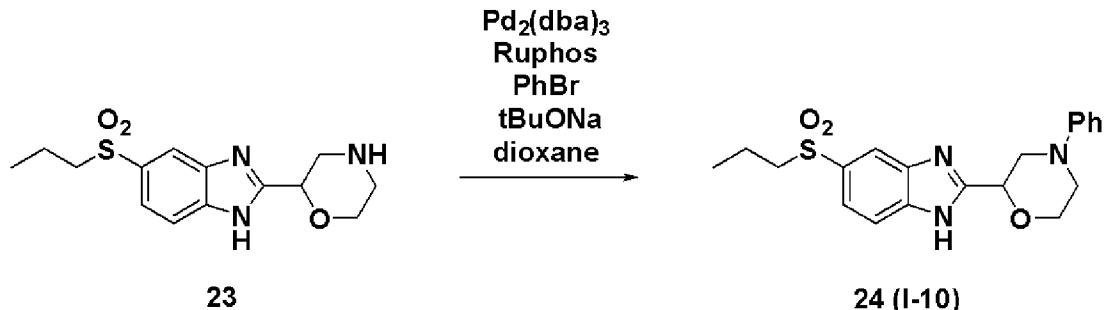


第4工程で得られた化合物22(862.3mg, 88.5% Wt, 1.864mmol)に塩化メチレン(10.0mL)及びTFA(5.0mL)を加え、室温で3時間弱攪拌を行なった。溶媒を減圧下留去し、2mol/L 炭酸カリウムを加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物23 (502.2mg, 収率87.1%)を得た。

LCMS:310.00 (M+H)

第6工程

[化89]



化合物23(50.0mg, 0.162mmol), t-ブキシナトリウム(35.2mg, 0.356mmol)

)及びブロモベンゼン(30.4mg, 0.194mmol)の1,4-ジオキサン溶液(1.0ml)に、窒素気流下で予めPd2(dba)3(5.92mg, 6.46μmol)及びRuPhos(12.7mg, 0.026mmol)を1,4-ジオキサン(1.0ml)中室温で5分間攪拌したものを加えた。

反応液を90°Cで1時間弱攪拌後、t-ブトキシナトリウム(17.6mg, 0.178mmol)を追加し、さらに90°Cで2時間弱攪拌した。その後、100°Cで2時間弱攪拌を行った。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルを加え、水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、目的物24(6.6mg, 収率10.6%)を得た。

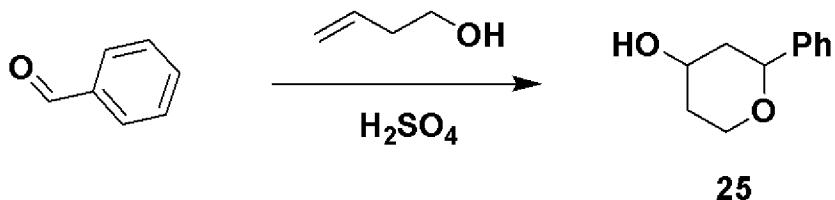
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.89 (t, J = 7.33 Hz, 3H), 1.51-1.57 (m, 2H), 2.88-2.93 (m, 1H), 3.00-3.06 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 2H), 3.59-3.62 (m, 1H), 3.92-4.00 (m, 2H), 4.14-4.17 (m, 1H), 5.06 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.69-7.71 (m, 1H), 7.76-7.78 (m, 1H), 8.06 (s, 1H).

I-12は化合物23のベンゾイル化により、またI-13はシクロヘキサンонを用いる還元的アミノ化により得た。

[0089] 実施例6 化合物(I-18, 30, 31)の合成

第1工程

[化90]



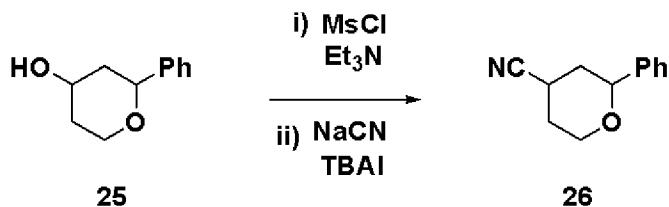
3-ブテン-1-オール(2g, 27.7mmol)にベンズアルデヒド(1.14ml, 14.1mmol)を加え0°Cに冷却した。これに濃硫酸(1.4ml, 26.3mmol)を滴下し、室温で一晩反応させた。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで生成し目的物25(945mg, 収率38%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.51-1.69 (3H, m), 1.97 (1H, m), 2.16-2.22 (1H, m)

, 3.59 (1H, td, $J = 12.17, 2.37$ Hz), 3.91–3.98 (1H, m), 4.18 (1H, dq, $J = 11.9, 2.20$ Hz), 4.32 (1H, dd, $J = 11.9, 2.03$ Hz), 7.25–7.35 (5H, m).

第2工程

[化91]

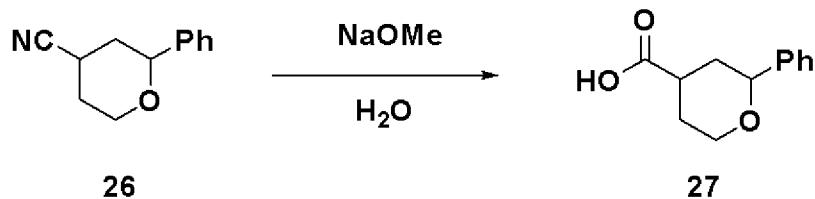


第1工程で得られた化合物25(969mg, 5.44mmol)をTHF(5mL)に溶解させ0°Cに冷却後、トリエチルアミン(0.904mL, 6.52mmol)とメシルクロリド(0.508mL, 6.52mmol)を加え0°Cで1時間反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣に対し、N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)を加えた後、シアノ化ナトリウム(400mg, 8.16mmol)とテトラブチルアンモニウムヨード(201mg, 0.554mmol)を加えた。100°Cで8時間反応させ、室温まで冷却した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物26(346mg, 収率34%)を得た。

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.84–1.92 (2H, m), 1.94–2.05 (1H, m), 2.04–2.15 (1H, m), 3.23 (1H, d, $J = 1.01$ Hz), 3.99 (1H, td, $J = 12.4, 2.37$ Hz), 4.15 (1H, dd, $J = 12.4, 4.82$ Hz), 4.71 (1H, dd, $J = 11.15, 2.03$ Hz), 7.28–7.38 (5H, m).

第3工程

[化92]

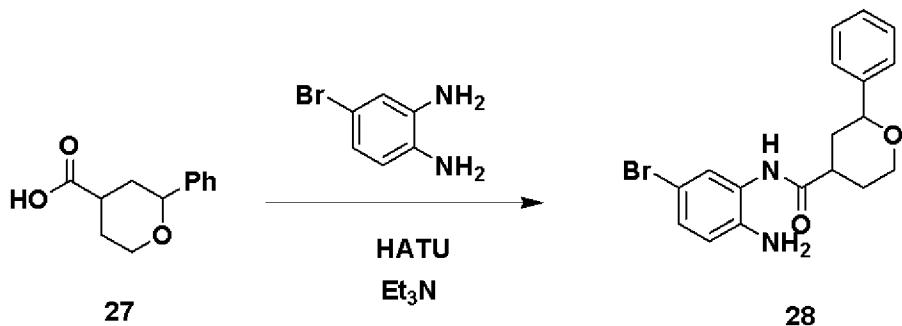


第2工程で得られた化合物26(465mg, 2.48mmol)に対し、28%NaOMeのメタノール溶液を加え100°Cで2時間攪拌した。水(89μl)を加えた後、2時間100°Cで反応させた。さらに28%NaOMeを1ml加え、100°Cで4時間反応を行い、水(1.5ml)を加えた。0°Cまで冷却し、濃塩酸を加えた。クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、残渣を留去し、目的物27(515mg, quant)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70–1.96 (3H, m), 2.17 (1H, m), 2.77 (1H, m), 3.64 (1H, td, J = 12.17, 2.53 Hz), 4.24 (1H, dq, J = 11.66, 2.03 Hz), 4.35 (1H, dd, J = 11.66, 2.03 Hz), 7.25–7.35 (5H, m).

第4工程

[化93]

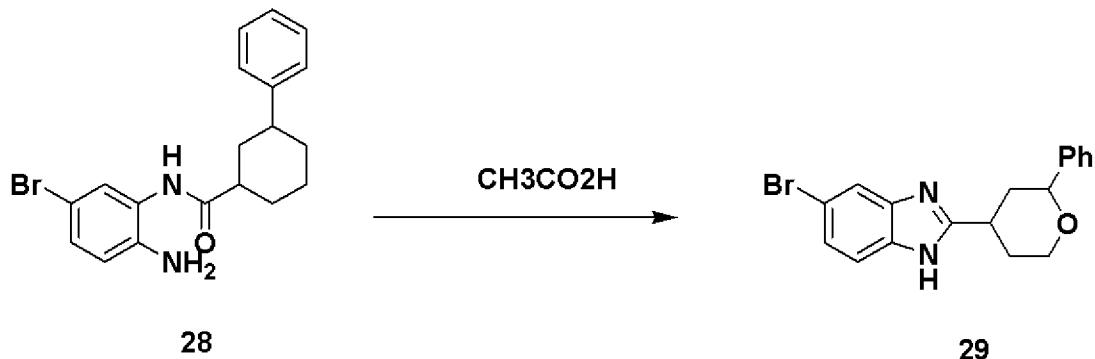


第3工程で得られた27(517mg, 2.48mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解させ、ジアミン(479mg, 2.48mmol)、トリエチルアミン(0.52ml, 3.72mmol)を加えた。0°Cに冷却しHATU(1133mg, 2.98mmol)を加え0°Cで40分反応させた。酢酸エチルを加えた後、2mol/L炭酸カリウムと水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、留去し、粗生成物として目的物28(932mg)を得た。

LCMS; 376.6(M+H)

第5工程

[化94]

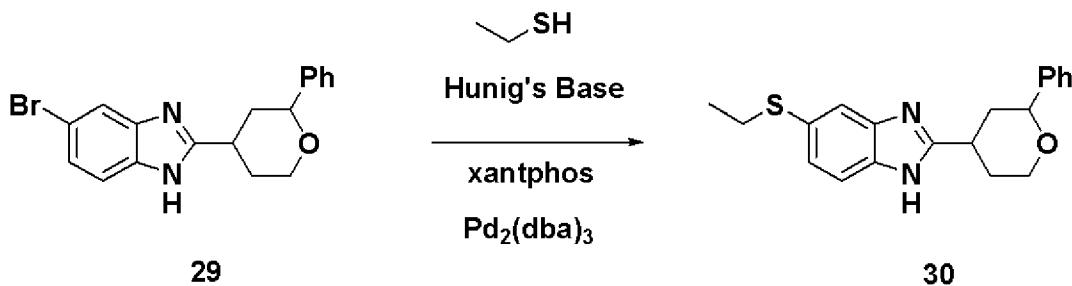


第4工程で得られた化合物28(932mg)に対し、酢酸(10ml)を加えマイクロウェーブ照射下150°Cで1時間反応させた。クロロホルムと2mol/L 炭酸カリウムを加えて室温で5分攪拌した後クロロホルムで抽出を行った。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。カラムクロマトグラフィーで精製し、目的物29(688mg, 2段階収率78%)を得た。

LCMS; 358.65(M+H)

第6工程

[化95]

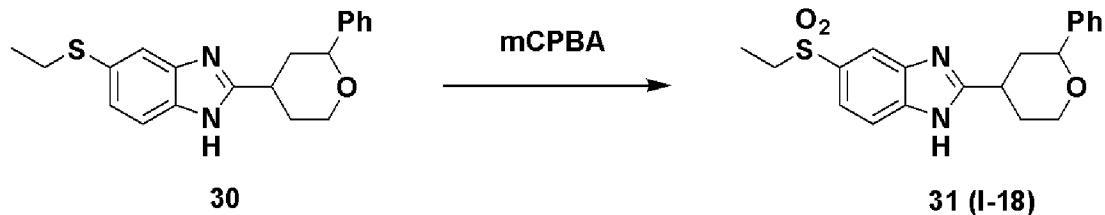


第5工程で得られた化合物29(100mg, 0.28mmol)をジオキサン(1ml)に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン(0.122ml, 0.7mmol)、Xantphos(16mg, 0.028mmol)、Pd2(dba)3(13mg, 0.014mmol)とEtSH(26.1mg, 0.42mmol)を加え、マイクロウェーブ照射下130°Cで1時間反応させた。酢酸エチルを加え、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーで精製し目的物30(45.5mg, 0.134mmol)を得た。

LCMS; 338.95(M)

第7工程

[化96]



第6工程で得られた化合物30(40mg, 0.118mmol)を塩化メチレン(2ml)に溶解させ0°Cまで冷却した。mCPBA(65mg, 0.26mmol)を加え0°Cで1時間反応させた。2mol/L 炭酸カリウム(2ml)を加え塩化メチレンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、留去した。カラムクロマトグラフィーで精製し、ジアステレオ混合物である化合物31(41.5mg, 収率95%)を得た。

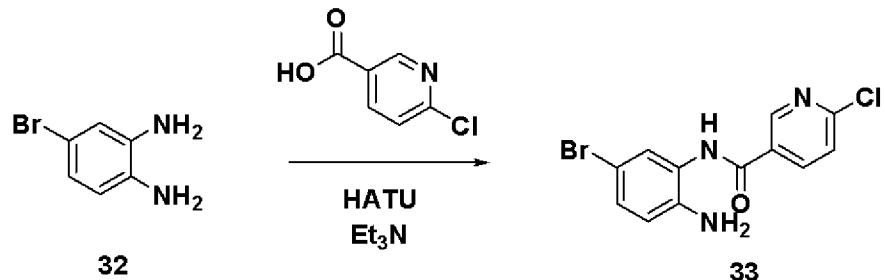
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.05-1.09 (m, 3H), 1.76-1.94 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 1H), 2.26-2.30 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.38-3.49 (m, 1H), 3.75 (t, J = 11.15 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 10.90, 3.80 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 10.65 Hz, 1H), 7.28 (tt, J = 7.10, 1.94 Hz, 1H), 7.34-7.41 (m, 4H), 7.61-8.03 (m, 3H), 12.81 (s, 1H).

また逆相クロマトグラフィーによる精製でシス体(I-30, 21.8mg)と、トランスクロマトグラフィーによる精製でトランス体(I-31, 1.4mg)を得た。

[0090] 実施例7 化合物(I-20, 21)の合成

第1工程

[化97]



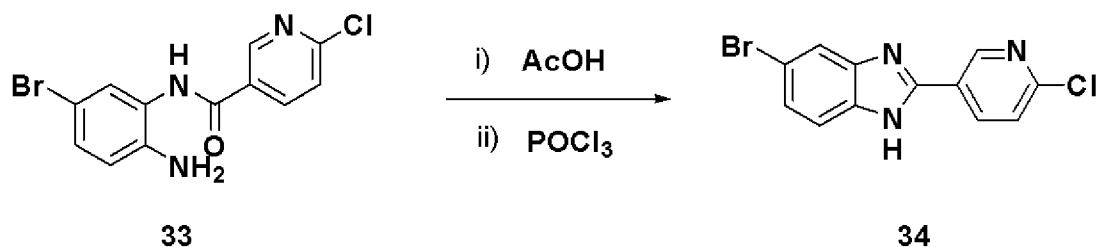
ジアミン体32(5g, 25.9mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解させ、トリエチルアミン(5.39ml, 38.9mmol)、カルボン酸(4.08g, 25.9mmol)

i)を加え、0°Cに冷却しHATU(12.2g, 32.1mmol)を加えた。室温で1時間攪拌し酢酸エチルを加えた。2mol/L 炭酸カリウム(50ml)と水(50ml×3)で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去し残渣を酢酸エチルで洗浄し、目的物33(5.91g, 収率69.8%)を得た。

LCMS; 325.70(M+H)

第2工程

[化98]

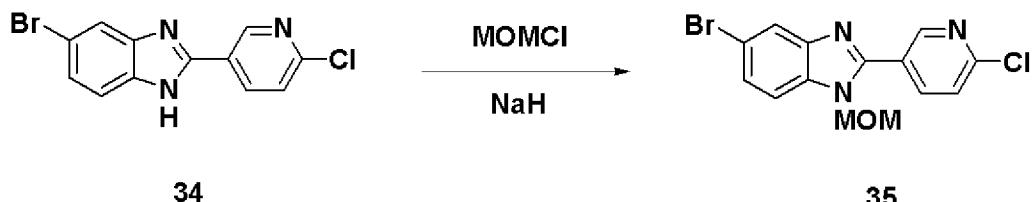


工程1で得られた化合物33(3g, 9.19mmol)に対し酢酸(15ml)を加えマイクロウェーブ照射下150°Cで1時間反応させた。溶媒を留去し、残渣にオキシ塩化リン(15ml)を加え100°Cで1時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣にクロロホルムと2mol/L 炭酸カリウムを加え攪拌し有機層を減圧下濃縮した。得られた固体を濾過し、水で洗浄することで目的物34(3.48g, 収率91%)を得た。

LCMS; 309.65(M+H)

第3工程

[化99]



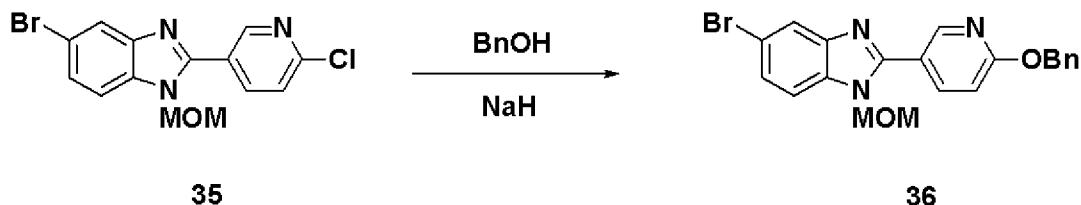
第2工程で得られた化合物34(3.48g, 11.27mmol)に対しN, N-ジメチルホルムアミド(35ml)を加え0°Cまで冷却した。NaH(60% in oil, 0.676g, 16.9mmol)を加え0°Cで5分間攪拌した。これに対しメトキシメチルクロライド(1.29ml, 16.9mmol)を滴下し、0°Cで45分反応させた。さらにNaH(60% in oil, 22

0mg, 5.6mmol)を加え0°Cで3分反応後、メトキシメチルクロライド(0.43mL, 5.6mmol)を加え30分反応させた。水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、留去することで目的物35(3.61g, 収率91%)を得た。

LCMS; 353.60(M+H)

第4工程

[化100]

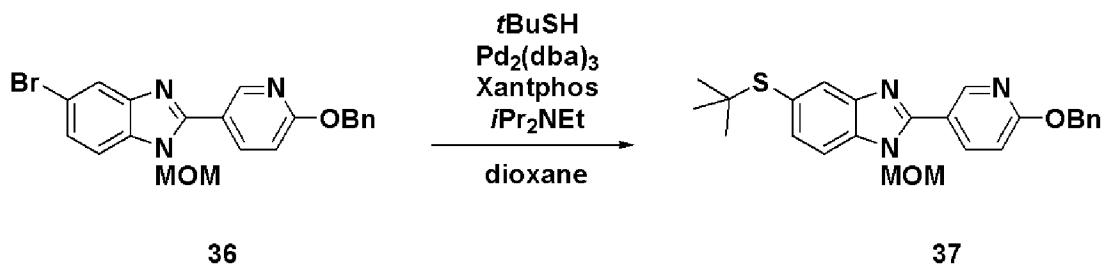


ベンジルアルコール(3.52mL, 33.8mmol)にNMP(15mL)を加え、これに対しNaH(60% in oil, 0.81g, 33.8mmol)を加えた。室温で5分攪拌後、工程3で得られた化合物35(3.6g, 10.25mmol)のNMP(30mL)溶液を滴下した。100°Cで15分攪拌し室温まで冷却した。ジエチルエーテルを加え有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することで、目的物36(2.31g, 収率53%)を得た。

LCMS; 425.65(M+H)

第5工程

[化101]



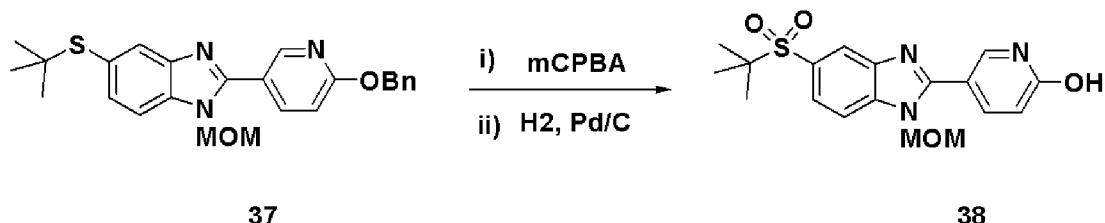
第4工程で得られた化合物36(1.63g, 3.84mmol)に、ジイソプロピルエチルアミン(1.7mL, 9.6mmol)、Xantphos(0.22g, 0.384mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (0.176g, 0.192mmol)、tBuSH(0.52g, 5.76mmol)を加えマイクロウェーブ照射下110°Cで

5時間反応させた。室温まで冷却後、溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え不溶物を濾別した。ろ液を水と飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し目的物37(1.51 g, 収率91%)を得た。

LCMS; 434.00 (M+H)

第6工程

〔化102〕

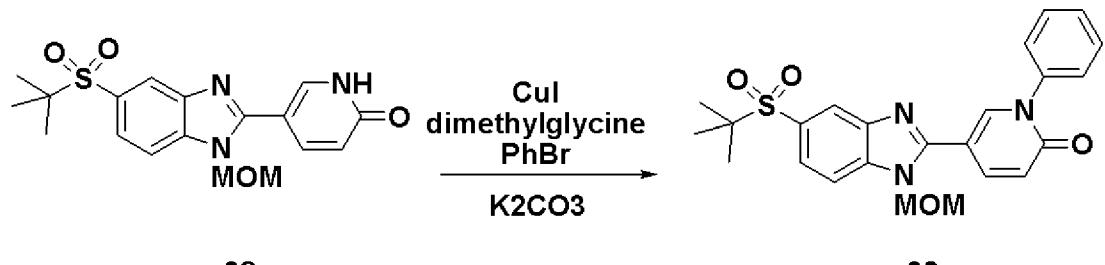


第5工程で得られた化合物37(1.51g, 3.49mmol)に、ジクロロメタンを加え0°Cに冷却した。mCPBA(1.92g, 7.67mmol)を加え0°Cで30分攪拌した。2mol/L炭酸カリウムを加えジクロロメタンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をメタノール(10mL)とTHF(10mL)に溶解させ、10%Pd/C(324mg)を加え水素雰囲気下で一晩反応させた。溶媒を留去し、残渣にクロロホルムとメタノール(9:1)の混合溶媒を加え、不溶物を濾別した。ろ液を留去し、残渣をジエチルエーテルで洗浄することで目的物38(1.23g, 収率95%)を得た。

LCMS; 375.95 (M+H)

第7工程

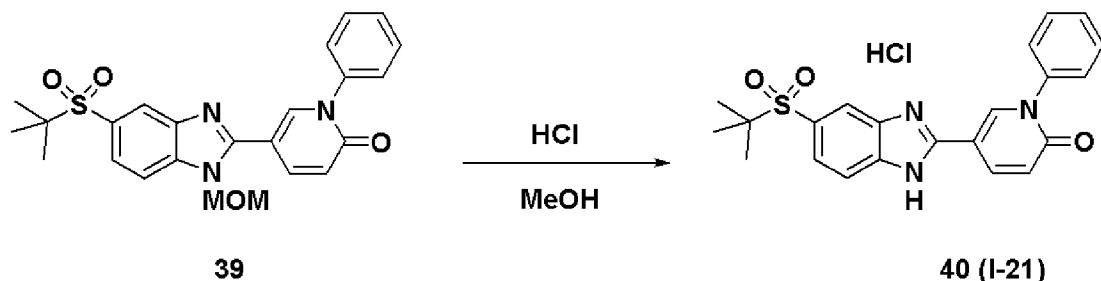
[化103]



フェニルブロマイド(0.042mL, 0.4mmol)にDMA(1mL)、工程6で得られた化合物38(100mg, 0.26mmol)、炭酸カリウム(81mg, 0.586mmol)、よう化銅(10.2 mg, 0.053mmol)及びジメチルグリシン(11mg, 0.107mmol)を加えた。マイクロウェーブ照射下170°Cで1時間反応させた。水と酢酸エチルを加え不溶物を濾過し、固体を塩化メチレン/メタノールの混合溶媒で洗浄した。ろ液を分配後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物である化合物39(93.2mg, 収率76%)を得た。
LCMS; 451.95(M+H)

第8工程

[化104]

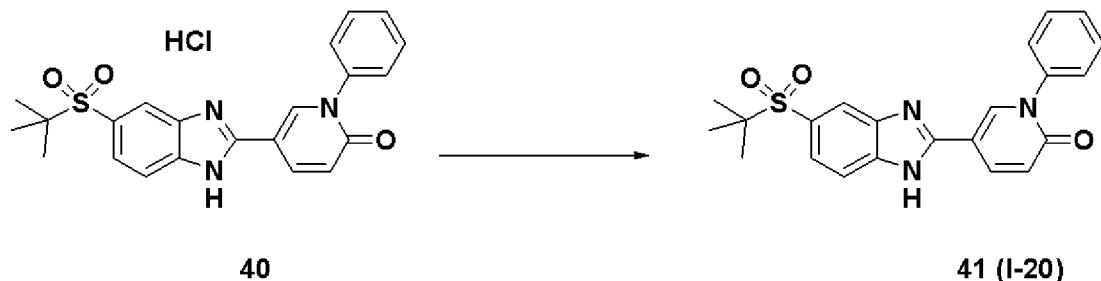


工程7で得られた化合物39(90mg, 0.199mmol)に対し2mol/L HClのメタノール溶液(2mL)を加えた。60°Cで6時間攪拌後、室温まで冷却した。生成した固体をろ取し、目的物である化合物40(53mg, 収率59%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.26 (s, 9H), 6.73 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 7.52–7.66 (m, 6H), 7.79 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 9.63, 3.04 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.53 Hz, 1H).

第9工程

[化105]



工程8で得られた化合物40(16mg)に対し、塩化メチレン(15mL)と2mol/L 炭酸カリウム水溶液(2mL)を加えた。硫酸マグネシウムで乾燥させ溶媒を留去した。カラムクロマトグラフィーで精製することで目的物である化合物41(12.3 mg)を得た。

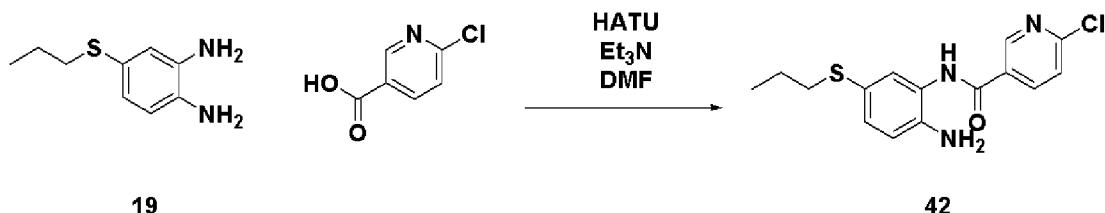
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.25 (s, 9H), 6.72 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 7.51-7.63 (m, 6H), 7.73-7.79 (m, 1H), 7.90-7.99 (m, 1H), 8.29 (dd, J = 9.63, 2.53 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 13.22 (br s, 1H).

I - 22~29, 32~38, 40も、同様の方法で合成を行った。

[0091] 実施例8 化合物(I-15)の合成

第1工程

[化106]

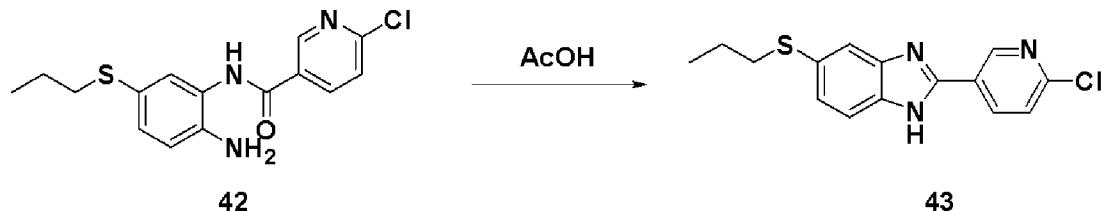


4-(プロピルチオ)ベンゼン-1,2-ジアミン19(500mg, 2.74mmol)に窒素気流下でN, N-ジメチルホルムアミド(5.0mL)、トリエチルアミン(0.570mL, 4.11mmol)及び6-クロロニコチン酸(432mg, 2.74mmol)を加えた。氷冷下でHATU(1252mg, 3.29mmol)を加え、氷冷下のまま1時間強攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、2mol/L 炭酸カリウム水溶液及び水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物42 (679.3mg, 収率77.0%)を得た。

LCMS:322.85(M+H)

第2工程

[化107]

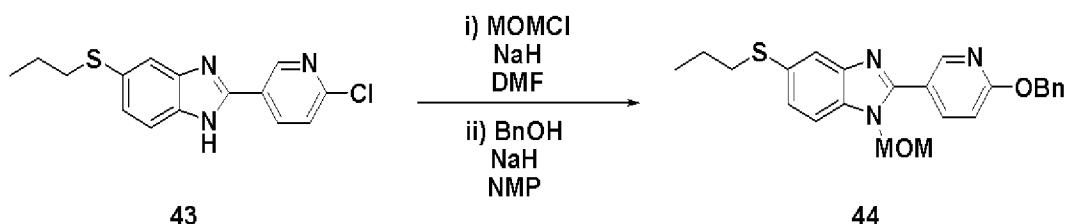


化合物42(390mg, 1.212mmol)を酢酸(3.9ml)に溶解し、マイクロウェーブ反応装置(150°C, 1時間)により反応を行なった。溶媒を減圧下留去し、酢酸エチルを加えて不溶物を濾去し、2mol/L 炭酸カリウム水溶液で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物43 (184.3mg, 収率50.1%)を得た。

LCMS:304.00(M+H)

第3工程

[化108]



化合物43(150mg, 0.494mmol)に窒素気流下でN, N-ジメチルホルムアミド(3.0ml)を加え、氷冷下でNaH(60% in oil, 29.6mg, 0.741mmol)を加え、氷冷下のまま5分攪拌した。氷冷下でクロロメチルメチルエーテル(56μl, 0.741mmol)を加え、氷冷下のまま4時間弱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣(208.2mg, 82.5Wt%)のうち一部(172mg)に窒素気流下でN-メチル-2-ピロリドン(1.0ml)を加え溶解したものを、予めベンジルアルコール(176mg, 1.63mmol)と60%水素化ナトリウム(39.1mg, 1.63mmol)をN-メチル-2-ピロリドン(1.0ml)中、室温で5分攪拌したものへ加えた。反応液を100°Cで4時間弱攪拌した後、室温まで冷却し、ジエチルエーテルを加え、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し

、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物44(191.1mg, 収率92.2%)を得た。

LCMS:420.00(M+H)

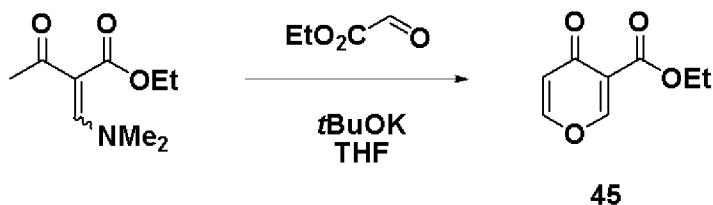
以下、実施例7と同様に反応を行い目的物であるI-15を得た。

I-14, 16, 17は同様の方法で合成を行った。

[0092] 実施例9 化合物(I-19)の合成

第1工程

[化109]

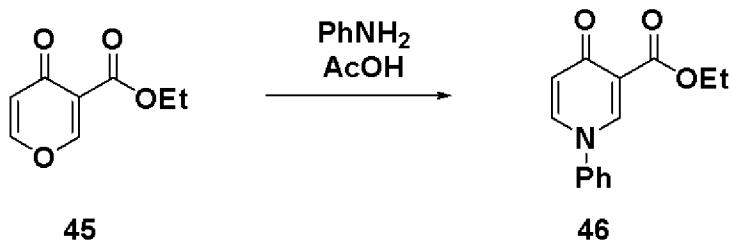


t-ブトキシカリウム(648mg, 5.78mmol)に窒素気流下で、テトラヒドロフラン(5.0ml)を加え、氷冷下でギ酸エチル(4.279g, 57.8mmol)を加えた。氷冷下のまま3分攪拌し、ケトエステル(535mg, 2.89mmol)のTHF溶液(5.0ml)を加え、室温で4時間弱攪拌した。氷冷下で反応液に2mol/Lの塩酸水溶液を加え、酢酸エチル及びクロロホルムで抽出した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物45(135.1mg, 収率27.8%)を得た。

LCMS:168.95(M+H)

第2工程

[化110]



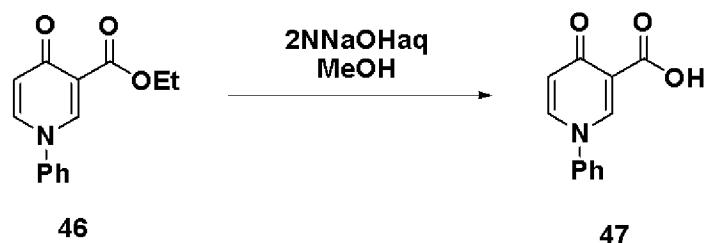
化合物45(127.2mg, 0.756mmol)及びアニリン(77mg, 0.832mmol)を酢酸(1.0

mL)に溶解し、60°Cで1時間弱攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、2mol/L炭酸カリウムで中和した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物46 (171.5mg, 収率93.2%)を得た。

LCMS:243.90(M+H)

第3工程

[化111]



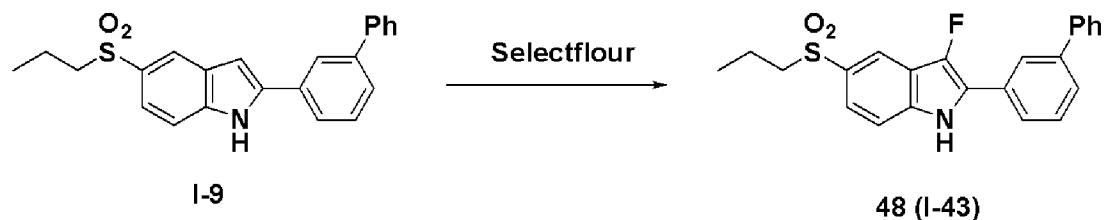
化合物46(165mg, 0.678mmol)をメタノール(1.0mL)に溶解し、2mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液(0.373mL, 0.746mmol)を加え、室温で1時間弱攪拌した。反応液に2mol/Lの塩酸水溶液(0.406mL, 0.813mmol)を加え、生じた固体を濾取することで化合物47(128.9mg, 0.599mmol)を得た。

LCMS:215.90(M+H)

以下、実施例1と同様に反応を行い、目的物であるI-19を得た。

[0093] 実施例10 化合物(I-43)の合成

[化112]



化合物I-9(8.8mg, 0.023mmol)に窒素気流下で、ジメチルスルホキシド(0.4mL)及びアセトニトリル(0.4mL)を加えた。氷冷下でSelectflour (9.51mg, 0.026mmol)を加え、氷冷下のままで1時間弱攪拌した。その後、室温で1時間弱攪拌し、さらに50°Cで1時間弱攪拌した。Selectflour(9.51mg, 0.026mmol)さ

らに19.02mg, 0.052mmol)を追加し、50°Cで反応を行なった。反応液を逆相クロマトグラフィーにより精製し、48(1.7mg, 収率18.4%)を得た。

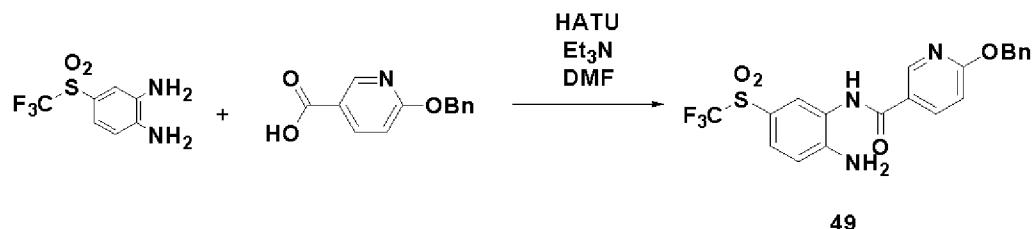
LCMS:393.95(M+H)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.91 (t, J = 7.35 Hz, 3H), 1.57 (dd, J = 15.21, 7.60 Hz, 2H), 7.41–7.45 (m, 1H), 7.52–7.56 (m, 2H), 7.59–7.70 (m, 4H), 7.77 (d, J = 7.10 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.17 (s, 1H).

[0094] 実施例 11 化合物(I-45)の合成

第1工程

[化113]

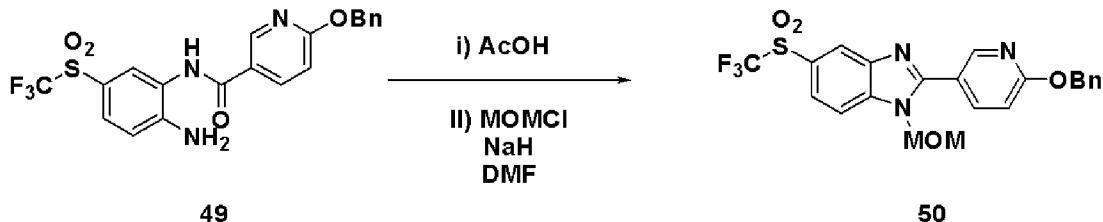


4-(トリフロオロメチルスルホニル)ベンゼン-1,2-ジアミン(1.00g, 4.16mmol)に窒素気流下で、N,N-ジメチルホルムアミド(5.0ml)、トリエチルアミン(0.866ml, 6.24mmol)及び6-ベンジロキシニコチン酸(1.089g, 4.71mmol)を加えた。氷冷下でHATU(1900mg, 5.00mmol)を加え、氷冷下のまま1時間弱攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、2mol/L炭酸カリウム及び水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、化合物49(757.6mg, 収率40.3%)を得た。

LCMS:451.90(M+H)

第2工程

[化114]



化合物49(350mg, 0.775mmol)を酢酸(7.0ml)に溶解し、100°Cで10時間弱攪拌を行なった。溶媒を減圧下留去し、酢酸エチルを加え、2mol/L 炭酸カリウム及び水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣に窒素気流下でN,N-ジメチルホルムアミド(3.5ml)を加え溶解し、氷冷下で60% NaH(60% in oil, 46.5mg, 1.163 mmol)を加え、氷冷下のまま3分攪拌した。氷冷下でクロロメチルメチルエーテル(88μl, 1.163mmol)を加え、氷冷下のまま2時間弱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物50 (311.5mg, 収率84.1%)を得た。

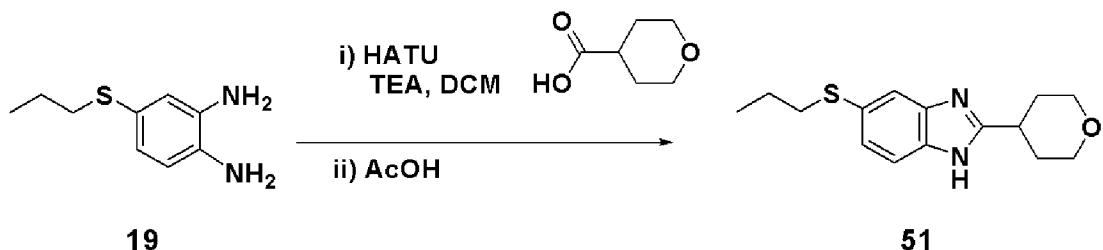
LCMS:477.90(M+H)

以下、実施例7と同様に反応を行い、目的物であるI-45を得た。

[0095] 実施例12 化合物(I-49)の合成

第1工程

[化115]



ジアミン19(336 mg, 1.84 mmol)にN, N-ジメチルホルムアミド(2 ml)を加えた後、カルボン酸(200 mg, 1.54 mmol)、トリエチルアミン(639 μl, 4.61 mmol)及びHATU(876 mg, 2.31 mmol)を加え1.5時間攪拌した。水に反応液

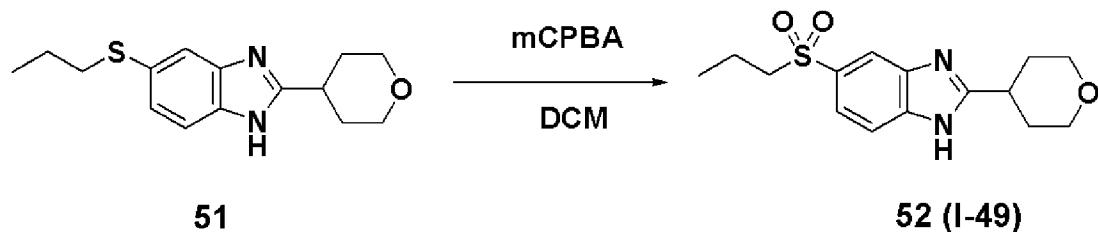
を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、更に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去することによりアミドを得た。

得られたアミド(452 mg, 1.54 mmol)に酢酸(5 mL)を加えた後、150°Cの条件下、マイクロウェーブを1時間照射した。その後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を更に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物51(218 mg, 収率51%)を得た。

LCMS: 308.85(M+H)

第2工程

[化116]



化合物51(217 mg, 0.787 mmol)に塩化メチレン(2 mL)を加えた後、0°Cの条件下mCPBA(599 mg, 2.36 mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に反応液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物52(120 mg, 収率50%)を得た。

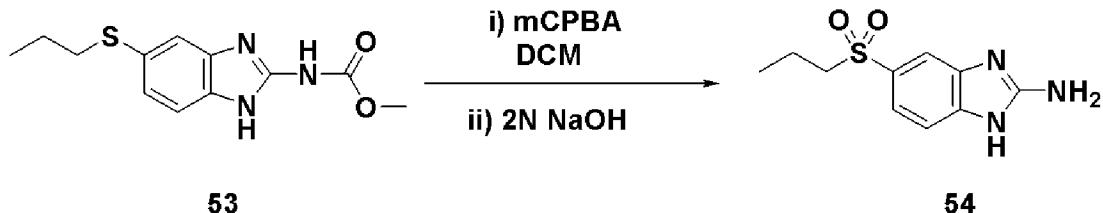
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.60 Hz), 1.53 (2H, m), 1.99–1.81 (4H, m), 3.23 (3H, m), 3.49 (2H, m), 3.95 (2H, m), 7.84 (3H, m).

I – 1, 4 8 も、同様の方法で合成した。

[0096] 実施例 13 化合物 (I – 58) の合成

第1工程

[化117]



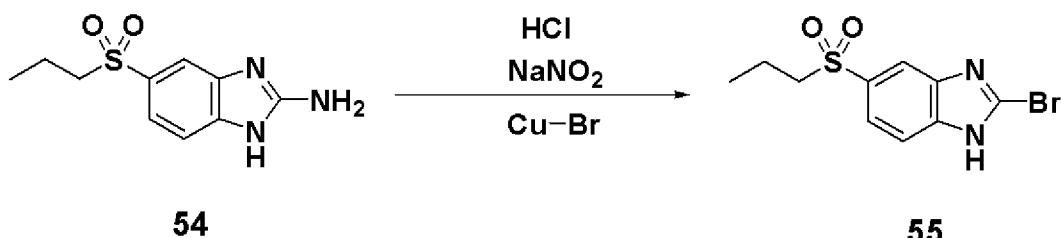
アルベンダゾール53 (5 g, 18.8 mmol)にジクロロメタン(50 mL)を加えた後、氷冷下でmCPBA(10.4 mL, 96.0 mmol)を加え、氷冷下のまま30分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した。その際に析出した固体を濾取し、乾燥することによりスルホン体を得た。

スルホン体(5.6g, 18.8 mmol)に2mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液(65.9 mL, 132 mmol)を加え6.5時間85°Cで攪拌した。0°Cで希塩酸水を加えて中和を行い、クロロホルムとエタノールの比率が5対1の混合溶媒で抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去することにより化合物54(4.08g, 収率90%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.35 Hz), 1.58-1.48 (2H, m), 3.16-3.13 (2H, m), 6.63 (2H, br-s), 7.53-7.24 (3H, m).

第2工程

[化118]



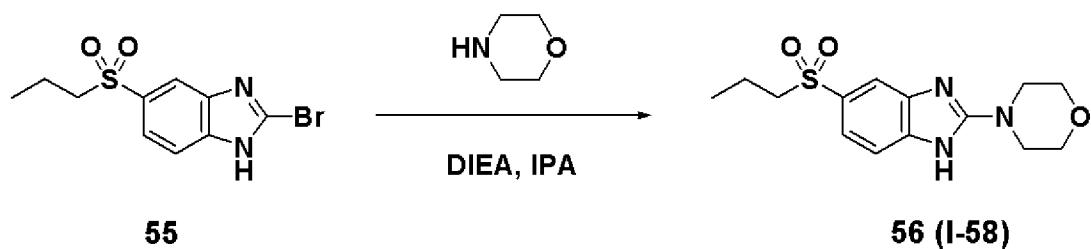
第1工程で得られたアミン54(1.9 g, 7.94 mmol)を水(100 mL)に溶解させた後、濃塩酸水(2.76mL, 31.8 mmol)及び臭化銅(3.42 g, 23.8 mmol)を加え、その後水に溶解させた亜硝酸ナトリウム(2.74 g, 39.7 mmol)を60°Cの条件下滴下し、1.5時間60°Cで攪拌した。その後、2mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液(65.9 mL, 132 mmol)を加え中和した後、クロロホルムとエタノールの比率

が5対1の混合溶媒で抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去することにより化合物55(800 mg, 収率33%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.58 (3H, m), 3.20 (1H, m), 1.53 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.35 Hz).

第3工程

[化119]



プロマイド55 (50.0 mg, 0.165 mmol)にイソプロパノール(2 ml)を加えた後、モルホリン(22 μl, 0.247 mmol)及びジイソプロピルエチルアミン (86 μl, 0.495 mmol)を加えた。150°Cの条件下、マイクロウェーブを30分間照射した。その後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物56(30.3mg, 収率59%)を得た。

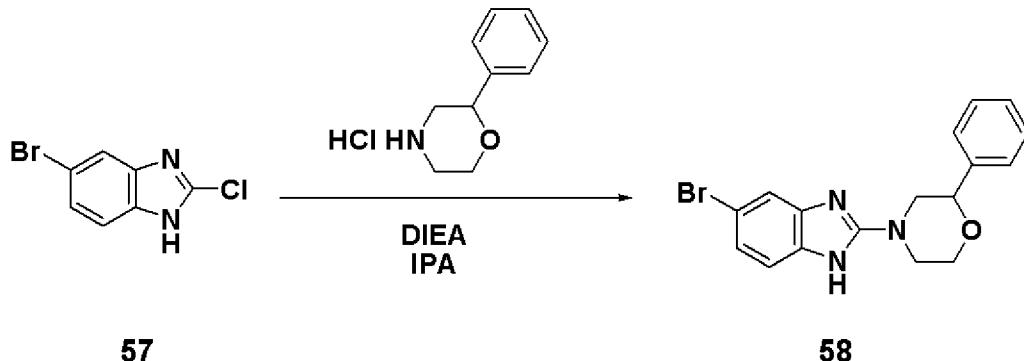
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.90–0.84 (3H, m), 1.52 (2H, m), 3.20–3.16 (2H, m), 3.53 (4H, m), 3.73 (4H, m), 7.51 (3H, m), 11.92 (1H, m).

I – 4 6, 5 1, 5 3, 5 5, 5 6～5 7, 6 0, 6 4, 8 3～8 5, 8 9, 9 0, 9 1も、同様の方法で合成を行った。

[0097] 実施例14 化合物(I-59, 75)の合成

第1工程

[化120]

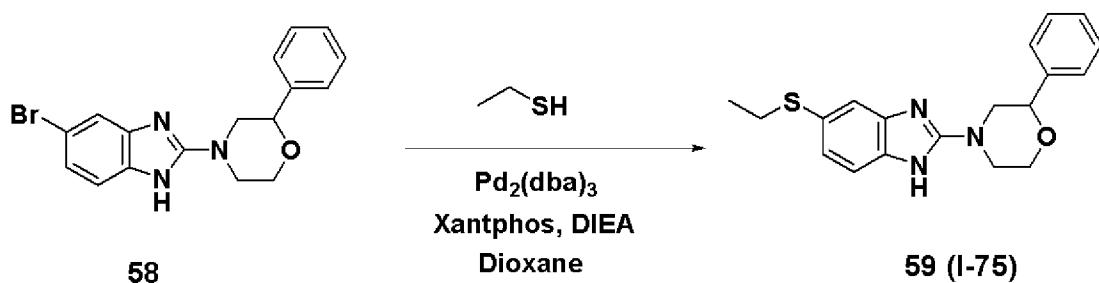


クロライド57 (3.0 g, 13.0 mmol)に2-プロパノール(15 mL)を加えた後、氷冷下で2-フェニルモルホリン塩酸塩(2.59 g, 13.0 mmol)及びジイソプロピルエチルアミン (4.50 mL, 26.0 mmol)を加えた。180°Cの条件下、マイクロウェーブを30分間照射した。その後、減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物58を定量的に得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.05 (1H, m), 3.29 (1H, dd, J = 11.91, 8.36 Hz), 3.91–3.79 (2H, m), 4.00 (1H, d, J = 12.17 Hz), 4.11 (1H, m), 4.52 (1H, m), 7.42–7.12 (8H, m).

第2工程

[化121]



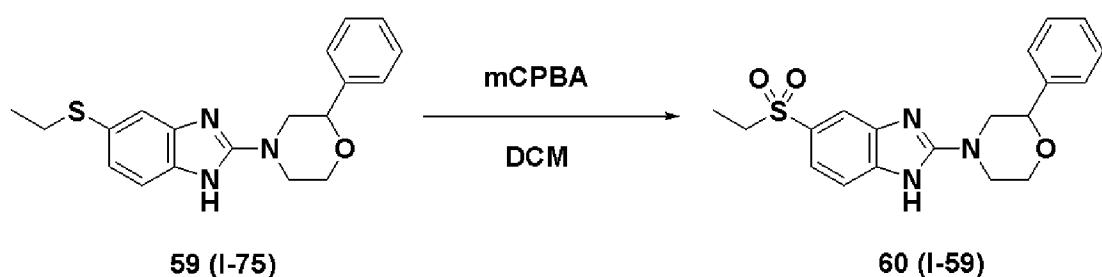
第1工程で得られた化合物58 (1.0 g, 2.79 mmol)に1,4-ジオキサン(10mL)を加えた後、ジイソプロピルエチルアミン(1.46 mL, 8.37 mmol)、Pd2(dba)3 (256 mg, 0.279 mmol)、Xantphos (323 mg, 0.558 mmol)及びエタンチオール(0.204 mL, 2.79 mmol)を加えた。150°Cで、マイクロウェーブを1時間照射した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に反応液を注ぎ、酢酸エチル

で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物59(692mg, 収率73%)を得た。

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J = 7.35$ Hz), 2.87 (2H, m), 3.10 (1H, dd, $J = 12.17, 10.65$ Hz), 3.35-3.29 (1H, m), 4.00-3.87 (3H, m), 4.17 (1H, dd, $J = 10.90, 3.30$ Hz), 4.61 (1H, dd, $J = 10.65, 3.04$ Hz), 7.91 (8H, m).

第3工程

[化122]



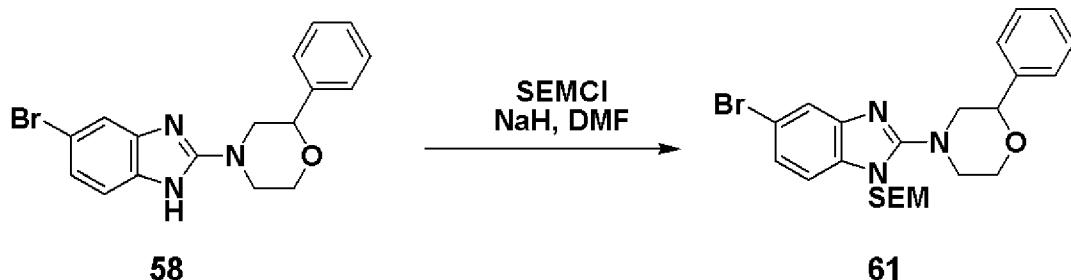
化合物59(692 mg, 2.04 mmol)に塩化メチレン(2 mL)を加えた後、0°Cの条件下mCPBA(1.09 g, 4.28 mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に反応液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物60 (587 mg, 収率78%)を得た。

I-54, 62, 65, 69, 70は同様の方法で合成を行った。

[0098] 実施例15 化合物(I-61)の合成

第1工程

[化123]

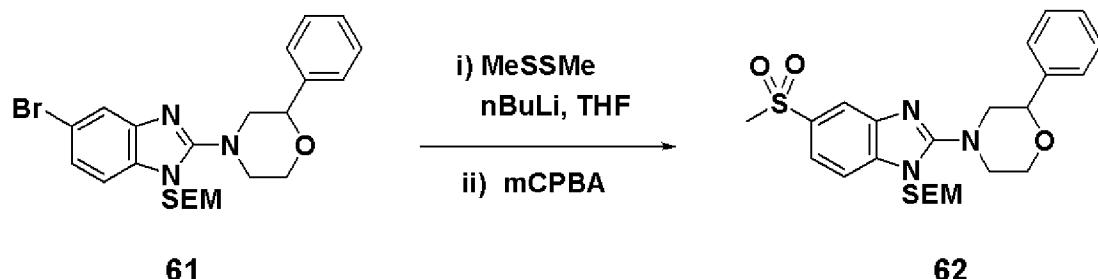


化合物58 (600 mg, 1.68 mmol)にN, N-ジメチルホルムアミド(6 mL)を加えた後、水素化ナトリウム(87.0 mg, 2.18 mmol)加えた。その後、SEMCl(356 μ L, 2.01 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。その後、水に反応液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物61(710 mg, 収率87%)を得た。

LCMS: 489.80(M+H)

第2工程

[化124]



化合物61(230 mg, 0.47 mmol)をテトラヒドロフラン(2.0 mL)に溶解させた後、-78°C下、n-ブチルリチウム2.6mol/Lヘキサン溶液(181 μ L, 0.47 mmol)を加え、同温度下で30分攪拌した。その後、テトラヒドロフラン(1.0 mL)に溶解させたジメチルジスルフィド(54 μ L, 0.611 mmol)を加え、-78°Cにて1時間攪拌した。その後、水に反応液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去することでメチルスルフィド付加物を得た。

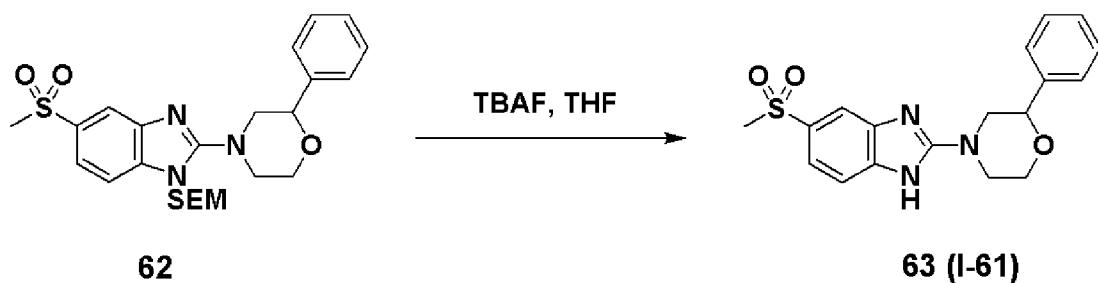
得られたメチルスルフィド体(264 mg, 0.58 mmol)に塩化メチレン(2 mL)を

加えた後、0°C下、mCPBA(441 mg, 1.74 mmol)を加え、室温にて1.5時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に反応液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物62(25.8 mg, 収率9%)を得た。

LCMS: 488.05(M+H)

第3工程

[化125]

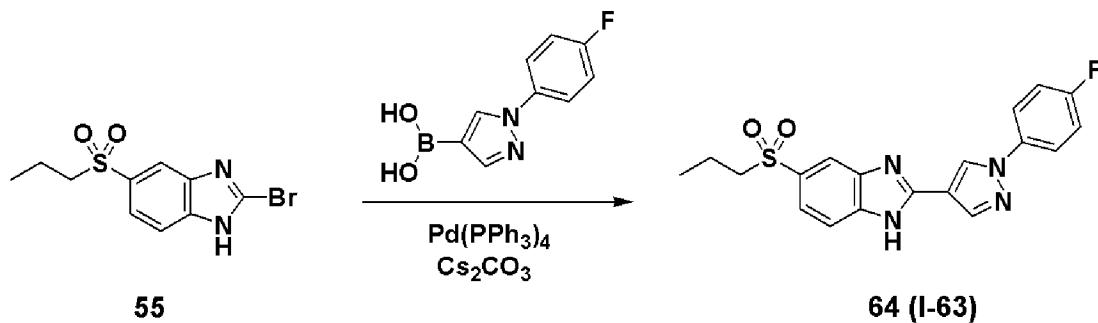


化合物62 (24.5 mg, 0.05 mmol)にテトラヒドロフラン(1.5 mL)を加えた後、TBAF 1水和物 (70.2 mg, 0.251 mmol)を加え、80°Cにて4時間攪拌した。その後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物63 (15.0 mg, 収率84%)を得た。

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 3.07 (3H, s), 3.17 (1H, dd, $J = 12.67, 10.65$ Hz), 3.42–3.36 (1H, m), 3.95 (2H, m), 4.24–4.13 (2H, m), 4.64 (1H, dd, $J = 10.65, 2.53$ Hz), 7.50 (7H, m), 7.85 (1H, s).

[0099] 実施例 1 6 化合物 (1-63) の合成

[化126]



化合物55 (70 mg, 0.231 mmol)に1,4-ジオキサン(2 mL)及び水(0.2 mL)を加えた後、ボロン酸(17.6 mg, 0.231 mmol)、炭酸セシウム(113 mg, 8.37 mmol)及びPd(PPh₃)₄ (256 mg, 0.279 mmol)を加えた。180°Cの条件下、マイクロウェーブを20分間照射した。その後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物64(60mg, 収率68%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, DCl) δ : 0.92 (3H, m), 1.59 (2H, m), 3.41 (2H, t, J = 7.86 Hz), 7.51 (2H, t, J = 8.87 Hz), 7.91 (2H, m), 8.05 (2H, m), 8.23 (1H, s), 8.97 (1H, s), 9.87 (1H, s).

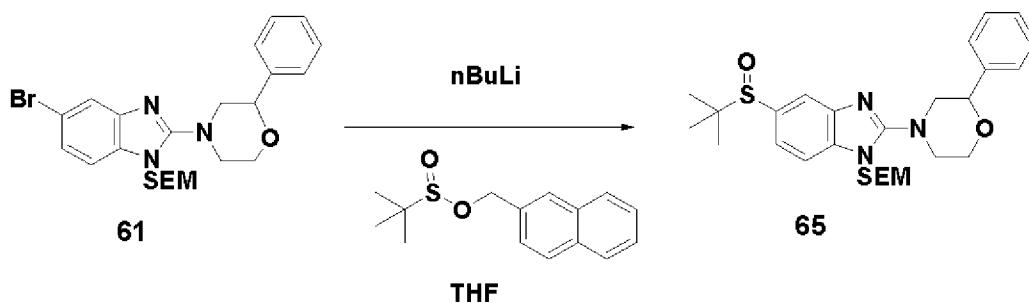
I - 50, 81, 82, 86, 87, 88も、同様の方法で合成を行った。

。

[0100] 実施例 17 化合物 (I - 67) の合成

第1工程

[化127]

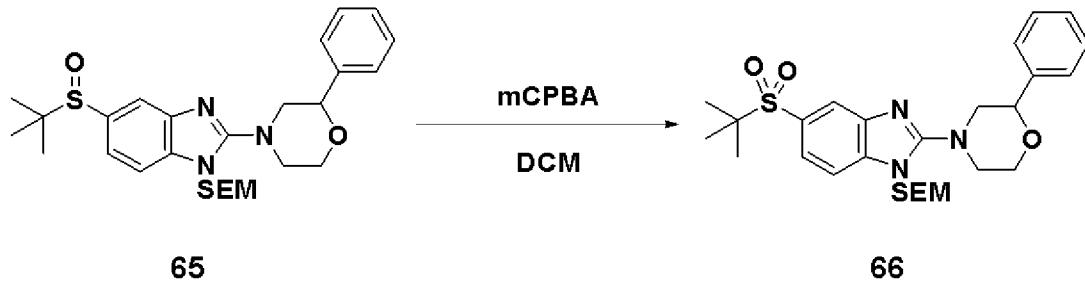


化合物61(200 mg, 0.409 mmol)をテトラヒドロフラン(2.0 mL)に溶解させた後、-78°C下、n-ブチルリチウム2.6mol/Lヘキサン溶液(173 μL, 0.450 mmol)を加え、同温度下で30分攪拌した。その後、テトラヒドロフラン(1.0 mL)に溶解させたスルフィン酸エステル(215 mL, 0.819 mmol)を加え、-78°Cにて1時間攪拌した。水に反応液を注ぎ、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。その後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製することで化合物65(141mg, 収率67%)を得た。

LCMS: 514.10(M+H)

第2工程

[化128]

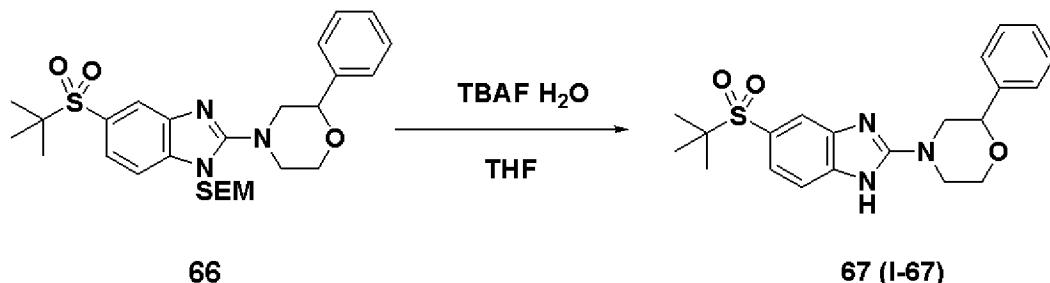


化合物65(141 mg, 0.274 mmol)に塩化メチレン(4 mL)を加えた後、0°C下、mCPBA(83 mg, 0.328 mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に反応液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物66(127 mg, 収率88%)を得た。

LCMS: 530.10(M+H)

第3工程

[化129]



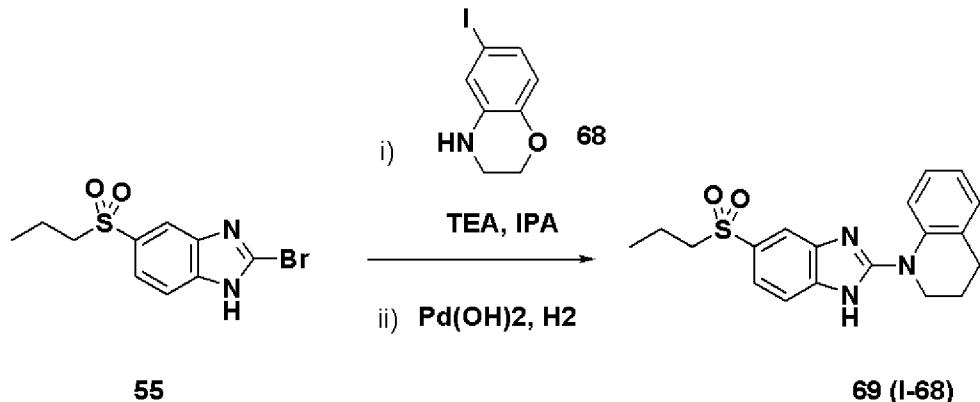
化合物66(127 mg, 0.240 mmol)にテトラヒドロフラン(3.0 mL)を加えた後、TBAF 1水和物(335 mg, 1.20 mmol)を加え、80°Cにて7時間攪拌した。その後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、化合物67(77.5 mg, 収率81%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (9H, s), 3.15 (1H, t, J = 11.91 Hz), 3.37 (1H, m), 3.90 (1H, m), 4.13 (3H, m), 4.64 (1H, d, J = 10.14 Hz), 7.57–7.31 (7H, m), 7.75 (1H, s), 9.98 (1H, s).

[0101] 実施例 18 化合物(I-68)の合成

第1工程

[化130]



化合物55(75mg, 0.247mmol)にNMP(0.25mL)、2-プロパノール(0.5mL)及びアミン68(65mg, 0.247mmol)を加えて、マイクロウェーブ照射下180°Cで1時間反応させた。10%クエン酸水溶液に反応液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、アミン付加物(79mg)を得た。

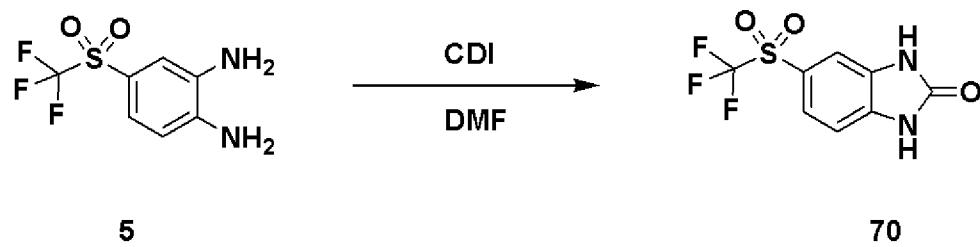
得られたアミン付加物(79mg)をメタノールに溶解させ、Pd(OH)₂(116mg, 0.165mmol)を加え水素雰囲気下で反応させた。不溶物をセライト濾過し、ろ液を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することで目的物69(2.0mg, 収率4%, 2steps)を得た。

LCMS; 357.95(M+H)

[0102] 実施例19 化合物72(I-71)の合成

第1工程

[化131]

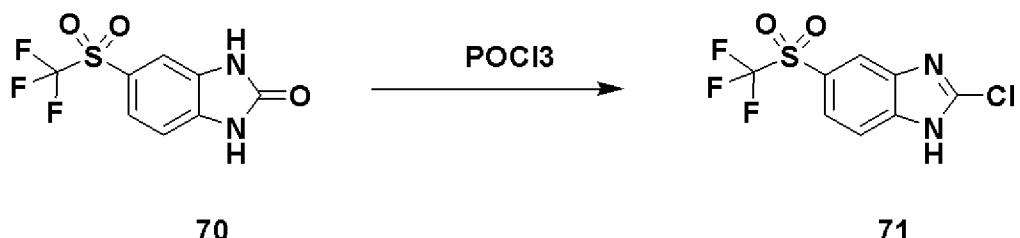


ジアミン5(1g, 4.16mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解させ、カルボニルジイミダゾール(743mg, 4.58mmol)を加えた。室温で一晩反応させた後、反応液を2mol/L 塩酸水溶液に注いだ。酢酸エチルで抽出した後、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去し目的物である化合物70(897mg, 収率81%)を得た。

LCMS: 265.05 (M-1)

第2工程

[化132]

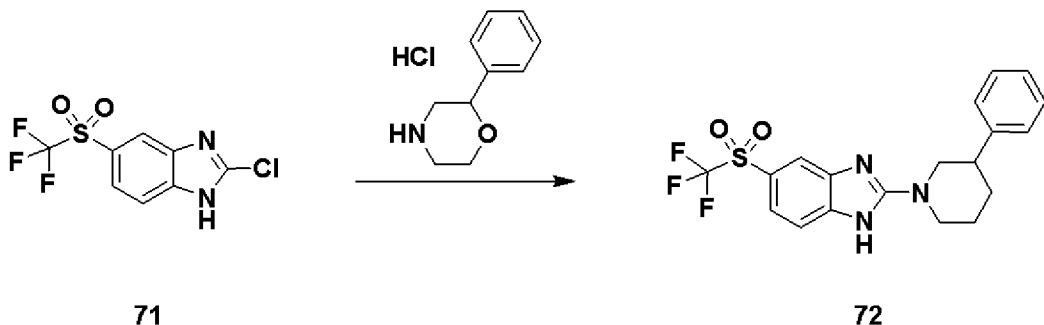


工程1で得た化合物70(200mg, 0.751mmol)にPOCl₃(3.5mL)を加え、120°Cで4時間反応させた。一晩静置後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に反応液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することで目的物71(91.2mg, 収率43%)を得た。

LCMS: 284.80 (M+H)

第3工程

[化133]



工程2で得られた化合物71(91mg, 0.32mmol)を2-プロパノールに溶解させ、アミン塩酸塩(64mg, 0.32mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0.12mL,

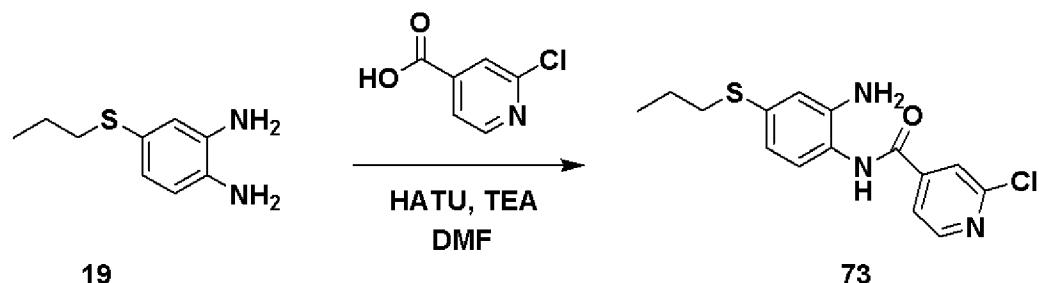
0.71mmol)を加えた。マイクロウェーブ照射下180°Cで30分反応させた。溶媒を留去後、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することで目的物である化合物72(127mg, 収率96%)を得た。

LCMS: 411.95 (M+H)

[0103] 実施例20 化合物(I-72)の合成

第1工程

[化134]

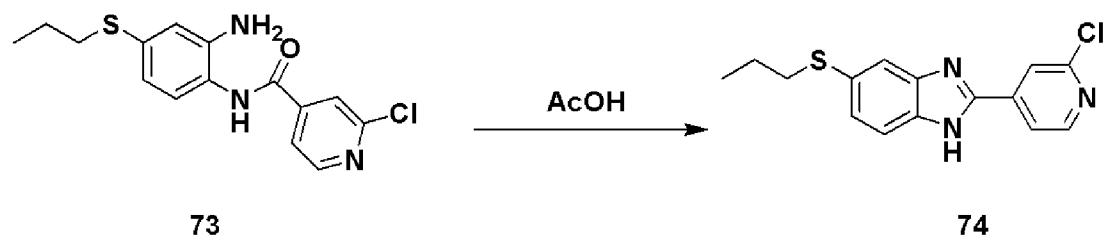


実施例化合物I-2の第1工程と同様の方法で反応を行い、化合物73を得た。

LCMS; 322.80 (M+H)

第2工程

[化135]

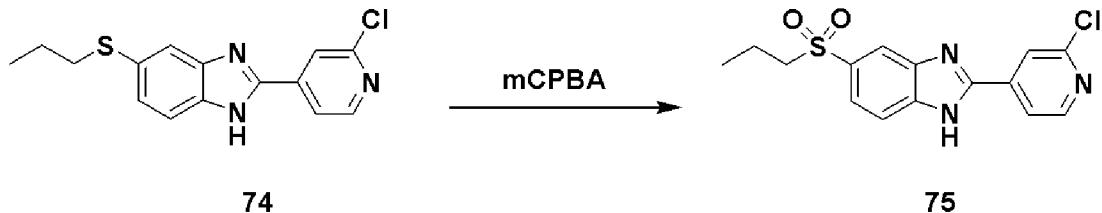


実施例化合物I-2の第2工程と同様の方法で反応を行い化合物74を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.64–1.69 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 7.1 Hz), 7.27 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J = 8.62, 1.27 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.62 Hz), 7.61 (1H, s), 7.82 (1H, dd, J = 5.07, 1.27 Hz), 7.94 (1H, t, J = 2.28 Hz), 8.46 (1H, d, J = 5.07 Hz).

第3工程

[化136]

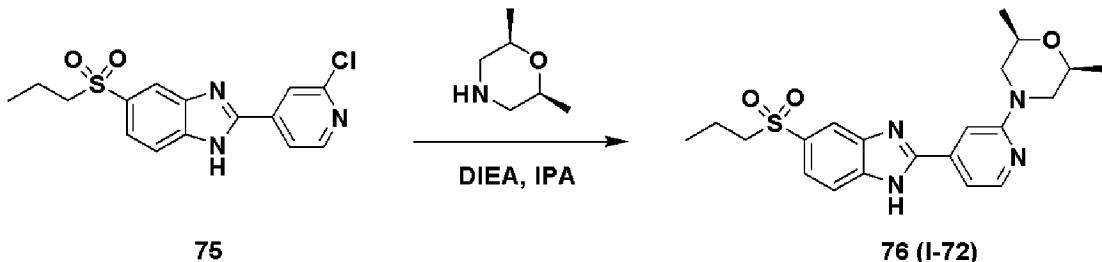


工程2で得られた化合物74(620mg, 2.04mmol)をジクロロメタンに溶解させ、0°Cに冷却しmCPBAを加えた。室温まで昇温し1時間反応させた。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物75(581mg, 収率53%)を得た。

LCMS; 335.80 (M+H)

第4工程

[化137]



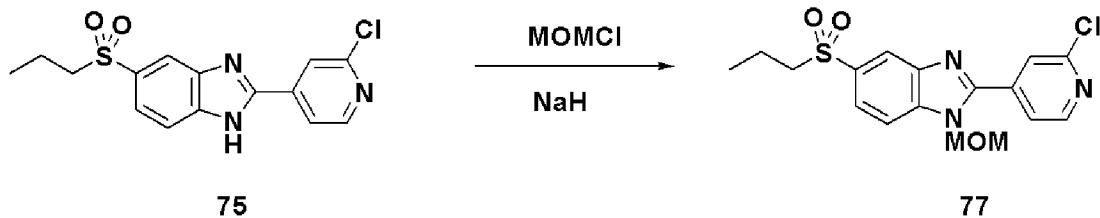
工程3で得られた化合物75(80mg, 0.24mmol)を2-プロパノールに溶解させ、ジメチルモルホリン(0.32ml, 0.262mmol)及びジイソプロピルアミン(0.083ml, 0.476mmol)を加えてマイクロウェーブ照射下150°Cで1時間、さらに180°Cで2時間反応させた。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することで目的物76(70mg, 収率71%)を得た。

LCMS; 415.00 (M+H)

[0104] 実施例2 1 化合物(I-73)の合成

第1工程

[化138]

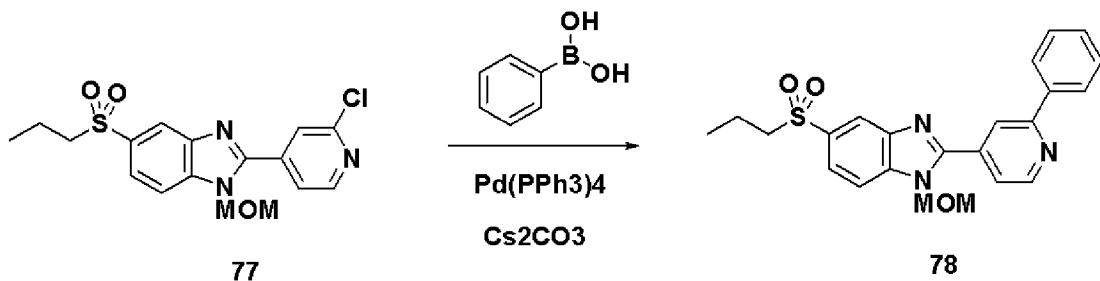


化合物75(250mg, 0.744mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解させ、0°Cに冷却し、NaH(60% in oil, 38.7mg, 0.968mmol)を加え、メトキシメチルクロライド(0.074mL, 0.968mmol)を滴下した。0°Cで4時間反応させ、水に反応液を注いだ。酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し目的物77(175mg, 収率62%)を得た。

LCMS; 379.85(M+H)

第2工程

[化139]

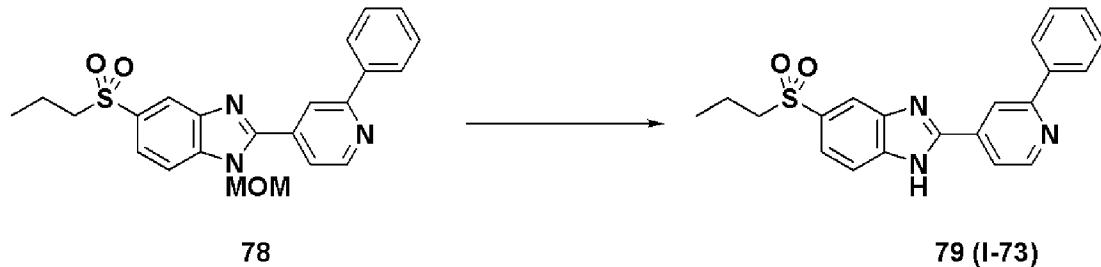


工程1で得られた化合物77(42mg, 0.11mmol)をジオキサンに溶解させ、フェニルボロン酸(13.6mg, 0.11mmol)、炭酸セシウム(54mg, 0.167mmol)及びPd(PPh₃)₄(12.9mg, 0.011mmol)を加え、マイクロウェーブ照射下150°Cで30分反応させた。溶媒を留去し残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することで目的物78(46.2mg, 収率98%)を得た。

LCMS; 422.20(M+H)

第3工程

[化140]



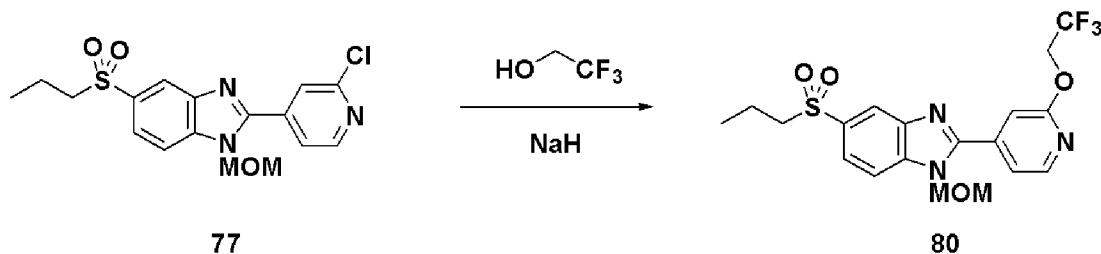
工程2で得られた化合物78(46mg, 0.11mmol)に、2mol/L HClのメタノール溶液を加え60°Cで7時間反応させた。2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し目的物79(11.1mg, 収率27%)を得た。

LCMS; 377.95(M+H)

[0105] 実施例2 2 化合物(I-74)の合成

第1工程

[化141]

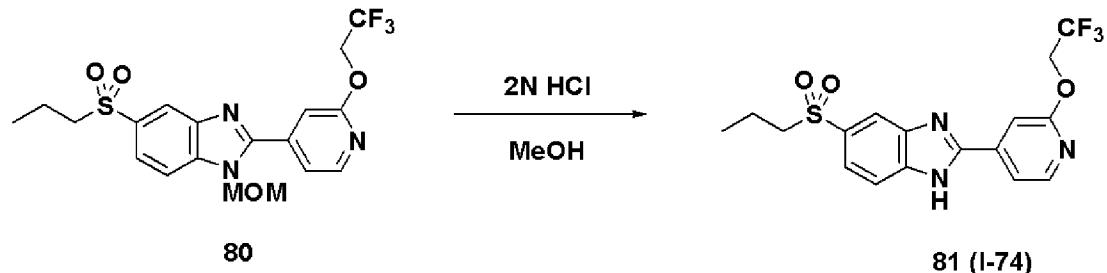


トリフルオロエタノール(0.034mL, 0.446mmol)をNMPに溶解させ、NaH(60% in oil, 18.6mg, 0.446mmol)を加えた。これに対し、化合物77(59mg, 0.155mmol)のNMP(1mL)溶液を滴下し100°Cで1日反応させた。反応液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することで目的物80(25.7mg, 収率37%)を得た。

LCMS; 443.95(M+H)

第2工程

[化142]



実施例化合物（I-73）の第3工程と同様に反応で化合物81(収率17%)を得た。

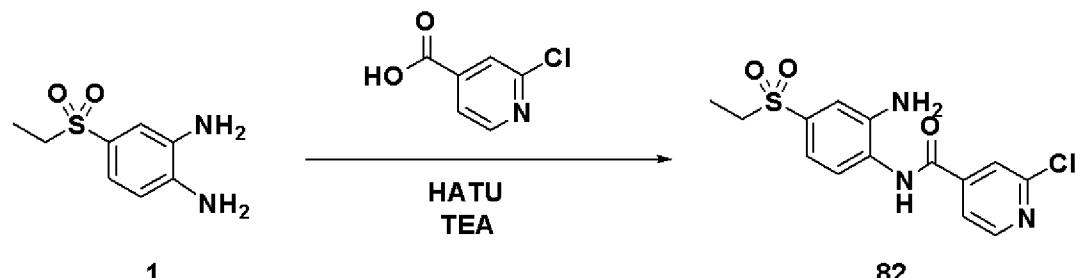
LCMS; 399. 90 (M+H)

I-77は同様の方法で合成を行った。

[0106] 実施例23 化合物86（I-78）の合成

第1工程

[化143]

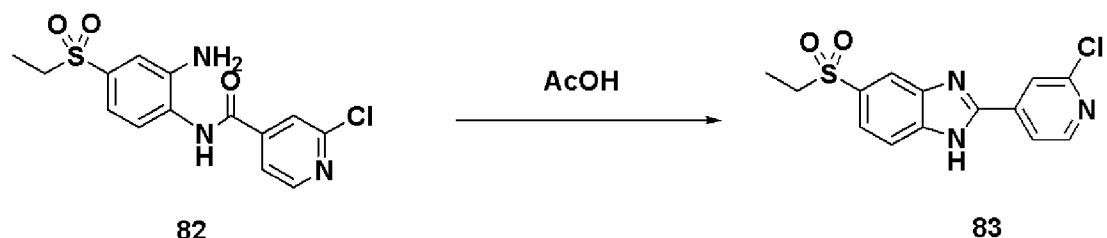


実施例化合物（I-1）の第1工程と同様の反応で、目的物82(収率93.3%)を得た。

LCMS; 339. 85 (M+H)

第2工程

[化144]

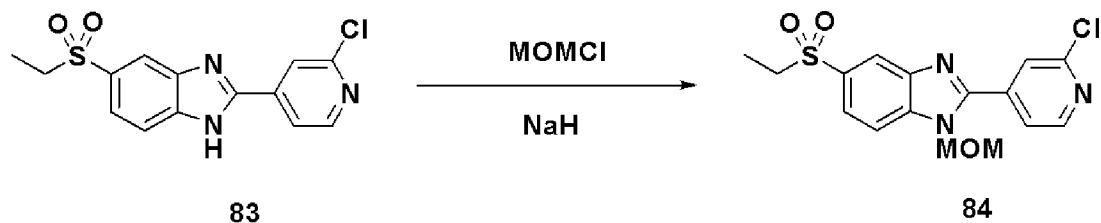


実施例化合物（I-1）の第2工程と同様の反応で目的物83(収率93%)を得た。

LCMS; 321.85(M+H)

第3工程

[化145]



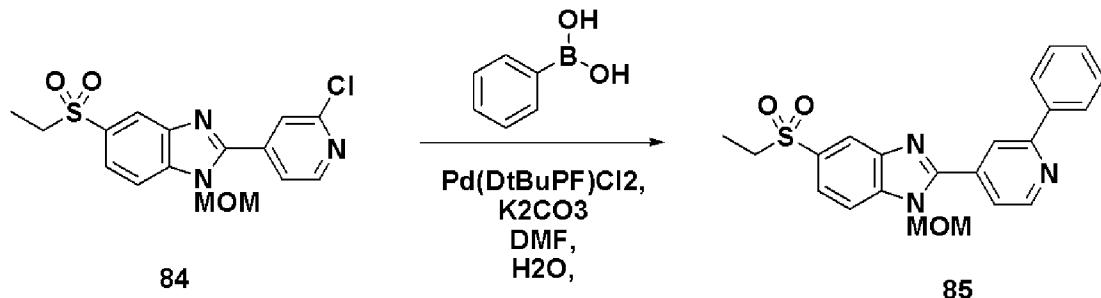
実施例化合物（I-73）の第1工程と同様の反応で、目的物84(79%)を得た。

◦

LCMS; 365.85(M+H)

第4工程

[化146]

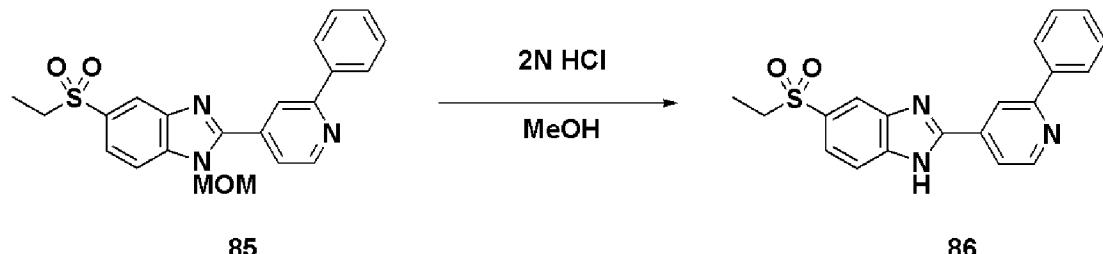


工程3で得られた化合物84(50mg, 0.137mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解させ、フェニルボロン酸(25mg, 0.205mmol)、Pd触媒(13.4mg, 0.021mmol)、炭酸カリウム(57mg, 0.41mmol)及び少量(1滴)の水を加え、マイクロウェーブ照射下120°Cで30分反応させた。10%クエン酸に反応液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し目的物85(43.2mg, 78%)を得た。

LCMS; 407.95(M+H)

第4工程

[化147]



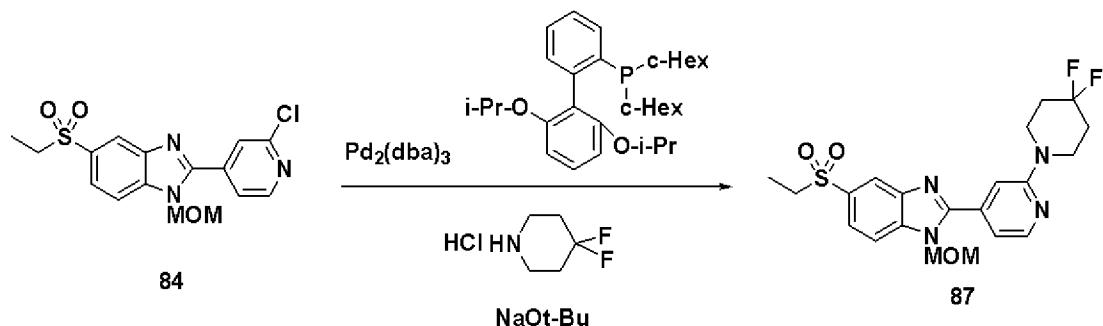
実施例化合物(I-73)の第4工程と同様の反応で、化合物86(収率87%)を得た。

LCMS; 363.90(M+H)

[0107] 実施例24 化合物(I-76)の合成

第1工程

[化148]

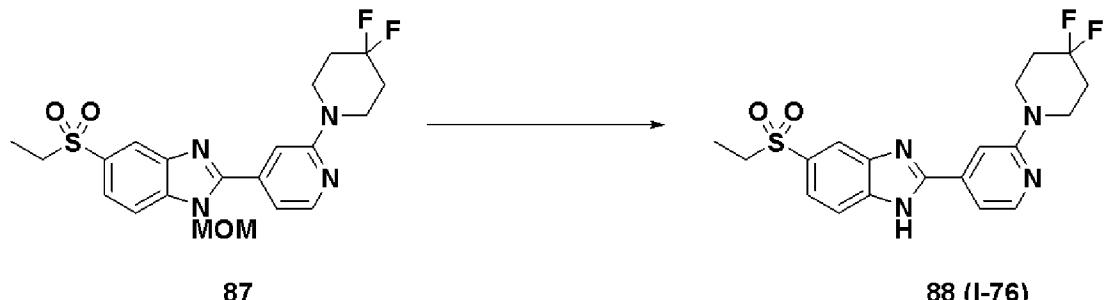


実施例化合物(I-78)の第3工程で得られた化合物84(22mg, 0.06mmol)に、Pd₂(dba)₃(22mg, 0.06mmol)、Ru-phos(1.8mg, 0.0006mmol)、t-ブトキシナトリウム(17.3mg, 0.18mmol)をジオキサン及びアミン塩酸塩(10mg, 0.066mmol)を加え、マイクロウェーブ照射下100°Cで30分、120°Cで30分、さらに140°Cで30分反応させた。溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーで精製することで目的物87(12.1mg, 収率45%)を得た。

LCMS; 451.00(M+H)

第2工程

[化149]



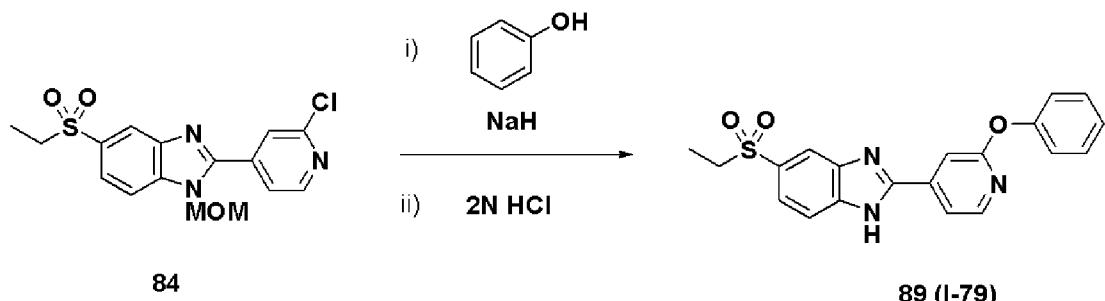
第1工程で得られた化合物を用い、実施例化合物(I-74)の第2工程と同様に反応で、目的物88(29%)を得た。

LCMS; 406.95(M+H)

[0108] 実施例25 化合物(I-79)の合成

第1工程

[化150]



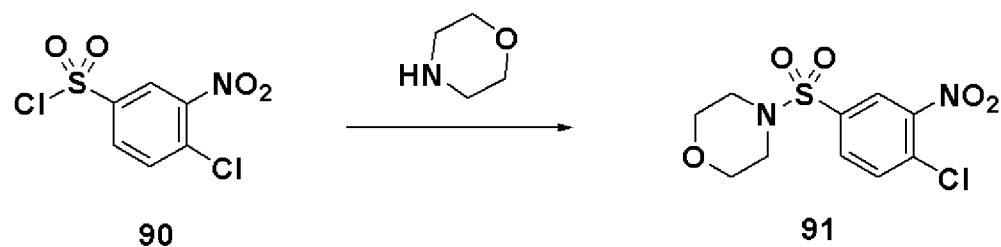
実施例化合物(I-74)の第1、2工程と同様の反応で、目的化合物89(収率44%)を得た。

LCMS; 479.90(M+H)

[0109] 実施例26 化合物(I-80)の合成

第1工程

[化151]

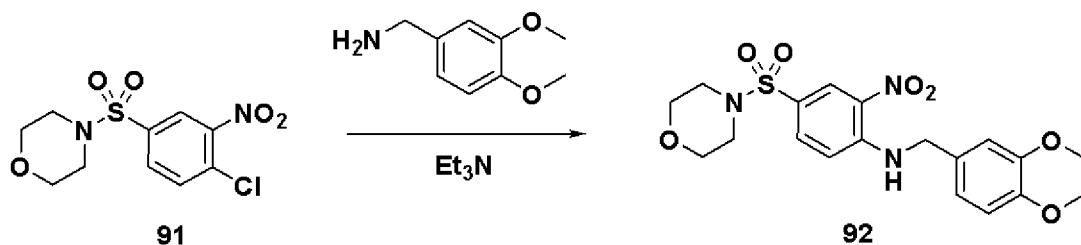


スルホニルクロライド90 (7g, 27.3mmol)をTHF(70mL)に溶解させた後、モルホリン(7.14mL, 82mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。反応液に水と2mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し化合物91 (3.72g、収率44%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.08 (4H, dd, J = 5.57, 3.89 Hz), 3.78 (4H, t, J = 4.73 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.39 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.39, 1.98 Hz), 8.24 (1H, d, J = 1.98 Hz).

第2工程

[化152]

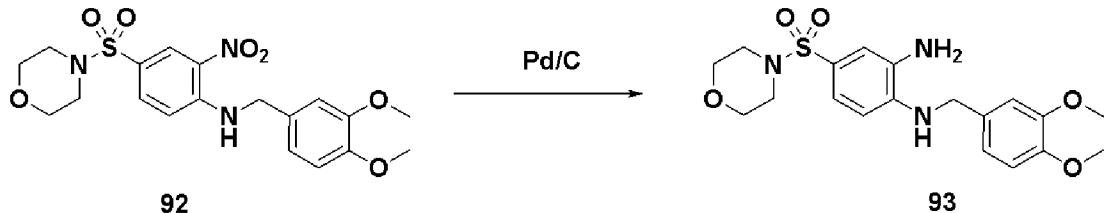


第1工程で得られた化合物91 (3.6g, 11.8mmol)をアセトニトリル(36mL)に溶解させ、トリエチルアミン(1.96mL, 14.1mmol)及びベンジルアミン(2.13mL, 14.12mmol)を加え、65°Cで3時間攪拌した。さらにトリエチルアミン(0.98mL, 7.06mmol)及びベンジルアミン(1.07mL, 7.06mmol)を加え3時間攪拌した。反応液に水を加え、生じた固体を濾取し水で洗い、化合物92 (4.86g、収率94%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.07 (4H, dd, J = 5.54, 3.94 Hz), 3.79 (4H, dd, J = 10.41, 5.54 Hz), 3.95 (6H, s), 4.57 (2H, d, J = 5.37 Hz), 6.89-6.96 (3H, m), 7.01 (1H, d, J = 9.40 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 9.40, 2.18 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.18 Hz), 8.72 (1H, dd, J = 7.39, 3.53 Hz).

第3工程

[化153]

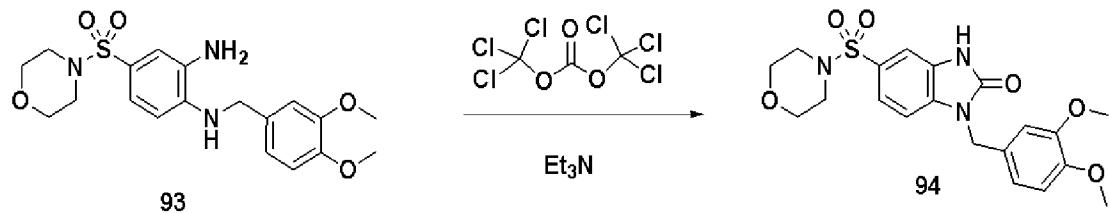


第2工程で得られた化合物92 (3.26g, 7.45mmol)をテトラヒドロフラン(150ml)及びエタノール(45ml)に溶解させ、パラジウムカーボン(0.3g)を加え水素雰囲気下で3.5時間反応を行った。不溶物を濾過し、ろ液を濃縮することで目的物93(560mg, 収率18%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.97–2.98 (4H, m), 3.73–3.75 (4H, m), 3.9 (6H, s), 4.22 (1H, br s), 4.32 (2H, d, J = 5.19 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.39 Hz), 6.88–6.93 (3H, m), 7.10 (1H, d, J = 2.53 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.39, 2.53 Hz).

第4工程

[化154]

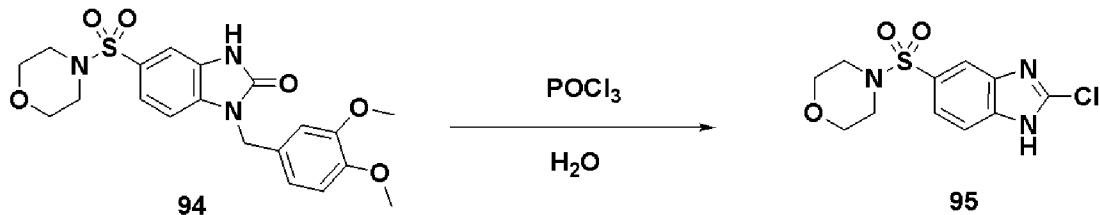


第3工程で得られたアニリン体93(560mg, 1.37mmol)を塩化メチレンに溶解させ、トリエチルアミン(0.46ml, 3.3mmol)及びトリホスゲン(163mg, 0.55mmol)を0°Cで加えた。3日間攪拌し、反応液に水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し目的物94(169mg, 収率28%)を得た。

LCMS; 434.00 (M+H)

第5工程

[化155]

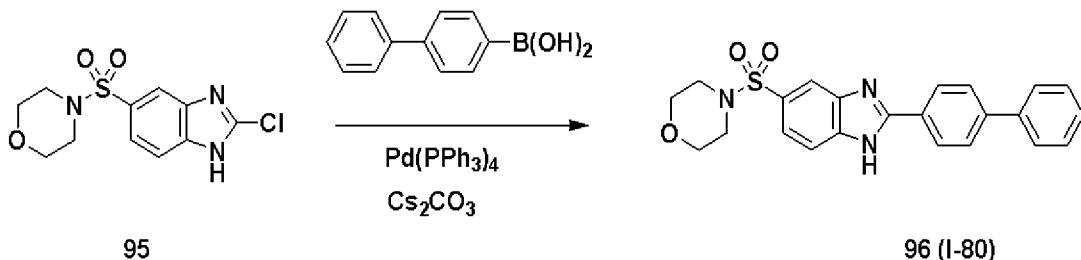


第4工程で得られた化合物94(1.3g, 3.0mmol)にオキシ塩化リン(13mL)を室温で滴下し、混合物を120°Cで5時間反応させた。水(0.108mL, 6mmol)を加え、120°Cで2時間攪拌した後、反応液に氷水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下留去した。残渣を塩化メチレンとヘキサンの混合溶媒で洗い目的物95(275mg, 収率30%)を得た。

LCMS; 301.85(M)

第6工程

[化156]



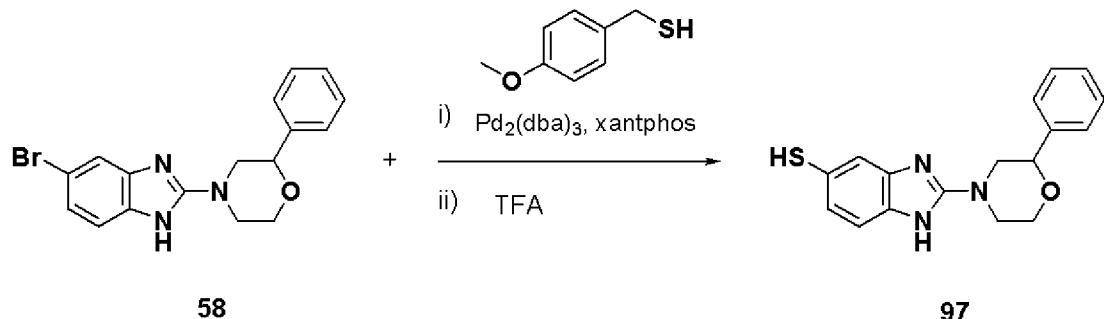
第5工程で得られた化合物95(60mg, 0.2mmol)にジオキサン(2mL)を加えた後、ボロン酸(47mg, 0.239mmol)、炭酸セシウム(97mg)及びPd(PPh₃)₄(12mg, 0.239mmol)を加え、マイクロウェーブ照射下200°Cで30分反応させた。溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィーで精製することで、目的物96(66mg, 収率79%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.90 (4H, t, J = 4.31 Hz), 3.64 (4H, t, J = 4.31 Hz), 7.43 (1H, t, J = 7.35 Hz), 7.52 (2H, t, J = 7.35 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.36, 1.27 Hz), 7.80 (2H, t, J = 4.31 Hz), 7.85 (1H, bs), 7.93 (2H, d, J = 8.11 Hz), 7.95(bs, 1H), 8.32 (2H, d, J = 8.11 Hz).

[0110] 実施例27 化合物(I-93)の合成

第1工程

[化157]

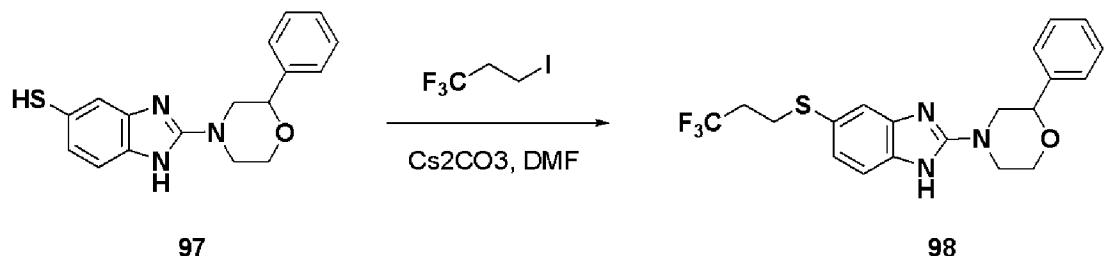


ブロマイド58(1g, 2.79mmol)にジオキサン(10ml)を加えた後、Pd2(dba)3(256mg, 0.279mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(1.46ml, 8.37mmol)、Xantphos(323mg, 0.558 mmol)及び4—メトキシベンジルチオール(0.389mmol, 2.79 mmol)を加え、マイクロウェーブ照射下、120°Cで1時間反応を行った。反応液をセライト濾過し、ろ液を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製しチオール付加物を得た。これをTFA(2ml)に溶解させマイクロウェーブ照射下100°Cで30分反応させた。TFAを減圧下留去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し化合物97(310mg, 収率35%)を得た。

LCMS;312.05(M+H)

第2工程

[化158]



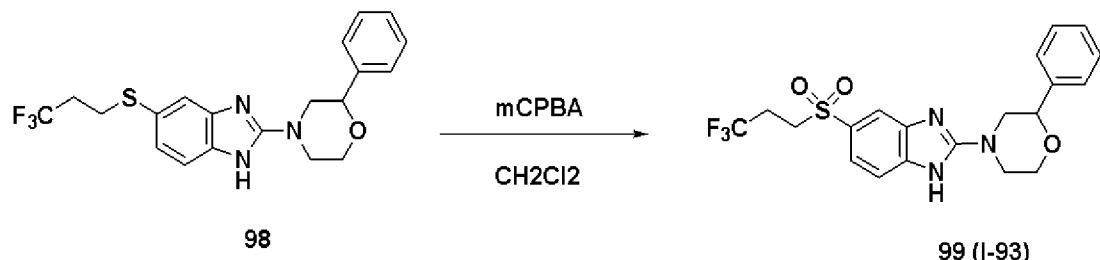
第1工程で得られたチオール体97(50mg, 0.161mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解させた後、炭酸セシウム(52.3mg, 0.161mmol)とヨウ素体(0.019ml, 0.161mmol)を加え室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を2回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後

、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することで化合物98 (38.4mg、収率58%)を得た。

LCMS; 407.95(M)

第3工程

[化159]



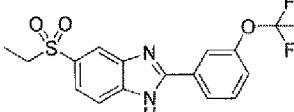
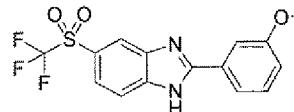
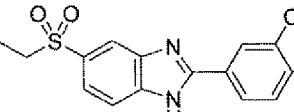
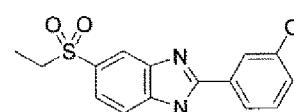
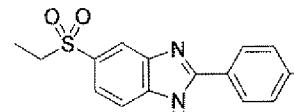
第2工程で得られたスルフィド体98 (38mg, 0.093mmol)を塩化メチレン(2ml)に溶解させた後、mCPBA(52mg, 0.205mmol)を0°Cで加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を2回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し化合物99 (27mg、収率66%)を得た。

LCMS; 440.95(M+H)

[0111] 上記実施例に従い、以下の化合物を合成した。なお、表中のR a cはラセミ体を意味し、A b sは光学活性体を意味する。構造式中のC yは、シクロヘキシルである。

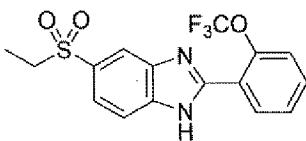
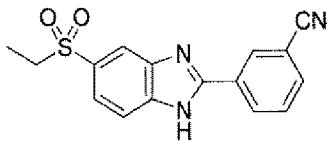
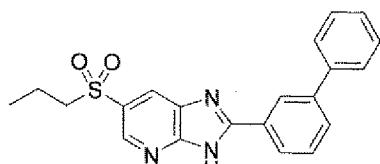
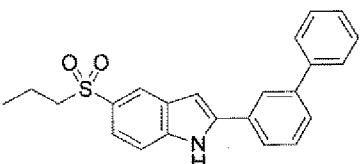
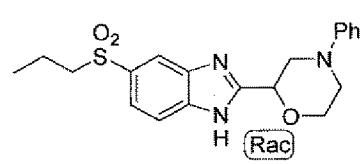
[0112]

[表1]

実施例No.	化学構造	NMR データ
I-1		1H-NMR (DMSO-d6+DCl) δ: 1.14 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.42 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.77-7.80 (1H, m), 7.88-7.91 (1H, m), 8.01-8.03 (1H, m), 8.10-8.12 (1H, m), 8.31-8.31 (1H, m), 8.58-8.59 (2H, m), 8.58 (2H, s).
I-2		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 7.61-7.64 (1H, m), 7.79 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.92-7.94 (1H, m), 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.20 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.39 (1H, s).
I-3		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.4 Hz), 7.75-7.85 (3H, m), 8.12-8.13 (1H, m), 8.29-8.37 (2H, m), 13.63-13.66 (1H, m).
I-4		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.34 (6H, d, J = 6.1 Hz), 4.71-4.78 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.70-8.12 (5H, m), 13.39-13.43 (1H, m).
I-5		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.4 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.72-7.74 (1H, m), 7.83-7.85 (1H, m), 8.12-8.12 (1H, m), 8.33-8.35 (2H, m), 13.57-13.59 (1H, m).

[0113]

[表2]

実施例No.	化学構造	NMR データ
I-6		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.12-1.16 (3H, m), 7.63-7.64 (2H, m), 7.71-7.76 (2H, m), 7.86-7.88 (1H, m), 8.12-8.14 (2H, m), 13.27 (1H, s).
I-7		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.11-1.16 (3H, m), 7.75 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 7.81-7.88 (2H, m), 8.03-8.05 (1H, m), 8.14 (1H, s), 8.53-8.59 (2H, m), 13.66 (1H, s).
I-8		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.93 (t, J = 7.35 Hz, 3H), 1.61 (td, J = 15.21, 7.60 Hz, 2H), 3.36-3.40 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 7.68 (t, J = 7.86 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.10 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.03 Hz, 1H).
I-9		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.90 (t, J = 7.35 Hz, 3H), 1.52-1.61 (m, 2H), 3.22 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.43 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.51-7.64 (m, 5H), 7.68 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 12.21 (s, 1H).
I-10		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.89 (t, J = 7.33 Hz, 3H), 1.51-1.57 (m, 2H), 2.88-2.93 (m, 1H), 3.00-3.06 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 2H), 3.59-3.62 (m, 1H), 3.92-4.00 (m, 2H), 4.14-4.17 (m, 1H), 5.06 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.69-7.71 (m, 1H), 7.76-7.78 (m, 1H), 8.06 (s, 1H).

[0114]

[表3]

実施例No.	化学構造	NMR データ
I-11		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.89 (t, J = 7.07 Hz, 3H), 1.51-1.56 (m, 2H), 3.06 (br s, 1H), 3.26 (t, J = 7.33 Hz, 3H), 3.71 (t, J = 11.12 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 13.14 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 11.62 Hz, 1H), 4.20-4.33 (m, 1H), 4.83 (d, J = 10.11 Hz, 1H), 7.68-7.77 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 13.12 (br s, 1H).
I-12		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.88 (t, J = 7.35 Hz, 3H), 1.47-1.59 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.45-3.63 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.93-4.18 (m, 2H), 4.26-4.44 (m, 1H), 4.78-4.92 (m, 1H), 4.97 (dd, J = 10.14, 3.04 Hz, 1H), 7.50 (s, 5H), 7.69 (br s, 2H), 8.00 (br s, 1H), 13.15 (br s, 1H).
I-13		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.89 (t, J = 7.35 Hz, 3H), 1.05-1.29 (m, 5H), 1.48-1.59 (m, 3H), 1.74-1.81 (m, 4H), 2.26-2.35 (m, 1H), 2.40-2.47 (m, 2H), 2.77 (d, J = 11.66 Hz, 1H), 3.19-3.27 (m, 3H), 3.72-3.78 (m, 1H), 4.00-4.02 (m, 1H), 4.81 (dd, J = 10.14, 2.53 Hz, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 13.00 (s, 1H).
I-14		RT=1.87 MS=393.95
I-15		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.90 (t, J = 7.35 Hz, 3H), 1.56 (td, J = 15.08, 7.44 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 7.51-7.62 (m, 5H), 7.67-8.08 (m, 3H), 8.29 (dd, J = 9.63, 2.53 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 13.20 (br s, 1H).

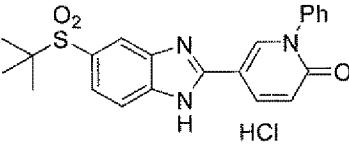
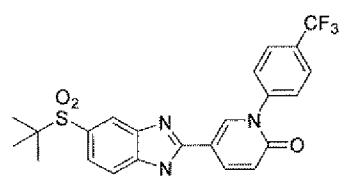
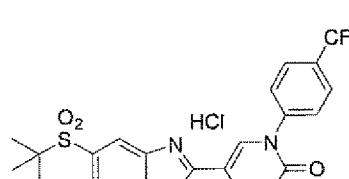
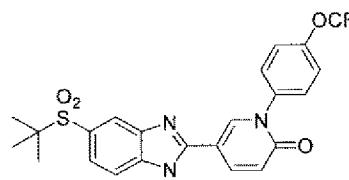
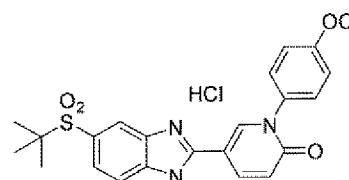
[0115]

[表4]

実施例No.	化学構造	NMR データ
I-16		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.90 (t, J = 7.35 Hz, 3H), 1.50-1.62 (m, 2H), 3.22-3.29 (m, 2H), 6.69 (t, J = 6.84 Hz, 1H), 7.52-7.62 (m, 5H), 7.67 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.02-8.05 (m, 1H), 8.15 (d, J = 27.37 Hz, 1H), 8.75-8.79 (m, 1H), 13.03 (s, 1H).
I-17		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.90 (t, J = 7.35 Hz, 3H), 1.52-1.61 (m, 2H), 3.25-3.29 (m, 2H), 6.72 (t, J = 7.10 Hz, 1H), 7.52-7.62 (m, 5H), 7.72 (dd, J = 8.36, 1.77 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 6.59, 2.03 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 7.10, 2.03 Hz, 1H).
I-18		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.05-1.09 (m, 3H), 1.76-1.94 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 1H), 2.26-2.30 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.38-3.49 (m, 1H), 3.75 (t, J = 11.15 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 10.90, 3.80 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 10.65 Hz, 1H), 7.28 (tt, J = 7.10, 1.94 Hz, 1H), 7.34-7.41 (m, 4H), 7.61-8.03 (m, 3H), 12.81 (s, 1H).
I-19		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.90 (q, J = 7.77 Hz, 3H), 1.50-1.62 (m, 2H), 3.22-3.28 (m, 2H), 6.67 (dd, J = 7.60, 1.01 Hz, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 3H), 7.74-7.81 (m, 3H), 7.93 (d, J = 8.62 Hz, 0H), 8.07 (d, J = 1.52 Hz, 0H), 8.25 (ddd, J = 11.41, 6.34, 2.28 Hz, 1H), 8.98 (dd, J = 8.62, 2.53 Hz, 1H), 13.22 (d, J = 11.66 Hz, 1H).
I-20		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.25 (s, 9H), 6.72 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 7.51-7.63 (m, 6H), 7.73-7.79 (m, 1H), 7.90-7.99 (m, 1H), 8.29 (dd, J = 9.63, 2.53 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 13.22 (br s, 1H).

[0116]

[表5]

実施例No.	化学構造	NMR データ
I-21		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.26 (s, 9H), 6.73 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 7.52-7.66 (m, 6H), 7.79 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 9.63, 3.04 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.53 Hz, 1H).
I-22		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.26 (s, 9H), 6.76 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.96-8.01 (m, 3H), 8.31 (dd, J = 9.63, 2.53 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 13.25 (br s, 1H).
I-23		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.26 (s, 9H), 6.77 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 11.41, 4.82 Hz, 3H), 8.31 (dd, J = 9.63, 2.53 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.53 Hz, 1H).
I-24		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.25 (s, 9H), 6.74 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.62 Hz, 3H), 7.72-7.78 (m, 3H), 7.95 (br s, 1H), 8.29 (dd, J = 9.63, 2.53 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 13.20 (br s, 1H).
I-25		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.26 (s, 9H), 6.75 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 3H), 7.73-7.81 (m, 3H), 7.97 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 9.63, 2.53 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.53 Hz, 1H).

[0117]

[表6]

実施例No.	化学構造	NMR データ
I-26		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.26 (s, 9H), 6.72 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 3H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.28 (dd, J = 9.63, 3.04 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 13.22 (br s, 1H).
I-27		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.26 (s, 9H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 3H), 7.78 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 9.63, 2.53 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.03 Hz, 1H).
I-28		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.25 (s, 9H), 6.72 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 7.58-7.68 (m, 5H), 7.75 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 9.63, 2.53 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.53 Hz, 1H).
I-29		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.26 (s, 9H), 6.73 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 7.61-7.69 (m, 5H), 7.79 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 9.63, 3.04 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.53 Hz, 1H).
I-30		RT=1.43 MS=370.95

[0118]

[表7]

実施例No.	化学構造	NMR データ
I-31		RT=1.54 MS=370.95
I-32		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.26 (s, 9H), 6.73 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.55-7.68 (m, 3H), 7.76 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 9.63, 2.53 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 13.22 (br s, 1H).
I-33		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.25 (s, 9H), 6.70 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 9.12 Hz, 3H), 7.61 (dd, J = 8.36, 1.77 Hz, 1H), 7.72-7.79 (m, 1H), 7.90-7.98 (m, 1H), 8.27 (dd, J = 9.63, 2.53 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 13.22 (br s, 1H).
I-34		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.25 (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 6.69 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 8.36, 1.77 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 9.63, 2.53 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 13.21 (br s, 1H).
I-35		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.26 (s, 9H), 6.75 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.74-7.81 (m, 1H), 7.84 (t, J = 8.11 Hz, 1H), 7.89-8.00 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 9.63, 2.53 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 13.21 (br s, 1H).

[0119]

[表8]

実施例No.	化学構造	NMR データ
I-36		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.26 (s, 9H), 6.74 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.73-7.78 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 9.63, 2.53 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 13.21 (br s, 1H).
I-37		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.25 (s, 9H), 6.73 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 7.56-7.63 (m, 4H), 7.75-7.77 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 9.63, 2.53 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 13.21 (br s, 1H).
I-38		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.26 (s, 9H), 3.83 (s, 3H), 6.71 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 7.09-7.17 (m, 3H), 7.50 (t, J = 8.11 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.11, 1.52 Hz, 1H), 7.72-7.80 (m, 1H), 7.90-8.00 (m, 1H), 8.28 (dd, J = 9.63, 2.53 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 13.21 (br s, 1H).
I-39		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.89 (t, J = 7.60 Hz, 3H), 1.53 (td, J = 15.21, 7.60 Hz, 2H), 2.27-2.43 (m, 2H), 2.52-2.68 (m, 2H), 3.23-3.27 (m, 2H), 3.67-3.76 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 12.42, 4.82 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 11.91, 8.87 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.63-8.10 (m, 3H), 12.95 (br s, 1H).
I-40		RT=1.62 MS=433.40

[0120]

[表9]

実施例No.	化学構造	NMR データ
I-41		RT=2.01 MS=361.727
I-42		RT=1.51 MS=383.46
I-43		RT=2.68 MS=393.47
I-44		RT=1.79 MS=377.46
I-45		RT=1.9 MS=419.38

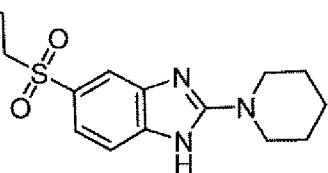
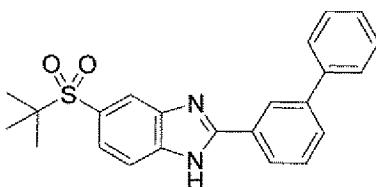
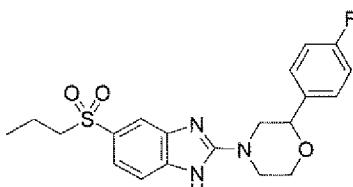
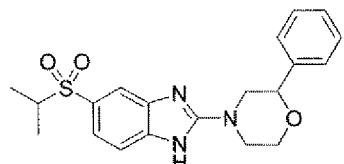
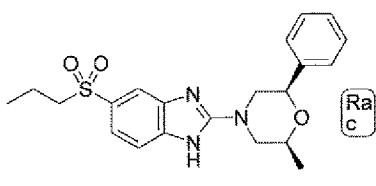
[0121]

[表10]

実施例No.	化学構造	NMR データ
I-46		RT=0.96 MS=398.52
I-47		1H-NMR (CDCl3) δ: 1.31 (6H, d, J = 7.10 Hz), 3.29-3.22 (1H, m), 7.78-7.37 (10H, m), 8.06 (1H, d, J = 7.60 Hz), 8.24 (1H, s), 8.34 (1H, s).
I-48		1H-NMR (CDCl3) δ: 0.98 (3H, m), 2.25-1.27 (14H, m), 3.12-2.93 (3H, m), 8.52-7.52 (3H, m), 9.59 (1H, m).
I-49		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.60 Hz), 1.53 (2H,m), 1.99-1.81 (4H, m), 3.23 (3H, m), 3.49 (2H, m), 3.95 (2H, m), 7.84 (3H, m).
I-50		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.13 (3H, t, J = 7.35 Hz), 3.32 (2H, m), 8.24-7.43 (13H, m), 8.52 (1H, s).

[0122]

[表11]

実施例No.	化学構造	NMR データ
I-51		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.55 (8H, m), 3.17 (2H, m), 3.56 (4H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (1H, s).
I-52		1H-NMR (CDCl3) δ: 1.37 (9H, s), 8.34-7.38 (12H, m), 10.22 (1H, m).
I-53		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.35 Hz), 1.53 (2H, m), 3.04 (1H, m), 3.18 (3H, m), 3.80 (1H, m), 4.10 (3H, m), 4.65 (1H, m), 7.44 (7H, m), 11.96 (1H, m).
I-54		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.15 (6H, d, J = 6.84 Hz), 3.07 (1.0H, m), 3.37 (2H, m), 3.80 (1H, m), 4.17-4.05 (3H, m), 4.64 (1H, m), 7.61-7.33 (8H, m), 11.97 (1H, m).
I-55		1H-NMR (CDCl3) δ: 0.96 (3H, t, J = 7.35 Hz), 1.38 (3H, d, J = 6.08 Hz), 1.77-1.69 (2H, m), 3.12-2.94 (4H, m), 4.02 (3H, m), 4.70 (1H, dd, J = 10.90, 2.79 Hz), 7.77-7.32 (8H, m), 9.23 (1H, s).

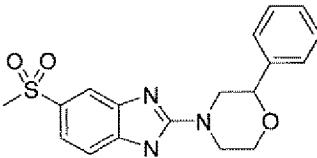
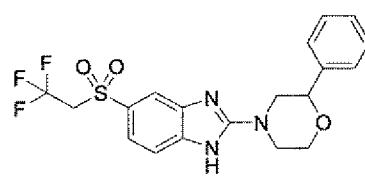
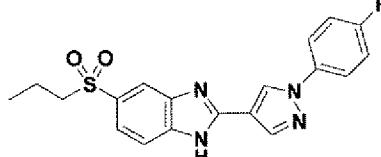
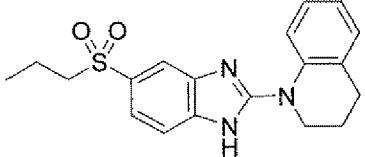
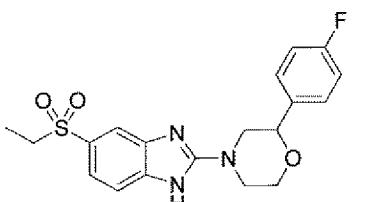
[0123]

[表12]

実施例No.	化学構造	NMR データ
I-56		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.35 Hz), 1.95-1.51 (6H, m), 2.82 (1H, m), 3.13 (4H, m), 4.19 (2H, m), 7.61-7.25 (8H, m), 11.81 (1H, m).
I-57		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.35 Hz), 1.95-1.52 (6H, m), 2.81 (1H, m), 3.19-3.10 (4H, m), 4.19 (2H, m), 7.60-7.25 (8H, m), 11.81 (1H, m).
I-58		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.90-0.84 (3H, m), 1.52 (2H, m), 3.20-3.16 (2H, m), 3.53 (4H, m), 3.73 (4H, m), 7.51 (3H, m), 11.92 (1H, m).
I-59		¹ H-NMR (CDCl3) δ: 1.24 (3H, t, J = 7.60 Hz), 3.19-3.09 (3H, m), 3.38 (1H, m), 3.95 (2H, m), 4.18 (2H, m), 4.64 (1H, dd, J = 10.65, 2.53 Hz), 7.46 (8H, m), 7.81 (1H, s).
I-60		¹ H-NMR (CDCl3) δ: 0.97 (3H, m), 1.74 (4H, m), 3.01 (2H, t, J = 5.83 Hz), 3.13-3.09 (2H, m), 3.90 (2H, t, J = 5.83 Hz), 4.80 (2H, s), 7.19 (4H, m), 7.52 (2H, m), 7.84 (1H, s).

[0124]

[表13]

実施例No.	化学構造	NMR データ
I-61		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.07 (3H, s), 3.17 (1H, dd, J = 12.67, 10.65 Hz), 3.42-3.36 (1H, m), 3.95 (2H, m), 4.24-4.13 (2H, m), 4.64 (1H, dd, J = 10.65, 2.53 Hz), 7.50 (7H, m), 7.85 (1H, s).
I-62		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.18 (1H, t, J = 11.66 Hz), 3.41 (1H, t, J = 10.65 Hz), 4.24-3.86 (6H, m), 4.64 (1H, dd, J = 10.65, 2.53 Hz), 7.98-7.33 (8H, m), 9.14 (1H, m).
I-63		1H-NMR (DMSO-d ₆ , DCl) δ: 0.92 (3H, m), 1.59 (2H, m), 3.41 (2H, t, J = 7.86 Hz), 7.51 (2H, t, J = 8.87 Hz), 7.91 (2H, m), 8.05 (2H, m), 8.23 (1H, s), 8.97 (1H, s), 9.87 (1H, s).
I-64		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.60 Hz), 1.54 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.34 Hz), 3.94 (2H, t, J = 6.34 Hz), 7.45 (7H, m).
I-65		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.39 (4H, m), 2.00 (4H, m), 2.59 (1H, m), 3.04 (1H, m), 3.60 (2H, m), 7.74-6.53 (7H, m), 12.82 (1H, m).

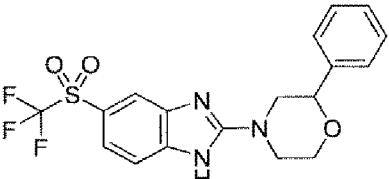
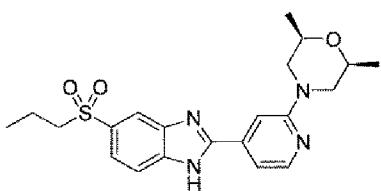
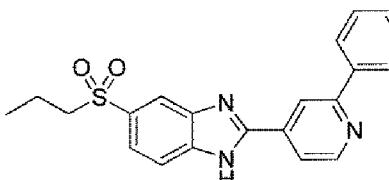
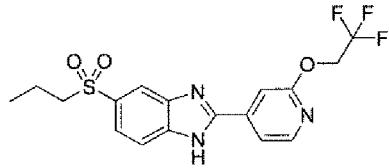
[0125]

[表14]

実施例No.	化学構造	NMR データ
I-66		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.23 (3H, t, J = 7.35 Hz), 3.17 (2H, m), 7.58-7.45 (4H, m), 7.96-7.77 (5H, m), 8.87 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.11 Hz), 8.45 (1H, d, J = 8.62 Hz).
I-67		1H-NMR (CDCl3) δ: 1.31 (9H, s), 3.15 (1H, t, J = 11.91 Hz), 3.37 (1H, m), 3.90 (1H, m), 4.13 (3H, m), 4.64 (1H, d, J = 10.14 Hz), 7.57-7.31 (7H, m), 7.75 (1H, s), 9.98 (1H, s).
I-68		1H-NMR (CDCl3) δ: 0.95 (3H, m), 1.72 (2H, m), 3.07 (2H, m), 4.24 (2H, m), 4.35 (2H, m), 7.16-7.00 (3H, m), 8.02-7.32 (4H, m), 9.09 (1H, m).
I-69		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 3.06 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.80 (1H, m), 4.09 (3H, m), 4.65 (1H, d, J = 9.63 Hz), 4.80 (2H, m), 7.24 (2H, t, J = 8.87 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.11 Hz), 7.62 (4H, m), 12.04 (1H, m).
I-70		1H-NMR (CDCl3) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.35 Hz), 1.52 (3H, s), 3.14 (2H, q, J = 7.44 Hz), 3.50 (3H, m), 3.74-3.68 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.46 (1H, d, J = 13.69 Hz), 7.01 (2H, t, J = 8.62 Hz), 7.81-7.45 (5H, m), 9.65 (1H, s).

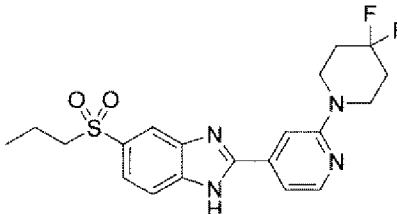
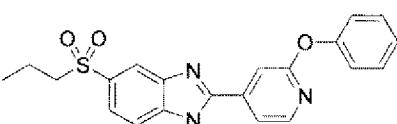
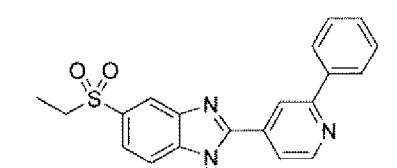
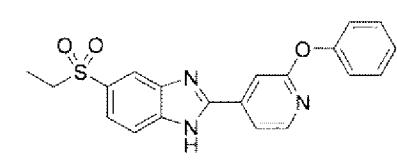
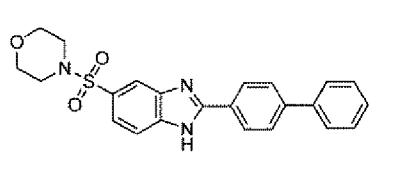
[0126]

[表15]

実施例No.	化学構造	NMR データ
I-71		1H-NMR (CDCl3) δ: 3.26-3.18 (1H, m), 3.49-3.43 (1H, m), 4.03 (3H, m), 4.25 (1H, dd, J = 11.91, 3.30 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 10.90, 2.79 Hz), 7.80-7.34 (8H, m), 8.75 (1H, m).
I-72		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.89 (3H, m), 1.21 (6H, 2s), 1.57 (2H, m), 3.31 (4H, m), 3.69-3.59 (2H, m), 4.24 (2H, d, J = 11.15 Hz), 7.41 (1H, d, J = 5.07 Hz), 7.55 (1H, s), 7.99 (3H, m), 8.32 (1.0H, d, J = 5.07 Hz), 13.62 (1H, s).
I-73		1H-NMR (CDCl3) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.35 Hz), 1.78 (2H, m), 3.17 (2H, m), 8.84-7.47 (11H, m), 11.28 (1H, m).
I-74		1H-NMR (CDCl3) δ: 1.00 (3H, t, J = 7.35 Hz), 1.78 (2H, m), 3.15 (2H, m), 4.84 (2H, q, J = 8.45 Hz), 8.41-7.49 (6H, m), 10.90 (1H, m).

[0127]

[表16]

実施例No.	化学構造	NMR データ
I-76		1H-NMR (CDCl3) δ: 1.00 (3H, t, J = 7.27 Hz), 1.81-1.74 (2H, m), 2.06 (4H, m), 3.19-3.12 (2H, m), 10.31 (1H, m), 3.86 (4H, m), 7.14 (1H, m), 8.42-7.51 (5H, m).
I-77		1H-NMR (CDCl3) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.35 Hz), 1.77 (2H, m), 3.16 (2H, m), 7.22-7.15 (3H, m), 7.89 (8H, m), 11.14 (1H, m).
I-78		1H-NMR (CDCl3) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.10 Hz), 3.23 (2H, dd, J = 13.43, 7.35 Hz), 8.87-7.46 (11H, m), 10.81 (1H, m).
I-79		1H-NMR (CDCl3) δ: 1.31 (3H, m), 3.24-3.17 (2H, m), 7.20 (3H, m), 8.44-7.40 (8H, m), 10.54 (1H, m).
I-80		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 2.90 (4H, t, J = 4.35 Hz), 3.64 (4H, t, J = 4.5 Hz), 7.36-8.07 (10H, m), 8.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 13.5 (1H, s).

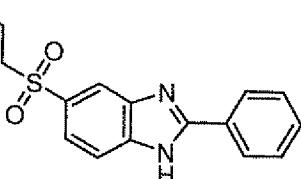
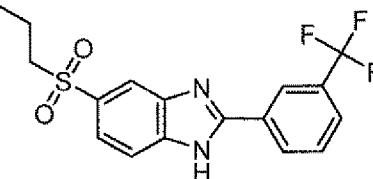
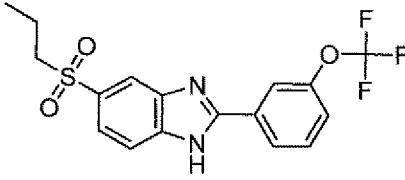
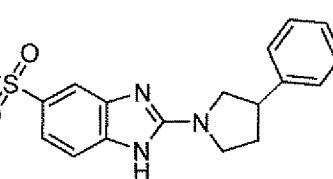
[0128]

[表17]

実施例No.	化学構造	NMR データ
I-81		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.58 (2H, dq, J = 15.1, 7.4 Hz), 3.28-3.30 (2H, m), 7.43-7.52 (3H, m), 7.71-7.94 (6H, m), 8.11 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 8.6 Hz), 13.50 (1H, s).
I-82		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.59 (2H, dq, J = 15.2, 7.4 Hz), 3.31 (2H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.55 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.68-8.31 (8H, m), 8.52 (1H, s), 13.55 (1H, s).
I-83		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.88 (3H, t, J = 5.9 Hz), 1.65-1.80 (6H, m), 2.79-2.82 (1H, m), 3.16-3.18 (4H, m), 4.20 (2H, t, J = 13.7 Hz), 7.27-7.34 (8H, m), 11.8 (1H, bs).
I-84		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.53 (2H, td, J = 15.1, 7.4 Hz), 1.66-1.75 (2H, m), 1.89 (2H, d, J = 11.7 Hz), 2.82 (1H, t, J = 11.9 Hz), 3.14-3.17 (4H, m), 4.29 (2H, d, J = 13.2 Hz), 7.18-7.57 (8H, m), 11.77 (1H, s).
I-85		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.89 (3H, td, J = 7.6, 3.4 Hz), 1.49-1.56 (2H, m), 3.18 (2H, dd, J = 9.1, 6.6 Hz), 3.29-3.31 (4H, m), 3.71 (4H, br s), 6.83 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.03 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.25 (2H, t, J = 8.1 Hz), 7.39-7.47 (2H, m), 7.61 (1H, s), 11.96 (1H, s).

[0129]

[表18]

実施例No.	化学構造	NMR データ
I-86		RT=1.52 MS=300.9
I-87		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.59 (2H, td, J = 15.1, 7.4 Hz), 3.30 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 7.9 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.15 (1H, s), 8.54 (2H, t, J = 9.1 Hz), 13.7 (1H, s).
I-88		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.58 (2H, td, J = 15.2, 7.5 Hz), 3.29-3.33 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.76 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.85 (1H, br s), 8.15-8.18 (2H, m), 8.26 (1H, d, J = 7.6 Hz), 13.6 (1H, s).
I-89		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.53 (2H, dd, J = 15.0, 7.4 Hz), 2.14 (1H, q, J = 9.9 Hz), 2.38-2.44 (1H, m), 3.15-3.19 (2H, m), 3.52-3.58 (3H, m), 3.76 (1H, t, J = 7.9 Hz), 3.99 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.24-8.00 (8H, m), 11.7 (1H, s).

[0130]

[表19]

実施例No.	化学構造	NMR データ
I-90		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.88 (3H, td, J = 7.6, 3.6 Hz), 1.49-1.56 (2H, m), 2.95-3.13 (1H, m), 3.16-3.20 (2H, m), 3.25 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.80 (1H, td, J = 11.2, 2.5 Hz), 4.06 (1H, t, J = 9.9 Hz), 4.14 (2H, dd, J = 15.5, 7.4 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.33-7.50 (7H, m), 7.62 (1H, t, J = 16.2 Hz), 11.96 (1H, br s).
I-91		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.55 (2H, td, J = 15.1, 7.5 Hz), 1.73 (2H, d, J = 12.7 Hz), 1.98-2.06 (2H, m), 3.18 (2H, dd, J = 8.9, 6.8 Hz), 3.49 (2H, t, J = 11.9 Hz), 4.09 (2H, d, J = 11.9 Hz), 5.19 (1H, s), 7.22 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.31-7.36 (3H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.59 (1H, s), 11.81 (1H, s).
I-92		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.57 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.24 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.27-3.29 (2H, m), 3.80 (4H, t, J = 4.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 9.12 Hz), 7.44 (1H, t, J = 8.11 Hz), 7.77-8.02 (5H, m), 13.36 (1H, s).
I-93		RT=1.54 MS=439.95

[0131]

[表20]

実施例No.	化学構造	NMR データ
I-94		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.07 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.53-1.54 (2H, m), 1.71-1.72 (2H, m), 3.24-3.26 (2H, m), 7.64-7.73 (6H, m), 7.93 (1H, s), 12.45 (1H, s).
I-95		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.06 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.52-1.53 (2H, m), 1.71-1.73 (2H, m), 3.24 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.54-7.60 (3H, m), 7.80-7.92 (3H, m), 12.36 (1H, s).
I-96		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.07 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.50-1.51 (2H, m), 1.69-1.71 (2H, m), 3.24 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.34-7.35 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.51-7.62 (4H, m), 12.46 (1H, s).
I-97		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.08 (3H, t, J = 7.35 Hz), 3.27-3.28 (4H, m), 3.65-3.66 (1H, m), 4.30 (1H, dd, J = 11.66, 5.83 Hz), 4.59 (1H, ddd, J = 12.67, 6.34, 3.17 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.11 Hz), 6.88 (1H, t, J = 6.84 Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.60 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.10 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.62, 1.52 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.62 Hz), 8.03 (1H, s), 13.00 (1H, br s). RT=1.53 MS=342.9

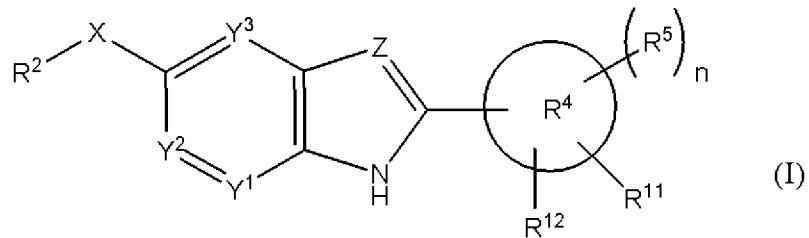
[0132]

[表21]

実施例No.	化学構造	NMR データ
I-98		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.18-1.26 (3.0H, m), 1.54-1.56 (2.0H, m), 1.93-1.97 (2.0H, m), 3.05-3.15 (2.0H, m), 7.38-8.24 (12.0H, m), 8.95 (1.0H, m). RT=2.03 MS=403
I-99		RT=2.01 MS=408.9
I-100		RT=1.51 MS=438.1
I-101		RT=1.57 MS=454.1
I-102		RT=1.23 MS=370.2

[0133] 本発明化合物である、式（Ⅰ）：

[化160]



で示される化合物における各置換基について、以下に例示する。

[0134] 本発明化合物における Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Z の組合せの例としては、以下の表22及び23に記載の組合せを挙げることができる。

[0135]

[表22]

	Y ¹	Y ²	Y ³	Z
A-1	=C(-H)-	-C(-H)=	=C(-H)-	-C(-H)=
A-2	=C(-H)-	-C(-H)=	=C(-H)-	-N=
A-3	=N-	-C(-H)=	=C(-H)-	-C(-H)=
A-4	=N-	-C(-H)=	=C(-H)-	-N=
A-5	=C(-H)-	-N=	=C(-H)-	-C(-H)=
A-6	=C(-H)-	-N=	=C(-H)-	-N=
A-7	=C(-H)-	-C(-H)=	=N-	-C(-H)=
A-8	=C(-H)-	-C(-H)=	=N-	-N=
A-9	=N-	-N=	=C(-H)-	-C(-H)=
A-10	=N-	-N=	=C(-H)-	-N=
A-11	=N-	-C(-H)=	=N-	-C(-H)=
A-12	=N-	-C(-H)=	=N-	-N=
A-13	=C(-H)-	-N=	=N-	-C(-H)=
A-14	=C(-H)-	-N=	=N-	-N=
A-15	=N-	-N=	=N-	-C(-H)=
A-16	=N-	-N=	=N-	-N=
A-17	=C(-Cl)-	-C(-H)=	=C(-H)-	-N=
A-18	=C(-H)-	-C(-Cl)=	=C(-H)-	-N=
A-19	=C(-H)-	-C(-H)=	=C(-Cl)-	-N=
A-20	=C(-Me)-	-C(-H)=	=C(-H)-	-N=
A-21	=C(-H)-	-C(-Me)=	=C(-H)-	-N=
A-22	=C(-H)-	-C(-H)=	=C(-Me)-	-N=
A-23	=C(-CF ₃)-	-C(-H)=	=C(-H)-	-N=
A-24	=C(-H)-	-C(-CF ₃)=	=C(-H)-	-N=
A-25	=C(-H)-	-C(-H)=	=C(-CF ₃)-	-N=
A-26	=C(-OMe)-	-C(-H)=	=C(-H)-	-N=
A-27	=C(-H)-	-C(-OMe)=	=C(-H)-	-N=
A-28	=C(-H)-	-C(-H)=	=C(-OMe)-	-N=
A-29	=C(-OCF ₃)-	-C(-H)=	=C(-H)-	-N=
A-30	=C(-H)-	-C(-OCF ₃)=	=C(-H)-	-N=
A-31	=C(-H)-	-C(-H)=	=C(-OCF ₃)-	-N=
A-32	=C(-F)-	-C(-H)=	=C(-H)-	-N=
A-33	=C(-H)-	-C(-F)=	=C(-H)-	-N=
A-34	=C(-H)-	-C(-H)=	=C(-F)-	-N=
A-35	=C(-Et)-	-C(-H)=	=C(-H)-	-N=
A-36	=C(-H)-	-C(-Et)=	=C(-H)-	-N=
A-37	=C(-H)-	-C(-H)=	=C(-Et)-	-N=

[0136]

[表23]

	Y ¹	Y ²	Y ³	Z
A-38	=C(-H)-	-C(-H)=	=C(-H)-	-C(-F)=
A-39	=C(-H)-	-C(-H)=	=C(-H)-	-C(-Cl)=
A-40	=N-	-C(-H)=	=C(-H)-	-C(-F)=
A-41	=N-	-C(-H)=	=C(-H)-	-C(-Cl)=
A-42	=C(-H)-	-N=	=C(-H)-	-C(-F)=
A-43	=C(-H)-	-N=	=C(-H)-	-C(-Cl)=
A-44	=C(-H)-	-C(-H)=	=N-	-C(-F)=
A-45	=C(-H)-	-C(-H)=	=N-	-C(-Cl)=
A-46	=N-	-N=	=C(-H)-	-C(-F)=
A-47	=N-	-N=	=C(-H)-	-C(-Cl)=
A-48	=N-	-C(-H)=	=N-	-C(-F)=
A-49	=N-	-C(-H)=	=N-	-C(-Cl)=
A-50	=C(-H)-	-N=	=N-	-C(-F)=
A-51	=C(-H)-	-N=	=N-	-C(-Cl)=
A-52	=N-	-N=	=N-	-C(-F)=
A-53	=N-	-N=	=N-	-C(-Cl)=
A-54	=C(-H)-	-C(-H)=	=C(-H)-	-C(-CN)=
A-55	=N-	-C(-H)=	=C(-H)-	-C(-CN)=
A-56	=C(-H)-	-N=	=C(-H)-	-C(-CN)=
A-57	=C(-H)-	-C(-H)=	=N-	-C(-CN)=
A-58	=N-	-N=	=C(-H)-	-C(-CN)=
A-59	=N-	-C(-H)=	=N-	-C(-CN)=
A-60	=C(-H)-	-N=	=N-	-C(-CN)=
A-61	=N-	-N=	=N-	-C(-CN)=

[0137] 本発明化合物におけるR²、Xの組合せの例としては、以下の表24及び25に記載の組合せを挙げることができる。

[0138]

[表24]

	R ²	X
B·1	Me	-SO ₂ -
B·2	Et	-SO ₂ -
B·3	n-Pr	-SO ₂ -
B·4	i-Pr	-SO ₂ -
B·5	n-Bu	-SO ₂ -
B·6	sec-Bu	-SO ₂ -
B·7	tert-Bu	-SO ₂ -
B·8	cyclo-Pro	-SO ₂ -
B·9	Me	-N(-H)-SO ₂ -
B·10	Et	-N(-H)-SO ₂ -
B·11	n-Pr	-N(-H)-SO ₂ -
B·12	i-Pr	-N(-H)-SO ₂ -
B·13	n-Bu	-N(-H)-SO ₂ -
B·14	sec-Bu	-N(-H)-SO ₂ -
B·15	tert-Bu	-N(-H)-SO ₂ -
B·16	cyclo-Pro	-N(-H)-SO ₂ -

[0139]

[表25]

	R ²	X
B-17	Me	-SO ₂ N(-H)-
B-18	Et	-SO ₂ N(-H)-
B-19	n-Pr	-SO ₂ N(-H)-
B-20	i-Pr	-SO ₂ N(-H)-
B-21	n-Bu	-SO ₂ N(-H)-
B-22	sec-Bu	-SO ₂ N(-H)-
B-23	tert-Bu	-SO ₂ N(-H)-
B-24	cyclo-Pro	-SO ₂ N(-H)-
B-25		
B-26		
B-27		
B-28	CF ₃	-SO ₂ -
B-29	CF ₃ CH ₂	-SO ₂ -
B-30	CF ₃ CH ₂ CH ₂	-SO ₂ -
B-31	CF ₃ CMe ₂	-SO ₂ -

[0140] 本発明化合物におけるR⁴の例としては、以下の表26に記載の例を挙げることができる。なお、表中の(VI)～(XVIII)は、式(VI)～(XVIII)で示される化合物のR⁴に該当する基と同じ基を意味する。

[0141]

[表26]

	R ⁴
C-1	(Ie)
C-2	(If)
C-3	(Ig)
C-4	(Ih)
C-5	(Ii)
C-6	(Ij)
C-7	(Ik)
C-8	(Il)
C-9	(Im)
C-10	(In)
C-11	(Io)
C-12	(Ip)
C-13	(Iq)
C-14	(Ir)
C-15	(Is)
C-16	(It)
C-17	(Iu)
C-18	(Iv)

[0142] 本発明化合物におけるR⁵の例としては、以下の表27に記載の組合せを挙げることができる。

[0143]

[表27]

	R ⁵
D-1	-Ph
D-2	-CF ₃
D-3	-OCF ₃
D-4	-OCH ₂ CF ₃
D-5	-(3-F)-Ph
D-6	-(3-Cl)-Ph
D-7	-(3-Me)-Ph
D-8	-(3-CF ₃)-Ph
D-9	-(3-CF ₃ CH ₂)-Ph
D-10	-(3-MeO)-Ph
D-11	-(3-CF ₃ O)-Ph
D-12	-(3-CF ₃ CH ₂ O)-Ph
D-13	モルホリノ
D-14	-F
D-15	-O-iPr
D-16	-CN
D-17	-O-C(=O)-tert-Bu
D-18	-C(=O)-Ph
D-19	-cyclo-hexyl
D-20	-O-Ph
D-21	-(4-F)-Ph
D-22	-(4-Cl)-Ph
D-24	-(4-CF ₃)-Ph
D-25	-(4-CF ₃ CH ₂)-Ph
D-26	-(4-MeO)-Ph
D-27	-(4-CF ₃ O)-Ph
D-28	-(4-CF ₃ CH ₂ O)-Ph
D-29	-O-cycloPr
D-30	-O-Et
D-31	-O-Me
D-32	-O-cycloBu
D-33	-O-cycloPentyl

[0144] 本発明化合物におけるR¹¹の例としては、以下の表28に記載の組合せを挙げることができる。

[0145]

[表28]

	R ¹¹
E-1	-H
E-2	-Me
E-3	-Cl
E-4	-F
E-5	-CF ₃
E-6	-OMe
E-7	-OCF ₃
E-8	-CH ₂ CF ₃
E-9	-OCH ₂ CF ₃
E-10	-OH
E-11	-CN

[0146] 本発明化合物におけるR¹²の例としては、以下の表29に記載の組合せを挙げることができる。

[0147] [表29]

	R ¹²
F-1	-H
F-2	-Me
F-3	-OH
F-4	-F
F-5	-CN

[0148] 上記A群、B群、C群、D群、E群、F群から任意に選択した組み合わせによりできる個々の化合物もすべて本発明に含まれる。

[0149] 以下に、本発明化合物の生物試験例を記載する。

試験例1 マウスNPY Y5受容体に対する親和性

マウスNPY Y5受容体をコードするcDNA配列 (Bioclim.
Biophys. Acta 1328: 83-89, 1997参照) を、発現ベクター pME18S (Takebe et al. Mol. Cell. Biol. 8, 466-472) にクローニングした。得られた発現ベクターを、LipofectAMINE試薬（商標、インビトロジエン社）を用いて、使用説明書にしたがって宿主細胞CHOにトラン

ンスフェクションし、N P Y Y 5受容体安定発現細胞を得た。

マウスN P Y Y 5受容体を発現させたC H O 細胞から調製した膜標品を、本発明に係る化合物及び3 0, 0 0 0 c p mの [¹²⁵I]ペプタイドYY(終濃度6 0 p M: G E ヘルスケア社製)とともに、アッセイ緩衝液(0.1% 牛血清アルブミンを含む2 0 m M H E P E S-H a n k s 緩衝液、p H 7. 4)中で、2 5℃、2 時間インキュベーションした後、1% ポリエチレンイミン処理したグラスフィルターG F / C にて濾過した。5 0 m M Tris-H C l 緩衝液、p H 7. 4にて洗浄後、ガンマカウンターにて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2 0 0 n MペプタイドYY存在下で測定し、特異的ペプタイドYY結合に対する被検化合物の5 0%阻害濃度(I C₅₀値)を求めた[I n u i, A. e t a l. Endocrinology 131, 2090-2096 (1992) 参照]。結果を表3 0に示す。

本発明に係る化合物は、マウスN P Y Y 5受容体に対するペプタイドYY(N P Yと同族物質)の結合を阻害した。即ち本化合物は、マウスN P Y Y 5受容体に対して親和性を示した。

[表30]

化合物番号	Binding IC50 (nM)
I-10	16.0
I-15	1.9
I-48	910
I-50	0.46
I-62	1.5
I-92	9.5
I-94	20.1
I-95	17.7
I-96	13.3
I-97	840
I-98	549.6
I-99	150.3
I-100	4.12
I-101	4.33
I-102	31.1

[0150] 試験例2 ヒトNPY Y5受容体に対する親和性

ヒトNPY Y5受容体をコードするcDNA配列(WO 96/16542号参照)を、発現ベクター pME18S (Takebe et al. Mol. Cell. Biol. 8, 466-472)にクローニングする。得られた発現ベクターを、LipofectAMINE試薬(商標、インビトロジェン社)を用いて、使用説明書にしたがって宿主細胞CHOにトランスフェクションし、NPY Y5受容体安定発現細胞を得る。

ヒトNPY Y5受容体を発現させたCHO細胞から調製した膜標品を、本発明に係る化合物及び30,000cpmの [125 I]ペプタイドYY(終濃度60pM: GE ヘルスケア社製)とともに、アッセイ緩衝液(0.1% 牛血清アルブミンを含む20 mM HEPES-Hanks緩衝液、pH 7.4)中で、25°C、2時間インキュベーションした後、1%ポリエチレンイミン処理したグラスフィルターGF/Cにて濾過する。50mM Tris-HCl緩衝液、pH 7.4にて洗浄後、ガンマカウンターにてグラスフィルター上の放射活性を求める。非特異的結合は200 nMペプタイドYY存在下で測定し、特異的ペプタイドYY結合に対する被検化合物の50%阻害濃度(IC₅₀値)を求める[Inui, A. et al. Endocrinology 131, 2090-2096 (1992) 参照]。

[0151] 試験例3 ラット脳移行性評価

カセットドージング法(Drug. Metab. Dispos. 2001; 29, 957-966参照)を用いて、ラット(Crl; CD(SD), ♂, 8 weeks)への静脈内投与(0.5mg/mL/kg)30分後の血漿及び脳内濃度から、脳移行性(脳/血漿分配係数; Kp)を評価した。

その結果、本発明化合物は、良好な脳移行性を示した。例えば、化合物I-82は脳Kp: 0.49であった。

[0152] 試験例4 マウス脳移行性評価

カセットドージング法 (Drug. Metab. Dispos. (2001) ; 29, 957-966 参照) を用いて、マウス (Jcl; C57BL/6J, ♂, 8 weeks) への経口投与 (2 mg/10 mL/kg) 3 時間又は 5 時間後の血漿及び脳内濃度から、脳移行性 (脳/血漿分配係数; Kp) を評価することができる。

[0153] 試験例 5 ラットにおける薬物動態評価

カセットドージング法を用いて、ラット (Crl; CD (SD), ♂, 8 weeks) 静脈内投与 (0.5 mg/mL/kg) 後の血漿中濃度推移から、半減期 ($t_{1/2}$) 及び全身クリアランス (CLtot) を評価した。その結果、本発明化合物は、高いバイオアベイラビリティー、適度なクリアランス等良好な薬物動態を示した。

[0154] 試験例 6 CHO 細胞における cAMP 生成抑制作用

ヒト NPY Y5 受容体を発現させた CHO 細胞を、2.5 mM イソブチルメチルキサンチン (SIGMA 社) 存在下で 37°C、20 分間インキュベーションした後、本発明に係る化合物を添加し 5 分間インキュベーションし、その後 50 nM NPY 及び 10 μM フォルスコリン (Sigma 社) を加えて 30 分間インキュベーションした。1 N HCl を添加して反応を停止した後、上清中の cAMP 量を EIA kit (Amersham LIFE SCIENCE 社製) を用いて測定した。フォルスコリン刺激による cAMP 生成に対する NPY の抑制作用を 100% とし、この NPY 作用に対する本発明に係る化合物の 50% 阻害濃度 (IC₅₀ 値) を求めた。

[表31]

化合物番号	IC50 (nM)
I-8	22.6
I-59	5.0
I-63	24.7
I-64	134
I-65	13.3

[0155] 試験例 7 NPY Y5 受容体選択性

Y1 発現細胞 (human neuroblastoma, SK-N-MC) 膜標品及びY2 発現細胞 (human neuroblastoma, SMS-KAN) 膜標品を使用して試験例1-2と同様の方法で試験を行い、本発明に係る化合物のNPY Y1受容体及びNPY Y2受容体に対する親和性を測定する。その結果により、本発明に係る化合物がNPY Y5受容体選択性を有していることを確認することができる。

[0156] 試験例8 摂食抑制作用

エーテル麻酔下、雄性C57BL/6Jマウス (12-14 週齢、25-30 g) の外後頭稜から鼻背部まで正中に沿って皮膚を切開し、頭蓋骨上部を露出させた。露出部 bregma より lambdaに向かって約 1 mm 後方、正中線から左側に約 1 mm の位置に電気ドリルを用いて直径約 1 mm の穴を開けた。麻酔から覚醒後のマウスに 0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース (信越化学株式会社製) 水溶液あるいはこの水溶液に懸濁した被検物質を強制経口投与し、投与 1 時間後、NPY Y5受容体特異的アゴニスト ([cPP¹⁻⁷, NPY¹⁹⁻²³, Ala³¹, Ab³², Gin³⁴] -hPancreatic Polypeptide: Tocris 社製) 0.1 nmol を先に設けた頭部開口部よりカニューレを用いて注入した。注入 2 時間後及び 4 時間後にマウスの摂食量を測定し、0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液投与群と被検物質投与群との間の摂餌量の差を調査した。

その結果、本発明化合物を 25 mg/kg の用量で投与した場合、0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロースを投与した場合と比較して摂食量が有意に抑制された。

例えば化合物 I-50 25 mg/kg の用量で投与した群 (A群) の注入 2 時間後及び 4 時間後の摂食量はそれぞれ 0.28 ± 0.04 g、0.45 ± 0.09 g であった。一方、0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液投与群 (B群) の注入 2 時間後及び 4 時間後の摂食量はそれぞれ 0.63 ± 0.06 g、1.22 ± 0.08 g であった。また、NPY Y5

受容体特異的アゴニストを注入しない0. 5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液投与群（C群）の摂食量は0. 10±0. 07 g、0. 17±0. 06 gであり、C群の値をA、B群から差し引いて換算すれば、A群における注入2時間後及び4時間後のB群に対する摂食抑制率はそれぞれ65. 9%、74. 2%になる。

[0157] 試験例9 CYP阻害試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト主要CYP5分子種（CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4）の典型的基質代謝反応として7-エトキシレゾルフィンのO-脱エチル化（CYP1A2）、トルブタミドのメチル-水酸化（CYP2C9）、メフェニトイインの4'-水酸化（CYP2C19）、デキストロメトルファンのO脱メチル化（CYP2D6）、テルフェナジンの水酸化（CYP3A4）を指標とし、それぞれの代謝物生成量が被検化合物によって阻害される程度を評価した。

[0158] 反応条件は以下のとおり：基質、0. 5 μm o l/L エトキシレゾルフィン（CYP1A2）、100 μm o l/L トルブタミド（CYP2C9）、50 μm o l/L S-メフェニトイイン（CYP2C19）、5 μm o l/L デキストロメトルファン（CYP2D6）、1 μm o l/L テルフェナジン（CYP3A4）；反応時間、15分；反応温度、37°C；酵素、プールドヒト肝ミクロソーム 0. 2 mg タンパク質/mL；被検薬物濃度、1、5、10、20 μm o l/L（4点）。

[0159] 96穴プレートに反応溶液として、50 mM H e p e s 緩衝液中に各5種の基質、ヒト肝ミクロソーム、被検薬物を上記組成で加え、補酵素であるNADPHを添加して、指標とする代謝反応を開始し、37°C、15分間反応した後、メタノール/アセトニトリル=1/1 (v/v) 溶液を添加することで反応を停止した。3000 rpm、15分間の遠心操作後、遠心上清中のレゾルフィン（CYP1A2代謝物）を蛍光マルチラベルカウンタで、トルブタミド水酸化体（CYP2C9代謝物）、メフェニトイイン4'水酸化体（CYP2C19代謝物）、デキストロルファン（CYP2D6代謝

物)、テルフェナジンアルコール体(CYP3A4代謝物)をLC/MS/MSで定量した。

[0160] 薬物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール(100%)とし、被検薬物溶液を加えたそれぞれの濃度での残存活性(%)を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりIC₅₀を算出した。

結果を以下に示す。

化合物I-18:5種 >20 μM

化合物I-20:5種 >20 μM

化合物I-59:5種 >20 μM

[0161] 試験例10 代謝安定性について

ヒト肝ミクロソームによる代謝安定性評価:トリス塩酸バッファー(pH 7.4)中にNADPH(終濃度1mM, 酸化的代謝の場合)、肝ミクロソーム(終濃度0.5 mg protein/ml)及び各化合物(終濃度2 μM)を添加し、37°Cで0分及び30分間反応させた。グルクロン酸抱合の場合は、NADPHに代えてUDPGA(終濃度5 mM)を添加した。反応液の倍量のアセトニトリル/メタノール=1/1(v/v)を添加し反応を停止した後、その遠心上清中の化合物をHPLCで測定した。0分及び30分の値の比較から代謝反応による消失量を算出し、本発明化合物の代謝安定性を確認した。

以下に化合物濃度0.5 μMでの残存率を示す。

化合物I-5:98.6%

化合物I-12:96.6%

化合物I-22:92.7%

化合物I-49:96.0%

化合物I-78:88.8%

[0162] 試験例11 粉末溶解度試験

適当な容器に検体を適量入れ、JP-1液(塩化ナトリウム2.0g、塩

酸 7. 0 mL に水を加えて 1000 mL とした)、JP-2 液 (pH 6. 8 のリン酸塩緩衝液 500 mL に水 500 mL を加えた)、20 mmol/L TCA (タウロコール酸ナトリウム) / JP-2 液 (TCA 1. 08 g に水を加え 100 mL とした) を 200 μL ずつ添加した。試験液添加後に溶解した場合には、適宜原末を追加した。密閉し 37°C で 1 時間振とうした。濾過し、各濾液 100 μL にメタノール 100 μL を添加して 2 倍希釈を行った。希釈倍率は、必要に応じて変更した。気泡及び析出物がないかを確認し、密閉して振とうした。絶対検量線法により HPLC を用いて定量を行った。

例えば、化合物 I-15 の結果は以下のとおりである。

JP-1 液 ; 555 μg/mL,

JP-2 液 : 60. 9 μg/mL

TCA / JP-2 液 : 60. 0 μg/mL

[0163] 試験例 12 CYP3A4 蛍光MBI 試験

CYP3A4 蛍光MBI 試験は、代謝反応による化合物の CYP3A4 阻害の増強を調べる試験であり、酵素に大腸菌発現 CYP3A4 を用いて、7-ベンジルオキシトリフルオロメチルクマリン (7-BFC) が CYP3A4 酵素により脱ベンジル化し、蛍光を発する代謝物 7-ハイドロキシトリフルオロメチルクマリン (HFC) を生成する反応を指標として行った。

[0164] 反応条件は以下のとおり：基質、5.6 μmol/L 7-BFC；プレ反応時間、0 または 30 分；反応時間、15 分；反応温度、25°C (室温)；CYP3A4 含量 (大腸菌発現酵素)、プレ反応時 62.5 pmol/mL，反応時 6.25 pmol/mL (10 倍希釈時)；被検薬物濃度、0.625、1.25、2.5、5、10、20 μmol/L (6 点)。

[0165] 96 穴プレートにプレ反応液として K-Pi 緩衝液 (pH 7.4) 中に酵素、被検薬物溶液を上記のプレ反応の組成で加え、別の 96 穴プレートに基質と K-Pi 緩衝液で 1/10 希釈されるようにその一部を移行し、補酵素である NADPH を添加して指標とする反応を開始し (プレ反応無)、所定

の時間反応後、アセトニトリル／0. 5 mol/L Tris（トリスヒドロキシアミノメタン）＝4／1を加えることによって反応を停止させた。また残りのプレ反応液にもNADPHを添加しプレ反応を開始し（プレ反応有）、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質とK-Pi緩衝液で1／10希釈されるように一部を移行し指標とする反応を開始させた。所定の時間反応後、アセトニトリル／0. 5 mol/L Tris（トリスヒドロキシアミノメタン）＝4／1を加えることによって反応を停止させた。それぞれの指標反応を行ったプレートを蛍光プレートリーダーで代謝物である7-HFCの蛍光値を測定した。（Ex = 420 nm、Em = 535 nm）

[0166] 薬物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール（100%）とし、被検薬物溶液を加えたそれぞれの濃度での残存活性（%）を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりIC₅₀を算出した。IC₅₀値の差が5 μM以上の場合を（+）とし、3 μM以下の場合を（-）とした。

[0167] 製剤例

以下に示す製剤例は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。

製剤例 1 錠剤

化合物（I）	15 mg
デンプン	15 mg
乳糖	15 mg
結晶性セルロース	19 mg
ポリビニルアルコール	3 mg
蒸留水	30 ml
ステアリン酸カルシウム	3 mg

ステアリン酸カルシウム以外の成分を均一に混合し、破碎造粒して乾燥し、適当な大きさの顆粒剤とする。次にステアリン酸カルシウムを添加して圧縮成形して錠剤とする。

[0168] 製剤例2 カプセル剤

化合物(1)	10 m g
ステアリン酸マグネシウム	10 m g
乳糖	80 m g

を均一に混合して粉末又は細粒状として散剤をつくる。それをカプセル容器に充填してカプセル剤とする。

[0169] 製剤例3 顆粒剤

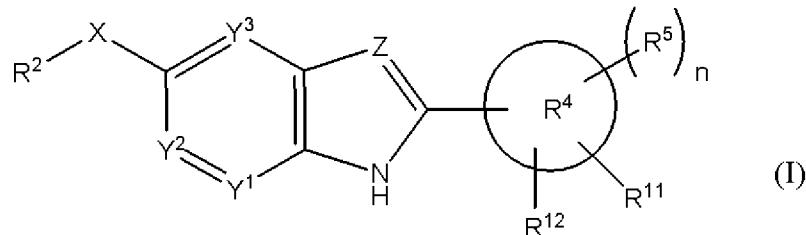
化合物(1)	30 g
乳糖	265 g
ステアリン酸マグネシウム	5 g

よく混合し、圧縮成型した後、粉碎、整粒し、篩別して適当な大きさの顆粒剤とする。

請求の範囲

[請求項1] 式(Ⅰ)：

[化1]



(式中、

Xは $-SO_2-$ または $-N(-R^6)-SO_2-$ であり、

Y¹は=C($-R^8$)または=N-であり、

Y²は-C($-R^3$)または-N=であり、

Y³は=C($-R^1$)または=N-であり、

Zは-C($-R^9$)または-N=であり、

R¹、R³、R⁸、R⁹、R¹¹及びR¹²はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、ホルミル、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式： $-O-R^{10}$ で示される基、式： $-O-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-O-R^{10}$ で示される基、式： $-S-R^{10}$ で示される基、式： $-SO_2-R^{10}$ で示される基または式： $-O-SO_2-R^{10}$ で示される基であり、R¹⁰は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシ

クロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミジノであり、

R^2 は置換もしくは非置換の炭素数2～10のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルであり、

R^4 は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり、

R^5 は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり、

n は1であり、

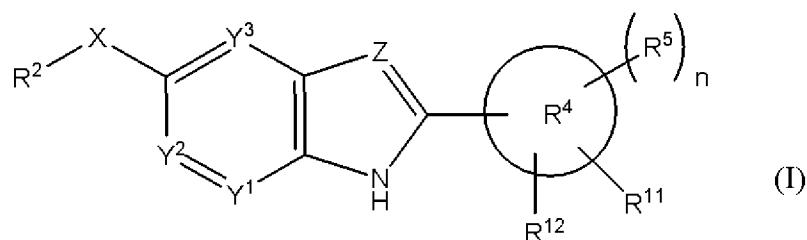
R^6 は水素または置換もしくは非置換のアルキルであり、または R^6 は R^2 と共に隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成していてもよい。上記の置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基は、1または2個のオキソ、チオキソまたは置換もしくは非置換のイミノで置換されていてもよい。ただし、 X が $-SO_2-$ であり、 Y^1 が $=C(-H)-$ であり、 Y^2 が $-C(-H)=$ であり、 Y^3 が $=C(-H)-$ であり、 Z が $-N=$ であり、 R^2 がシクロプロピルであり、 R^{11} 及び R^{12} が水素であり、 R^4 がフェニルであり、 n が1であり、かつ R^5 が2-フルオロフェニルである

場合、及び、Xが—N(—E_t)—SO₂—であり、Y¹が=C(—H)—であり、Y²が—C(—H)=であり、Y³が=C(—H)—であり、Zが—N=であり、R²がエチルであり、R¹¹がアミノであり、R¹²が水素であり、R⁴がピペリジン-4-イルであり、nが1であり、かつR⁵が7H-ピロ口[2,3-d]—ピリミジン-4-イルである場合を除く。)で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[請求項2]

式(I)：

[化2]



(式中、

Xは—SO₂—または—N(—R⁶)—SO₂—であり、Y¹は=C(—R⁸)—または=N—であり、Y²は—C(—R³)=または—N=であり、Y³は=C(—R¹)—または=N—であり、Zは—C(—R⁹)=または—N=であり、

R¹、R³、R⁸、R⁹、R¹¹及びR¹²はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、ホルミル、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式：—

$O - R^{10}$ で示される基、式： $-O - C (=O) - R^{10}$ で示される基、式： $-C (=O) - R^{10}$ で示される基、式： $-C (=O) - O - R^{10}$ で示される基、式： $-S - R^{10}$ で示される基、式： $-SO_2 - R^{10}$ で示される基または式： $-O - SO_2 - R^{10}$ で示される基であり、 R^{10} は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミジノであり、

R^2 は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルであり、

R^4 は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり、

R^5 は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり、

n は1であり、

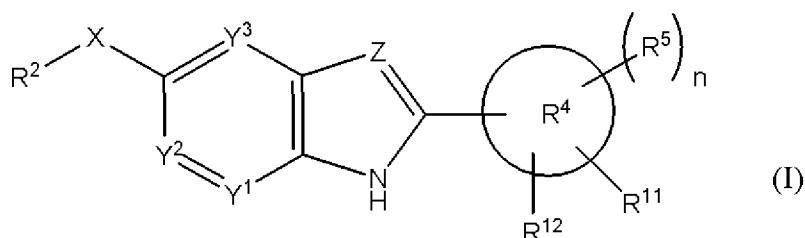
ただし、 R^4 が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換の6員単環ヘテロアリールである場合、 R^5 は該フェニルまたは6員単環ヘテロアリールのメタ位に置換している、

R^6 は水素または置換もしくは非置換のアルキルであり、または R^6 は R^2 と共に隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の

複素環を形成していてもよい。上記の置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基は、1または2個のオキソ、チオキソまたは置換もしくは非置換のイミノで置換されていてもよい。ただし、 X が $-N(-Et)-SO_2-$ であり、 Y^1 が $=C(-H)-$ であり、 Y^2 が $-C(-H)=$ であり、 Y^3 が $=C(-H)-$ であり、 Z が $-N=$ であり、 R^2 がエチルであり、 R^{11} がアミノであり、 R^{12} が水素であり、 R^4 がピペリジン-4-イルであり、 n が1であり、かつ R^5 が $7H-\text{ピロ口}[2,3-d]-\text{ピリミジン}-4-\text{イル}$ である場合を除く。)で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- [請求項3] R^4 が置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である、請求項1または2記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [請求項4] R^4 が置換もしくは非置換のフェニルであり、かつ R^5 が該フェニルのメタ位に置換している、請求項1または2記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [請求項5] R^4 が置換もしくは非置換の5員单環ヘテロアリールである、請求項1または2記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [請求項6] R^4 が置換もしくは非置換の6員单環ヘテロアリールであり、かつ R^5 が該ヘテロアリールのメタ位に置換している、請求項1または2記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [請求項7] R^5 が置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である、請求項1または2記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [請求項8] X が $-SO_2-$ である、請求項1～7のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- [請求項9] R^2 が置換もしくは非置換の炭素数 2 ~ 10 のアルキルである、請求項 8 記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [請求項10] X が $-N(-R^6)-SO_2-$ であり、 R^6 が R^2 と共に隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成している、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [請求項11] Y^1 が $=C(-R^8)-$ であり、 Y^2 が $-C(-R^3)=$ であり、かつ Y^3 が $=C(-R^1)-$ である、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [請求項12] Z が $-N=$ である、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [請求項13] 請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。
- [請求項14] 請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する、NPY Y5 受容体拮抗作用を有する医薬組成物。
- [請求項15] 式 (I) :
- [化3]



(式中、

X は $-SO_2-$ 、 $-N(-R^6)-SO_2-$ または $-SO_2-N(-R^7)-$ であり、

Y^1 は $=C(-R^8)-$ または $=N-$ であり、

Y^2 は $-C(-R^3)=$ または $-N=$ であり、

Y³は=C(—R¹)—または=N—であり、
Zは—C(—R⁹)=または—N=であり、
R¹、R³、R⁸、R⁹、R¹¹及びR¹²はそれぞれ独立して、水素、ハ
ロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジ
ド、ホルミル、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もし
くは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もし
くは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置
換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリー
ル、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非
芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしく
は非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式：
—O—R¹⁰で示される基、式：
—O—C(=O)—R¹⁰で示される基
、式：
—C(=O)—R¹⁰で示される基、式：
—C(=O)—O—
R¹⁰で示される基、式：
—S—R¹⁰で示される基、式：
—SO₂—R
¹⁰で示される基または式：
—O—SO₂—R¹⁰で示される基であり、
R¹⁰は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアル
ケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシ
クロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしく
は非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換も
しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモ
イル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置
換のアミジノであり、

R²は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケ
ニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシク
ロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルであり、

R⁴は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の
シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非
置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式

基であり、

R^5 はハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、ホルミル、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式： $-O-R^{10}$ で示される基、式： $-O-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-O-R^{10}$ で示される基、式： $-S-R^{10}$ で示される基、式： $-SO_2-R^{10}$ で示される基または式： $-O-SO_2-R^{10}$ で示される基であり、

n は0または1であり、

R^6 及び R^7 は水素または置換もしくは非置換のアルキルであり、または R^6 は R^2 と共に隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成していてもよく、 R^7 は R^2 と共に隣接する窒素原子及び $-SO_2-$ と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成していてもよい。

上記の置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基は、1または2個のオキソ、チオキソまたは置換もしくは非置換のイミノで置換されていてもよい。ただし、 R^4 が置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である場合、 n は1である。)で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有するN PY Y 5受容体拮抗作用を有する医薬組成物。

[請求項16] n が1であり、 R^5 が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換も

しくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である、請求項15記載の医薬組成物。

- [請求項17] n が1であり、 R^5 が置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である、請求項16記載の医薬組成物。
- [請求項18] n が1であり、 R^5 がシアノ、置換もしくは非置換のアルキルまたは式： $-O-R^{10}$ で示される基であり、 R^{10} が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールである、請求項15記載の医薬組成物。
- [請求項19] R^4 が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、請求項15記載の医薬組成物。
- [請求項20] X が $-SO_2-$ または $-N(-R^6)-SO_2-$ であり、 Y^1 が $=C(-R^8)$ であり、 Y^2 が $-C(-R^3)=$ であり、 Y^3 が $=C(-R^1)$ であり、かつ Z が $-N=$ である、請求項15～19のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項21] 抗肥満作用を有する化合物を含有する、請求項13～20のいずれかに記載の医薬組成物と併用するための、肥満症の予防および／または治療用、または肥満症における体重管理用の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/068032

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See extra sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2011
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2011 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 CA/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 2009/129625 A1 (MERCK FROSST CANADA LTD.), 29 October 2009 (29.10.2009), claims 1, 24; examples & JP 2011-518200 A	1-2, 4, 6, 8-9, 11-16, 19-21
X	JP 2010-514675 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD.), 06 May 2010 (06.05.2010), claims 1, 67, 70, 74, 88; paragraphs [0275], [0278]; example 59 & WO 2008/075109 A1 & TW 200833676 A & EP 2125805 A1 & US 2010/093748 A1	1-3, 8-9, 11-16, 20-21

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 12 October, 2011 (12.10.11)

Date of mailing of the international search report
 25 October, 2011 (25.10.11)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/068032

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2007-511596 A (PFIZER INC.), 10 May 2007 (10.05.2007), claim 1; paragraph [0007]; examples & WO 2005/047289 A1 & US 2005/130994 A1 & EP 1687309 A1 & MX 2006005578 A1 & BR 200416656 A	1-2, 7-9, 11-21
X	JP 2005-530763 A (ICAGEN INC.), 13 October 2005 (13.10.2005), claim 1; paragraph [0018]; table 1; examples; fig. 1E & WO 2003/094861 A2 & US 2004/029925 A1 & AU 2003230401 A1 & EP 1511744 A2	1-2, 11-15, 19-21
X	WO 2009/039127 A1 (ABBOTT LAB), 26 March 2009 (26.03.2009), claims 1, 15; example 13 & TW 200918066 A & JP 2010-539186 A	2, 4, 7, 11-13
X	WO 2009/039134 A1 (ABBOTT LAB), 26 March 2009 (26.03.2009), claims 1, 12; example 11 & US 2009/186912 A1 & JP 2010-539187 A	2, 4, 7, 11-13
X	WO 2008/047831 A1 (Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.), 24 April 2008 (24.04.2008), claim 1; compounds 2 to 4, 25 & EP 2108642 A1	1-2, 4, 10-11, 13
X	WO 2006/112479 A1 (Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.), 26 October 2006 (26.10.2006), claims 1, 13; compounds 2 to 4, 25 & EP 1880993 A1 & AU 2006237920 A1 & CN 101163675 A & KR 2008011199 A & CA 2610446 A1 & US 2009/054407 A1	1-2, 4, 10-11, 13
X	JP 2003-520273 A (AGOURON PHARM INC.), 02 July 2003 (02.07.2003), claims 1, 4; examples 70, 71 & WO 2001/053268 A2 & US 2002/161022 A1 & EP 1250326 A2 & KR 2002073505 A & CN 1394205 A	2, 11-13
X	JP 53-105529 A (CIBA GEIGY AG.), 13 September 1978 (13.09.1978), claim 1; examples; compound 228 & DE 2807008 A & FR 2392989 A & US 4189589 A & SU 1075988 A	1-2, 5, 8-9, 11-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/068032

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/080348 A1 (BANYU PHARM CO., LTD.), 01 September 2005 (01.09.2005), claims 1, 10 & EP 1719765 A1 & AU 2005214225 A1 & CN 1922155 A & US 2008/161326 A1	1-3, 8-9, 11-16, 20-21
X	JP 2010-520201 A (SCHERING CORP.), 10 June 2010 (10.06.2010), claim 1 & WO 2008/108958 A2 & EP 2114402 A2 & KR 2009127902 A	15, 18, 20-21
X	WO 2009/100130 A1 (MERCURY THERAPEUTICS INC.), 13 August 2009 (13.08.2009), claims 1, 9, 12, 19 & US 2010/009992 A1 & JP 2011-511008 A	1-9, 12-17, 19, 21
X	WO 2009/024287 A2 (SANOFI-AVENTIS), 26 February 2009 (26.02.2009), claim 20 & EP 2183222 A2 & KR 2010052482 A & JP 2010-536811 A	15, 18-21
X	JP 2009-530381 A (MERCK & CO., INC.), 27 August 2009 (27.08.2009), claims 1, 3, 4, 24 & WO 2007/111864 A2 & EP 2001472 A2 & US 2009/209564 A1	1-2, 8-9, 11, 13-16, 18, 21
X	JP 2009-516649 A (MERCK & CO., INC.), 23 April 2009 (23.04.2009), claim 1; paragraph [0062] & WO 2007/070173 A2 & EP 1954287 A2 & US 2009/264405 A1	1-2, 5, 7-9, 11-21
X	JP 2009-507039 A (TAKEDA CHEM IND LTD.), 19 February 2009 (19.02.2009), claim 1; paragraphs [0077], [0082], [0139] & WO 2007/028135 A2 & EP 1940837 A2 & US 2010/069431 A1	1-2, 4, 7-9, 13-19, 21
X	JP 2008-525417 A (PROSIDION LTD.), 17 July 2008 (17.07.2008), claims 1, 22 & WO 2006/067532 A1 & EP 1838706 A1 & US 2009/099227 A1	1-2, 5-6, 8-9, 12-19, 21
X	JP 2007-534671 A (SANOFI-AVENTIS DEUT GMBH), 29 November 2007 (29.11.2007), claims 1, 9 & WO 2005/085230 A1 & DE 102004010194 A1 & EP 1725543 A1 & US 2007/072866 A1	1-2, 6, 8-9, 11-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/068032

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2005-509633 A (AVENTIS PHARM INC.), 14 April 2005 (14.04.2005), claim 1; paragraph [0379] & WO 2003/035065 A1 & FR 2831537 A1 & US 2004/048868 A1 & EP 1441725 A1	1-2, 4-6, 8-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/068032

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

C07D209/08(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i,
A61K31/437(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i,
A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i,
A61K31/496(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/538(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D209/30(2006.01)i,
C07D235/08(2006.01)i, C07D235/10(2006.01)i, C07D235/14(2006.01)i,
C07D235/18(2006.01)i, C07D235/24(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i,
C07D401/14(2006.01)i, C07D403/04(2006.01)i, C07D405/04(2006.01)i,
C07D413/04(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D209/08, A61K31/404, A61K31/4184, A61K31/437, A61K31/4439,
A61K31/454, A61K31/4545, A61K31/4709, A61K31/4725, A61K31/496,
A61K31/5377, A61K31/538, A61P3/04, A61P43/00, C07D209/30, C07D235/08,
C07D235/10, C07D235/14, C07D235/18, C07D235/24, C07D401/04,
C07D401/14, C07D403/04, C07D405/04, C07D413/04, C07D413/14,
C07D471/04

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. 特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2011年
日本国実用新案登録公報	1996-2011年
日本国登録実用新案公報	1994-2011年

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

CA/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2009/129625 A1 (MERCK FROSST CANADA LTD) 2009.10.29, 請求項1、24、実施例 & JP 2011-518200 A	1-2, 4, 6, 8-9, 11-16, 19-21
X	JP 2010-514675 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD) 2010.05.06, 請求項1、67、70、74、88、【0275】、【0278】、 実施例59 & WO 2008/075109 A1 & TW 200833676 A & EP 2125805 A1 & US 2010/093748 A1	1-3, 8-9, 11-16, 20-21

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

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 12.10.2011	国際調査報告の発送日 25.10.2011
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/JP） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 鈴木 智雄 電話番号 03-3581-1101 内線 3492 4P 4150

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2007-511596 A (PFIZER INC) 2007.05.10, 請求項1、【0007】、実施例 & WO 2005/047289 A1 & US 2005/130994 A1 & EP 1687309 A1 & MX 2006005578 A1 & BR 200416656 A	1-2, 7-9, 11-21
X	JP 2005-530763 A (ICAGEN INC) 2005.10.13, 請求項1、【0018】、表1、実施例、図1E & WO 2003/094861 A2 & US 2004/029925 A1 & AU 2003230401 A1 & EP 1511744 A2	1-2, 11-15, 19-21
X	WO 2009/039127 A1 (ABBOTT LAB) 2009.03.26, 請求項1、15、実施例13 & TW 200918066 A & JP 2010-539186 A	2, 4, 7, 11-13
X	WO 2009/039134 A1 (ABBOTT LAB) 2009.03.26, 請求項1、12、実施例11 & US 2009/186912 A1 & JP 2010-539187 A	2, 4, 7, 11-13
X	WO 2008/047831 A1 (協和発酵キリン株式会社) 2008.04.24, 請求項1、化合物2~4、25 & EP 2108642 A1	1-2, 4, 10-11, 13
X	WO 2006/112479 A1 (協和発酵キリン株式会社) 2006.10.26, 請求項1、13、化合物2~4、25 & EP 1880993 A1 & AU 2006237920 A1 & CN 101163675 A & KR 2008011199 A & CA 2610446 A1 & US 2009/054407 A1	1-2, 4, 10-11, 13
X	JP 2003-520273 A (AGOURON PHARM INC) 2003.07.02, 請求項1、4、実施例70、71 & WO 2001/053268 A2 & US 2002/161022 A1 & EP 1250326 A2 & KR 2002073505 A & CN 1394205 A	2, 11-13
X	JP 53-105529 A (CIBA GEIGY AG) 1978.09.13, 請求項1、実施例、化合物228 & DE 2807008 A & FR 2392989 A & US 4189589 A & SU 1075988 A	1-2, 5, 8-9, 11-12
X	WO 2005/080348 A1 (BANYU PHARM CO LTD) 2005.09.01, 請求項1、10 & EP 1719765 A1 & AU 2005214225 A1 & CN 1922155 A & US 2008/161326 A1	1-3, 8-9, 11-16, 20-21

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2010-520201 A (SCHERING CORP) 2010.06.10, 請求項 1 & WO 2008/108958 A2 & EP 2114402 A2 & KR 2009127902 A	15, 18, 20-21
X	WO 2009/100130 A1 (MERCURY THERAPEUTICS INC) 2009.08.13, 請求項 1、9、12、19 & US 2010/009992 A1 & JP 2011-511008 A	1-9, 12-17, 19, 21
X	WO 2009/024287 A2 (SANOFI-AVENTIS) 2009.02.26, 請求項 20 & EP 2183222 A2 & KR 2010052482 A & JP 2010-536811 A	15, 18-21
X	JP 2009-530381 A (MERCK & CO INC) 2009.08.27, 請求項 1、3、4、24 & WO 2007/111864 A2 & EP 2001472 A2 & US 2009/209564 A1	1-2, 8-9, 11, 13-16, 18, 21
X	JP 2009-516649 A (MERCK & CO INC) 2009.04.23, 請求項 1、【0062】 & WO 2007/070173 A2 & EP 1954287 A2 & US 2009/264405 A1	1-2, 5, 7-9, 11-21
X	JP 2009-507039 A (TAKEDA CHEM IND LTD) 2009.02.19, 請求項 1、【0077】、【0082】、【0139】 & WO 2007/028135 A2 & EP 1940837 A2 & US 2010/069431 A1	1-2, 4, 7-9, 13-19, 21
X	JP 2008-525417 A (PROSIDION LTD) 2008.07.17, 請求項 1、22 & WO 2006/067532 A1 & EP 1838706 A1 & US 2009/099227 A1	1-2, 5-6, 8-9, 12-19, 21
X	JP 2007-534671 A (SANOFI-AVENTIS DEUT GMBH) 2007.11.29, 請求項 1、9 & WO 2005/085230 A1 & DE 102004010194 A1 & EP 1725543 A1 & US 2007/072866 A1	1-2, 6, 8-9, 11-21
X	JP 2005-509633 A (AVENTIS PHARM INC) 2005.04.14, 請求項 1、【0379】 & WO 2003/035065 A1 & FR 2831537 A1 & US 2004/048868 A1 & EP 1441725 A1	1-2, 4-6, 8-21

発明の属する分野の分類

C07D209/08(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i,
A61K31/437(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i,
A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i,
A61K31/496(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/538(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D209/30(2006.01)i, C07D235/08(2006.01)i,
C07D235/10(2006.01)i, C07D235/14(2006.01)i, C07D235/18(2006.01)i,
C07D235/24(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i,
C07D403/04(2006.01)i, C07D405/04(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i,
C07D413/14(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07D209/08, A61K31/404, A61K31/4184, A61K31/437, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/4545, A61K31/4709, A61K31/4725, A61K31/496, A61K31/5377, A61K31/538, A61P3/04, A61P43/00, C07D209/30, C07D235/08, C07D235/10, C07D235/14, C07D235/18, C07D235/24, C07D401/04, C07D401/14, C07D403/04, C07D405/04, C07D413/04, C07D413/14, C07D471/04