

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-532594

(P2007-532594A)

(43) 公表日 平成19年11月15日(2007. 11. 15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 401/06 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/06 C S P	4 C O 6 3
<b>A 6 1 K 31/4709 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4709	4 C O 8 6
<b>C O 7 D 401/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/14	4 H O 3 9
<b>C O 7 D 405/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 405/14	
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 101 頁) 最終頁に続く		

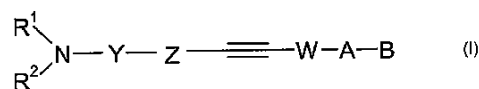
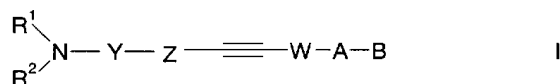
(21) 出願番号	特願2007-507707 (P2007-507707)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成17年4月8日 (2005. 4. 8)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	平成18年11月30日 (2006. 11. 30)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/003684		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02005/103029		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成17年11月3日 (2005. 11. 3)		ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
(31) 優先権主張番号	102004017932.8	(74) 代理人	100082005
(32) 優先日	平成16年4月14日 (2004. 4. 14)		弁理士 熊倉 禎男
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 稲田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 MCH拮抗作用を有する新規アルキン化合物及び前記化合物を含む医薬

(57) 【要約】

本発明は一般式(I)

【化1】



(式中、基及び残基A、B、W、X、Y、Z、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は請求項1に記載された意味を有する)

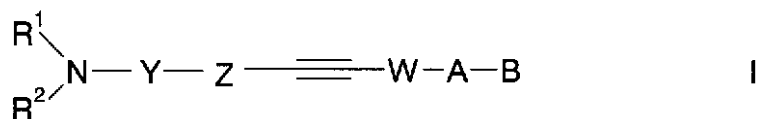
のアルキン化合物に関する。また、本発明は少なくとも一種の本発明のアルキンを含む薬物に関する。そのMCH受容体拮抗作用は本発明の薬物を代謝障害及び/又は食事障害、特に、肥満及び糖尿病を治療するのに適するようになる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 I のアルキン化合物、これらの互変異性体、ジアステレオマー、鏡像体、混合物又はこれらの塩。

## 【化 1】



〔式中、

10

$R^1$ 、 $R^2$ は互いに独立に H、 $C_{1-8}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル又はフェニル基もしくはピリジニル基（必要により同じ又は異なる基 $R^{20}$ により一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ/又はニトロにより置換されていてもよい）を表し、そのアルキル基又はシクロアルキル基は同じ又は異なる基 $R^{11}$ により一置換又は多置換されていてもよく、かつ5員、6員又は7員シクロアルキル基の3位又は4位の $-CH_2-$ 基は $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^{13}-$ により置換されていてもよく、又は

$R^1$ 及び $R^2$ は $C_{3-8}$ -アルキレンブリッジを形成し、 $R^1R^2N$ 基のN原子に隣接しない $-CH_2-$ 基は $-CH=N-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 又は $-NR^{13}-$ により置換されていてもよく、

先に定義されたアルキレンブリッジ中で、1個以上のH原子が同じ又は異なる基 $R^{14}$ により置換されていてもよく、かつ

20

先に定義されたアルキレンブリッジはアルキレンブリッジと基Cyの間の結合が

- 単結合又は二重結合を介して、
- スピロ環式環系を形成する共通のC原子を介して、
- 縮合二環式環系を形成する2個の共通の隣接C原子及び/又はN原子を介して、又は
- ブリッジされた環系を形成する3個以上のC原子及び/又はN原子を介して

つくられるような様式で1個又は2個の同じ又は異なる炭素環基又は複素環基Cyにより置換されていてもよく、

W、Zは互いに独立に単結合又は $C_{1-2}$ -アルキレンブリッジを表し、

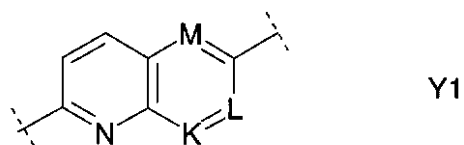
二つの隣接C原子が付加的な $C_{1-4}$ -アルキレンブリッジと一緒に結合されてもよく、かつ

30

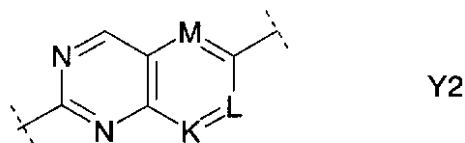
1個又は2個のC原子が互いに独立に1個又は2個の同じ又は異なる $C_{1-3}$ -アルキル基により置換されていてもよく、二つのアルキル基と一緒に結合されて炭素環式環を形成してもよく、かつ

Yは部分式Y1～Y9の定義から選ばれ、

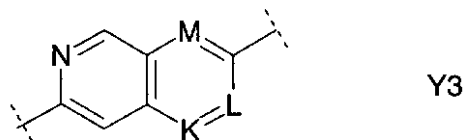
## 【化 2】



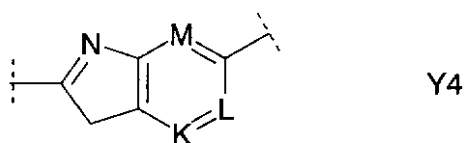
Y1



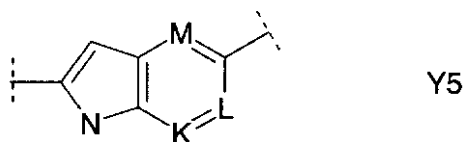
Y2



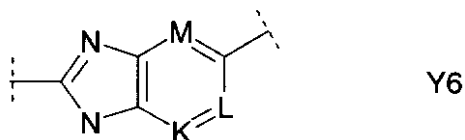
Y3



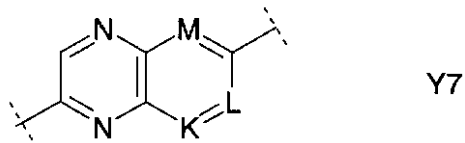
Y4



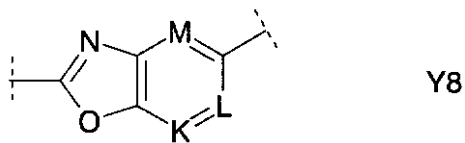
Y5



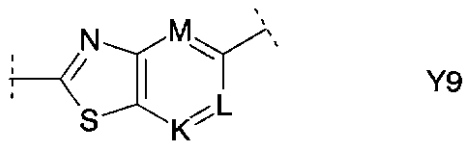
Y6



Y7



Y8



Y9

10

20

30

40

( 式中、基 M、K 及び L は CH 基を表し、基 M、K、L の一つはまた N 原子を表してもよく、かつ

部分式 Y1 ~ Y9 中で、1 個以上の C 原子が互いに独立に  $R^{20}$  により置換されていてもよく、かつ

部分式 Y5 及び Y6 中で、NH 基は  $C_{1-4}$ -アルキルにより置換されていてもよい )

A は 2 価の環式基フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、

50

ナフチル、テトラヒドロナフチル、インドリル、ジヒドロインドリル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロ-イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、チエニル、フラニル、ベンゾチエニル又はベンゾフラニルの中から選ばれ、上記環式基は一つ以上のC原子の位置で同じ又は異なる基 $R^{20}$ により一置換又は多置換されていてもよく、又はフェニル環の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ/又は1個以上のNH基は $R^{21}$ により置換されていてもよく、

BはY、Aについて示された意味の一つを有し、又は

$C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルケニル、 $C_{1-6}$ -アルキニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $C_{5-7}$ -シクロアルケニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルケニル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルケニル又は $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキニルを表し、1個以上のC原子が互いに独立にハロゲンにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ/又はヒドロキシもしくはシアノにより一置換されていてもよく、かつ/又は環式基が同じ又は異なる基 $R^{20}$ により一置換又は多置換されていてもよく、

Cyは下記の意味

- 飽和 3 ~ 7 員炭素環基、
- 不飽和 4 ~ 7 員炭素環基、
- フェニル基、
- ヘテロ原子としてN、O又はS原子を有する飽和 4 ~ 7 員又は不飽和 5 ~ 7 員複素環基、
- ヘテロ原子として2個以上のN原子又は1個もしくは2個のN原子と1個のO又はS原子を有する飽和又は不飽和 5 ~ 7 員複素環基、
- N、O及び/又はSから選ばれた1個以上の同じ又は異なるヘテロ原子を有する芳香族複素環 5 員又は 6 員基

の一つから選ばれた炭素環基又は複素環基を表し、

上記飽和 6 員又は 7 員基はまたイミノブリッジ、( $C_{1-4}$ -アルキル)-イミノブリッジ、メチレンブリッジ、( $C_{1-4}$ -アルキル)-メチレンブリッジ又はジ-( $C_{1-4}$ -アルキル)-メチレンブリッジでブリッジされた環系として存在してもよく、かつ

上記環式基は1個以上のC原子の位置で同じ又は異なる基 $R^{20}$ により一置換又は多置換されていてもよく、又はフェニル基の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ/又は1個以上のNH基が $R^{21}$ により置換されていてもよく、

$R^{11}$ はハロゲン、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、 $C_{2-6}$ -アルキニル、 $R^{15}$ -O-、 $R^{15}$ -O-CO-、 $R^{15}$ -CO-O-、シアノ、 $R^{16}R^{17}N$ 、 $R^{18}R^{19}N$ -CO-又はCyを表し、上記基中で、1個以上のC原子が互いに独立にハロゲン、OH、CN、 $CF_3$ 、 $C_{1-3}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキルから選ばれた置換基により置換されていてもよく、

$R^{13}$ は $R^{17}$ について示された意味の一つを有し、

$R^{14}$ はハロゲン、シアノ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、 $C_{2-6}$ -アルキニル、 $R^{15}$ -O-、 $R^{15}$ -O-CO-、 $R^{15}$ -CO-、 $R^{15}$ -CO-O-、 $R^{16}R^{17}N$ 、 $R^{18}R^{19}N$ -CO-、 $R^{15}$ -O- $C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{15}$ -O-CO- $C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{15}$ -SO<sub>2</sub>-NH、 $R^{15}$ -O-CO-NH- $C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{15}$ -SO<sub>2</sub>-NH- $C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{15}$ -CO- $C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{15}$ -CO-O- $C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{16}R^{17}N$ - $C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{18}R^{19}N$ -CO- $C_{1-3}$ -アルキル又はCy- $C_{1-3}$ -アルキルを表し、

$R^{15}$ はH、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル、フェニル、フェニル- $C_{1-3}$ -アルキル、ピリジニル又はピリジニル- $C_{1-3}$ -アルキルを表し、

$R^{16}$ はH、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{4-7}$ -シクロアルケニル、 $C_{4-7}$ -シクロアルケニル- $C_{1-3}$ -アルキル、-ヒドロキシ- $C_{2-3}$ -アルキル、-( $C_{1-4}$ -アルコキシ)- $C_{2-3}$ -アルキル、アミノ- $C_{2-6}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-アミノ- $C_{2-6}$ -アルキル、ジ-( $C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ- $C_{2-6}$ -アルキル又はシクロ- $C_{3-6}$ -アルキレンイミノ- $C_{2-6}$ -アルキルを表し、

$R^{17}$ は $R^{16}$ について示された意味の一つを有し、又はフェニル、フェニル- $C_{1-3}$ -アルキル

10

20

30

40

50

、ピリジニル、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル、ヒドロキシカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニルアミノ- $C_{2-3}$ -アルキル、 $N-(C_{1-4}$ -アルキルカルボニル)- $N-(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ- $C_{2-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニルアミノ- $C_{2-3}$ -アルキルもしくは $N-(C_{1-4}$ -アルキルスルホニル)- $N-(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ- $C_{2-3}$ -アルキルを表し、

$R^{18}$ 、 $R^{19}$ は互に独立にH又は $C_{1-6}$ -アルキルを表し、

$R^{20}$ はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、 $C_{2-6}$ -アルキニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{22}$ - $C_{1-3}$ -アルキルを表し、又は $R^{22}$ について示された意味の一つを有し、

$R^{21}$ は $C_{1-4}$ -アルキル、 $-$ ヒドロキシ- $C_{2-6}$ -アルキル、 $-$  $C_{1-4}$ -アルコキシ- $C_{2-6}$ -アルキル、 $-$  $C_{1-4}$ -アルキル-アミノ- $C_{2-6}$ -アルキル、 $-$ ジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ- $C_{2-6}$ -アルキル、 $-$ シクロ- $C_{3-6}$ -アルキレンイミノ- $C_{2-6}$ -アルキル、フェニル、フェニル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-カルボニル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ-カルボニル、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノスルホニル、ジ- $C_{1-4}$ -アルキルアミノスルホニル又はシクロ- $C_{3-6}$ -アルキレンイミノ-スルホニルを表し、

$R^{22}$ はピリジニル、フェニル、フェニル- $C_{1-3}$ -アルコキシ、シクロ- $C_{3-6}$ -アルキレンイミノ- $C_{2-4}$ -アルコキシ、 $OHC-$ 、 $HO-N=HC-$ 、 $C_{1-4}$ -アルコキシ- $N=HC-$ 、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルチオ、カルボキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノカルボニル、ジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノカルボニル、シクロ- $C_{3-6}$ -アルキル-アミノ-カルボニル、シクロ- $C_{3-6}$ -アルキレンイミノ-カルボニル、フェニルアミノカルボニル、シクロ- $C_{3-6}$ -アルキレンイミノ- $C_{2-4}$ -アルキル-アミノカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルキル-スルホニル、 $C_{1-4}$ -アルキル-スルフィニル、 $C_{1-4}$ -アルキル-スルホニルアミノ、アミノ、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、ジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ、 $C_{1-4}$ -アルキル-カルボニル-アミノ、シクロ- $C_{3-6}$ -アルキレンイミノ、フェニル- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、 $N-(C_{1-4}$ -アルキル)-フェニル- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、フェニルカルボニル、フェニルカルボニルアミノ、フェニルカルボニルメチルアミノ、ヒドロキシ- $C_{2-3}$ -アルキルアミノカルボニル、(4-モルホリニル)カルボニル、(1-ピロリジニル)カルボニル、(1-ピペリジニル)カルボニル、(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)カルボニル、(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル、メチレンジオキシ、アミノカルボニルアミノ又は $C_{1-4}$ -アルキルアミノカルボニルアミノを表し、

上記基、特にW、Z、 $R^{13} \sim R^{22}$ 中で、夫々の場合に1個以上のC原子が更にFにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ/又は夫々の場合に1個又は2個のC原子が互に独立に更にCl又はBrにより一置換されていてもよく、かつ/又は夫々の場合に1個以上のフェニル環が互に独立に更に基F、Cl、Br、I、シアノ、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ、アセチルアミノ、アミノカルボニル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル及びジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキルから選ばれた1個、2個又は3個の置換基を含んでもよく、かつ/又はニトロにより一置換されていてもよく、かつ

存在するカルボキシ基のH原子又はN原子に結合されたH原子が夫々の場合に生体内で開裂し得る基により置換されていてもよい)

#### 【請求項2】

基 $R^1$ 、 $R^2$ が互に独立にH、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{3-5}$ -アルケニル、 $C_{3-5}$ -アルキニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル、ヒドロキシ- $C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル、(ヒドロキシ- $C_{3-7}$ -シクロアルキル)- $C_{1-3}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{2-4}$ -アルキル、 $-NC-C_{2-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ- $C_{2-4}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ -アルコキシ- $C_{2-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ-カルボニル- $C_{1-4}$ -アルキル、カルボキシル- $C_{1-4}$ -アルキル、アミノ- $C_{2-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-アミノ- $C_{2-4}$ -アルキル、ジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ- $C_{2-4}$ -アルキル、シクロ- $C_{3-6}$ -アルキレンイミノ- $C_{2-4}$ -アルキル、ピロリジン-3-

10

20

30

40

50

イル、N-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-ピロリジン-3-イル、ピロリジニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、N-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-ピロリジニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、N-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-ピペリジン-3-イル、N-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-ピペリジン-4-イル、ピペリジニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、N-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-ピペリジニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イルメチル、フェニル、フェニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ピリジル又はピリジル-C<sub>1-3</sub>-アルキルを含む群から選ばれ、上記基中で、1個以上のC原子が互いに独立にF、C<sub>1-3</sub>-アルキル又はヒドロキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキルにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ/又は1個もしくは2個の炭素原子が互に独立にCl、Br、OH、CF<sub>3</sub>もしくはCNにより一置換されていてもよく、かつフェニル基又はピリジル基が同じもしくは異なる基R<sup>20</sup>により一置換又は多置換されていてもよく、又はフェニル基の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ基R<sup>20</sup>が請求項1に示された意味を有することを特徴とする、請求項1記載のアルキン化合物。

10

### 【請求項3】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれらが結合されているN原子と一緒になって複素環基（これは意味ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン（その遊離イミン官能基はR<sup>13</sup>により置換されている）、及びモルホリンから選ばれる）を形成し、

1個以上のH原子が同じ又は異なる基R<sup>14</sup>により置換されていてもよく、かつ/又はその特定された複素環基はアルキレンブリッジと基Cyの間の結合が

20

- 単結合又は二重結合を介して、

- スピロ環式環系を形成する共通のC原子を介して、

- 縮合二環式環系を形成する2個の共通の隣接C原子及び/又はN原子を介して、又は

- ブリッジされた環系を形成する3個以上のC原子及び/又はN原子を介して

つくられるような様式で1個又は2個の同じ又は異なる炭素環基又は複素環基Cyにより置換されていてもよく、かつ

基R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>及び基Cyが請求項1に定義されたとおりであることを特徴とする、請求項1記載のアルキン化合物。

### 【請求項4】

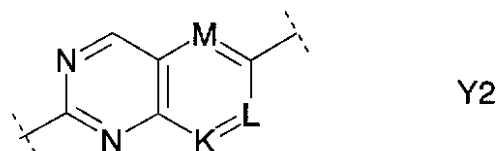
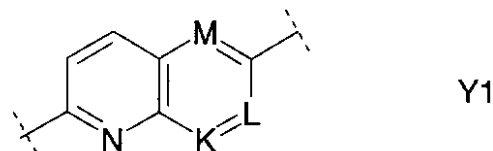
Zが単結合又はエチレンを表し、かつWが単結合を表すことを特徴とする、請求項1から3の1項以上に記載のアルキン化合物。

30

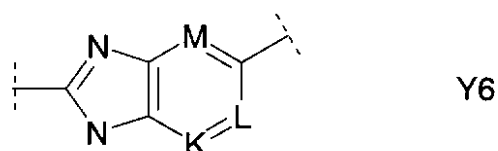
### 【請求項5】

基Yが部分式

### 【化3】



40



(式中、

基M、K及びLがCH基を表し、基M、K、Lの一つがまたN原子を表してもよく、かつ

50

部分式Y1、Y2、Y6中で、1個以上のCH基が互いに独立に $R^{20}$ により置換されていてもよく、かつ

部分式Y6中で、NH基が $C_{1-4}$ -アルキルにより置換されていてもよく、

$R^{20}$ が請求項1に定義されたとおりである)

の中から選ばれることを特徴とする、請求項1から4の1項以上に記載のアルキン化合物。

【請求項6】

基Yが部分式Y1のキノリン基を表し、基M、K及びLがCH基を表し、そのキノリン基中で、1個以上のCH基が互いに独立に $R^{20}$ により置換されていてもよく、 $R^{20}$ が請求項1に定義されたとおりであることを特徴とする、請求項5記載のアルキン化合物。

10

【請求項7】

基Aが2価の環式基フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルの中から選ばれ、これらが1個以上のC原子の位置で同じ又は異なる基 $R^{20}$ により一置換又は多置換されていてもよく、又はフェニル環の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ

$R^{20}$ が請求項1に示された意味を有することを特徴とする、請求項1から6の1項以上に記載のアルキン化合物。

【請求項8】

基Bがフェニル、シクロヘキセニル、ピリジル、チエニル及びフラニルの中から選ばれ、かつ

20

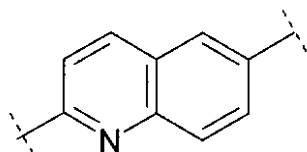
上記環式基が1個以上のC原子の位置で同じ又は異なる基 $R^{20}$ により一置換又は多置換されていてもよく、又はフェニル基の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ

$R^{20}$ が請求項1に示された意味を有することを特徴とする、請求項1から7の1項以上に記載のアルキン化合物。

【請求項9】

Yが

【化4】

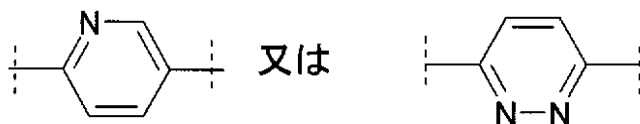


30

を表し、

Aが

【化5】



40

から選ばれた意味を有し、かつ / 又は

Bがフェニル、シクロヘキセニル、ピリジル、チエニル及びフラニル、好ましくはフェニルを表し、

Y及びAが未置換であり、又は $R^{20}$ により一置換され、かつBが未置換であり、又は互いに独立に $R^{20}$ により一置換、二置換もしくは三置換され、又はフェニル環の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ $R^{20}$ が請求項1に示された意味を有することを特徴とする、請求項1から8の1項以上に記載のアルキン化合物。

【請求項10】

$R^{20}$ がF、Cl、Br、I、OH、シアノ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、アミノ、アセチル、メトキシ、ジフルオロメト

50

キシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ又はイソ-プロポキシを表し、数回現れる置換基 $R^{20}$ が同じ又は異なる意味を有してもよいことを特徴とする、請求項 1 から 9 の 1 項以上に記載のアルキン化合物。

【請求項 1 1】

請求項 1 から 1 0 の 1 項以上に記載のアルキン化合物の生理学上許される塩。

【請求項 1 2】

必要により一種以上の生理学上許される賦形剤と一緒に請求項 1 から 1 0 の 1 項以上に記載の少なくとも一種のアルキン化合物及び / 又は請求項 1 1 記載の塩を含むことを特徴とする組成物。

【請求項 1 3】

必要により一種以上の不活性担体及び / 又は希釈剤と一緒に請求項 1 から 1 0 の 1 項以上に記載の少なくとも一種のアルキン化合物及び / 又は請求項 1 1 記載の塩を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 1 4】

哺乳類の食事挙動に影響するための請求項 1 から 1 0 の 1 項以上に記載の少なくとも一種のアルキン化合物及び / 又は請求項 1 1 記載の塩の使用。

【請求項 1 5】

哺乳類の体重を減少し、かつ / 又は体重の増加を防止するための請求項 1 から 1 0 の 1 項以上に記載の少なくとも一種のアルキン化合物及び / 又は請求項 1 1 記載の塩の使用。

【請求項 1 6】

MCH受容体拮抗活性を有する医薬組成物を調製するための請求項 1 から 1 0 の 1 項以上に記載の少なくとも一種のアルキン化合物及び / 又は請求項 1 1 記載の塩の使用。

【請求項 1 7】

MCHにより引き起こされ、又はそれ以外にMCHと原因上関連している症候及び / 又は疾患の予防及び / 又は治療に適している医薬組成物を調製するための請求項 1 から 1 0 の 1 項以上に記載の少なくとも一種のアルキン化合物及び / 又は請求項 1 1 記載の塩の使用。

【請求項 1 8】

代謝障害及び / 又は食事障害、特に肥満、多食症、神経性多食症、悪液質、拒食症、神経性食欲不振並びに過食症の予防及び / 又は治療に適している医薬組成物を調製するための請求項 1 から 1 0 の 1 項以上に記載の少なくとも一種のアルキン化合物及び / 又は請求項 1 1 記載の塩の使用。

【請求項 1 9】

肥満と関連する疾患及び / 又は障害、特に糖尿病、特にII型糖尿病、糖尿病の合併症（糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性腎症、インスリン耐性、病的グルコーストランスを含む）、脳出血、心不全、心血管疾患、特に動脈硬化及び高血圧、関節炎並びに膝関節炎の予防及び / 又は治療に適している医薬組成物を調製するための請求項 1 から 1 0 の 1 項以上に記載の少なくとも一種のアルキン化合物及び / 又は請求項 1 1 記載の塩の使用。

【請求項 2 0】

高脂血症、蜂巣炎、脂肪蓄積、悪性肥満細胞症、全身性肥満細胞症、情緒障害、感情障害、鬱病、不安、睡眠障害、生殖障害、性的障害、記憶障害、癲癇、痴呆の形態及びホルモン障害の予防及び / 又は治療に適している医薬組成物を調製するための請求項 1 から 1 0 の 1 項以上に記載の少なくとも一種のアルキン化合物及び / 又は請求項 1 1 記載の塩の使用。

【請求項 2 1】

排尿障害、例えば、尿失禁、活動亢進の膀胱、切迫排尿、夜間多尿及び遺尿症の予防及び / 又は治療に適している医薬組成物を調製するための請求項 1 から 1 0 の 1 項以上に記載の少なくとも一種のアルキン化合物及び / 又は請求項 1 1 記載の塩の使用。

【請求項 2 2】

依存症及び / 又は禁断症状の予防及び / 又は治療に適している医薬組成物を調製するた

10

20

30

40

50



めの請求項 1 から 10 の 1 項以上に記載の少なくとも一種のアルキン化合物及び / 又は請求項 11 記載の塩の使用。

【請求項 23】

請求項 1 から 10 の 1 項以上に記載の少なくとも一種のアルキン化合物及び / 又は請求項 11 記載の塩を非化学的方法により一種以上の不活性担体及び / 又は希釈剤に混入することを特徴とする、請求項 12、13 及び 16 から 22 の 1 項以上に記載の組成物又は医薬組成物の調製方法。

【請求項 24】

必要により一種以上の不活性担体及び / 又は希釈剤と一緒に、

請求項 1 から 10 の 1 項以上に記載のアルキン化合物及び / 又は請求項 11 記載の塩から選ばれる第一活性物質、及び 10

糖尿病の治療のための活性物質、糖尿病の合併症の治療のための活性物質、肥満の治療のための活性物質、好ましくは MCH アンタゴニスト以外、高血圧の治療のための活性物質、動脈硬化を含む、高脂血症の治療のための活性物質、関節炎の治療のための活性物質、不安状態の治療のための活性物質及び鬱病の治療のための活性物質からなる群から選ばれた第二活性物質

を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 25】

式 A.5



20

(式 A.1、A.2、A.3、A.4 及び A.5 中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、Y、W、A 及び B は請求項 1 から 10 に示された意味の一つを有する)

のアルキン化合物の調製方法であって、

式 A.1



(式中、Hal は塩素、臭素又はヨウ素、好ましくは臭素又はヨウ素を表す)

のハロゲン化合物を好適な溶媒中で好適なパラジウム触媒、好適な塩基及びヨウ化銅(I)の存在下で式 A.2

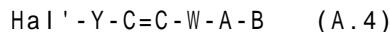


のアルキン化合物と反応させ、そして 30

得られた式 A.3



の化合物を好適なハロゲン化剤と反応させてハライド誘導体 A.4



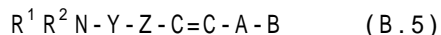
(式中、Hal' は Cl、Br 又は I を表す)

を生成し、

これを更に式  $H-NR^1 R^2$  のアミンと反応させて最終生成物 A.5 を生成することを特徴とする、上記アルキン化合物の調製方法。

【請求項 26】

式 B.5

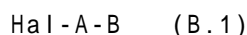


40

(式 B.1、B.2、B.3、B.4 及び B.5 中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、Y、Z、A 及び B は請求項 1 から 10 に示された意味の一つを有する)

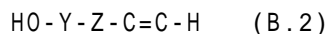
のアルキン化合物の調製方法であって、

式 B.1



(式中、Hal は塩素、臭素又はヨウ素、好ましくは臭素又はヨウ素を表す)

のハロゲン化合物を好適な溶媒中で好適なパラジウム触媒、好適な塩基及びヨウ化銅(I)の存在下で式 B.2



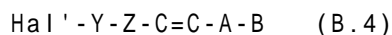
50

のアルキン化合物と反応させ、そして

式B.3



の得られる化合物を好適なハロゲン化剤と反応させてハライド誘導体B.4



(式中、Hal'はCl、Br又はIを表す)

を生成し、

これを更に式 $\text{H}-\text{NR}^1\text{R}^2$ のアミンと反応させて最終生成物B.5を生成することを特徴とする、上記アルキン化合物の調製方法。

【請求項27】

10

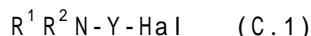
式C.3



(式C.1、C.2及びC.3中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、Y、W、A及びBは請求項1から10に示された意味の一つを有する)

のアルキン化合物の調製方法であって、

式C.1



(式中、Halは塩素、臭素又はヨウ素、好ましくは臭素又はヨウ素を表す)

のハロゲン化合物を好適な溶媒中で好適なパラジウム触媒、好適な塩基及びヨウ化銅(I)の存在下で式C.2

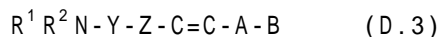
20



のアルキン化合物と更にさせて最終生成物C.3を生成することを特徴とする、上記アルキン化合物の調製方法。

【請求項28】

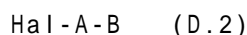
式D.3



(式D.1、D.2及びD.3中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、Y、Z、A及びBは請求項1から10に示された意味の一つを有する)

のアルキン化合物の調製方法であって、

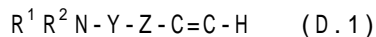
式D.2



(式中、Halは塩素、臭素又はヨウ素、好ましくは臭素又はヨウ素を表す)

のハロゲン化合物を好適な溶媒中で好適なパラジウム触媒、好適な塩基及びヨウ化銅(I)の存在下で式D.1

30



のアルキン化合物と反応させて最終生成物D.3を生成することを特徴とする、上記アルキン化合物の調製方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

本発明は新規アルキン化合物、それらの生理学上許される塩だけでなく、MCHアンタゴニストとしてのそれらの使用並びにMCHにより引き起こされ、又は或るその他の様式でMCHと原因上関連する症候及び/又は疾患の予防及び/又は治療に適している医薬製剤を調製する際のそれらの使用に関する。また、本発明は食事挙動に影響し、また哺乳類の体重を減少し、かつ/又は体重の増加を防止するための本発明の化合物の使用に関する。更に、本発明は本発明の化合物を含む組成物及び薬物並びにそれらの調製方法に関する。本発明のその他の局面は本発明の化合物の調製方法に関する。

【背景技術】

【0002】

食物の摂取及び生体中のその転化は全ての生物の寿命に必須の部分である。それ故、食

50

物の摂取及び転化の逸脱は一般に問題そしてまた病気をもたらす。特に工業化された国における、ヒトのライフスタイル及び栄養の変化は、最近の数十年で病的な過度の体重（また肥大又は肥満として知られている）を促進していた。冒された人々では、肥満が制限された運動及び生活の質の低下を直接もたらす。肥満がしばしばその他の疾患、例えば、糖尿病、異常脂血症、高血圧、動脈硬化及び冠心臓疾患をもたらすという付加的な因子がある。更に、高体重単独は支持及び運動装置に増大された歪を加え、これが慢性の痛み及び疾患、例えば、関節炎又は骨関節炎をもたらし得る。こうして、肥満は社会に重大な健康問題である。

肥満という用語は生体中の過剰の脂肪組織を意味する。これに関して、肥満は基本的には健康リスクをもたらす肥満の増大されたレベルと見られるべきである。正常な個体と肥満を患っている個体の間に鮮明な区別はないが、肥満を伴う健康リスクは肥満のレベルが増大するにつれて絶えず上昇すると推定される。簡素化のために、本発明において、25の値より上、更に特に30より上の、体格指数(BMI)（これは自乗された身長（メートル）により割られた測定された体重（キログラム）と定義される）を有する個体は、肥満を患っていると見なされることが好ましい。

肉体的な活動及び栄養の変化は別にして、現在、体重を有効に減少するための確かな治療選択肢はない。しかしながら、肥満は重大かつ更には寿命に脅威の疾患の発生における主要なリスク因子であるので、肥満の予防及び／又は治療のための医薬活性物質を入手することはいっそう重要である。ごく最近提案された一つのアプローチはMCHアンタゴニストの治療上の使用である（とりわけ、WO 01/21577、WO 01/82925を参照のこと）。

#### 【0003】

メラニン濃縮ホルモン(MCH)は19アミノ酸からなる環状ニューロペプチドである。それは主として哺乳類の視床下部中で合成され、そこから視床下部神経細胞の突起により脳のその他の部分に移動する。その生物学的活性はロドプシン関連GPCRのファミリーからの2種の異なるG-タンパク質結合受容体(GPCR)、即ち、MCH受容体1及び2（MCH-1R、MCH-2R）によりヒト中で媒介される。

動物モデルにおけるMCHの機能についての研究はエネルギーバランスを調節する際、即ち、代謝活性及び食物摂取を変化させる際のペプチドの役割について良好な指示を与えた〔1,2〕。例えば、ラットにおけるMCHの心室内投与後に、食物摂取が対照動物と較べて増大された。更に、対照動物より多くのMCHを生じるトランスジェニックラットは、高脂肪食を与えられた場合、実験で変化されたMCHレベルを生じない動物よりも有意に多い体重を得ることにより応答した。また、食物についての増大された欲求の段階とラットの視床下部中のMCH mRNAの量の間に顕著な相関関係があることがわかった。しかしながら、MCHノックアウトマウスによる実験がMCHの機能を示すのに特に重要である。ニューロペプチドの損失は減少された脂肪質量を有するやせた動物をもたらす、これらは対照動物より有意に少ない食物を摂取する。

MCHの食欲抑制の作用はおそらくげっ歯類でG<sub>s</sub>-結合MCH-1Rにより媒介される〔3-6〕。何とならば、霊長類、白イタチ及びイヌと違って、第二MCH受容体サブタイプがげっ歯類では従来見られなかったからである。MCH-1Rを失った後に、ノックアウトマウスは対照動物と較べて一層低い脂肪質量、増大されたエネルギー転化を有し、高脂肪食で飼育された場合に、体重を増やさない。エネルギーバランスを調節する際のMCH系の重要性の別の指示は受容体アンタゴニスト（SNAP-7941）による実験に由来する〔3〕。長期試験では、アンタゴニストで治療された動物はかなりの量の体重を失う。

#### 【0004】

MCH-1RアンタゴニストSNAP-7941は、その食欲抑制作用に加えて、ラットについての挙動実験で付加的な不安除去作用及び抗鬱作用をまた奏する〔3〕。こうして、MCH-MCH-1R系はエネルギーバランスを調節するだけでなく、感情性にも関係するという明らかな指示がある。

文献：

1. Qu, D.ら著 “ 摂食挙動の重要な調節におけるメラニン濃縮ホルモンに関する役割 ” Na

10

20

30

40

50

ture, 1996. 380(6571): 243-7頁

2. Shimada, M.ら著 “メラニン濃縮ホルモンを欠いているマウスは食が細く、やせている” Nature, 1998. 396(6712): 670-4頁

3. Borowsky, B.ら著 “メラニン濃縮ホルモン-1受容体アンタゴニストの抗鬱作用、不安除去作用及び食欲抑制作用” Nat Med, 2002. 8(8): 825-30頁

4. Chen, Y.ら著 “メラニン濃縮ホルモン受容体-1の標的分断は摂食亢進及び食事誘発肥満に対する耐性をもたらす” Endocrinology, 2002. 143(7): 2469-77頁

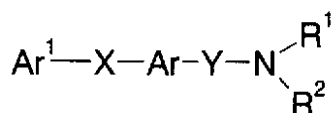
5. Marsh, D.J.ら著 “メラニン濃縮ホルモン 1 受容体欠乏マウスはやせており、活動亢進であり、食が細く、変化した代謝を有する” Proc Natl Acad Sci USA, 2002. 99(5): 3240-5頁

6. Takekawa, S.ら著 “T-226296: 新規な、経口活性かつ選択的なメラニン濃縮ホルモン受容体アンタゴニスト” Eur J Pharmacol, 2002. 438(3): 129-35頁

特許文献に、或る種のアミン化合物がMCHアンタゴニストとして提案されている。こうして、WO 01/21577 (Takeda)は肥満の治療のためのMCHアンタゴニストとして式

【0005】

【化1】



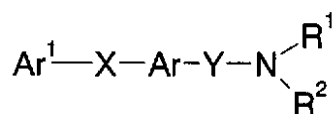
(式中、 $\text{Ar}^1$ は環式基を表し、Xはスペーサーを表し、Yは結合又はスペーサーを表し、Arは非芳香族環と縮合されてもよい芳香族環を表し、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は互いに独立にH又は炭化水素基を表し、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は隣接N原子と一緒にあってN含有複素環を形成してもよく、 $\text{R}^2$ はまたArとともにスピロ環式環を形成してもよく、Rは隣接N原子及びYと一緒にあってN含有複素環を形成してもよい)

の化合物を記載している。

更に、WO 01/82925 (Takeda)はまたとりわけ肥満の治療のためのMCHアンタゴニストとして式

【0006】

【化2】



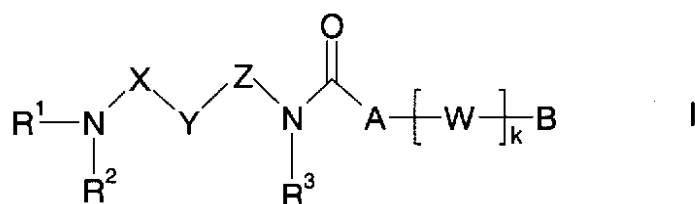
(式中、 $\text{Ar}^1$ は環式基を表し、X及びYはスペーサー基を表し、Arは必要により置換されていてもよい縮合多環式芳香族環を表し、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は互いに独立にH又は炭化水素基を表し、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は隣接N原子と一緒にあってN含有複素環を形成してもよく、 $\text{R}^2$ は隣接N原子及びYと一緒にあってN含有複素環を形成してもよい)

の化合物を記載している。

WO 2004/024702はMCHアンタゴニストとして式 I

【0007】

【化3】



(式中、Y、A及びBは環式基を表してもよく、かつX、Z及びWはブリッジ又は結合を表してもよい)

10

20

30

40

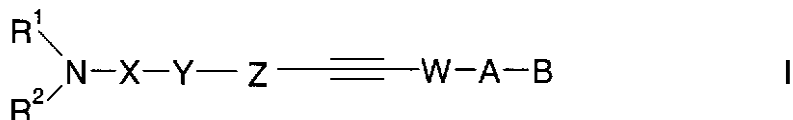
50

のカルボン酸アミド化合物を提案している。

WO 04/039780 A1はMCHアンタゴニストとして式 I

【0008】

【化4】



(式中、Y、A及びBは環式基を表してもよく、かつX、Z及びWはブリッジ又は結合を表してもよい)

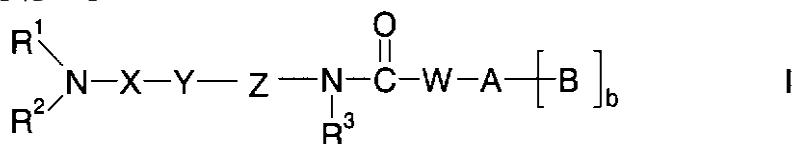
10

のアルキン化合物を記載している。

WO 04/039764 A1はMCHアンタゴニストとして式 I

【0009】

【化5】



(式中、Y、A及びBは環式基を表してもよく、かつXはアルキレンブリッジを表し、Zはブリッジ又は結合を表し、かつWは $-CR^{6a}R^{6b}-O-$ 、 $-CR^{7a}=CR^{7c}-$ 、 $-CR^{6a}R^{6b}-NR^8-$ 、 $-CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}-$ 及び $-NR^8-CR^{6a}R^{6b}-$ を含む群から選ばれる)

20

のアミド化合物を記載している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明の目的は新規アルキン化合物、特にMCHアンタゴニストとして有効である化合物を同定することである。本発明はまた哺乳類の食事挙動に影響し、特に哺乳類の体重の減少を得、かつ/又は体重の増加を防止するのに使用し得る新規アルキン化合物を提供しようとする。

更に、本発明はMCHにより引き起こされ、又はそれ以外にMCHに原因上関連する症候及び/又は疾患の予防及び/又は治療に適している新規医薬組成物を提供しようとする。特に、本発明の目的は代謝障害、例えば、肥満及び/又は糖尿病だけでなく、肥満及び糖尿病と関連する疾患及び/又は障害の治療のための医薬組成物を提供することである。本発明のその他の目的は本発明の化合物の有利な使用を実証することに関する。また、本発明は本発明のアルキン化合物の調製方法を提供しようとする。本発明のその他の目的は以上の言及及び以下の言及から当業者に直ちに明らかであろう。

30

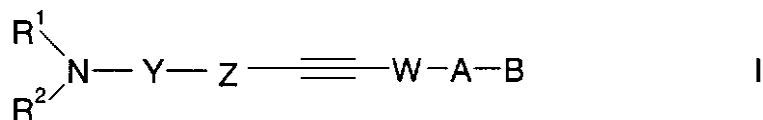
【課題を解決するための手段】

【0011】

第一の局面において、本発明は一般式 I のアルキン化合物、これらの互変異性体、ジアステレオマー、鏡像体、混合物及びこれらの塩に関する。

40

【化6】



【0012】

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ は互いに独立にH、 $C_{1-8}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル又はフェニル基もしくはピリジニル基(必要により同じ又は異なる基 $R^{20}$ により一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ/又はニトロにより置換されていてもよい)を表し、そのアルキル基又は

50

シクロアルキル基は同じ又は異なる基 $R^{11}$ により一置換又は多置換されていてもよく、かつ5員、6員又は7員シクロアルキル基の3位又は4位の $-CH_2-$ 基は $-O-$ 、 $-S$ 又は $-NR^{13}$ により置換されていてもよく、又は

$R^1$ 及び $R^2$ は $C_{3-8}$ -アルキレンブリッジを形成し、 $R^1R^2N$ 基のN原子に隣接しない $-CH_2-$ 基は $-CH=N-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 又は $-NR^{13}$ により置換されていてもよく、

先に定義されたアルキレンブリッジ中で、1個以上のH原子が同じ又は異なる基 $R^{14}$ により置換されていてもよく、かつ

先に定義されたアルキレンブリッジはアルキレンブリッジと基Cyの間の結合が

- 単結合又は二重結合を介して、
  - スピロ環式環系を形成する共通のC原子を介して、
  - 縮合二環式環系を形成する2個の共通の隣接C原子及び/又はN原子を介して、又は
  - ブリッジされた環系を形成する3個以上のC原子及び/又はN原子を介して
- つくられるような様式で1個又は2個の同じ又は異なる炭素環基又は複素環基Cyにより置換されていてもよく、

W、Zは互いに独立に単結合又は $C_{1-2}$ -アルキレンブリッジを表し、

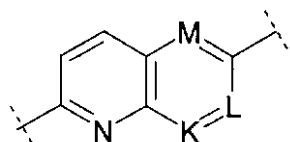
二つの隣接C原子が付加的な $C_{1-4}$ -アルキレンブリッジと一緒に結合されてもよく、かつ

1個又は2個のC原子が互いに独立に1個又は2個の同じ又は異なる $C_{1-3}$ -アルキル基により置換されていてもよく、二つのアルキル基と一緒に結合されて炭素環式環を形成してもよく、かつ

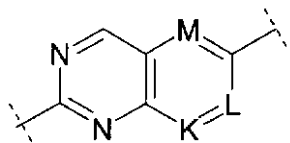
Yは部分式Y1～Y9の定義から選ばれ、

【0013】

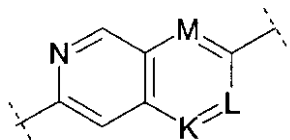
## 【化 7】



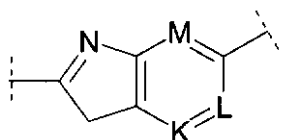
Y1



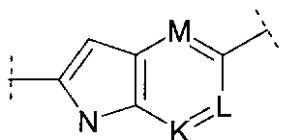
Y2



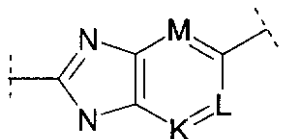
Y3



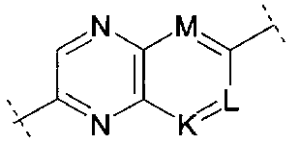
Y4



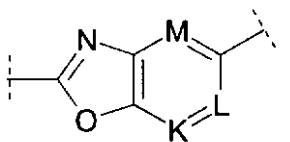
Y5



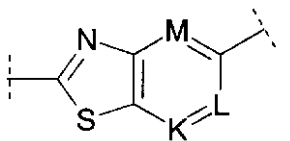
Y6



Y7



Y8



Y9

## 【 0 0 1 4 】

( 式中、基 M、K 及び L は CH 基を表し、基 M、K、L の一つはまた N 原子を表してもよく、かつ

部分式 Y1 ~ Y9 中で、1 個以上の C 原子が互いに独立に  $R^{20}$  により置換されていてもよく、かつ

部分式 Y5 及び Y6 中で、NH 基は  $C_{1-4}$ -アルキルにより置換されていてもよい )

10

20

30

40

50

A は 2 価の環式基フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インドリル、ジヒドロインドリル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロ-イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、チエニル、フラニル、ベンゾチエニル又はベンゾフラニルの中から選ばれ、上記環式基は一つ以上の C 原子の位置で同じ又は異なる基  $R^{20}$  により一置換又は多置換されていてもよく、又はフェニル環の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ / 又は 1 個以上の NH 基は  $R^{21}$  により置換されていてもよく、

B は A について示された意味の一つを有し、又は

$C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルケニル、 $C_{1-6}$ -アルキニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $C_{5-7}$ -シクロアルケニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルケニル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルケニル又は  $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキニルを表し、1 個以上の C 原子が互いに独立にハロゲンにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ / 又はヒドロキシもしくはシアノにより一置換されていてもよく、かつ / 又は環式基が同じ又は異なる基  $R^{20}$  により一置換又は多置換されていてもよく、

10

# 【 0 0 1 5 】

Cy は下記の意味

- 飽和 3 ~ 7 員炭素環基、
- 不飽和 4 ~ 7 員炭素環基、
- フェニル基、
- ヘテロ原子として N、O 又は S 原子を有する飽和 4 ~ 7 員又は不飽和 5 ~ 7 員複素環基

20

- ヘテロ原子として 2 個以上の N 原子又は 1 個もしくは 2 個の N 原子と 1 個の O 又は S 原子を有する飽和又は不飽和 5 ~ 7 員複素環基、
- N、O 及び / 又は S から選ばれた 1 個以上の同じ又は異なるヘテロ原子を有する芳香族複素環 5 員又は 6 員基

の一つから選ばれた炭素環基又は複素環基を表し、

上記飽和 6 員又は 7 員基はまたイミノブリッジ、( $C_{1-4}$ -アルキル)-イミノブリッジ、メチレンブリッジ、( $C_{1-4}$ -アルキル)-メチレンブリッジ又はジ-( $C_{1-4}$ -アルキル)-メチレンブリッジでブリッジされた環系として存在してもよく、かつ

30

上記環式基は 1 個以上の C 原子の位置で同じ又は異なる基  $R^{20}$  により一置換又は多置換されていてもよく、又はフェニル基の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ / 又は 1 個以上の NH 基が  $R^{21}$  により置換されていてもよく、

$R^{11}$  はハロゲン、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、 $C_{2-6}$ -アルキニル、 $R^{15}$ -O-、 $R^{15}$ -O-CO-、 $R^{15}$ -CO-O-、シアノ、 $R^{16}R^{17}N$ 、 $R^{18}R^{19}N$ -CO-又は Cy を表し、上記基中で、1 個以上の C 原子が互いに独立にハロゲン、OH、CN、 $CF_3$ 、 $C_{1-3}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキルから選ばれた置換基により置換されていてもよく、

# 【 0 0 1 6 】

$R^{13}$  は  $R^{17}$  について示された意味の一つを有し、

$R^{14}$  はハロゲン、シアノ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、 $C_{2-6}$ -アルキニル、 $R^{15}$ -O-、 $R^{15}$ -O-CO-、 $R^{15}$ -CO-、 $R^{15}$ -CO-O-、 $R^{16}R^{17}N$ 、 $R^{18}R^{19}N$ -CO-、 $R^{15}$ -O- $C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{15}$ -O-CO- $C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{15}$ -SO<sub>2</sub>-NH、 $R^{15}$ -O-CO-NH- $C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{15}$ -SO<sub>2</sub>-NH- $C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{15}$ -CO- $C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{15}$ -CO-O- $C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{16}R^{17}N$ - $C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{18}R^{19}N$ -CO- $C_{1-3}$ -アルキル又は Cy- $C_{1-3}$ -アルキルを表し、

40

$R^{15}$  は H、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル、フェニル、フェニル- $C_{1-3}$ -アルキル、ピリジニル又はピリジニル- $C_{1-3}$ -アルキルを表し、

$R^{16}$  は H、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{4-7}$ -シクロアルケニル、 $C_{4-7}$ -シクロアルケニル- $C_{1-3}$ -アルキル、-ヒドロキシ- $C_{2-3}$ -アルキル、-( $C_{1-4}$ -アルコキシ)- $C_{2-3}$ -アルキル、アミノ- $C_{2-6}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキ

50



ル-アミノ-C<sub>2-6</sub>-アルキル、ジ-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>2-6</sub>-アルキル又はシクロ-C<sub>3-6</sub>-アルキレンイミノ-C<sub>2-6</sub>-アルキルを表し、

R<sup>17</sup>はR<sup>16</sup>について示された意味の一つを有し、又はフェニル、フェニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ピリジニル、C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル、ヒドロキシカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニルアミノ-C<sub>2-3</sub>-アルキル、N-(C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル)-N-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>2-3</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル、C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニルアミノ-C<sub>2-3</sub>-アルキルもしくはN-(C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル)-N-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>2-3</sub>-アルキルを表し、

R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>は互に独立にH又はC<sub>1-6</sub>-アルキルを表し、

R<sup>20</sup>はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、C<sub>2-6</sub>-アルキニル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、R<sup>22</sup>-C<sub>1-3</sub>-アルキルを表し、又はR<sup>22</sup>について示された意味の一つを有し、

R<sup>21</sup>はC<sub>1-4</sub>-アルキル、-ヒドロキシ-C<sub>2-6</sub>-アルキル、-C<sub>1-4</sub>-アルコキシ-C<sub>2-6</sub>-アルキル、-C<sub>1-4</sub>-アルキル-アミノ-C<sub>2-6</sub>-アルキル、-ジ-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>2-6</sub>-アルキル、-シクロ-C<sub>3-6</sub>-アルキレンイミノ-C<sub>2-6</sub>-アルキル、フェニル、フェニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-カルボニル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ-カルボニル、C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノスルホニル、ジ-C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノスルホニル又はシクロ-C<sub>3-6</sub>-アルキレンイミノ-スルホニルを表し、

【0017】

R<sup>22</sup>はピリジニル、フェニル、フェニル-C<sub>1-3</sub>-アルコキシ、シクロ-C<sub>3-6</sub>-アルキレンイミノ-C<sub>2-4</sub>-アルコキシ、OHC-、HO-N=HC-、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ-N=HC-、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、C<sub>1-4</sub>-アルキルチオ、カルボキシ、C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノカルボニル、ジ-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-アミノカルボニル、シクロ-C<sub>3-6</sub>-アルキル-アミノ-カルボニル、シクロ-C<sub>3-6</sub>-アルキレンイミノ-カルボニル、フェニルアミノカルボニル、シクロ-C<sub>3-6</sub>-アルキレンイミノ-C<sub>2-4</sub>-アルキル-アミノカルボニル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-スルホニル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-スルフィニル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-スルホニルアミノ、アミノ、C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ、ジ-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-アミノ、C<sub>1-4</sub>-アルキル-カルボニル-アミノ、シクロ-C<sub>3-6</sub>-アルキレンイミノ、フェニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、N-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-フェニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、フェニルカルボニル、フェニルカルボニルアミノ、フェニルカルボニルメチルアミノ、ヒドロキシ-C<sub>2-3</sub>-アルキルアミノカルボニル、(4-モルホリニル)カルボニル、(1-ピロリジニル)カルボニル、(1-ピペリジニル)カルボニル、(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)カルボニル、(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル、メチレンジオキシ、アミノカルボニルアミノ又はC<sub>1-4</sub>-アルキルアミノカルボニルアミノを表し、

上記基、特にW、Z、R<sup>13</sup>~R<sup>22</sup>中で、夫々の場合に1個以上のC原子が更にFにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ/又は夫々の場合に1個又は2個のC原子が互に独立に更にCl又はBrにより一置換されていてもよく、かつ/又は夫々の場合に1個以上のフェニル環が互に独立に更に基F、Cl、Br、I、シアノ、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノ、アセチルアミノ、アミノカルボニル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル及びジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキルから選ばれた1個、2個又は3個の置換基を含んでもよく、かつ/又はニトロにより一置換されていてもよく、かつ

存在するカルボキシ基のH原子又はN原子に結合されたH原子が夫々の場合に生体内で開裂し得る基により置換されていてもよい。

【0018】

また、本発明は個々の光学異性体、個々の鏡像体の混合物もしくはラセミ体の形態、互変異性体の形態及び遊離塩基又は薬理学上許される酸との相当する酸付加塩の形態の化合物に関する。本発明の主題はまた1個以上の水素原子が重水素により置換されている、本

10

20

30

40

50

発明の化合物（それらの塩を含む）を含む。

また、本発明は上記され、以下に記載される本発明のアルキン化合物の生理学上許される塩を含む。

また、必要により一種以上の生理学上許される賦形剤と一緒に本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩を含む組成物が本発明により含まれる。

また、本発明により、必要により一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩を含む医薬組成物が含まれる。

また、本発明は哺乳類の食事挙動に影響するための本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

10

更に、本発明は哺乳類の体重を減少し、かつ／又は体重の増加を防止するための本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

#### 【0019】

また、本発明はMCH-受容体拮抗活性、特にMCH-1受容体拮抗活性を有する医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

また、本発明はMCHにより引き起こされ、又はそれ以外にMCHと原因上関連している症候及び／又は疾患の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

また、本発明の更なる対象は代謝障害及び／又は食事障害、特に肥満、多食症、神経性多食症、悪液質、拒食症、神経性食欲不振並びに過食症の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩の使用である。

20

また、本発明は肥満と関連する疾患及び／又は障害、特に糖尿病、特にII型糖尿病、糖尿病の合併症（糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性腎症、インスリン耐性、病的グルコーストレランスを含む）、脳出血、心不全、心血管疾患、特に動脈硬化及び高血圧、関節炎並びに膝関節炎の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

加えて、本発明は高脂血症、蜂巣炎、脂肪蓄積、悪性肥満細胞症、全身性肥満細胞症、情緒障害、感情障害、鬱病、不安、睡眠障害、生殖障害、性的障害、記憶障害、癲癇、痴呆の形態及びホルモン障害の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

30

#### 【0020】

また、本発明は尿の問題、例えば、尿失禁、活動亢進の膀胱、切迫排尿、夜間多尿及び遺尿症の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

更に、本発明は依存症及び／又は禁断症状の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

40

更に、本発明は本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩を非化学的方法により一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤に混入することを特徴とする、本発明の医薬組成物の調製方法に関する。

また、本発明は必要により一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に、本発明のアルキン化合物及び／又は相当する塩から選ばれる第一活性物質並びに糖尿病の治療のための活性物質、糖尿病の合併症の治療のための活性物質、肥満の治療のための活性物質、好ましくはMCHアンタゴニスト以外、高血圧の治療のための活性物質、動脈硬化を含む、異常脂血症又は高脂血症の治療のための活性物質、関節炎の治療のための活性物質、不安状態の治療のための活性物質及び鬱病の治療のための活性物質からなる群から選ばれる第二活性物質を含む医薬組成物に関する。

50

## 【 0 0 2 1 】

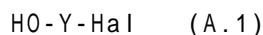
更に、一局面において、本発明は式A.5



(式A.1、A.2、A.3、A.4及びA.5中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、Y、W、A及びBは先に、また以下に示される意味の一つを有する)

のアルキン化合物の調製方法であって、

式A.1



(式中、Halは塩素、臭素又はヨウ素、好ましくは臭素又はヨウ素を表す)

のハロゲン化合物を好適な溶媒中で好適なパラジウム触媒、好適な塩基及びヨウ化銅(I)の存在下で式A.2

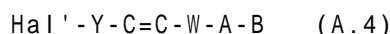


のアルキン化合物と反応させ、そして

得られた式A.3



の化合物を好適なハロゲン化剤と反応させてハライド誘導体A.4

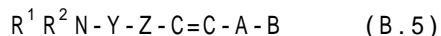


(式中、Hal'はCl、Br又はIを表す)

を生成し、

これを更に式 $H-NR^1 R^2$ のアミンと反応させて最終生成物A.5を生成することを特徴とする、上記アルキン化合物の調製方法に関する。 20

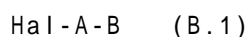
更に、本発明は式B.5



(式B.1、B.2、B.3、B.4及びB.5中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、Y、Z、A及びBは先に、また以下に示される意味の一つを有する)

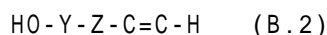
のアルキン化合物の調製方法であって、

式B.1



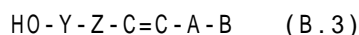
(式中、Halは塩素、臭素又はヨウ素、好ましくは臭素又はヨウ素を表す)

のハロゲン化合物を好適な溶媒中で好適なパラジウム触媒、好適な塩基及びヨウ化銅(I)の存在下で式B.2

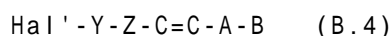


のアルキン化合物と反応させ、そして

式B.3



の得られる化合物を好適なハロゲン化剤と反応させてハライド誘導体B.4



(式中、Hal'はCl、Br又はIを表す)

を生成し、

これを更に式 $H-NR^1 R^2$ のアミンと反応させて最終生成物B.5を生成することを特徴とする、上記アルキン化合物の調製方法に関する。 40

## 【 0 0 2 2 】

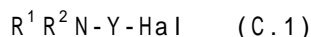
加えて、本発明は式C.3



(式C.1、C.2及びC.3中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、Y、W、A及びBは先に、また以下に示される意味の一つを有する)

のアルキン化合物の調製方法であって、

式C.1



(式中、Halは塩素、臭素又はヨウ素、好ましくは臭素又はヨウ素を表す)

10

20

30

40

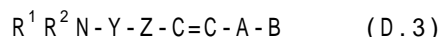
50

のハロゲン化合物を好適な溶媒中で好適なパラジウム触媒、好適な塩基及びヨウ化銅(I)の存在下で式C.2



のアルキン化合物と更にさせて最終生成物C.3を生成することを特徴とする、上記アルキン化合物の調製方法に関する。

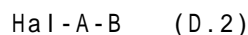
別の局面において、本発明は式D.3



(式D.1、D.2及びD.3中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、Y、Z、A及びBは先に、また以下に示される意味の一つを有する)

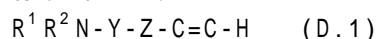
のアルキン化合物の調製方法であって、

式D.2



(式中、Halは塩素、臭素又はヨウ素、好ましくは臭素又はヨウ素を表す)

のハロゲン化合物を好適な溶媒中で好適なパラジウム触媒、好適な塩基及びヨウ化銅(I)の存在下で式D.1



のアルキン化合物と反応させて最終生成物D.3を生成することを特徴とする、上記アルキン化合物の調製方法に関する。

本発明の合成に使用される出発物質及び中間体生成物がまた本発明の主題である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

特に明記されない限り、基、残基及び置換基、特にA、B、W、Y、Z、Cy、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{13} \sim \text{R}^{22}$ 、M、K及びLは、先に示された意味を有する。

基、残基及び/又は置換基が化合物中に1回より多く現れる場合、それらは夫々の場合に同じ又は異なる意味を有してもよい。

$\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ がアルキレンブリッジを介して一緒に結合されない場合、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は互に独立に同じ又は異なる基 $\text{R}^{11}$ により一置換又は多置換されている $\text{C}_{1-8}$ -アルキル基又は $\text{C}_{3-7}$ -シクロアルキル基(5員、6員又は7員シクロアルキル基の3位又は4位の $-\text{CH}_2$ -基は $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 又は $-\text{NR}^{13}$ により置換されていてもよい)、或いは必要により同じ又は異なる基 $\text{R}^{20}$ により一置換又は多置換されていてもよく、かつ/又はニトロにより一置換されていてもよいフェニル基又はピリジニル基を表すことが好ましく、基 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ の一つ又は両方はまたHを表してもよい。

【0024】

基 $\text{R}^{11}$ の好ましい意味はF、Cl、Br、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{2-6}$ -アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$ -アルキニル、 $\text{R}^{15}-\text{O}-$ 、シアノ、 $\text{R}^{16}\text{R}^{17}\text{N}$ 、 $\text{C}_{3-7}$ -シクロアルキル、シクロ- $\text{C}_{3-6}$ -アルキレンイミノ、ピロリジニル、N-( $\text{C}_{1-4}$ -アルキル)-ピロリジニル、ピペリジニル、N-( $\text{C}_{1-4}$ -アルキル)-ピペリジニル、フェニル及びピリジニルであり、上記基中で、1個以上のC原子が互いに独立にF、 $\text{C}_{1-3}$ -アルキル又はヒドロキシ- $\text{C}_{1-3}$ -アルキルにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ/又は1個もしくは2個のC原子が互いに独立にCl、Br、OH、 $\text{CF}_3$ 又はCNにより一置換されていてもよく、上記環式基は1個以上のC原子の位置で同じ又は異なる $\text{R}^{20}$ により一置換又は多置換されていてもよく、又はフェニル基の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ/又は1個以上のNH基が $\text{R}^{21}$ により置換されていてもよい。 $\text{R}^{11}$ が意味 $\text{R}^{15}-\text{O}-$ 、シアノ、 $\text{R}^{16}\text{R}^{17}\text{N}$ 又はシクロ- $\text{C}_{3-6}$ -アルキレンイミノの一つを有する場合、 $\text{R}^{11}$ により置換されたアルキル基又はシクロアルキル基のC原子はヘテロ原子、例えば、基-N-Xに直接連結されないことが好ましい。

基 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ が互に独立にH、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{3-5}$ -アルケニル、 $\text{C}_{3-5}$ -アルキニル、 $\text{C}_{3-7}$ -シクロアルキル、ヒドロキシ- $\text{C}_{3-7}$ -シクロアルキル、 $\text{C}_{3-7}$ -シクロアルキル- $\text{C}_{1-3}$ -アルキル、(ヒドロキシ- $\text{C}_{3-7}$ -シクロアルキル)- $\text{C}_{1-3}$ -アルキル、ヒドロキシ- $\text{C}_{2-4}$ -アルキル、 $-\text{NC}-\text{C}_{2-3}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ -アルコキシ- $\text{C}_{2-4}$ -アルキル、ヒドロキシ- $\text{C}_{1-4}$ -アルコキシ- $\text{C}_{2-4}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ -アルコキシ-カルボニル- $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、カルボキシ- $\text{C}_{1-4}$ -アルキ

10

20

30

40

50

ル、アミノ- $C_{2-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-アミノ- $C_{2-4}$ -アルキル、ジ-( $C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ- $C_{2-4}$ -アルキル、シクロ- $C_{3-6}$ -アルキレンイミノ- $C_{2-4}$ -アルキル、ピロリジン-3-イル、N-( $C_{1-4}$ -アルキル)-ピロリジン-3-イル、ピロリジニル- $C_{1-3}$ -アルキル、N-( $C_{1-4}$ -アルキル)-ピロリジニル- $C_{1-3}$ -アルキル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、N-( $C_{1-4}$ -アルキル)-ピペリジン-3-イル、N-( $C_{1-4}$ -アルキル)-ピペリジン-4-イル、ピペリジニル- $C_{1-3}$ -アルキル、N-( $C_{1-4}$ -アルキル)-ピペリジニル- $C_{1-3}$ -アルキル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イルメチル、フェニル、フェニル- $C_{1-3}$ -アルキル、ピリジル又はピリジル- $C_{1-3}$ -アルキルを表すことが好ましく、上記基中で、1個以上のC原子が互いに独立にF、 $C_{1-3}$ -アルキル又はヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキルにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ/又は1個もしくは2個の炭素原子が互に独立にCl、Br、OH、 $CF_3$ もしくはCNにより一置換されていてもよく、かつ上記環式基が1個以上のC原子の位置で同じもしくは異なる基 $R^{20}$ により一置換又は多置換されていてもよく、フェニル基の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ/又は1個以上のNH基が $R^{21}$ により置換されていてもよい。上記フェニル基又はピリジル基の好ましい置換基は基F、Cl、Br、I、シアノ、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ、アセチルアミノ、アミノカルボニル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル及びジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキルから選ばれ、フェニル基はまたニトロにより一置換されていてもよい。

10

20

#### 【0025】

基 $R^1$ 及び/又は $R^2$ の特に好ましい定義はH、 $C_{1-4}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{3-5}$ -アルケニル、 $C_{3-5}$ -アルキニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル、ヒドロキシ- $C_{3-7}$ -シクロアルキル、ジヒドロキシ- $C_{3-6}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イルメチル、(ヒドロキシ- $C_{3-7}$ -シクロアルキル)- $C_{1-3}$ -アルキル、-( $C_{1-4}$ -アルコキシ)- $C_{2-3}$ -アルキル、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノ- $C_{2-3}$ -アルキル、ピロリジン-N-イル- $C_{2-3}$ -アルキル、ピペリジン-N-イル- $C_{2-3}$ -アルキル、ピリジル及びベンジルからなる群から選ばれ、アルキル基、シクロアルキル基又はシクロアルキル-アルキル基は更にヒドロキシ及び/又はヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキルにより一置換又は二置換されていてもよく、かつ/又はF又は $C_{1-3}$ -アルキルにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ/又は $CF_3$ 、Br、Cl又はCNにより一置換されていてもよい。

30

#### 【0026】

最も特に好ましい基 $R^1$ 及び/又は $R^2$ はH、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、プロプ-2-エンイル、ブト-2-エンイル、プロプ-2-インイル、ブト-2-インイル、2-メトキシエチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、ヒドロキシ- $C_{3-7}$ -シクロアルキル、(ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキル)-ヒドロキシ- $C_{3-7}$ -シクロアルキル、ジヒドロキシ- $C_{3-5}$ -アルキル、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-エチル、1,1-ジ(ヒドロキシメチル)-エチル、(1-ヒドロキシ- $C_{3-6}$ -シクロアルキル)-メチル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イルメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノエチル、ピロリジン-N-イル-エチル、ピペリジン-N-イルエチル、ベンジル及びピリジルからなる群から選ばれ、上記基はF及び/又は $C_{1-3}$ -アルキルにより一置換もしくは多置換されていてもよく、フェニル環及びピリジル環は明記されたように置換されていてもよい。

40

それ故、最も特に好ましい基 $R^1$ 及び/又は $R^2$ の例はH、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、プロプ-2-エンイル、プロプ-2-インイル、2-メトキシエチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、ヒドロキシ-シクロペンチル、ヒドロキシ-シクロヘキシル、(ヒドロキシメチル)-ヒドロキシ-シクロペンチル、(ヒドロキシメチル)-ヒドロキシ-シクロヘキシル、2,3-ジヒ

50

ドロキシプロピル、(1-ヒドロキシ-シクロプロピル)-メチル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イルメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、ジメチルアミノエチル、ベンジル及びピリジルである。

特に好ましくは、基 $R^1$ 、 $R^2$ の少なくとも一つがH以外の意味を有する。

$R^1$ 及び $R^2$ がアルキレンブリッジを形成する場合、これは $C_{3-7}$ -アルキレンブリッジ又は $C_{3-7}$ -アルキレンブリッジ(その $R^1R^2N$ 基のN原子に隣接しない $-CH_2-$ 基が $-CH=N-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 又は $-NR^{13}$ により置換されている)であることが好ましく、

#### 【0027】

先に定義されたアルキレンブリッジ中で、1個以上のH原子が同じ又は異なる基 $R^{14}$ により置換されていてもよく、かつ

10

先に定義されたアルキレンブリッジはアルキレンブリッジと基Cyの間の結合が

- 単結合又は二重結合を介して、
  - スピロ環式環系を形成する共通のC原子を介して、
  - 縮合二環式環系を形成する2個の共通の隣接C原子及び/又はN原子を介して、又は
  - ブリッジされた環系を形成する3個以上のC原子及び/又はN原子を介して
- つくられるような様式で炭素環基又は複素環基Cyで置換されていてもよい。

また、 $R^1$ 及び $R^2$ がアルキレンブリッジを形成し、その結果、 $R^1R^2N-$ がアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール、1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン、2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン、2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン、ピペラジン(その遊離イミン官能基が $R^{13}$ により置換されている)、ピペリジン-4-オン、モルホリン及びチオモルホリンの中から選ばれ、

20

特に好ましくはピロリジン、ピペリジン、ピペラジン(その遊離イミン官能基が $R^{13}$ により置換されている)、及びモルホリンから選ばれる基を表すことが好ましく、

$R^1$ 及び $R^2$ の一般の定義によれば、1個以上のH原子が同じ又は異なる $R^{14}$ により置換されていてもよく、かつ/又は上記基が $R^1$ 及び $R^2$ の一般の定義に従って明記された様式で1個又は2個の同じ又は異なる炭素環基又は複素環基Cyにより置換されていてもよく、基Cyは $R^{20}$ により一置換又は多置換されていてもよい。

特に好ましい基Cyは $C_{3-7}$ -シクロアルキル、アザ- $C_{4-7}$ -シクロアルキル、特にシクロ- $C_{3-6}$ -アルキレンイミノであるだけでなく、1- $C_{1-4}$ -アルキル-アザ- $C_{4-7}$ -シクロアルキルであり、基Cyは $R^{20}$ により一置換又は多置換されていてもよい。

30

#### 【0028】

$R^1$ 及び $R^2$ により形成された $C_{3-8}$ -アルキレンブリッジ( $-CH_2-$ 基が明記されたように置換されていてもよい)は、記載されたように、1個又は2個の同じ又は異なる炭素環基又は複素環基Cy(これは先に定義されたように置換されていてもよい)により置換されていてもよい。

アルキレンブリッジが単結合を介して基Cyに結合される場合には、Cyは $C_{3-7}$ -シクロアルキル、シクロ- $C_{3-6}$ -アルキレンイミノ、1H-イミダゾール、チエニル及びフェニルからなる群から選ばれることが好ましい。

アルキレンブリッジがスピロ環式環系を形成する共通のC原子を介して基Cyに結合される場合には、Cyは $C_{3-7}$ -シクロアルキル、アザ- $C_{4-8}$ -シクロアルキル、オキサ- $C_{4-8}$ -シクロアルキル、2,3-ジヒドロ-1H-キナゾリン-4-オンからなる群から選ばれることが好ましい。

40

アルキレンブリッジが縮合二環式環系を形成する2個の共通の隣接C原子及び/又はN原子を介して基Cyに結合される場合には、Cyは $C_{4-7}$ -シクロアルキル、フェニル、チエニルからなる群から選ばれることが好ましい。

アルキレンブリッジがブリッジされた環系を形成する3個以上のC原子及び/又はN原子を介して基Cyに結合される場合には、Cyは $C_{4-8}$ -シクロアルキル又はアザ- $C_{4-8}$ -シクロアルキルを表すことが好ましい。

複素環基 $R^1R^2N-$ が基Cyにより置換されている場合には、基Cyは単結合により基 $R^1R^2N-$ に

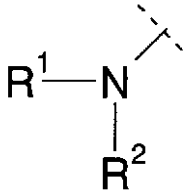
50

結合されることが好ましく、CyはC<sub>3-7</sub>-シクロアルキル及びシクロ-C<sub>3-6</sub>-アルキレンイミノからなる群から選ばれることが好ましく、これらの基は明記されたように、好ましくはフッ素、C<sub>1-3</sub>-アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル及びヒドロキシにより置換されていてもよい。

基

【 0 0 2 9 】

【 化 8 】

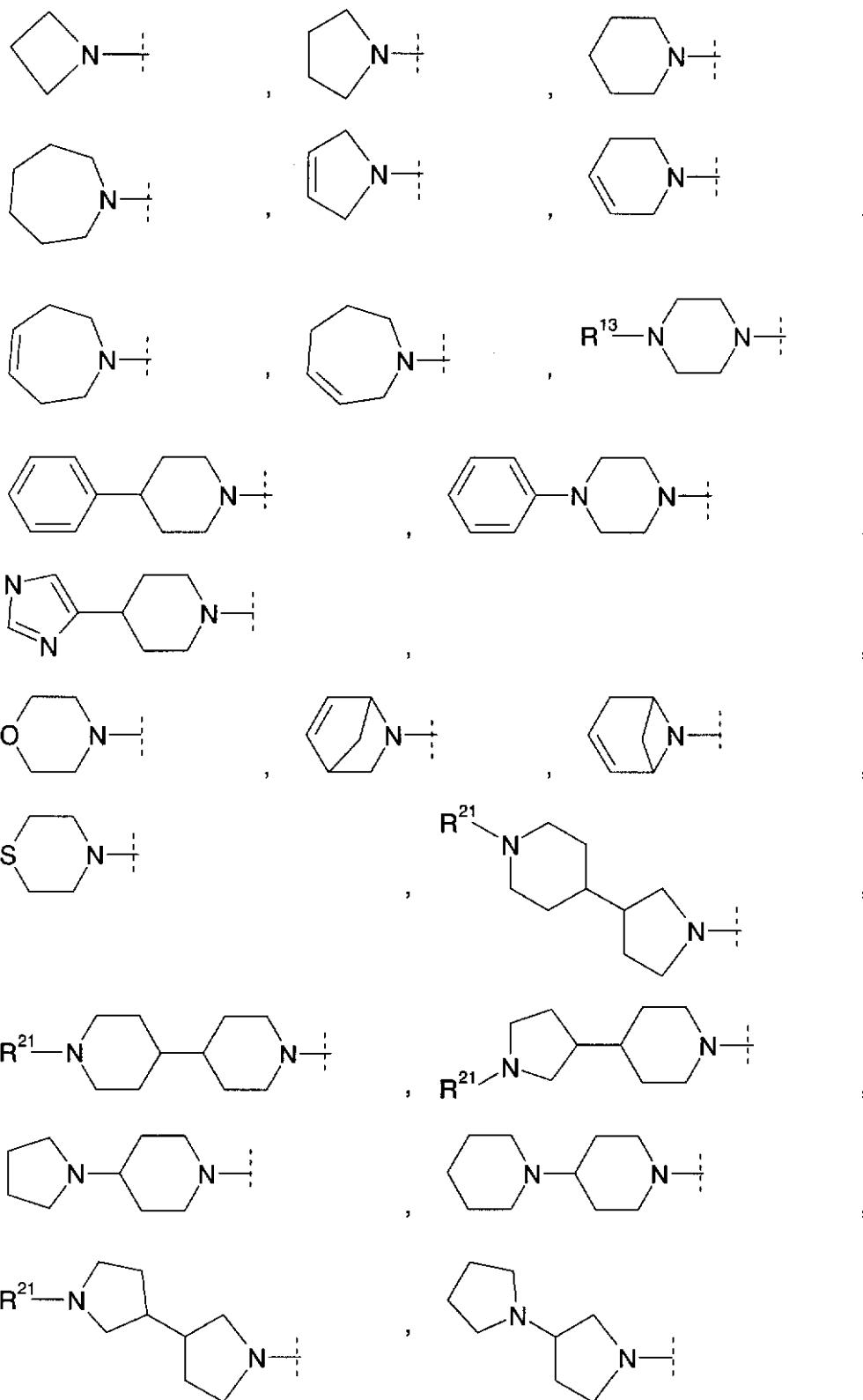


10

は下記の部分式の一つに従って特定されることが特に好ましい。

【 0 0 3 0 】

## 【化 9】



10

20

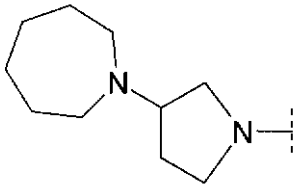
30

40

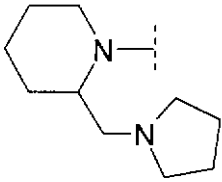
## 【 0 0 3 1 】



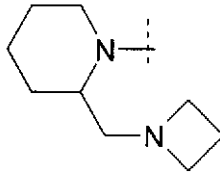
【化 1 0】



,

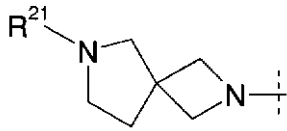


,



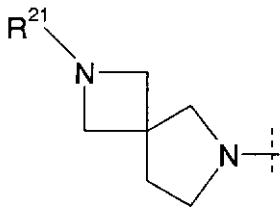
,

10

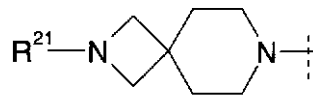


,

,

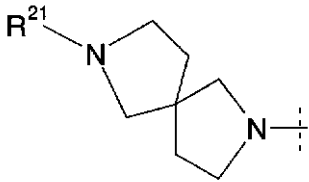


,

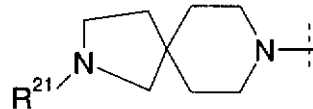


,

20



,



,

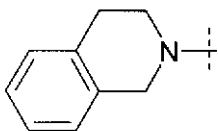


,

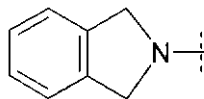


,

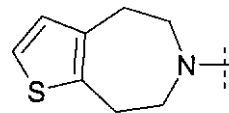
30



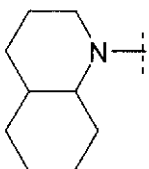
,



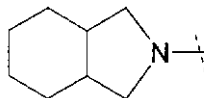
,



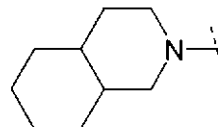
,



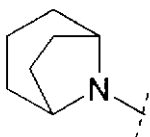
,



,



40



,

【 0 0 3 2】

50

式中、基 $R^1R^2N$ -により形成された複素環の1個以上のH原子は同じ又は異なる基 $R^{14}$ により置換されていてもよく、かつ

基 $R^1R^2N$ -により形成された複素環は1個又は2個、好ましくは1個の $C_{3-7}$ -シクロアルキル基により置換されていてもよく、そのシクロアルキル基は $R^{20}$ により一置換又は多置換されていてもよく、かつ

基 $R^1R^2N$ -により形成された複素環に結合された環は1個以上のC原子の位置で $R^{20}$ により一置換又は多置換されていてもよく、又はフェニル環の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ

$R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ は先に、また以下に示される意味を有する。

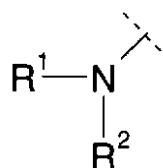
基 $R^1R^2N$ -により形成された複素環が明記されたように $R^{20}$ により一置換又は多置換された1個又は2個のシクロアルキル基により置換されている場合、置換基 $R^{20}$ は互いに独立に $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素又は $CF_3$ 、特にヒドロキシを表すことが好ましい。

10

基

【0033】

【化11】

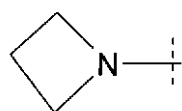


20

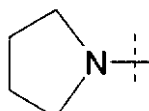
は下記の部分式の一つに従って特定されることが最も特に好ましい。

【0034】

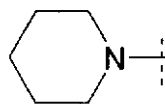
【化12】



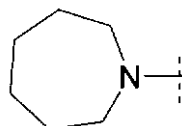
,



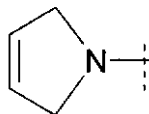
,



,

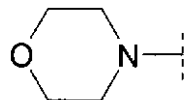


,

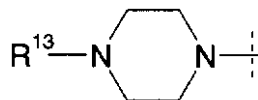


,

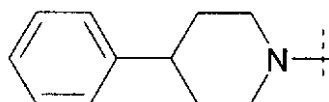
30



,



,



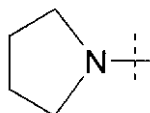
,



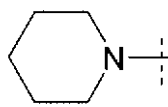
,

40

特に



,



,

【0035】

50

式中、 $R^{13}$ は先に、また以下に示される意味を有し、かつ

基 $R^1R^2N$ -により形成された複素環は $C_{3-6}$ -シクロアルキル、ヒドロキシ- $C_{3-6}$ -シクロアルキル又は(ヒドロキシ- $C_{3-6}$ -シクロアルキル)- $C_{1-3}$ -アルキルにより置換されていてもよく、かつ

基 $R^1R^2N$ -により形成された複素環は同じ又は異なる基 $R^{14}$ により一置換、二置換又は三置換されていてもよい。置換基 $R^{14}$ は互いに独立にF、Cl、Br、OH、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、 $C_{1-4}$ -アルコキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ -アルキル又は $CF_3$ 、特にヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $CF_3$ 又はヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキルを表すことが好ましい。

先に示された部分式が明記されたように置換されている場合、基 $R^1R^2N$ の下記の定義が特に好ましい。ヒドロキシピロリジニル、ヒドロキシピペリジニル、3,4-ジヒドロキシピロリジニル、3,4-ジヒドロキシピペリジニル、3,5-ジヒドロキシピペリジニル、(ヒドロキシメチル)-ピロリジニル、(ヒドロキシメチル)-ピペリジニル、(ヒドロキシメチル)-ヒドロキシ-ピロリジニル、(ヒドロキシメチル)-ヒドロキシ-ピペリジニル。挙げられた基中で、ヒドロキシメチル基はC原子の位置でメチルにより一置換又は二置換されていてもよく、二つのメチル置換基と一緒に結合されて、シクロプロピル基を形成してもよく、かつ

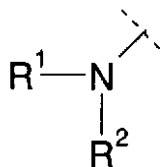
1個又は2個のヒドロキシ基中で、H原子がメチル基により置換されていてもよく、かつ

挙げられた基は更なる置換基をもたず、又は互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $CF_3$ から選ばれた1個もしくは2個の置換基を有する。

下記の部分式が先に明記された複素環基

【0036】

【化13】



の最も特に好ましい定義である。

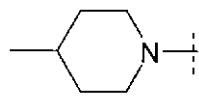
【0037】

10

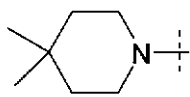
20

30

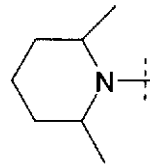
【化 1 4】



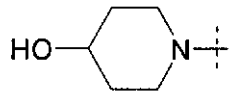
,



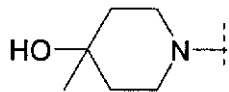
,



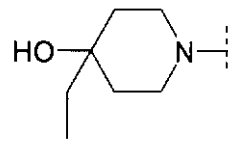
,



,

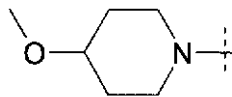


,

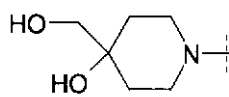


,

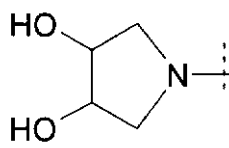
10



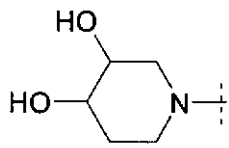
,



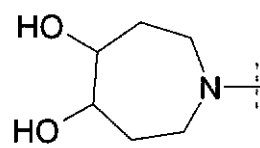
,



,

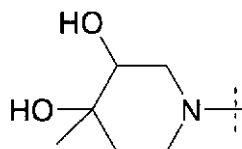


,

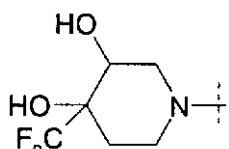


,

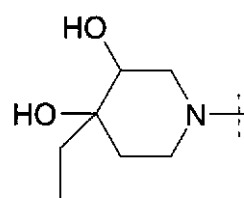
20



,



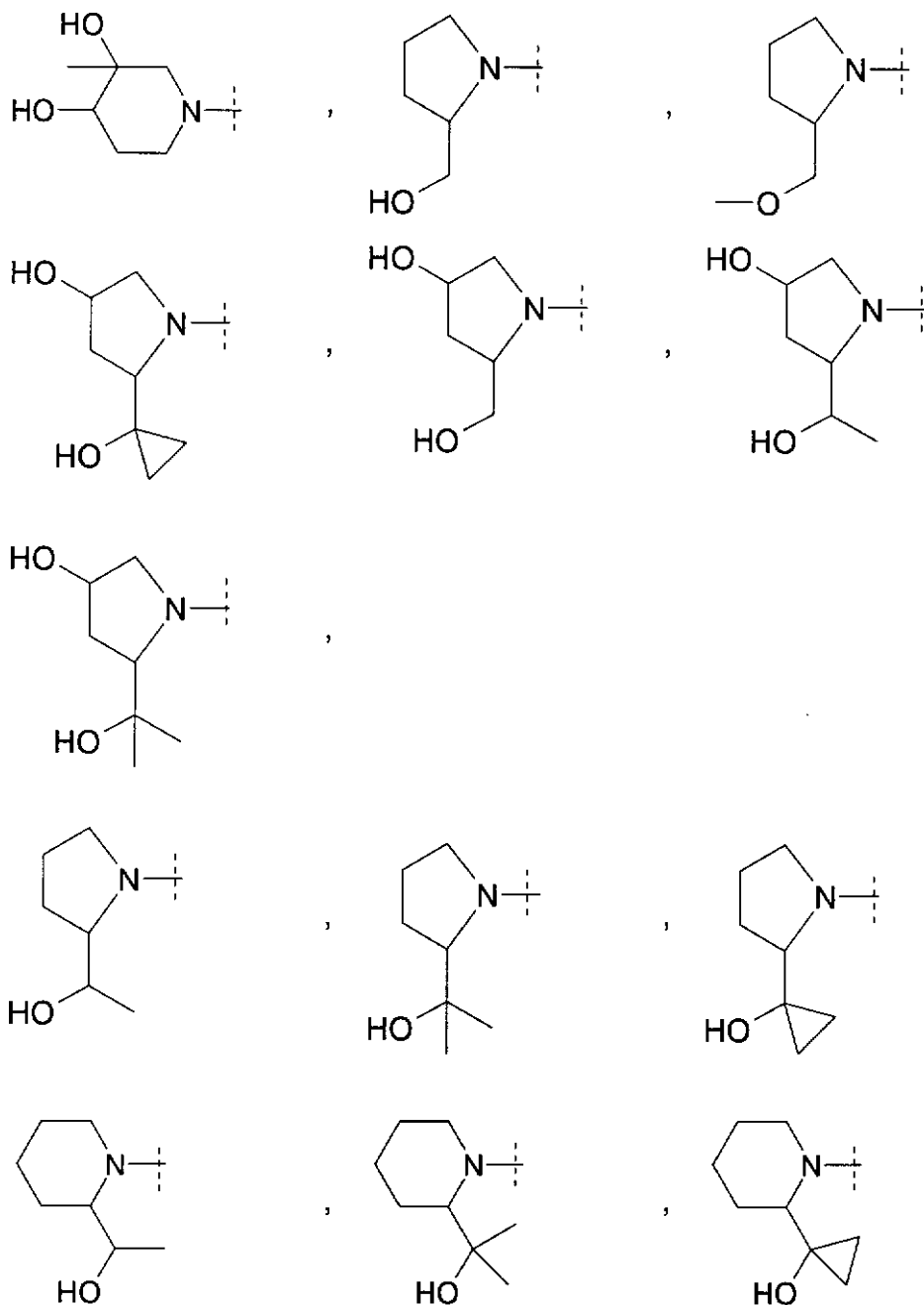
,



,

【 0 0 3 8 】

## 【化 1 5】



10

20

30

## 【0039】

式中、挙げられた基は更に置換されておらず、又は

メチル基もしくはエチル基がフッ素により一置換、二置換もしくは三置換されていてもよく、炭素に結合される基 $R^1R^2N$ -により形成された複素環の1個以上のH原子が互いに独立にフッ素、塩素、CN、 $CF_3$ 、 $C_{1-3}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、特に $C_{1-3}$ -アルキル又は $CF_3$ 、好ましくはメチル、エチル、 $CF_3$ により置換されていてもよい。

$R^1R^2N$ の上記の好ましい意味及び特に好ましい意味の中で、置換基 $R^{14}$ の下記の定義が好ましい：F、Cl、Br、シアノ、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ -アルケニル、 $C_{2-4}$ -アルキニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、 $-(C_{1-4}$ -アルコキシ)- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-カルボニル、カルボキシ、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、ヒドロキシ-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ-カルボニルアミノ、 $C_{1-4}$ -アルコキシ-カルボニルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、アミノ、 $C_{1-4}$ -アルキル-アミノ、

40

50

C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル-アミノ、N-(C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル)-N-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-アミノ、ジ-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-アミノ、シクロ-C<sub>3-6</sub>-アルキレンイミノ、アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、N-(C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル)-N-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ジ-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、シクロ-C<sub>3-6</sub>-アルキレンイミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、アミノカルボニル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-アミノ-カルボニル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル-アミノ-カルボニル、N-(C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル)-N-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-アミノ-カルボニル、ジ-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-アミノ-カルボニル、ピリジニル-オキシ、ピリジニル-アミノ、ピリジニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル-アミノ。

# 【0040】

10

置換基R<sup>14</sup>の特に好ましい意味はF、Cl、Br、C<sub>1-4</sub>-アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、-(C<sub>1-4</sub>-アルコキシ)-C<sub>1-3</sub>-アルキル、アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、N-(C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル)-N-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ジ-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、シクロ-C<sub>3-6</sub>-アルキレンイミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、アミノカルボニル及びピリジルアミノである。

R<sup>14</sup>の上記の好ましい意味において、夫々の場合に1個以上のC原子が更にFにより一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ/又は夫々の場合に1個もしくは2個のC原子が互いに独立に更にClもしくはBrにより一置換されていてもよい。こうして、R<sup>14</sup>の好ましい意味として、また、例えば、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>-CO-及びCF<sub>3</sub>-CHOH-が挙げられる。

20

置換基R<sup>14</sup>の最も特に好ましい意味はC<sub>1-3</sub>-アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、メトキシメチル、ヒドロキシ、CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>-CHOH-、特にヒドロキシ、メチル、エチル、CF<sub>3</sub>及びヒドロキシメチルである。

ブリッジWは単結合又はエチレン、特に好ましくは単結合を表すことが好ましい。

ブリッジZは単結合又はエチレン（これは一緒に結合されて、シクロプロピル基を形成してもよい1個又は2個のメチル置換基を有してもよい）を表すことが好ましい。

基Y中で、基K、L及びMはCHを表すことが好ましく、1個以上のCH基は互いに独立にR<sup>20</sup>により置換されていてもよい。

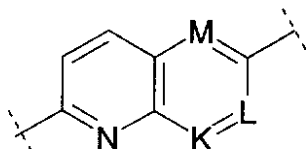
別の実施態様によれば、基K、L及びMの一つがN原子を表し、K、L及びMから選ばれたその他の二つの基がCH基（これは互いに独立にR<sup>20</sup>により置換されていてもよい）を表すことが好ましい。

30

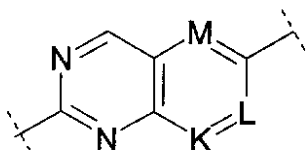
基Yの好ましい定義は下記の部分式から選ばれる。

# 【0041】

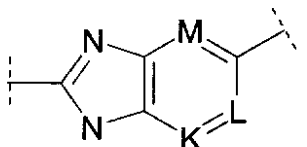
## 【化16】



Y1



Y2



Y6

40

(式中、

50

基 M、K 及び L が CH 基を表し、基 M、K、L の一つがまた N 原子を表してもよく、かつ部分式 Y1、Y2、Y6 中で、1 個以上の CH 基が互いに独立に  $R^{20}$  により置換されていてもよく、かつ

部分式 Y6 中で、NH 基が  $C_{1-4}$ -アルキルにより置換されていてもよい)

基 Y は部分式 Y1 のキノリンを表すことが最も特に好ましく、K、L 及び M が CH 基を表し、そのキノリン基は置換されていないことが好ましく、又はキノリン基の 1 個以上の CH 基が互いに独立に  $R^{20}$  により置換されている。

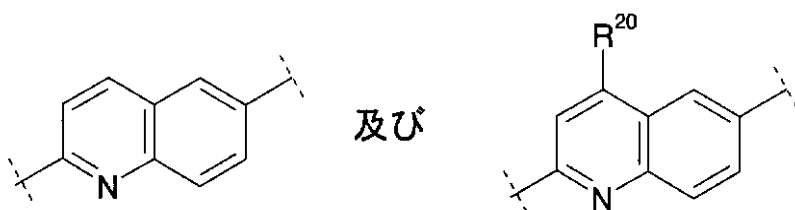
基 Y は置換されておらず、又は一置換もしくは二置換されていることが好ましい。

基 Y の最も特に好ましい定義はキノリンであり、これは、特に 4 位で、置換されていてもよい。それ故、Y は下記の基を表すことが好ましい。

10

【0042】

【化17】



(式中、 $R^{20}$  は以下のように定義され、特に  $C_{1-3}$ -アルキル、最も特にメチルを表す)

20

基 Y の特に好ましい置換基  $R^{20}$  はフッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、ヒドロキシ、-ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_{2-4}$ -アルキニル、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、-( $C_{1-4}$ -アルコキシ)- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ-カルボニルアミノ、アミノ、 $C_{1-4}$ -アルキル-アミノ、ジ-( $C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ、アミノカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルキル-アミノ-カルボニル及びジ-( $C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ-カルボニルの中から選ばれる。

基 Y の最も特に好ましい置換基  $R^{20}$  はフッ素、塩素、臭素、シアノ、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-3}$ -アルケニル、 $C_{2-3}$ -アルキニル、 $C_{1-3}$ -アルコキシ、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシの中から選ばれ、又はフェニル環の場合には同様にニトロから選ばれる。置換基  $R^{20}$  の最も特に好ましい意味の例は F、Cl、Br、メチル、エチル、アセチル又はメトキシである。

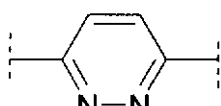
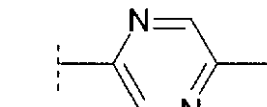
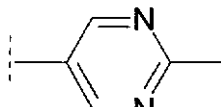
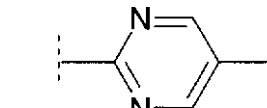
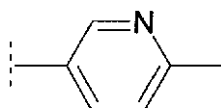
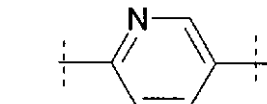
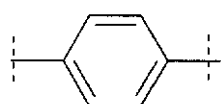
30

基 A は 2 価の環式基フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルの中から選ばれることが好ましく、これらは 1 個以上の C 原子の位置で同じ又は異なる基  $R^{20}$  により一置換又は多置換されていてもよく、又はフェニル環の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよい。

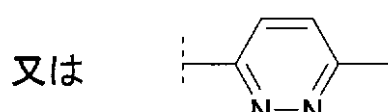
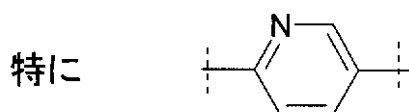
A は下記の基の一つであることが最も特に好ましい。

【0043】

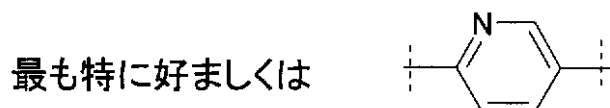
## 【化 18】



10



20



30

## 【0044】

リストされた基は先に明記されたように置換されていてもよい。

基 A の特に好ましい置換基  $R^{20}$  は、互いに独立に、フッ素、塩素、臭素、アミノ、 $CF_3$ 、メトキシ及び  $C_{1-3}$ -アルキルである。

基 A は置換されておらず、又は明記されたように、 $R^{20}$  により一置換されていることが好ましい。

第一の好ましい実施態様の基 B の好ましい定義はフェニル、ピリジル、チエニル及びフラニルを含む群から選ばれる。基 B はフェニルを表すことが特に好ましい。示された意味を有する基 B は同じ又は異なる基  $R^{20}$  により一置換又は多置換されていてもよく、フェニル基はまた更にニトロにより一置換されていてもよい。基 B は置換されておらず、又は一置換、二置換もしくは三置換されていることが好ましく、特に置換されておらず、又は一置換もしくは二置換されている。一置換の場合、その置換基は基 A に対しパラ位にあることが好ましい。

40

基 B の好ましい置換基  $R^{20}$  はフッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ、 $C_{1-4}$ -アルキル、ヒドロキシ、 $CHF_2$ 、 $CHF_2$ -O-、ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_{2-4}$ -アルキニル、カルボキシ、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、 $-(C_{1-4}$ -アルコキシ)- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ-カルボニルアミノ、アミノ、 $C_{1-4}$ -アルキル-アミノ、ジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ、シクロ- $C_{3-6}$ -アルキレンイミノ、アミノカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルキル-アミノ-カルボニル及びジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミ

50



ノ-カルボニルを含む群から選ばれる。

基 B の特に好ましい置換基  $R^{20}$  はフッ素、塩素、臭素、シアノ、 $CF_3$ 、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ及びトリフルオロメトキシを含む群から選ばれる。

基 B の最も特に好ましい置換基  $R^{20}$  は塩素、臭素及びメトキシを含む群から選ばれる。

#### 【0045】

第二の実施態様によれば、基 B の意味が  $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、 $C_{2-6}$ -アルキニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $C_{5-7}$ -シクロアルケニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルケニル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルケニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキニルから選ばれることが好ましく、先に B について挙げられた基中の 1 個以上の C 原子がフッ素により一置換又は多置換されていてもよい。上記実施態様の環式基中で、1 個以上の C 原子が  $R^{20}$  により置換されていてもよい。

この実施態様によれば、基  $C_{3-6}$ -アルキル、 $C_{3-6}$ -アルケニル、 $C_{3-6}$ -アルキニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロペンチル- $C_{1-3}$ -アルキル、シクロペンテニル- $C_{1-3}$ -アルキル、シクロヘキシル- $C_{1-3}$ -アルキル、シクロヘキセニル- $C_{1-3}$ -アルキル、シクロヘプチル- $C_{1-3}$ -アルキル、シクロヘプテニル- $C_{1-3}$ -アルキルが特に好ましく、先に B について挙げられた基中の 1 個以上の C 原子がフッ素により一置換又は多置換されていてもよく、また環式基中で 1 個以上の C 原子が同じ又は異なる  $R^{20}$  により置換されていてもよい。

この第二の実施態様によれば、B がシクロヘキセニル（これは置換されておらず、又は 1 個、2 個もしくは 3 個の同じもしくは異なる置換基  $R^{20}$ 、特にメチルを含む）を表すことが最も特に好ましい。

#### 【0046】

以下は本発明のその他の置換基の好ましい定義である。

置換基  $R^{13}$  は  $R^{16}$  について示された意味の一つを有することが好ましい。 $R^{13}$  は H、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル、-ヒドロキシ- $C_{2-3}$ -アルキル、-( $C_{1-4}$ -アルコキシ)- $C_{2-3}$ -アルキルを表すことが特に好ましい。 $R^{13}$  は H 又は  $C_{1-4}$ -アルキルを表すことが最も好ましい。先に挙げられたアルキル基は Cl により一置換されていてもよく、又は F により一置換もしくは多置換されていてもよい。

置換基  $R^{15}$  の好ましい意味は H、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキルであり、先に定義されたように、夫々の場合に 1 個以上の C 原子が更に F により一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ / 又は夫々の場合に 1 個もしくは 2 個の C 原子が互いに独立に更に Cl もしくは Br により一置換されていてもよい。 $R^{15}$  は H、 $CF_3$ 、メチル、エチル、プロピル又はブチルを表すことが特に好ましい。

置換基  $R^{16}$  は H、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル、-ヒドロキシ- $C_{2-3}$ -アルキル又は-( $C_{1-4}$ -アルコキシ)- $C_{2-3}$ -アルキルを表すことが好ましく、先に定義されたように、夫々の場合に 1 個以上の C 原子が更に F により一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ / 又は夫々の場合に 1 個もしくは 2 個の C 原子が互いに独立に更に Cl もしくは Br により一置換されていてもよい。 $R^{16}$  は H、 $CF_3$ 、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル又は  $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキルを表すことが特に好ましい。

置換基  $R^{17}$  は好ましいと  $R^{16}$  について示された意味の一つを有し、又はフェニル、フェニル- $C_{1-3}$ -アルキル、ピリジニルもしくは  $C_{1-4}$ -アルキルカルボニルを表すことが好ましい。 $R^{17}$  は好ましいと  $R^{16}$  について示された意味の一つを有することが特に好ましい。

置換基  $R^{18}$  及び  $R^{19}$  の一つ又は両方が互いに独立に水素又は  $C_{1-4}$ -アルキル、特に水素を表すことが好ましい。

#### 【0047】

置換基  $R^{20}$  はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ -アルケニル、 $C_{2-4}$ -アルキニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ -アルキル、 $R^{22}$ - $C_{1-3}$ -アルキルを表し、又は好ましいと  $R^{22}$  について示された意味の一つを有することが好ましく、先に定義されたように、夫々の場合に 1 個以上の C 原子が更

10

20

30

40

50

にFにより一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ/又は夫々の場合に1個もしくは2個のC原子が互いに独立に更にClもしくはBrにより一置換されていてもよい。

基 $R^{20}$ の特に好ましい定義はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル及び $C_{1-4}$ -アルコキシであり、先に定義されたように、夫々の場合に1個以上のC原子が更にFにより一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ/又は夫々の場合に1個もしくは2個のC原子が互いに独立に更にClもしくはBrにより一置換されていてもよい。 $R^{20}$ はF、Cl、Br、I、OH、シアノ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、アセチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ又はイソ-プロポキシを表すことが最も特に好ましい。

10

置換基 $R^{22}$ は $C_{1-4}$ -アルコキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルチオ、カルボキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノカルボニル、ジ-( $C_{1-4}$ -アルキル)-アミノカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルキル-スルホニル、 $C_{1-4}$ -アルキル-スルフィニル、 $C_{1-4}$ -アルキル-スルホニルアミノ、アミノ、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、ジ-( $C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ、 $C_{1-4}$ -アルキル-カルボニルアミノ、ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ又は $C_{1-4}$ -アルキルアミノカルボニル-アミノを表すことが好ましく、先に定義されたように、夫々の場合に1個以上のC原子が更にFにより一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ/又は夫々の場合に1個もしくは2個のC原子が互いに独立に更にClもしくはBrにより一置換されていてもよい。 $R^{22}$ に最も特に好ましい意味は $C_{1-4}$ -アルコキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル、アミノ、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、ジ-( $C_{1-4}$ -アルキル-アミノ)であり、1個以上のH原子がフッ素により置換されていてもよい。

20

#### 【0048】

基 $R^{21}$ の好ましい定義は $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-3}$ -アルキル、 $-SO_2-N(C_{1-3}-アルキル)_2$ 及びシクロ- $C_{3-6}$ -アルキレンイミノ-スルホニルであり、先に定義されたように、夫々の場合に1個以上のC原子が更にFにより一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ/又は夫々の場合に1個もしくは2個のC原子が互いに独立に更にClもしくはBrにより一置換されていてもよい。 $R^{21}$ は $C_{1-4}$ -アルキル又は $CF_3$ を表すことが最も特に好ましい。

Cyは $C_{3-7}$ -シクロアルキル、特に $C_{3-6}$ -シクロアルキル基、 $C_{5-7}$ -シクロアルケニル基、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アリール又はヘテロアリールを表すことが好ましく、上記環式基は1個以上のC原子の位置で同じもしくは異なる基 $R^{20}$ により一置換又は多置換されていてもよく、又はフェニル基の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ/又は1個以上のNH基が $R^{21}$ により置換されていてもよい。基Cyの最も特に好ましい定義は $C_{3-6}$ -シクロアルキル、ピロリジニル及びピペリジニルであり、これらは明記されたように置換されていてもよい。

30

アリールという用語はフェニル又はナフチル、特にフェニルを表すことが好ましい。

ヘテロアリールという用語はピリジル、インドリル、キノリニル及びベンゾオキサゾリルを含むことが好ましい。

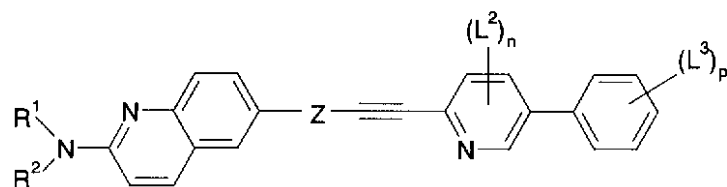
本発明の好ましい化合物は基、置換基及び/又は指数の一つ以上が好ましいと先に示された意味の一つを有する化合物である。

40

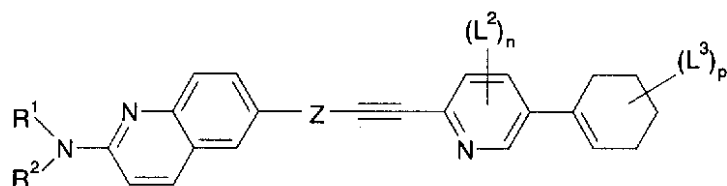
本発明の特に好ましい化合物が一般式IIa、IIb、IIc及びIId、特にIIa及びIIbにより記載し得る。

#### 【0049】

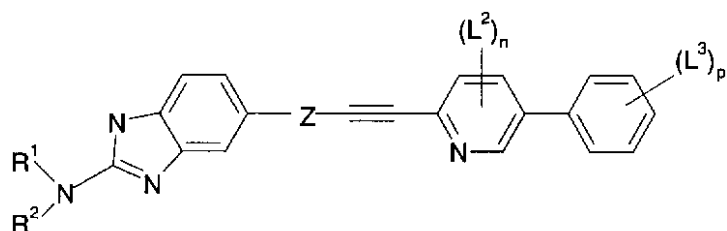
## 【化 19】



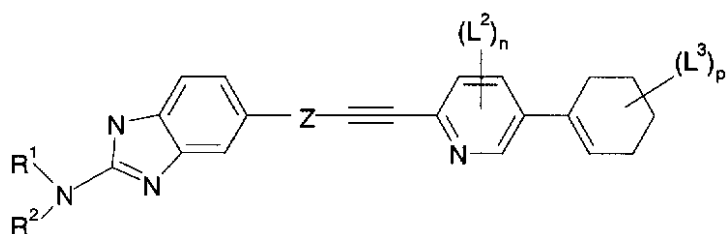
IIa



IIb



IIc



IIId

## 【0050】

式中、

キノリン基及びベンゾイミダゾール基は置換されておらず、又は $L^1$ により一置換もしくは二置換されており、キノリン基は置換されておらず、又は4位で $R^{20}$ 、特に $C_{1-3}$ -アルキル、最も特にメチルにより一置換されていることが好ましく、かつ

$R^1$ 、 $R^2$ 及びZは上記の意味の一つを有し、かつ

$L^1$ 、 $L^2$ 、 $L^3$ は互いに独立に $R^{20}$ について示された意味の一つを有し、かつ

n、pは互いに独立に値0、1又は2を表し、pはまた値3を表す。

特に、式IIa、IIb、IIc及びIIId、好ましくはIIa及びIIbにおいて、

Zが単結合を表し、

$L^1$ がフッ素、塩素、臭素、シアノ、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルコキシ、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、特に $C_{1-3}$ -アルキルを表し、

$L^2$ がフッ素、塩素、臭素、CN、アミノ、 $CF_3$ 、メトキシ及び $C_{1-3}$ -アルキルを表し、

nが0又は1を表し、

$L^3$ が互いに独立に意味フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ、 $C_{1-4}$ -アルキル、ヒドロキシ、-ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_{2-4}$ -アルキニル、カルボキシ、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、-( $C_{1-4}$ -アルコキシ)- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ-カルボニルアミノ、アミノ、 $C_{1-4}$ -アルキル-アミノ、ジ-( $C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ、シクロ- $C_{3-6}$ -アルキレンイミノ、アミノカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルキル-アミノ-カルボニル又はジ-( $C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ-カルボニルから選ばれ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 $CF_3$ 、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ及びト

10

20

30

40

50

リフルオロメトキシが特に好ましく、但し、フェニル環のみがニトロにより一置換されていてよいことを条件とし、かつ

p が 0、1、2 又は 3、特に 1 又は 2 を表す。

#### 【0051】

最も特に好ましくは、IIa、IIb、IIc、IId、特にIIa及びIIbにおいて、

$R^1$ 、 $R^2$  が互いに独立に  $C_{1-4}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{3-5}$ -アルケニル、 $C_{3-5}$ -アルキニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル、ヒドロキシ- $C_{3-7}$ -シクロアルキル、ジヒドロキシ- $C_{3-6}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イルメチル、(ヒドロキシ- $C_{3-7}$ -シクロアルキル)- $C_{1-3}$ -アルキル、-( $C_{1-4}$ -アルコキシ)- $C_{2-3}$ -アルキル、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノ- $C_{2-3}$ -アルキル、ピロリジン-N-イル- $C_{2-3}$ -アルキル、ピペリジン-N-イル- $C_{2-3}$ -アルキル、ピリジル又はベンジルを表し、アルキル基、シクロアルキル基又はシクロアルキル-アルキル基が更にヒドロキシ及び/又はヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキルにより一置換又は二置換されていてもよく、かつ/又はFもしくは $C_{1-3}$ -アルキルにより一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ/又は $CF_3$ 、Br、ClもしくはCNにより一置換されていてもよく、基 $R^1$ 及び $R^2$ の一方又は両方、好ましくは一方がまたHを表してもよく、またフェニル環及びピリジル環が同じ又は異なる基 $R^{20}$ により一置換又は多置換されていてもよく、またフェニルがニトロにより一置換されていてもよく、又は

$R^1$ 、 $R^2$  が一緒に結合され、それらが結合されているN原子と一緒になって複素環基(これはピロリジン、ピペリジン、ピペラジン(その遊離イミン官能基は $R^{13}$ により置換されている)、及びモルホリンから選ばれる)を形成し、

1 個以上のH原子が同じ又は異なる基 $R^{14}$ により置換されていてもよく、かつ

先に特定された複素環基が単結合を介して炭素環基又は複素環基Cyにより置換されていてもよく、Cyが $C_{3-7}$ -シクロアルキル及びシクロ- $C_{3-6}$ -アルキレンイミノを含む群から選ばれ、Cyが同じ又は異なる基 $R^{20}$ により一置換又は多置換されていてもよく、 $R^{20}$ が先に定義されたとおりであり、好ましくはフッ素、 $CF_3$ 、 $C_{1-3}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキル及びヒドロキシから選ばれ、かつ

$R^{14}$  が F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ -アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、-( $C_{1-4}$ -アルコキシ)- $C_{1-3}$ -アルキル、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、N-( $C_{3-7}$ -シクロアルキル)-N-( $C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、ジ-( $C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、シクロ- $C_{3-6}$ -アルキレンイミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、アミノカルボニル及びピリジルアミノから選ばれ、上記意味において夫々の場合に1個以上のC原子が更にFにより一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ/又は夫々の場合に1個もしくは2個のC原子が互いに独立に更にClもしくはBrにより一置換されていてもよい。

#### 【0052】

実験の節にリストされる化合物(これらの互変異性体、ジアステレオマー、鏡像体、混合物及びこれらの塩を含む)が、本発明によれば好ましい。

本発明の化合物を記載するのに先に使用され、また以下に使用される幾つかの表現が今更に十分に定義されるであろう。

ハロゲンという用語はF、Cl、Br及びI、特にF、Cl及びBrの中から選ばれた原子を表す。

$C_{1-n}$ -アルキル(nは3~8の値を有する)という用語は、1~n個のC原子を有する飽和、分岐又は非分岐炭化水素基を表す。このような基の例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソ-ペンチル、ネオ-ペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソ-ヘキシル等が挙げられる。

$C_{1-n}$ -アルキレン(nは1~8の値を有してもよい)という用語は、1~n個のC原子を有する飽和、分岐又は非分岐炭化水素ブリッジを表す。このような基の例として、メチ

レン(-CH<sub>2</sub>-)、エチレン(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、1-メチル-エチレン(-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-)、1,1-ジメチル-エチレン(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、n-プロブ-1,3-イレン(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、1-メチルプロブ-1,3-イレン(-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、2-メチルプロブ-1,3-イレン(-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-)等だけでなく、相当する鏡対称形態が挙げられる。

C<sub>2-n</sub>-アルケニル(nは3~6の値を有する)という用語は、2~n個のC原子及び少なくとも一つのC=C二重結合を有する分岐又は非分岐炭化水素基を表す。このような基の例として、ビニル、1-プロベニル、2-プロベニル、イソ-プロベニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロベニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等が挙げられる。

10

C<sub>2-n</sub>-アルキニル(nは3~6の値を有する)という用語は、2~n個のC原子及びC≡C三重結合を有する分岐又は非分岐炭化水素基を表す。このような基の例として、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、イソ-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-メチル-1-プロピニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、3-メチル-2-ブチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等が挙げられる。

#### 【0053】

C<sub>1-n</sub>-アルコキシという用語はC<sub>1-n</sub>-アルキル-O-基(C<sub>1-n</sub>-アルキルは先に定義されたとおりである)を表す。このような基の例として、メトキシ、エトキシ、n-プロボキシ、イソ-プロボキシ、n-ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、イソ-ペントキシ、ネオ-ペントキシ、tert-ペントキシ、n-ヘキソキシ、イソ-ヘキソキシ等が挙げられる。

20

C<sub>1-n</sub>-アルキルチオという用語はC<sub>1-n</sub>-アルキル-S-基(C<sub>1-n</sub>-アルキルは先に定義されたとおりである)を表す。このような基の例として、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソ-プロピルチオ、n-ブチルチオ、イソ-ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、イソ-ペンチルチオ、ネオ-ペンチルチオ、tert-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ、イソ-ヘキシルチオ等が挙げられる。

C<sub>1-n</sub>-アルキルカルボニルという用語はC<sub>1-n</sub>-アルキル-C(=O)-基(C<sub>1-n</sub>-アルキルは先に定義されたとおりである)を表す。このような基の例として、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、イソ-プロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、イソ-ブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニル、イソ-ペンチルカルボニル、ネオ-ペンチルカルボニル、tert-ペンチルカルボニル、n-ヘキシルカルボニル、イソ-ヘキシルカルボニル等が挙げられる。

30

C<sub>3-n</sub>-シクロアルキルという用語は3~n個のC原子を有する飽和モノ-、ビ-、トリ-又はスピロ炭素環式基、好ましくはモノ炭素環基を表す。このような基の例として、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、シクロノニル、シクロドデシル、ビスシクロ〔3.2.1〕オクチル、スピロ〔4.5〕デシル、ノルビニル、ノルボニル、ノルカリル、アダマンチル等が挙げられる。

#### 【0054】

C<sub>5-n</sub>-シクロアルケニルという用語は5~n個のC原子を有するモノ不飽和モノ-、ビ-、トリ-又はスピロ炭素環式基、好ましくはモノ炭素環基を表す。このような基の例として、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロノネニル等が挙げられる。

40

C<sub>3-n</sub>-シクロアルキルカルボニルという用語はC<sub>3-n</sub>-シクロアルキル-C(=O)基(C<sub>3-n</sub>-シクロアルキルは先に定義されたとおりである)を表す。

アリールという用語は炭素環式、芳香族環系、例えば、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、フルオレニル、インデニル、ペントレニル、アズレニル、ビフェニレニル等を表す。“アリール”の特に好ましい意味はフェニルである。

シクロ-C<sub>3-6</sub>-アルキレンイミノという用語は3~6個のメチレン単位だけでなく、イミ

50

ノ基を有する4～7員環を表し、その分子の残部への結合はイミノ基を介してなされる。

シクロ- $C_{3-6}$ -アルキレンイミノ-カルボニルという用語はイミノ基を介してカルボニル基に結合されている先に定義されたシクロ- $C_{3-6}$ -アルキレンイミノ環を表す。

この出願に使用されるヘテロアリアルという用語は少なくとも1個のC原子に加えてN、O及び/又はSから選ばれた1個以上のヘテロ原子を含む複素環の、芳香族環系を表す。このような基の例はフラニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,3,5-トリアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、テトラゾリル、チアジアジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル(チアナフテニル)、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、プリニル、キナゾリニル、キノジリニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アゼピニル、ジアゼピニル、アクリジニル等である。また、ヘテロアリアルという用語は部分水素化された複素環の、芳香族環系、特に先にリストされたものを含む。このような部分水素化された環系の例は2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ピロリニル、ピラゾリニル、インドリニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゼピニル等である。ヘテロアリアルはヘテロ芳香族の単環式又は二環式の環系を表すことが特に好ましい。

10

20

#### 【0055】

$C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-n}$ -アルキル、ヘテロアリアル- $C_{1-n}$ -アルキル等の如き用語は $C_{3-7}$ -シクロアルキル基、アリアル基又はヘテロアリアル基で置換されている、先に定義されたような、 $C_{1-n}$ -アルキルを表す。

先に示された用語の多くが式又は基の定義に繰り返して使用されてもよく、夫々の場合に互いに独立に、先に示された意味の一つを有する。こうして、例えば、基ジ- $C_{1-4}$ -アルキル-アミノ中で、その二つのアルキル基は同じ又は異なる意味を有してもよい。

特に基Cyの定義に使用される、例えば、“不飽和炭素環式基”又は“不飽和複素環基”中の、“不飽和”という用語は、モノ-又はポリ不飽和基に加えて、相当する完全には飽和されていない基、特にモノ-及びジ不飽和基を含む。

30

この出願に使用される“必要により置換されていてよい”という表現はこうして表示された基が置換されておらず、又は明記された置換基により一置換もしくは多置換されていることを示す。当該基が多置換されている場合、置換基は同じであってもよく、また異なっていてよい。

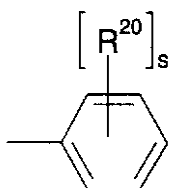
先に、また以下に使用されるスタイル(それによれば、環式基中で置換基の結合がこの環式基の中央に向かって示される)は、特にことわらない限り、この置換基がH原子を有する環式基のあらゆる自由な位置に結合されてもよいことを示す。

こうして、例

#### 【0056】

40

#### 【化20】



では、置換基 $R^{20}$ ( $s=1$ の場合)はフェニル環の自由な位置のいずれかに結合されてもよい。 $s=2$ の場合、選ばれた置換基 $R^{20}$ は互いに独立にフェニル環の異なる自由な位置に結合されてもよい。

50

存在するカルボキシ基のH原子又はN原子に結合されたH原子（イミノ基又はアミノ基）は夫々の場合に生体内で開裂し得る基により置換されていてもよい。N原子から生体内で開裂し得る基は、例えば、ヒドロキシ基、アシル基、例えば、ベンゾイル基もしくはピリジノイル基又は $C_{1-16}$ -アルカノイル基、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブタノイル基、ペンタノイル基もしくはヘキサノイル基、アリルオキシカルボニル基、 $C_{1-16}$ -アルコキシカルボニル基、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、tert.ブトキシカルボニル基、ペントキシカルボニル基、ヘキシロキシカルボニル基、オクチロキシカルボニル基、ノニロキシカルボニル基、デシロキシカルボニル基、ウンデシロキシカルボニル基、ドデシロキシカルボニル基もしくはヘキサデシロキシカルボニル基、フェニル- $C_{1-6}$ -アルコキシカルボニル基、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、フェニルエトキシカルボニル基もしくはフェニルプロポキシカルボニル基、 $C_{1-3}$ -アルキルスルホニル- $C_{2-4}$ -アルコキシカルボニル基、 $C_{1-3}$ -アルコキシ- $C_{2-4}$ -アルコキシ- $C_{2-4}$ -アルコキシカルボニル基又は $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO$ -基（式中、

$R_e$ は $C_{1-8}$ -アルキル基、 $C_{5-7}$ -シクロアルキル基、フェニル基又はフェニル- $C_{1-3}$ -アルキル基を表し、

$R_f$ は水素原子、 $C_{1-3}$ -アルキル基、 $C_{5-7}$ -シクロアルキル基又はフェニル基を表し、かつ

$R_g$ は水素原子、 $C_{1-3}$ -アルキル基又は $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O$ -基（式中、 $R_e \sim R_g$ は先に定義されたとおりである）を表す）

を意味し、

更にフタルイミド基がアミノ基について更に可能であり、上記エステル基はまた生体内でカルボキシ基に変換し得る基として使用し得る。

#### 【0057】

上記残基及び置換基は記載されたようにフッ素により一置換又は多置換されていてもよい。好ましいフッ素化されたアルキル基はフルオロメチル、ジフルオロメチル及びトリフルオロメチルである。好ましいフッ素化されたアルコキシ基はフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシである。好ましいフッ素化されたアルキルスルフィニル基及びアルキルスルホニル基はトリフルオロメチルスルフィニル及びトリフルオロメチルスルホニルである。

本発明の一般式Iの化合物は酸基、主としてカルボキシ基を有してもよく、かつ/又は塩基性基、例えば、アミノ官能基を有してもよい。それ故、一般式Iの化合物は分子内塩として、また医薬上使用できる無機酸、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、スルホン酸もしくは有機酸（例えば、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸又は酢酸）との塩として、又は医薬上使用できる塩基、例えば、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水酸化物もしくは炭酸塩、水酸化亜鉛もしくは水酸化アンモニウム又は有機アミン、例えば、とりわけジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミンとの塩として存在してもよい。

本発明の化合物は原則として知られている合成の方法を使用して得られてもよい。化合物は以下に更に十分に説明される調製の方法と同様にして得られることが好ましい。

#### 【0058】

以下の二つの反応プランA及びBは本発明の化合物A.5及びB.5の合成を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、X、Y、Z、W、A及びBは前記意味の一つを有する。Halは塩素、臭素又はヨウ素、特に臭素又はヨウ素、特に好ましくはヨウ素を表す。

反応プランAによれば、ハロゲン化合物A.1を保護ガス雰囲気下で好適な溶媒中で好適なパラジウム触媒、好適な塩基及びヨウ化銅(I)の存在下で約1.5:1~1:1.5のモル比でアルキン化合物A.2と反応させる。

ヨウ化銅(I)の好ましい量は遊離体A.1を基準として1~15モル%、特に5~10モル%の範囲である。

好適なパラジウム触媒は、例えば、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ 、 $Pd(dppf)Cl_2$ である。パラジウム触媒は遊離体A.1を基準として1~15モ

10

20

30

40

50

ル%、特に5～10モル%の量で使用されることが好ましい。好適な塩基は特にアミン、例えば、トリエチルアミン又はエチルジイソプロピルアミンだけでなく、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ である。塩基は遊離体A.1を基準として少なくとも等モル量、過剰で、又は溶媒として使用されることが好ましい。更に、好適な溶媒はジメチルホルムアミド又はエーテル、例えば、テトラヒドロフラン（これらの混合物を含む）である。その反応は約2～24時間の期間にわたって約20～90の温度範囲で起こる。

得られたアルキン化合物A.3を直接に、又は先の精製後に好適なハロゲン化剤と反応させてハライド誘導体A.4を得る。式中、Hal'は塩素、臭素又はヨウ素を表す。好適なハロゲン化剤として、例えば、 $\text{POCl}_3$ 又は $\text{N}(\text{ブチル})_4\text{Br}$ と $\text{P}_2\text{O}_5$ が挙げられる。必要とされる反応条件はこのようなものとして当業者に知られている。好適な反応温度は通常15～150の範囲である。

10

好適な溶媒に溶解された、ハライド誘導体A.4又は精製ハライド誘導体A.4を含む反応溶液をアミン $\text{H-NR}^1\text{R}^2$ と反応させて最終生成物A.5を得、次いで必要により精製してもよい。アミン $\text{H-NR}^1\text{R}^2$ が別の一級又は二級アミノ官能基を有する場合、これは前もって保護基を備えていることが有利であり、これはその反応が終了した後に、文献により知られている方法を使用して開裂し得る。こうして得られた生成物は、例えば、相当する酸との反応により塩形態に変換されてもよい。誘導体A.4対アミン化合物の好ましいモル比は1.5:1から1:1.5までの範囲である。好適な溶媒はジメチルホルムアミド又はエーテル、例えば、テトラヒドロフラン（これらの混合物を含む）である。生成物A.5を生成するための反応は約20～90の温度範囲で行なわれることが有利である。

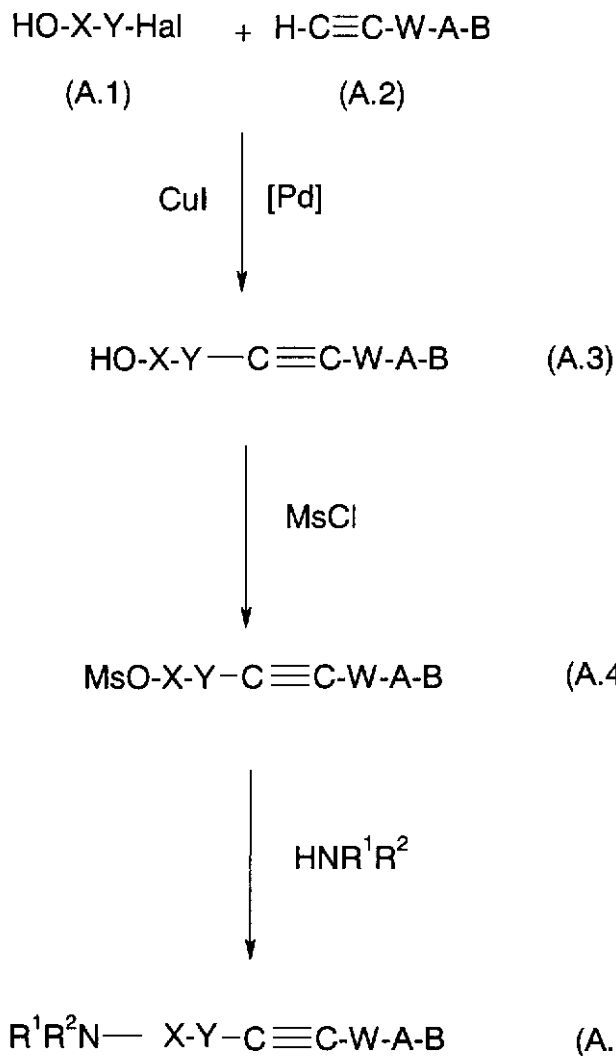
20

反応プランA：

【0059】



## 【化 2 1】



10

20

30

## 【0060】

反応プラン B によれば、ハロゲン化合物 B.2 を保護ガス雰囲気下で好適な溶媒中で好適なパラジウム触媒、好適な塩基及びヨウ化銅 (I) の存在下で約 1.5:1 ~ 1:1.5 のモル比でアルキン化合物 B.1 と反応させる。触媒、塩基及び溶媒を含む、好適な反応条件に関する情報が反応プラン A の説明に見られるかもしれない。

得られたアルキン化合物 B.3 を直接に、又は先の精製後に好適なハロゲン化剤と反応させてハライド誘導体 B.4 を得る。式中、Hal' は塩素、臭素又はヨウ素を表す。関係する反応条件がダイアグラム A を伴う備考に再度見られる。

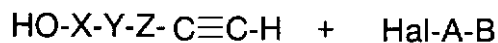
好適な溶媒に溶解された、ハライド誘導体 B.4 又は精製ハライド誘導体 B.4 を含む反応溶液を、アミン H-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> と反応させて最終生成物 B.5 を得、次いで必要により精製してもよい。ここで再度、ダイアグラム A に関する備考が適用される。

反応プラン B :

## 【0061】

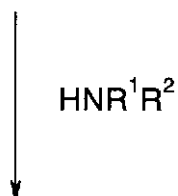
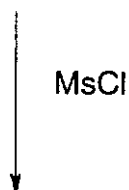
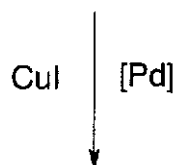
40

## 【化 2 2】



(B.1)

(B.2)



10

20

## 【0062】

その他の反応プランCによれば、ハロゲン化合物C.1を保護ガス雰囲気下で好適な溶媒中で好適なパラジウム触媒、好適な塩基及びヨウ化銅(I)の存在下で約1.5:1~1:1.5のモル比でアルキン化合物C.2と反応させて生成物C.3を直接生成する。触媒、塩基及び溶媒を含む、好適な反応条件に関する情報が反応プランAを伴う説明の備考に見られるかもしれない。

反応プランC：

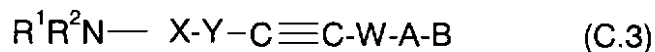
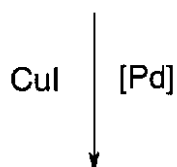
## 【0063】

## 【化 2 3】



(C.1)

(C.2)



30

40

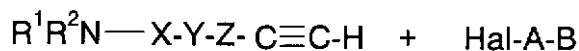
これについての合成の別法が反応プランDに示される。これによれば、ハロゲン化合物 50

D.2を保護ガス雰囲気下で好適な溶媒中で好適なパラジウム触媒、好適な塩基及びヨウ化銅(I)の存在下で約1.5:1~1:1.5のモル比でアルキン化合物D.1と反応させて生成物D.3を直接生成する。もう一度、触媒、塩基及び溶媒を含む、好適な反応条件に関する情報が反応プランAを伴う説明の備考に見られるかもしれない。

反応プランD:

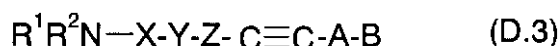
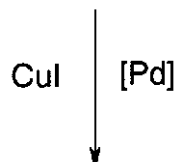
【0064】

【化24】



(D.1)

(D.2)



プランA、B、C及びDによる反応は相当するヨウ素化合物A.1、B.2、C.1及びD.2を用いて特に有利に行なわれる。Halが化合物A.1、B.2、C.1又はD.2において臭素を表す場合には、それを前もって相当するヨウ素化合物に変換することが有利である。一つの特に有利な方法はアリール-フィンケルシュタイン反応である(Klapars, Artis; Buchwald, Stephen L., “アリールハライドにおける銅触媒ハロゲン交換: 芳香族フィンケルシュタイン反応”, Journal of the American Chemical Society (2002), 124(50), 14844-14845)。こうして、例えば、ハロゲン化合物A.1、B.2、C.1又はD.2が好適な溶媒中でN,N'-ジメチル-エチレンジアミン及びヨウ化銅(I)の存在下でヨウ化ナトリウムと反応させられて相当するヨウ素化合物を生成し得る。ハロゲン化合物対ヨウ化ナトリウムの有利なモル比は1:1.8~1:2.3である。N,N'-ジメチル-エチレンジアミンはハロゲン化合物A.1、B.2、C.1又はD.2を基準として10~30モル%のモル比で使用されることが有利である。ヨウ化銅(I)の好ましい量はハロゲン化合物A.1、B.2、C.1又はD.2を基準として5~20モル%の範囲である。好適な溶媒は、例えば、1,4-ジオキサンである。好適な反応温度は約20~110の範囲である。その反応は2~72時間後に実質的に完結する。

本発明の化合物は原則として知られている合成の方法を使用して得られてもよい。化合物は実験の節に更に十分に説明される調製の方法と同様にして得られることが好ましい。

【0065】

式(1)の立体異性化合物は主として通常の方法により分離されてもよい。ジアステレオマーはそれらの異なる物理化学的性質に基づいて、例えば、好適な溶媒からの分別結晶化、キラル静止相又は好ましくは非キラル静止相を使用する、高圧液体クロマトグラフィー又はカラムクロマトグラフィーにより分離される。

一般式(1)により含まれるラセミ体は、例えば、好適なキラル静止相(例えば、キラルAGP、キラルPAKAD)によるHPLCにより分離されてもよい。塩基性又は酸性官能基を含むラセミ体はまた光学活性酸、例えば、(+ )又は(-)-酒石酸、(+ )又は(-)-ジアセチル酒石酸、(+ )又は(-)-酒石酸モノメチル又は(+)-ショウノウスルホン酸、或いは光学活性塩基、例えば、(R)-(+)-1-フェニルエチルアミン、(S)-(-)-1-フェニルエチルアミン又は(S)-ブルシンとの反応で生成されるジアステレオマーの、光学活性塩を経由して分離し得る。

異性体を分離する通常の方法によれば、一般式(1)の化合物のラセミ体が溶媒中で等モル量の上記光学活性酸又は塩基の一種と反応させられ、得られるその結晶性の、ジアステレオマーの、光学活性塩がそれらの異なる溶解性を使用して分離される。この反応はあらゆる型の溶媒中に行なわれてもよいが、但し、それが塩の溶解性に関して十分に異なるこ

10

20

30

40

50

とを条件とする。メタノール、エタノール又は、例えば、50:50の容積比のこれらの混合物が使用されることが好ましい。次いで光学活性塩の夫々が水に溶解され、塩基、例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム、又は好適な酸、例えば、希塩酸もしくは水性メタンスルホン酸で慎重に中和され、この方法で相当する遊離化合物が(+)又は(-)形態で得られる。

一般式(1)の(R)もしくは(S)鏡像体単独又は2種の光学活性ジアステレオマー化合物の混合物がまた(R)もしくは(S)配置の好適な反応成分を用いて上記合成を行なうことにより得られてもよい。

#### 【0066】

既に記載されたように、式(1)の化合物はその塩、特に医薬上の使用のためにその生理学上かつ薬理学上許される塩に変換されてもよい。これらの塩は一方では無機酸又は有機酸との式(1)の化合物の生理学上かつ薬理学上許される酸付加塩として存在してもよい。他方で、酸により結合された水素の場合には、式(1)の化合物はまた無機塩基との反応により対イオンとしてのアルカリ又はアルカリ土類金属陽イオンとの生理学上かつ薬理学上許される塩に変換されてもよい。酸付加塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸を使用して調製し得る。更に、上記酸の混合物が使用されてもよい。酸により結合された水素を有する式(1)の化合物のアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩を調製するために、アルカリ金属及びアルカリ土類金属の水酸化物及び水素化物が使用されることが好ましいが、アルカリ金属、特にナトリウム及びカリウムの水酸化物及び水素化物が好ましく、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムが最も好ましい。

生理学上許される塩を含む、本発明の化合物は、MCH受容体、特にMCH-1受容体のアンタゴニストとして有効であり、MCH受容体結合研究で良好なアフィニティーを示す。MCH拮抗特性に関する薬理学試験系が下記の実験の節に記載される。

MCH受容体のアンタゴニストとして、本発明の化合物はMCHにより引き起こされ、又は或るその他の様式でMCHと原因上関連している症候及び/又は疾患の予防及び/又は治療のための医薬上活性な物質として有利に適している。一般に、本発明の化合物は低毒性を有し、それらは経口経路により良く吸収され、かつ良好な脳内移行性、特に脳接近性を有する。

それ故、本発明の少なくとも一種の化合物を含むMCHアンタゴニストは、MCHにより引き起こされ、又はそれ以外にMCHと原因上関連している症候及び/又は疾患の予防及び/又は治療のために、哺乳類、例えば、ラット、マウス、モルモット、野ウサギ、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル及びヒトに特に適している。

MCHにより引き起こされ、又はそれ以外にMCHと原因上関連している疾患は特に代謝障害、例えば、肥満、及び食事障害、例えば、神経性多食症を含む、多食症である。指示肥満として、特に外因性肥満、高インスリン性肥満、形質増殖性肥満、高成長(hyperphyseal)脂肪症、形質低形成性肥満、甲状腺機能低下性肥満、視床下部性肥満、症候性肥満、幼児性肥満、上体肥満、食事性肥満、性腺機能減退性肥満、中枢性肥満が挙げられる。指示のこの範囲はまた悪液質、拒食症及び過食症を含む。

本発明の化合物は空腹を減少し、食欲を抑制し、食事挙動を制御し、かつ/又は飽満感を誘発するのに特に適しているかもしれない。

#### 【0067】

加えて、MCHにより引き起こされ、又はそれ以外にMCHと原因上関連する疾患としてまた、高脂血症、蜂巣炎、脂肪蓄積、悪性肥満細胞症、全身性肥満細胞症、情緒障害、感情障害、鬱病、不安状態、生殖障害、性的障害、記憶障害、癲癇、痴呆の形態及びホルモン障害が挙げられる。

本発明の化合物はまたその他の病気及び/又は障害、特に肥満を伴うもの、例えば、糖尿病、真性糖尿病、特にII型糖尿病、高血糖、特に慢性高血糖、糖尿病の合併症(糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性腎症等を含む)、インスリン耐性、病的グ

10

20

30

40

50

ルコーストレランス、脳出血、心不全、心血管疾患、特に動脈硬化及び高血圧、関節炎並びに膝関節炎の予防及び／又は治療のための活性物質として適している。

本発明のMCHアンタゴニスト及び製剤は食事療法、例えば、食事糖尿病治療、及び運動と組み合わせて有利に使用し得る。

本発明の化合物が有利に好適である指示の別の範囲は排尿障害、例えば、尿失禁、活動亢進の膀胱、切迫排尿、夜間多尿、遺尿症の予防及び／又は治療であり、活動亢進の膀胱及び切迫排尿は良性前立腺過形成と関連していてもよく、また関連していなくてもよい。

一般に言えば、本発明の化合物は依存症、例えば、アルコール及び／又はニコチン依存症、及び／又は禁断症、例えば、ニコチンをやめているスモーカーの体重獲得を予防し、かつ／又は治療するのに潜在的に適している。“依存症”は常用物質を摂取し、かつ／又は、特に幸福感を得もしくはネガティブの感情を排除するために、或る種の活動を行なおうとする押えられない衝動をここで一般に意味する。特に、“依存症”という用語は常用物質に関する依存症を表すのにここで使用される。“禁断症”は常用物質が一種以上のこのような物質に依存する患者から断たれる場合に生じ、又は生じ得る症候をここで一般に意味する。本発明の化合物はタバコ消費を減少又は終了するため、ニコチン依存症の治療又は予防のため、かつ／又はニコチン禁断症の治療又は予防のため、タバコ及び／又はニコチンについての渴望を低減するための活性物質として、また一般にアンチ-スモッキング剤として潜在的に特に適している。本発明の化合物はまたスモーカーがニコチンを断っている場合に典型的に見られる体重獲得を防止し、又は少なくとも低減するのに有益であり得る。これらの物質はまた常用物質についての渴望及び／又は常用物質への依存症への再発を防止し、もしくは少なくとも低減する活性物質として適しているかもしれない。常用物質という用語は精神-運動活性を有する物質、例えば、麻薬又はドラッグ、特にアルコール、ニコチン、コカイン、アンフェタミン、オピエート、ベンゾジアゼイン及びバルビツレートを特に表すが、排他的ではない。

#### 【0068】

このような効果を得るのに必要とされる用量は都合良くは、夫々の場合に毎日1～3回で、静脈内経路又は皮下経路により、体重1kg当り0.001～30mg、好ましくは体重1kg当り0.01～5mgであり、経口経路もしくは鼻内経路又は吸入により、体重1kg当り0.01～50mg、好ましくは体重1kg当り0.1～30mgである。

この目的のために、本発明に従って調製された化合物は一種以上の通常の不活性担体及び／又は希釈剤、例えば、トウモロコシ澱粉、ラクトース、グルコース、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水／エタノール、水／グリセロール、水／ソルビトール、水／ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース又は脂肪物質、例えば、硬質脂肪又はこれらの好適な混合物と一緒に、必要により以下に記載されるようなその他の活性物質と一緒に製剤化されて、通常のガレン製剤、例えば、単純錠剤もしくは被覆錠剤、カプセル、ロゼンジ、粉末、顆粒、溶液、エマルション、シロップ、吸入のためのエアロゾル、軟膏又は座薬を製造し得る。

医薬組成物に加えて、本発明はまた必要により一種以上の生理学上許される賦形剤と一緒に本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩を含む組成物を含む。このような組成物はまた、例えば、本発明の化合物が混入される、食品（これは固体又は液体であってもよい）であってもよい。

#### 【0069】

上記組み合わせについて、付加的な活性物質として特に、例えば、上記指示の一つに関して本発明のMCHアンタゴニストの治療効果を強化するもの及び／又は本発明のMCHアンタゴニストの用量を減少することを可能にするものを使用することが可能である。一種以上の付加的な活性物質は

- 糖尿病の治療のための活性物質、
- 糖尿病の合併症の治療のための活性物質、
- 肥満の治療のための活性物質、好ましくはMCHアンタゴニスト以外の活性物質、

- 高血圧の治療のための活性物質、
- 動脈硬化を含む、高脂血症の治療のための活性物質、
- 動脈硬化を含む、異常脂血症の治療のための活性物質、
- 関節炎の治療のための活性物質、
- 不安状態の治療のための活性物質、
- 鬱病の治療のための活性物質

の中から選ばれることが好ましい。

活性物質の上記カテゴリーが今例により更に詳しく説明されるであろう。

糖尿病の治療のための活性物質の例はインスリン感作物質、インスリン分泌促進剤、ビグアニド、インスリン、 $\alpha$ -グルコシダーゼインヒビター、 $\beta_3$  アドレノ-受容体アゴニストである。

10

インスリン感作物質として、グリタゾン、特にピオグリタゾン及びその塩（好ましくは、塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾン及びその塩（好ましくは、マレイン酸塩）、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702及びGW-1929が挙げられる。

#### 【0070】

インスリン分泌促進剤として、スルホニル尿素、例えば、トルブタミド、クロロプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド及びそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドが挙げられる。インスリン分泌促進剤の更なる例はレバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド(KAD-1229)及びJTT-608である。

20

ビグアニドとして、メトホルミン、ブホルミン及びフェンホルミンが挙げられる。

インスリンとして、動物、特にウシ又はブタから得られたもの、動物から得られたインスリンから酵素により合成される半合成ヒトインスリン、例えば、エシェリキア・コリ又は酵母から遺伝子操作により得られたヒトインスリンが挙げられる。更に、インスリンという用語はまたインスリン-亜鉛（0.45～0.9重量%の亜鉛を含む）並びに塩化亜鉛、硫酸プロタミン及びインスリンから得られるプロタミン-インスリン-亜鉛を含む。インスリンはまたインスリンフラグメント又は誘導体（例えば、INS-1等）から得られてもよい。

インスリンはまた、例えば、効果の開始時間及び期間に関して異なる種類（“超即時作用型”、“即時作用型”、“2段階型”、“中間型”、“延長作用型”等）を含んでもよく、これらは患者の病状に応じて選ばれる。

30

$\alpha$ -グルコシダーゼインヒビターとして、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートが挙げられる。

$\beta_3$  アドレノ受容体アゴニストとして、AJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140が挙げられる。

上記以外の糖尿病の治療のための活性物質として、エルゴセツト、プラムリンチド、レブチン、BAY-27-9955だけでなく、グリコーゲンホスホリラーゼインヒビター、ソルビトールデヒドロゲナーゼインヒビター、タンパク質チロシンホスファターゼ1Bインヒビター、ジペプチジルプロテアーゼインヒビター、グリパジド、グリブリドが挙げられる。

#### 【0071】

糖尿病の合併症の治療のための活性物質として、例えば、アルドースレダクターゼインヒビター、グリケーションインヒビター及びタンパク質キナーゼCインヒビター、DPP-IVプロテアーゼ阻害剤、GLP-1又はGLP-2類似体及びSGLT-2インヒビターが挙げられる。

40

アルドースレダクターゼインヒビターは、例えば、トルレスタット、エパルレスタット、イミレスタット、ゼナレスタット、SNK-860、ゾボルレスタット、ARI-50i、AS-3201である。

グリケーションインヒビターの例はピマゲジンである。

タンパク質キナーゼCインヒビターは、例えば、NGF、LY-333531である。

DPP-IVプロテアーゼ阻害剤は、例えば、LAF237（ノバルチス）、MK431（メルク）だけでなく、815541、823093及び825964（全てグラクソスミスクライン）である。

GLP-1類似体は、例えば、リラグルチド(NN2211)（ノボノルディスク）、CJC1131（コン

50

ジュケム)、エキセナチド(アミリン)である。

SGLT-2インヒビターは、例えば、AVE-2268(アベンチス)及びT-1095(タナベ、ジョンソン&ジョンソン)である。

糖尿病の合併症の治療のための上記以外の活性物質として、アルプロスタジル、チアプリド塩酸塩、シロスタゾール、メキシレチン塩酸塩、エチルエイコサペンテート、メマンチン、ピマゲジン(ALT-711)が挙げられる。

肥満の治療のための活性物質、好ましくはMCHアンタゴニスト以外のものとして、リパーゼインヒビター及び食欲抑制薬が挙げられる。

リパーゼインヒビターの好ましい例はオルリスタットである。

好ましい食欲抑制薬の例はフェンテルミン、マジンドール、デクスフェンフルラミン、フルオキセチン、シブトラミン、パイアミン、(S)-シブトラミン、SR-141716、NGD-95-1である。

肥満の治療のための上記以外の活性物質として、リプスタチンが挙げられる。

#### 【0072】

更に、この出願の目的のために、抗肥満活性物質の活性物質グループとして、食欲抑制薬がまた挙げられ、そのうちの<sub>3</sub>アゴニスト、チロミメチック(thyromimetic)活性物質及びNPYアンタゴニストが強調されるべきである。好ましい抗肥満活性物質又は食欲抑制活性物質と考えられる物質の範囲は例としての下記の追加のリストにより示される：フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、シュードエフェドリン、フェンテルミン、コレシストキニン-A(以下、CCK-Aと称される)アゴニスト、モノアミン再摂取インヒビター(例えば、シブトラミン)、交感神経様作用活性物質、セロトニン作動性活性物質(例えば、デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、5-HT<sub>2C</sub>アゴニスト、例えば、BVT933もしくはAPD356、又はデュロキセチン)、ドーパミンアンタゴニスト(例えば、プロモクリブチン又はプラミペキソール)、メラノサイト刺激ホルモン受容体アゴニスト又は模倣薬、メラノサイト刺激ホルモンの類似体、カンナビノイド受容体アンタゴニスト(リモナバント、ACOMPLIA<sup>TM</sup>)、MCHアンタゴニスト、OBタンパク質(以下、レプチンと称する)、レプチン類似体、脂肪酸シンターゼ(FAS)アンタゴニスト、レプチン受容体アゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、GIリパーゼインヒビター又はレデューサー(例えば、オルリスタット)。その他の食欲抑制薬として、ボンベシンアゴニスト、デヒドロエピアンドロステロン又はその類似体、グルココルチコイド受容体アゴニスト及びアンタゴニスト、オレキシン受容体アンタゴニスト、ウロコルチン結合タンパク質アンタゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1受容体のアゴニスト、例えば、エキセナジン、AC2993、CJC-1131、ZP10又はGRT0203Y、DPPIVインヒビター並びに毛様体神経栄養因子、例えば、アキソキンが挙げられる。この状況で、末梢組織中の脂肪酸酸化を増大することにより体重損失を生じる形態の治療薬、例えば、アセチル-CoAカルボキシラーゼのインヒビターが挙げられるべきである。

高血圧の治療のための活性物質として、アンギオテンシン変換酵素のインヒビター、カルシウムアンタゴニスト、カリウムチャンネル開放薬及びアンギオテンシンIIアンタゴニストが挙げられる。

アンギオテンシン変換酵素のインヒビターとして、カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル(塩酸塩)、リシノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、マニジピン(塩酸塩)が挙げられる。

カルシウムアンタゴニストの例はニフェジピン、アムロジピン、エフォニジピン、ニカルジピンである。

カリウムチャンネル開放薬として、レブクロマカリム、L-27152、AL0671、NIP-121が挙げられる。

アンギオテンシンIIアンタゴニストとして、テルミサルタン、ロサルタン、カンデサルタン、シレキセチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177が挙げられる。

#### 【0073】

動脈硬化を含む、高脂血症の治療のための活性物質として、HMG-CoAレダクターゼイン

10

20

30

40

50

ヒビター、フィブレート化合物が挙げられる。

HMG-CoAレダクターゼインヒビターとして、プラバスタチン、シムバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522及びそれらの塩が挙げられる。

フィブレート化合物として、ベザフィブレート、クリノフィブレート、クロフィブレート及びシムフィブレートが挙げられる。

動脈硬化を含む、異常脂質血症の治療のための活性物質として、例えば、HDLレベルを上昇する薬物、例えば、ニコチン酸及びその誘導体及び製剤、例えば、ニアスパンだけでなく、ニコチン酸受容体のアゴニストが挙げられる。

関節炎の治療のための活性物質として、NSAID（非ステロイド抗炎症薬）、特にCOX2インヒビター、例えば、メロキシカム又はイブプロフェンが挙げられる。 10

不安状態の治療のための活性物質として、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキソゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムが挙げられる。

鬱病の治療のための活性物質として、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、セルトラリンが挙げられる。

これらの活性物質に関する用量は最低の通常推奨される用量の1/5から通常推奨される用量の1/1までであることが好都合である。

別の実施態様において、本発明はまた哺乳類の食事挙動に影響するための本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。この使用は本発明の化合物が空腹を減少し、食欲を制限し、食事挙動を制御し、かつ／又は飽満感を誘導するのに適し得るという事実特にに基づいている。食事挙動は食物摂取を減少するように影響されることが有利である。それ故、本発明の化合物は体重を減少するのに有利に使用される。本発明の別の使用は、例えば、体重を失うための段階を既にとっており、彼らの一層低い体重を維持するのに関心がある人々における、体重の増加の防止である。この実施態様によれば、それが非治療的使用であることが好ましい。このような非治療的使用は、例えば、外観を変えるための化粧上の使用、又は全般の健康を改善するための適用であるかもしれない。本発明の化合物は診断される食事障害を患っておらず、診断される肥満、多食症、糖尿病及び／又は診断される排尿障害、特に尿失禁のない哺乳類、特にヒトに非治療的に使用されることが好ましい。好ましくは、本発明の化合物は自乗された身長（メートル）により割られた体重（キログラム）と定義される、BMI（体格指数）が30のレベル以下、特に25以下であるヒトにおける非治療的使用に適している。 20 30

以下の実施例は本発明を説明することを目的とする。

#### 【実施例】

#### 【0074】

#### 備考

原則として、 $^1\text{H}$ -NMR及び／又は質量スペクトルを調製された化合物について得た。特にことわらない限り、チャンバー飽和を用いないで既製シリカゲル60TLCプレート $F_{254}$ （E.メルク、ダルムスタット、品目番号1.05714）を使用して、 $R_f$ 値を測定した。チャンバー飽和を用いないで既製酸化アルミニウム60TLCプレート $F_{254}$ （E.メルク、ダルムスタット、品目番号1.05713）を使用して、見出しAlOxの下に得られた $R_f$ 値を測定した。クロマトグラフィー精製のために、ミリポア社製シリカゲル（マトレックス<sup>TM</sup>、35-70 $\mu\text{m}$ ）又はAlOx（E.メルク、ダルムスタット、標準化酸化アルミニウム90、63-200 $\mu\text{m}$ 、品目番号1.01097.9050）を使用する。溶離剤について明記された比は当該溶媒の容積基準の単位に基づく。NH<sub>3</sub>の場合に明記された容積基準の単位は水中のNH<sub>3</sub>の濃厚溶液に関する。特にことわらない限り、反応溶液を処理するのに使用される酸溶液、塩基溶液及び塩溶液は明記された濃度の水性系である。 40

明記されたHPLCデータを以下に示されるパラメーターのもとに測定した：分析カラム：ゾルバックスカラム（アギレント・テクノロジーズ）、SB（ステイブル・ボンド）-C18；3.5 $\mu\text{m}$ ；4.6x75mm；カラム温度：30℃；流量：0.8mL/分；注入容積：5 $\mu\text{L}$ ；254nmにお 50



ける検出（方法 A 及び B）。

方法 A：

【 0 0 7 5 】

時間（分）	水（0.1%のギ酸を含む）の 容量%	アセトニトリル（0.1%のギ酸を含 む）の容量%
0	95	5
9	10	90
10	10	90
11	90	10

10

【 0 0 7 6 】

方法 B：

時間（分）	水（0.1%のギ酸を含む）の 容量%	アセトニトリル（0.1%のギ酸を含 む）の容量%
0	95	5
4	10	90
10	10	90
11	90	10

20

【 0 0 7 7 】

分析カラム：ゾルパックスカラム（アギレント・テクノロジーズ）、ボーナスRP-C14；3.5  $\mu$ m；4.6x75mm；カラム温度：30；流量：0.8mL/分；注入容積：5  $\mu$ L；254nmにおける検出（方法 C）

方法 C：

時間（分）	水（0.1%のギ酸を含む）の 容量%	アセトニトリル（0.1%のギ酸を含 む）の容量%
0	95	5
9	10	90
10	10	90
11	90	10

30

【 0 0 7 8 】

分取カラム：ゾルパックスカラム（アギレント・テクノロジーズ）、SB（ステーブル・ボンド）-C18；3.5  $\mu$ m；30x100mm；カラム温度：周囲温度；流量：30mL/分；254nmにおける検出。

分取HPLC精製において、原則として、分析HPLCデータを得る場合に使用したのと同じ勾配を使用する。

40

生成物を慣性制御のもとに集め、生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥する。

温度を摂氏温度（ ）で示す。時間を一般に分、時間又は日数で示す。配置について特別な情報がない場合、純粋な鏡像体があるか否か又は部分ラセミ化もしくは更には完全ラセミ化が起こったか否かは明らかではない。

【 0 0 7 9 】

下記の略号を先に、また以下に使用する。

abs. 無水  
Cyc シクロヘキサン  
DCM ジクロロメタン  
DIPE ジイソプロピルエーテル

50

DMF	ジメチルホルムアミド
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
i.vac.	真空で
MeOH	メタノール
MTBE	メチル-tert-ブチルエーテル
NMP	N-メチルピロリジノン
PE	石油エーテル
RT	周囲温度(約20 )
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド水和物
THF	テトラヒドロフラン
dil.	希薄な

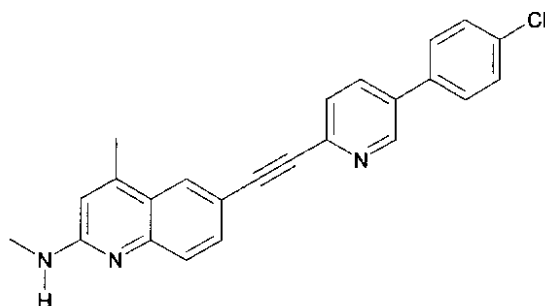
\*は基の結合部位を表す。

#### 実施例 1

{6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-4-メチル-キノリン-2-イル}-  
メチル-アミン

【0080】

【化25】



#### 1a N-(4-ブromo-フェニル)-3-オキソ-ブチルアミド

トルエン100mL中のジケテン25.72mL(336ミリモル)の溶液をトルエン200mL中の4-ブromoアニリン51.0g(288ミリモル)の溶液に90 で滴下して添加し、その反応混合物をこの温度に5時間保つ。その反応溶液を氷浴中で冷却し、生成した沈殿を濾過し、次いで生成物が実際に無色になるまでトルエンで洗浄する。続いて重量が一定になるまでそれを循環空気乾燥機中で50 で乾燥させる。

収量: 50.0g(理論値の68%)

$C_{10}H_{10}BrNO_2$  (M=256.096)

計算値: モルピーク(M+H)<sup>+</sup>: 256/258(Br) 実測値: モルピーク(M+H)<sup>+</sup>: 256/258(Br)

HPLC-MS: 4.7分(方法B)

#### 1b 6-ブromo-4-メチル-1H-キノリン-2-オン

濃硫酸217mL中のN-(4-ブromo-フェニル)-3-オキソ-ブチルアミド50.0g(195ミリモル)の溶液を1時間にわたって120 に加熱する。室温に冷却した後、その反応溶液を氷水1.5Lに添加し、30分間攪拌し、生成した沈殿を濾過し、水4Lで再度洗浄する。続いて重量が一定になるまでそれを循環空気乾燥機中で35 で乾燥させる。

収量: 24.0g(理論値の52%)

$C_{10}H_8BrNO$  (M=238.081)

計算値: モルピーク(M+H)<sup>+</sup>: 238/240(Br) 実測値: モルピーク(M+H)<sup>+</sup>: 238/240(Br)

HPLC-MS: 4.8分(方法B)

【0081】

#### 1c 6-ヨード-4-メチル-1H-キノリン-2-オン

1,4-ジオキサン21mL中の6-ブromo-4-メチル-1H-キノリン-2-オン5.0g(21.0ミリモル)

及びCuI 400mg (2.1ミリモル)の混合物を排気し、アルゴンでガス供給する。次いでNaI 6.3g (42.0ミリモル)及びN,N'-ジメチルエチレンジアミン0.45mL (4.2ミリモル)を添加し、その混合物を再度排気し、アルゴンでガス供給し、その後110℃に一夜加熱する。その混合物のHPLC分析は約20%の反応を示す。それ故、CuI 更に400mg (2.1ミリモル)、NaI 6.3g (42.0ミリモル)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン0.45mL (4.2ミリモル)及び1,4-ジオキサン21mLを添加し、この混合物を再度110℃に一夜加熱する。その反応を完結するために、上記操作を更に3回繰り返す。冷却後、その懸濁液を10%のNH<sub>3</sub>溶液及び水と合わせ、沈殿した生成物を濾過する。次いでこれを10%のNH<sub>3</sub>溶液、水、イソプロパノール、DIPE、EtOAc及びDCMで洗浄し、空气中で一夜乾燥させる。生成物(これは依然として約20%の遊離体を含む)を精製しないで更に反応させる。

10

収量: 3.0g (理論値の40%)

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>INO (M=285.081)

計算値: モルピーク(M+H)<sup>+</sup>:286 実測値: モルピーク(M+H)<sup>+</sup>:286

HPLC-MS: 5.0分 (方法B)

1d 5-プロモ-2-[(tert-ブチル-ジメチル-シラニル)-エチニル]-ピリジン

アルゴン雰囲気下で、CuI 0.80g (4.20ミリモル)及びビス-トリフェニルホスファン-パラジウム(II)-クロリド2.90g (4.13ミリモル)を-78℃の乾燥THF500mL及びトリエチルアミン120mL中の2,5-ジプロモピリジン49.90g (201.0ミリモル)及びtert-ブチル-エチニル-ジメチル-シラン43.0mL (225.6ミリモル)の溶液に添加し、その混合物を0℃で30分間攪拌する。その反応混合物を室温で更に3.5時間攪拌し、次いで濾過し、濾液を真空で蒸発させる。残渣をEtOAc1Lに溶解し、有機相を水及び飽和NaCl溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空で蒸発させる。更に粗生成物を精製しないで反応させる。

20

収量: 59.5g (定量的収率)

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrNSi (M=296.278)

計算値: モルピーク(M+H)<sup>+</sup>:296/298(Br) 実測値: モルピーク(M+H)<sup>+</sup>:296/298(Br)

R<sub>f</sub>値: 0.75 (シリカゲル、Cyc/EtOAc 8:1)

【0082】

1e 2-[(tert-ブチル-ジメチル-シラニル)-エチニル]-5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン

MeOH250mL、2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液220mL及びPdCl<sub>2</sub>(dppf) 1.80g (2.46ミリモル)を1,4-ジオキサン600mL中の5-プロモ-2-[(tert-ブチル-ジメチル-シラニル)-エチニル]-ピリジン59.5g (201.0ミリモル)及び4-クロロフェニルホウ酸36.5g (233.4ミリモル)の溶液に添加し、その混合物を1時間還流する。その反応混合物を真空で蒸発させ、EtOAcで希釈する。有機相を水及び半飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空で蒸発させる。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、Cyc/EtOAc 9:1)により精製する。

30

収量: 38.5g (理論値の58%)

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClNSi (M=327.923)

計算値: モルピーク(M+H)<sup>+</sup>:328/330(Cl) 実測値: モルピーク(M+H)<sup>+</sup>:328/330(Cl)

R<sub>f</sub>値: 0.60 (シリカゲル、Cyc/EtOAc 8:1)

1f 5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン

40

TBAF43.66g (156.0ミリモル)を室温でDCM 1L中の2-[(tert-ブチル-ジメチル-シラニル)-エチニル]-5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン46.50g (142.0ミリモル)の溶液に添加し、その混合物を2時間攪拌する。有機相を水洗し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空で蒸発させる。残渣をDIPEとともに攪拌し、沈殿を濾過し、PEで洗浄する。

収量: 26.0g (理論値の86%)

C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>ClN (M=213.662)

計算値: モルピーク(M+H)<sup>+</sup>:214/216(Cl) 実測値: モルピーク(M+H)<sup>+</sup>:214/216(Cl)

R<sub>f</sub>値: 0.30 (シリカゲル、Cyc/EtOAc 4:1)

【0083】

1g 6-[(5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル)-4-メチル-1H-キノリン-2-

50

オン

5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン1.8g(8.42ミリモル)及びトリエチルアミン2.34mL(16.84ミリモル)をDMF20mL中の6-ヨード-4-メチル-1H-キノリン-2-オン3.0g(8.42ミリモル)の懸濁液に添加し、その混合物を3回排気し、アルゴンでガス供給する。次いでCuI 40.1mg(0.21ミリモル)及びPdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM錯体153.9mg(0.21ミリモル)を添加し、その混合物を再度排気し、アルゴンでガス供給する。その反応混合物を室温で一夜攪拌し、EtOAcと合わせ、沈殿した生成物を濾過し、EtOAcで洗浄する。残渣をTHF/水混合物(1:1)とともに攪拌し、濾過し、THFで洗浄し、重量が一定になるまで循環空気乾燥機中で50℃で乾燥させる。

収量: 3.10g(理論値の99%)

10

C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O(M=370.831)

計算値: モルピーク(M+H)<sup>+</sup>:371/373(Cl) 実測値: モルピーク(M+H)<sup>+</sup>:371/373(Cl)

1h 2-クロロ-6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-4-メチル-キノリン

6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-4-メチル-1H-キノリン-2-オン3.0g(8.09ミリモル)をオキシ塩化リン37.1mLに回分添加し、2時間還流する。冷却後、その反応混合物を10%のNH<sub>3</sub>溶液500mLに徐々に注ぎ、氷浴中で30分間攪拌する。その混合物をEtOAcで徹底的に抽出し、合わせた有機相を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣を精製しないで更に反応させる。

収量: 1.40g(理論値の44%)

20

C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>(M=389.276)

計算値: モルピーク(M+H)<sup>+</sup>:389/391/393(2Cl) 実測値: モルピーク(M+H)<sup>+</sup>:389/391/393(2Cl)

【0084】

1i 2-ブromo-6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-4-メチル-キノリン

テトラブチルアンモニウムブロミド478mg(1.48ミリモル)及び五酸化リン493mg(3.37ミリモル)をトルエン10mL中の6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-4-メチル-1H-キノリン-2-オン500mg(1.21ミリモル)の懸濁液に添加し、その反応混合物を1.5時間にわたって95℃に加熱する。冷却後、有機相をデカントし、残渣を超音波浴中でトルエンで2回処理し、合わせた有機相を半飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液及び水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣を乾燥させ、精製しないで更に反応させる。

30

収量: 120mg(理論値の18%)

C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>BrClN<sub>2</sub>(M=433.730)

計算値: モルピーク(M+H)<sup>+</sup>:433/435/437(BrCl) 実測値: モルピーク(M+H)<sup>+</sup>:433/435/437(BrCl)

1k {6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-4-メチル-キノリン-2-イル}-メチル-アミン

メチルアミン19.1mg(0.617ミリモル)を1,4-ジオキササン5mL中の2-クロロ-6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-4-メチル-キノリン60mg(0.154ミリモル)の溶液に添加し、その反応混合物をシールした容器中で70時間にわたって130℃に加熱する。その混合物を真空で蒸発させ、残渣を少量のイソプロパノールですり碎き、濾過し、イソプロパノール、EtOAc及びDIPEで洗浄する。残渣をDCMに溶解し、濾過して不溶性成分を除去し、蒸発させ、乾燥させる。

40

収量: 28mg(理論値の47%)

C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>(M=383.873)

計算値: モルピーク(M+H)<sup>+</sup>:384/386(Cl) 実測値: モルピーク(M+H)<sup>+</sup>:384/386(Cl)

HPLC-MS: 5.7分(方法A)

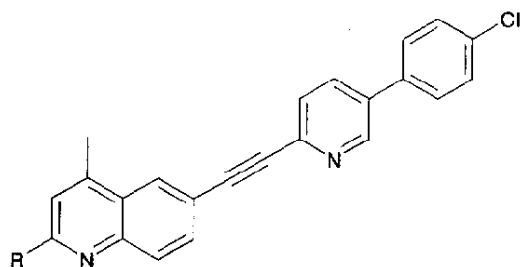
2-クロロ-6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-4-メチル-キノリン

50

(実施例1h) 60mg及び相当するアミンから出発して、下記の実施例を同様に調製する。

【 0 0 8 5 】

【化 2 6】



実施例	R	収率 (%)	実験式	質量 スペクトル	HPLC 保持時間(分) (方法)
1.1		60	$C_{25}H_{20}ClN_3$	398/400 [M+H] <sup>+</sup>	5.9 (A)
1.2		24	$C_{26}H_{20}ClN_3$	409/411 [M+H] <sup>+</sup>	4.9 (B)
1.3		52	$C_{28}H_{25}ClN_4$	453/455 [M+H] <sup>+</sup>	5.2 (A)
1.4		5	$C_{27}H_{22}ClN_3$	424/426 [M+H] <sup>+</sup>	6.3 (A)
1.5		10	$C_{28}H_{24}ClN_3$	438/440 [M+H] <sup>+</sup>	6.5 (A)
1.6		12	$C_{31}H_{30}ClN_3$	480/482 [M+H] <sup>+</sup>	7.2 (A)
1.7		4	$C_{31}H_{30}ClN_3$	480/482 [M+H] <sup>+</sup>	7.2 (A)

【 0 0 8 6 】

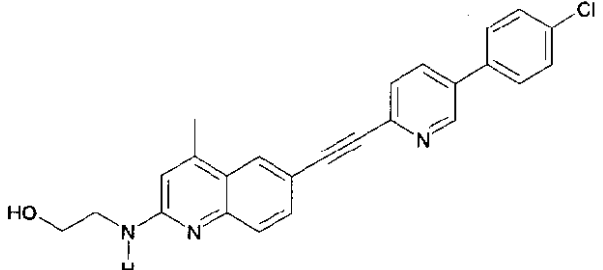
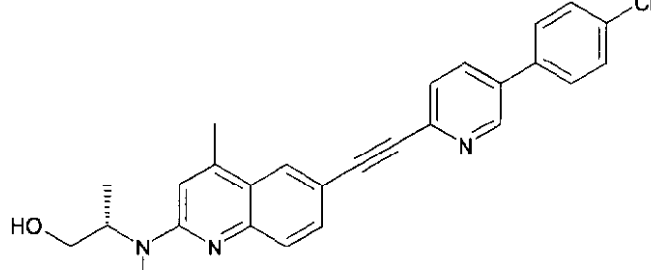
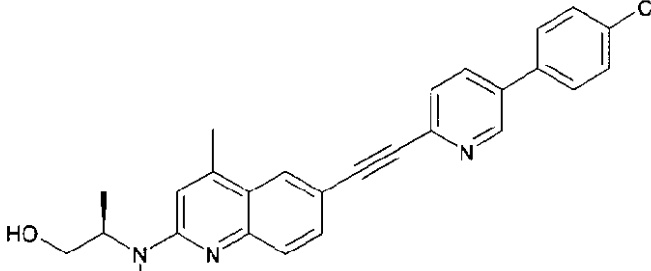
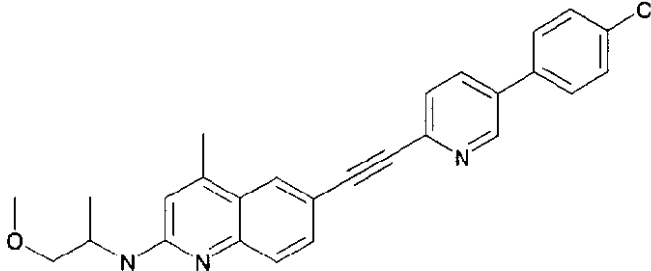
実施例1kと同様にして、下記の実施例を2-クロロ-6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-4-メチル-キノリン(実施例1h)又は2-ブロモ-6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-4-メチル-キノリン(実施例1i)及び相当するアミンから出発して調製し得る。

実施例1.8-1.9、1.11、1.15-1.21、1.23及び1.28をマイクロウェーブ(300W、190℃; 30-60分)中でNMP中で加熱することにより調製した。

実施例1.13をマイクロウェーブ(150W、170℃; 10分)中でDMF中で加熱することにより調製した。実施例1.51を副生物として得た。

【0087】

## 【化 2 7】

実施 例	構造	収率 (%)	質量 スペクトル	HPLC 保持時間 (方法)
1.8		4	414/416 [M+H] <sup>+</sup>	
1.9		34	428/430 [M+H] <sup>+</sup>	5.4 分 (C)
1.10				
1.11		29	442/444 [M+H] <sup>+</sup>	5.9 分 (C)

10

20

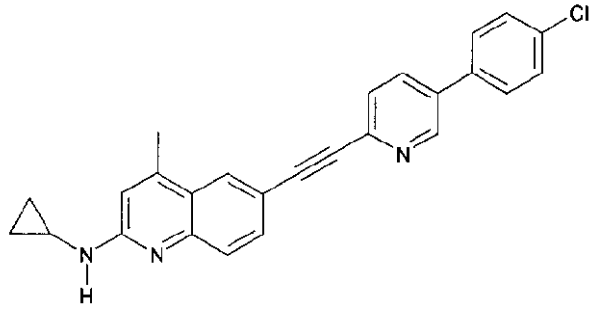
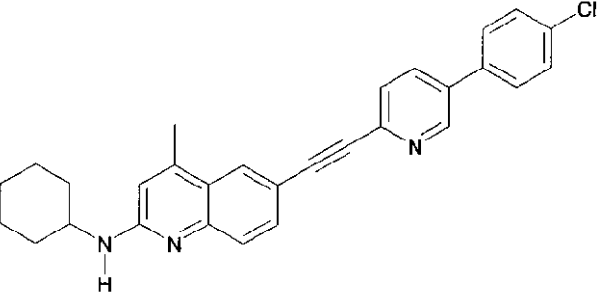
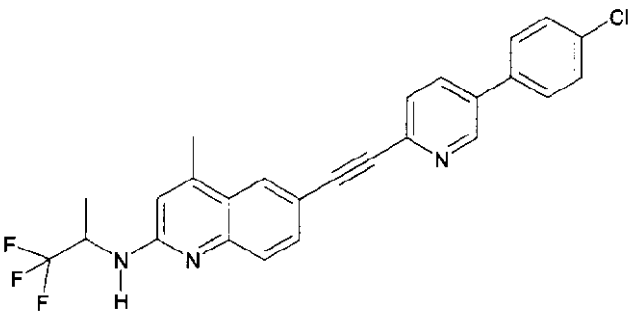
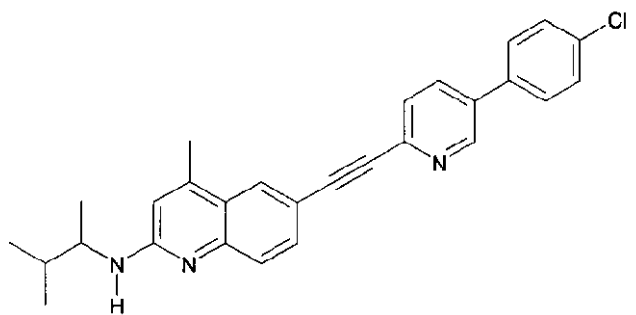
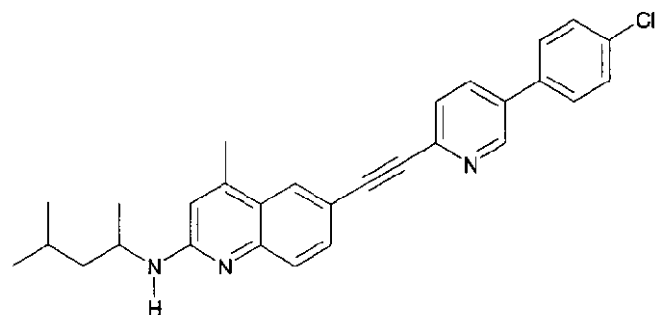
30

40

## 【 0 0 8 8 】



【化 2 8】

1.12		18	410/412	4.79 分
1.13		17	452/454	6.64 分
1.14				
1.15		20	440/442	6.5 分
1.16		27	454/456	6.8 分

10

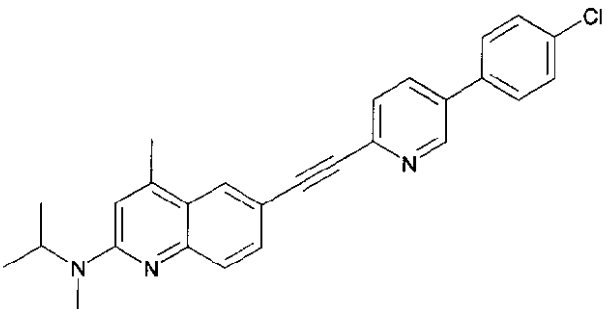
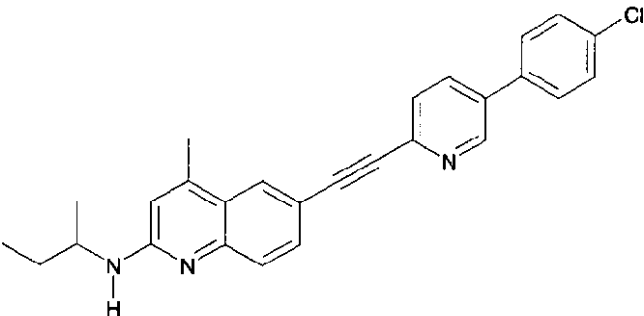
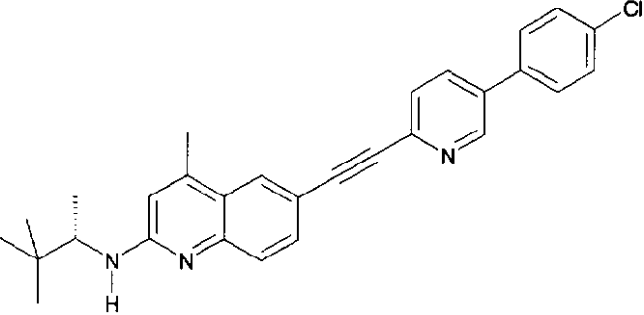
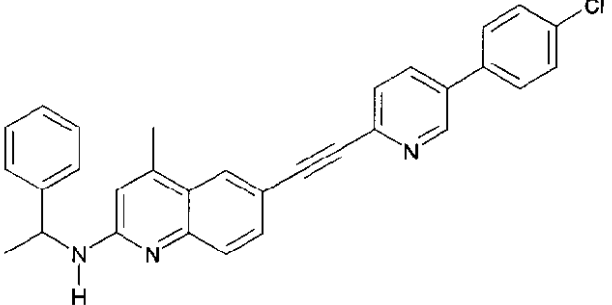
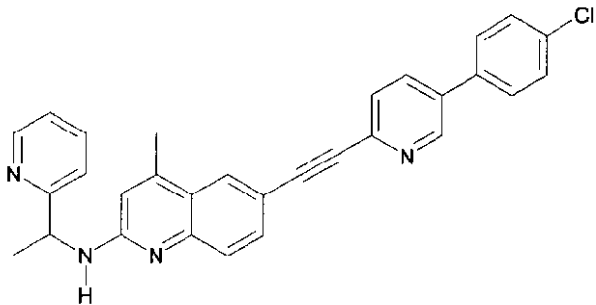
20

30

40

【 0 0 8 9 】

【化 2 9】

1.17		17	426/428 [M+H] <sup>+</sup>	6.0 分 (C)
1.18		9	426/428 [M+H] <sup>+</sup>	6.2 分 (C)
1.19		12	454/456 [M+H] <sup>+</sup>	6.7 分 (C)
1.20		35	474/476 [M+H] <sup>+</sup>	6.9 分 (C)
1.21		16	475/477 [M+H] <sup>+</sup>	6.3 分 (C)

10

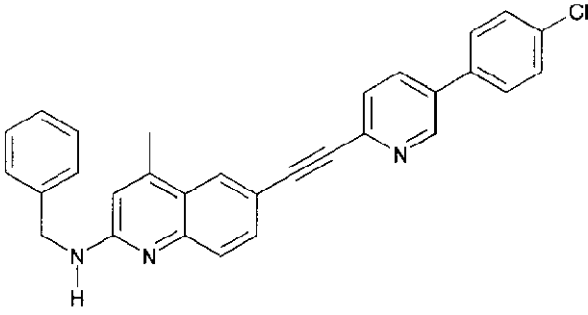
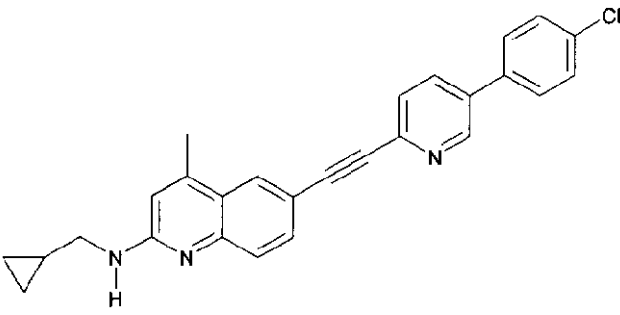
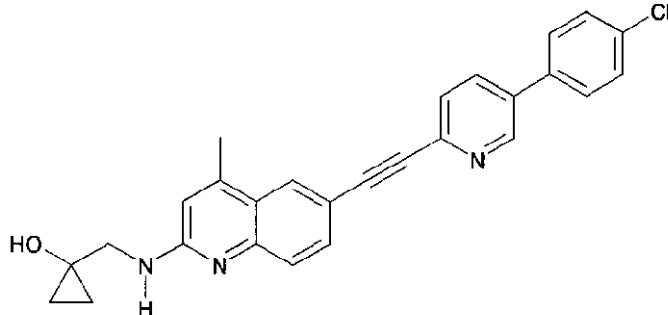
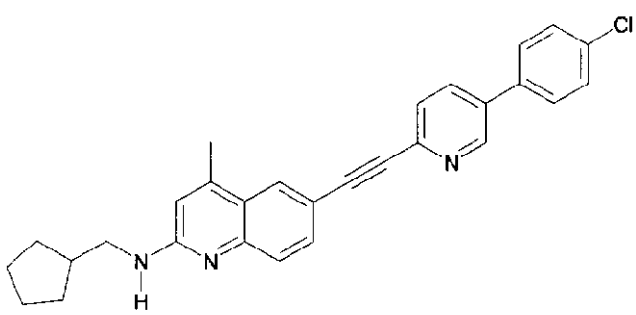
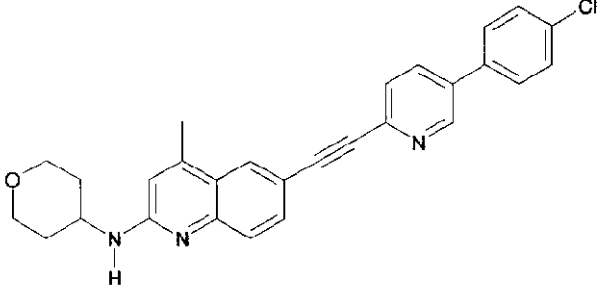
20

30

40

【0090】

【化 3 0】

1.22				
1.23		9	424/426 [M+H] <sup>+</sup>	6.11 分 (C)
1.24				
1.25				
1.26				

10

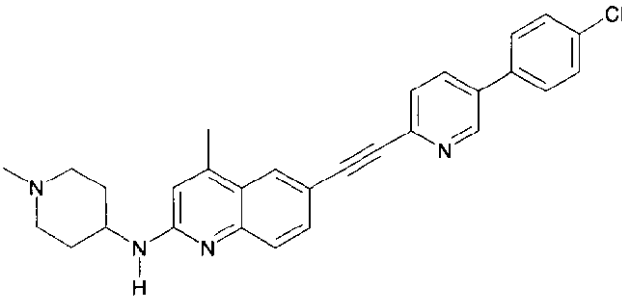
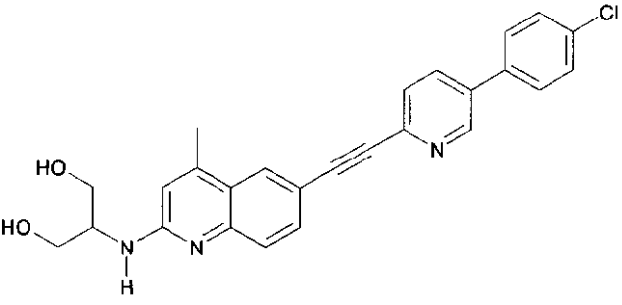
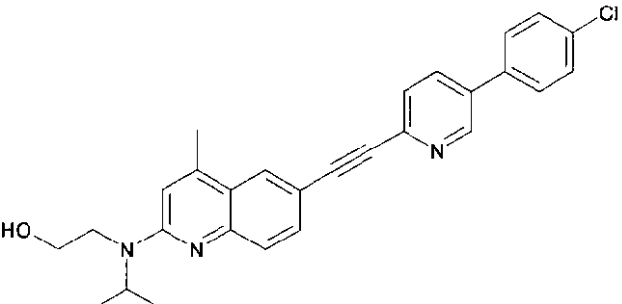
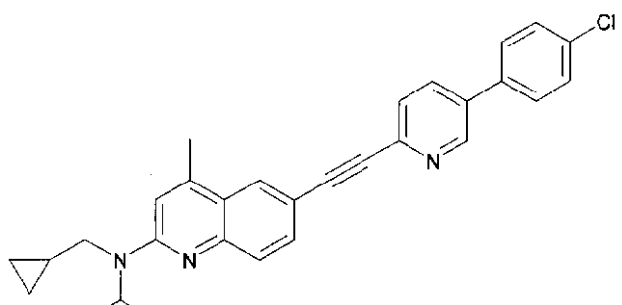
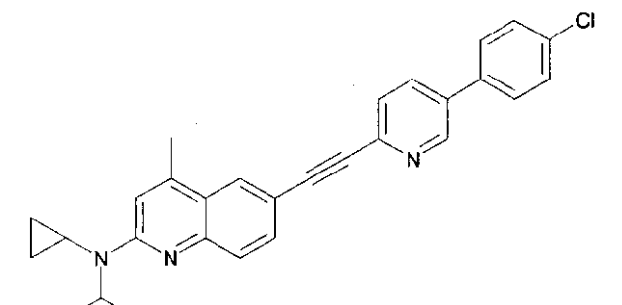
20

30

40

【 0 0 9 1】

【化 3 1】

1.27				
1.28		3	444/446 [M+H] <sup>+</sup>	5.4 分 (C)
1.29				
1.30				
1.31				

10

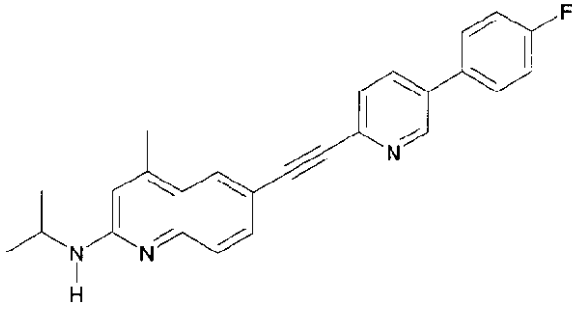
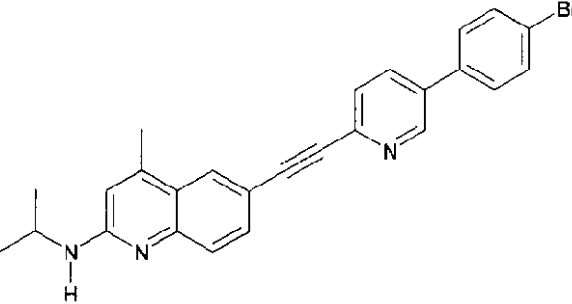
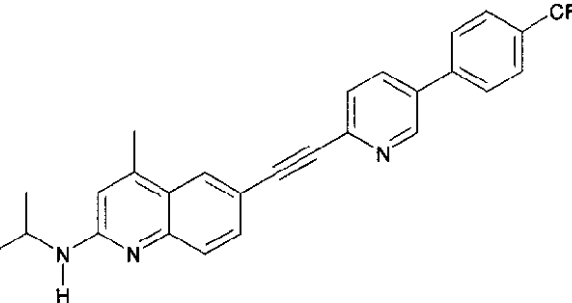
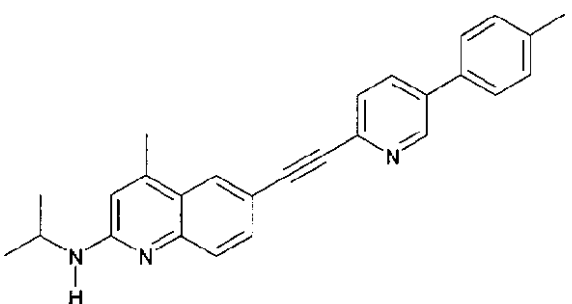
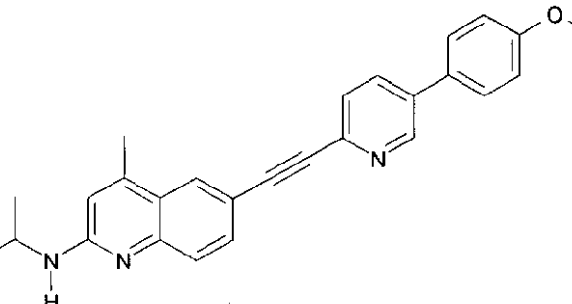
20

30

40

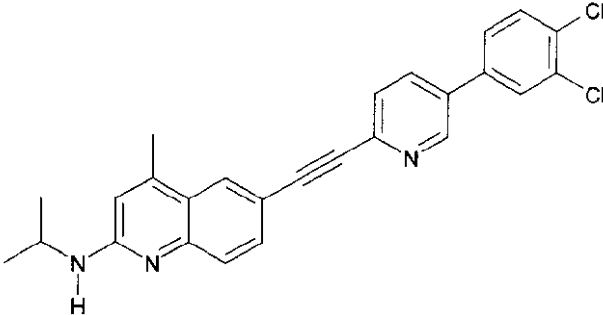
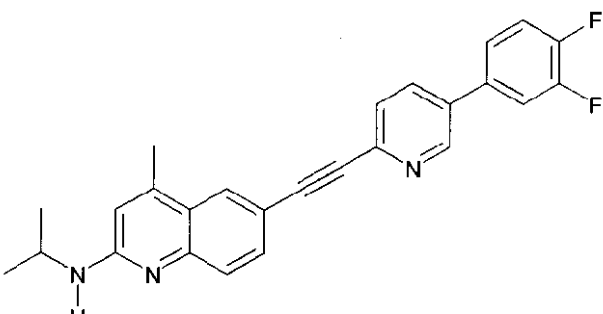
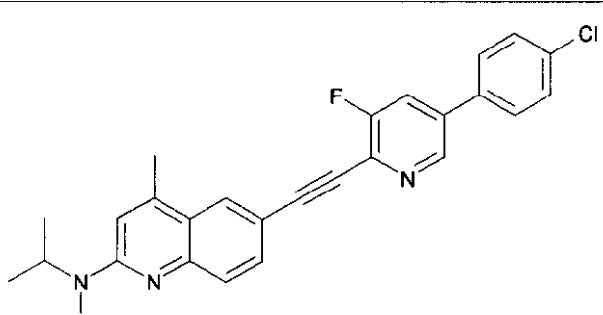
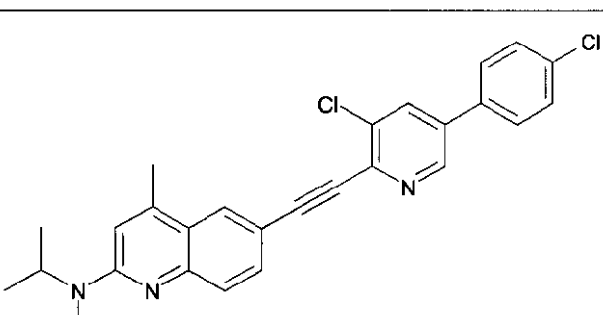
【 0 0 9 2 】

【化 3 2】

1.32					10
1.33					20
1.34					30
1.35					40
1.36					

【 0 0 9 3 】

## 【化 3 3】

1.37				
1.38				
1.39				
1.40				

10

20

30

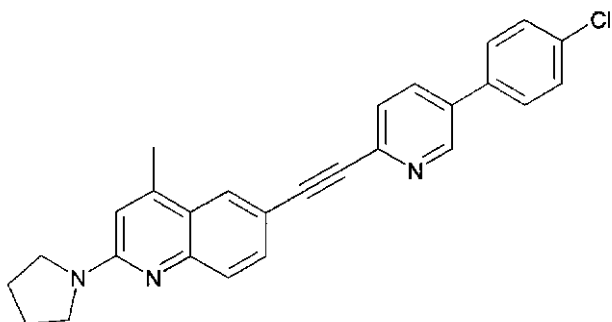
## 【 0 0 9 4 】

実施例 1.41

6-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル〕-4-メチル-2-ピロリジン-1-イル-キノリン

40

## 【化 3 4】



10

## 【 0 0 9 5】

ピロリジン77 $\mu$ L (0.925ミリモル)を1,4-ジオキサン5mL中の2-クロロ-6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-4-メチル-キノリン90mg (0.231ミリモル)の溶液に添加し、その反応混合物を一夜還流する。それを真空中で蒸発させ、残渣をDMFに吸収させ、HPLC-MSにより精製する。生成物を含む画分を合わせ、蒸発させ、凍結乾燥する。生成物をDCMに溶解し、蒸発させ、残渣を少量のEtOAcですり砕き、濾過し、再度少量のEtOAcで洗浄し、循環空気乾燥機中で50℃で乾燥させる。

収量：39mg (理論値の39%)

$C_{27}H_{22}ClN_3$  (M=423.936)

計算値：モルピーク (M+H)<sup>+</sup>:424/426(Cl) 実測値：モルピーク (M+H)<sup>+</sup>:424/426(Cl)

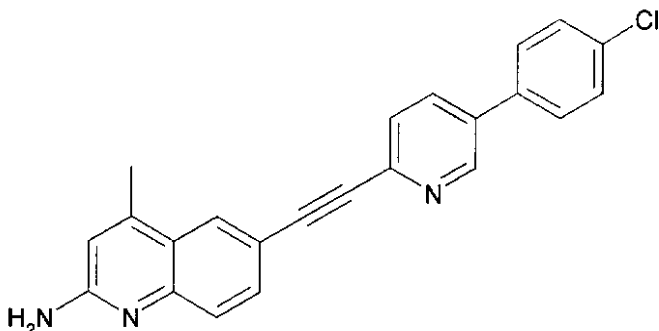
HPLC-MS：5.8分 (方法A)

実施例1.42

6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-4-メチル-2-ピロリジン-1-イル-キノリン

## 【 0 0 9 6】

## 【化 3 5】



30

2-クロロ-6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-4-メチル-キノリン200mg (0.514ミリモル)、アセトアミド607mg (10.28ミリモル)及び $K_2CO_3$  355mg (2.57ミリモル)の混合物を7時間にわたって融解状態で200℃に加熱する。冷水を添加した後、その混合物をEtOAcで徹底的に抽出し、合わせた有機相を半飽和 $NaHCO_3$ 溶液で2回抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をDMFに溶解し、濾過し、HPLC-MSにより精製する。

40

収量：4mg (理論値の2%)

$C_{23}H_{16}ClN_3$  (M=369.846)

計算値：モルピーク (M+H)<sup>+</sup>:370/372(Cl) 実測値：モルピーク (M+H)<sup>+</sup>:370/372(Cl)

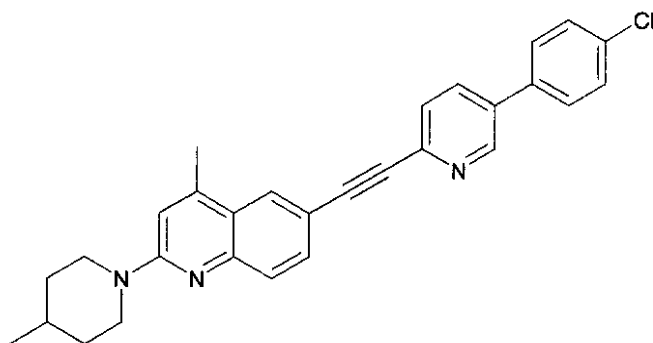
HPLC-MS：5.5分 (方法A)

実施例1.43

6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-4-メチル-2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-キノリン

50

【化 3 6】



1.43a 6-ブromo-2-クロロ-4-メチル-キノリン

収量：2.7g（理論値の93%）

計算値：モルピーク (M+H)<sup>+</sup>:256/258/260(BrCl) 実測値：モルピーク (M+H)<sup>+</sup>:256/258/260(BrCl) 20

R<sub>f</sub> 値 : 0.95 ( シリカゲル、 DCM/MeOH 9:1 )

1.43b 6-ブromo-4-メチル-2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-キノリン

収量：0.69g（理論値の100%）

30

計算値：モルピーク  $(M+H)^+$  : 319/321(Br)      実測値：モルピーク  $(M+H)^+$  : 319/321(Br)

HPLC-MS : 4.7分 (方法 B)

【 0 0 9 8 】

1.43c 6-ヨード-4-メチル-2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-キノリン

40

収量：0.65g（理論値の88%）

$$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{IN}_2 \quad (M=366.240)$$

計算値：モルピーク (M+H)<sup>+</sup>:367      実測値：モルピーク (M+H)<sup>+</sup>:367

HPLC-MS : 7.0分 (方法 A)

1.43d 6-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル〕-4-メチル-2-(4-メチル-  
ピペリジン-1-イル)-キノリン

50



加後に、その反応混合物を室温で4時間撹拌する。それをEtOAc10mLと合わせ、沈殿を濾過し、少量のEtOAc及びMeOHで洗浄し、空气中で乾燥させる。

収量：240mg (理論値の66%)

$C_{29}H_{26}ClN_3$  (M=451.990)

計算値：モルピーク (M+H)<sup>+</sup>:452/454(Cl) 実測値：モルピーク (M+H)<sup>+</sup>:452/454(Cl)

HPLC-MS：6.1分 (方法B)

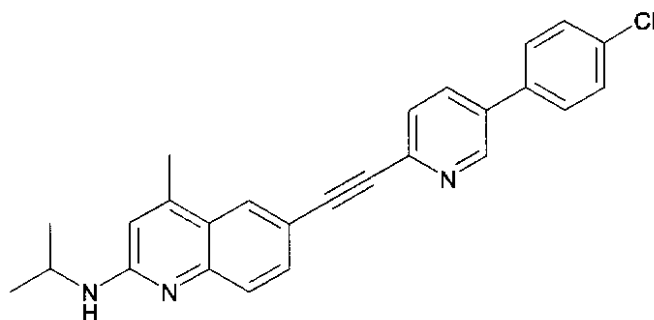
実施例1.44

{6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-4-メチル-キノリン-2-イル}-イソプロピル-アミン

【0099】

【化37】

10



20

実施例1.43b (6-ブromo-2-クロロ-4-メチル-キノリン0.3gを用いる；収率61%)、1.43c ((6-ブromo-4-メチル-キノリン-2-イル)-イソプロピル-アミン0.2gを用いる；収率60%) 及び1.43d ((6-ヨード-4-メチル-キノリン-2-イル)-イソプロピル-アミン0.16gを用いる；収率8%) と同様の順序で同様にして調製した。

$C_{26}H_{22}ClN_3$  (M=411.926)

計算値：モルピーク (M+H)<sup>+</sup>:412/414(Cl) 実測値：モルピーク (M+H)<sup>+</sup>:412/414(Cl)

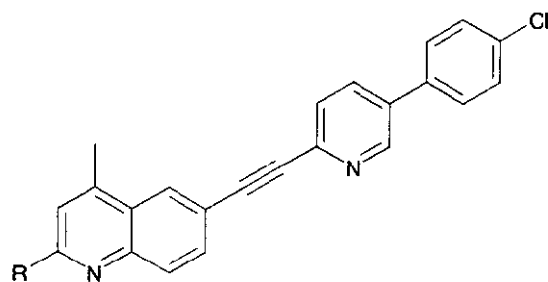
HPLC-MS：5.6分 (方法B)

下記の実施例を実施例1kと同様にして2-クロロ-6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-4-メチル-キノリン (実施例1h) 及び相当するアミンから出発して調製する。

【0100】

30

## 【化 3 8】



実施例	R	収率(%)	実験式	質量 スペクトル	HPLC 保持時間 (分) (方法)
1.45		11	$C_{26}H_{22}ClN_3O$	428/430 [M+H] <sup>+</sup>	5.5 (C)
1.46		9	$C_{28}H_{24}ClN_3O$	454/456 [M+H] <sup>+</sup>	5.7 (C)
1.47		13	$C_{28}H_{27}ClN_4$	455/457 [M+H] <sup>+</sup>	4.5 (C)
1.48		36	$C_{28}H_{24}ClN_3O$	454/456 [M+H] <sup>+</sup>	5.1 (B)

## 【0101】

下記の生成物を2-クロロ-6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-4-メチル-キノリン(実施例1h)及び相当するアミンからマイクロウェーブ(60分、300W、190℃)中でNMP中で加熱することにより調製する。

## 【0102】

10

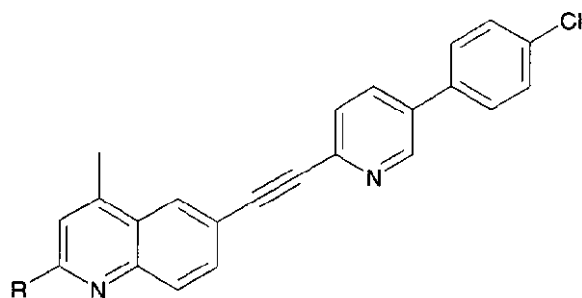
20

30

40

50

## 【化 3 9】



10

実施例	R	収率 (%)	実験式	質量スペクトル	HPLC 保持時間 (分) (方法)
1.49		17	$C_{28}H_{24}ClN_3O$	454/456 [M+H] <sup>+</sup>	5.9 (C)
1.50		9	$C_{26}H_{22}ClN_3O$	428/430 [M+H] <sup>+</sup>	7.8 (C)

20

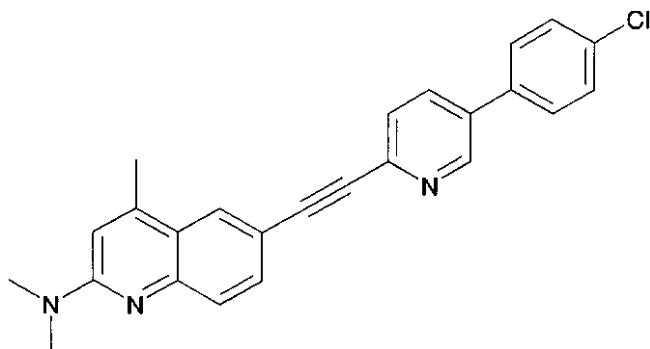
## 【 0 1 0 3】

30

実施例 1.51

{6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-4-メチル-キノリン-2-イル}-ジメチル-アミン

## 【化 4 0】



40

## 【 0 1 0 4】

実施例 1.13 の調製の副生物。

収量 : 61mg (2-クロロ-6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-4-メチル-キノリンを基準として理論値の50%)

$C_{25}H_{20}ClN_3$  (M=397.899)

50

計算値：モルピーク (M+H)<sup>+</sup>:398/400(Cl) 実測値：モルピーク (M+H)<sup>+</sup>:398/400(Cl)

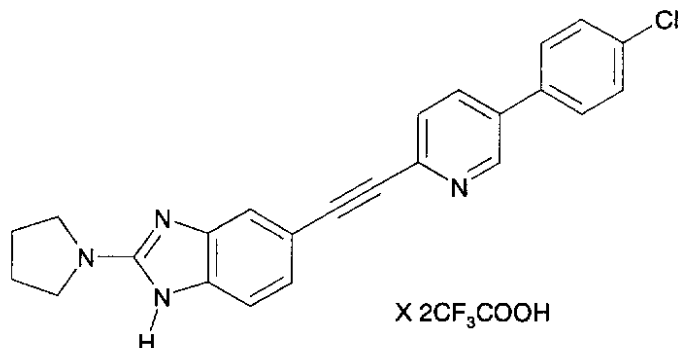
HPLC-MS：5.6分（方法C）

実施例2.1

5-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル〕-2-ピロリジン-1-イル-1H-ベンゾイミダゾールニトリフルオロ酢酸塩

【0105】

【化41】



10

#### 2.1a 5-ブromo-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン

カルボニルジイミダゾール (CDI) 4.29g (26.46ミリモル) を DMF 95ml 中の 4-ブromo-ベンゼン-1,2-ジアミン 4.5g (24.05ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を 5 時間にわたって 80 で撹拌する。次いでその混合物を水に注ぎ、生成した沈殿を濾過する。沈殿を 3 回水洗し、循環空気乾燥機中で 60 で乾燥させる。

収量：4.6g (理論値の 90%)

C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>BrN<sub>2</sub>O (M=213.03)

計算値：モルピーク (M+H)<sup>+</sup>:213/215 実測値：モルピーク (M+H)<sup>+</sup>:213/215

R<sub>f</sub> 値：0.5 (シリカゲル、DCM/MeOH 10:1)

#### 2.1b 2,5-ジブromo-1H-ベンゾイミダゾール

5-ブromo-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン 4.5g (21.12ミリモル) を 60 でオキシ臭化リン 30.27g (105.6ミリモル) の融解物に回分添加し、その反応混合物を 5 時間にわたって 110 で撹拌する。次いでその反応混合物を水に注ぎ、生成した沈殿を濾過する。沈殿を DIPE/アセトン (4:1) とともに撹拌し、固体を濾過する。固体を循環空気乾燥機中で 50 で乾燥させる。

収量：3.4g (理論値の 58%)

C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (M=275.92)

計算値：モルピーク (M+H)<sup>+</sup>:275/277/279 実測値：モルピーク (M+H)<sup>+</sup>:275/277/279

R<sub>f</sub> 値：0.6 (シリカゲル、DCM/MeOH 10:1)

#### 2.1c 5-ブromo-2-ピロリジン-1-イル-1H-ベンゾイミダゾール

アセトニトリル 45ml 中の 2,5-ジブromo-1H-ベンゾイミダゾール 1g (3.6ミリモル) 及びピロリジン 0.85ml (10.18ミリモル) の懸濁液を 2 時間にわたってマイクロウェーブ中で 150 で加熱する。その反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出する。有機相を 3 回水洗し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させる。溶媒を蒸留して除き、残渣を DIPE とともに撹拌し、固体を濾過する。

収量：0.43g (理論値の 45%)

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub> (M=266.13)

計算値：モルピーク (M-H)<sup>-</sup>:264/266 実測値：モルピーク (M-H)<sup>-</sup>:264/266

R<sub>f</sub> 値：0.5 (シリカゲル、DCM/MeOH 10:1)

【0106】

#### 2.1d 5-ヨード-2-ピロリジン-1-イル-1H-ベンゾイミダゾール

5-ブromo-2-ピロリジン-1-イル-1H-ベンゾイミダゾール 0.48g (1.8ミリモル) 及び CuI

50

34mg (0.18ミリモル) を丸底フラスコに入れる。その反応容器をアルゴンでフラッシュする。次いでNaI 0.54g (3.6ミリモル)、ジメチレンジアミン32mg (0.36ミリモル) 及び1,4-ジオキサン3mLをアルゴン雰囲気下で添加する。その混合物を110 で14時間攪拌する。続いて、冷却した反応混合物を濃アンモニア溶液と合わせ、水で希釈し、生成した沈殿を濾過する。固体をメタノールとともに攪拌し、再度濾過する。

収量：0.3g (理論値の53%)

$C_{11}H_{12}IN_3$  (M=313.13)

計算値：モルピーク (M+H)<sup>+</sup>:314 実測値：モルピーク (M)<sup>+</sup>:314

2.1e 5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-ピロリジン-1-イル-1H-ベンゾイミダゾールニトリフルオロ酢酸塩

10

5-ヨード-2-ピロリジン-1-イル-1H-ベンゾイミダゾール0.2g (0.64ミリモル)、炭酸セシウム0.62g (1.92ミリモル)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム0.036g (0.03ミリモル) 及びCuI 0.012g (0.06ミリモル) を無水THF20ml中で懸濁させ、その反応混合物を脱気し、アルゴンで換気する。次いで5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン0.273g (1.28ミリモル) をアルゴン雰囲気下で室温で添加し、その反応混合物を16時間攪拌する。その反応混合物を2NのNH<sub>3</sub>溶液に注ぎ、生成した沈殿を濾過する。固体を水洗する。次いで固体をDMF/トリフルオロ酢酸に溶解し、HPLC (溶媒：アセトニトリル/水/0.5%のトリフルオロ酢酸) により精製する。

収量：40mg (理論値の10%)

$C_{24}H_{19}ClN_4X_2C_2HF_3O_2$  (M=626.93)

融点：179-180

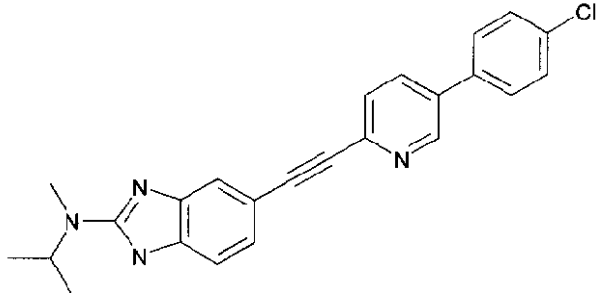
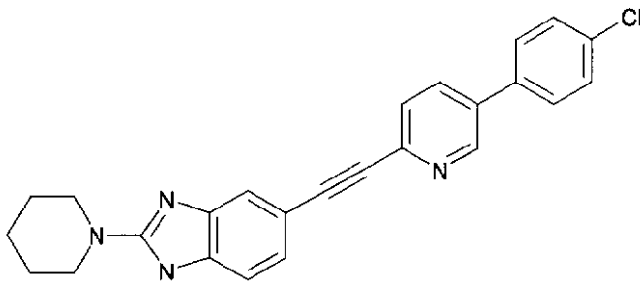
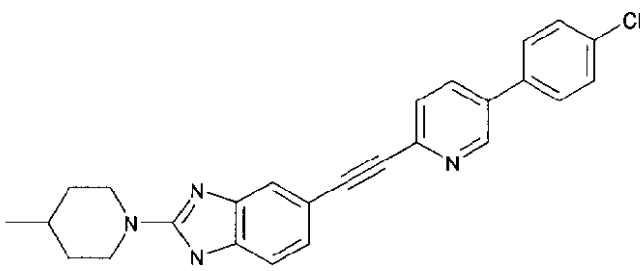
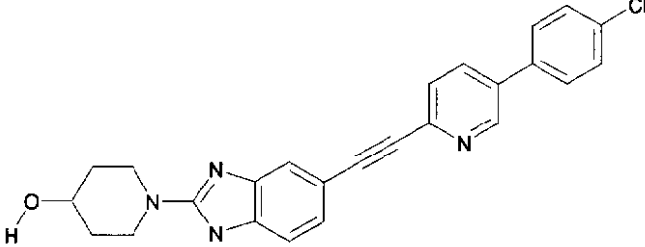
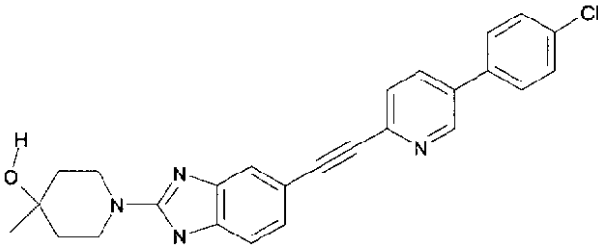
計算値：モルピーク (M+H)<sup>+</sup>:399/401 実測値：モルピーク (M+H)<sup>+</sup>:399/401

20

実施例2.1と同様にして、下記の化合物を調製し得る。

【0107】

## 【化 4 2】

実施例	構造	収率 %	質量 スペクトル	保持時間 HPLC (方法)
2.2		9	401/403 [M+H] <sup>+</sup>	3.1 (C)
2.3				
2.4				
2.5				
2.6				

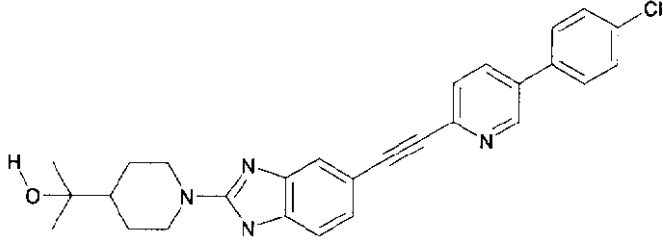
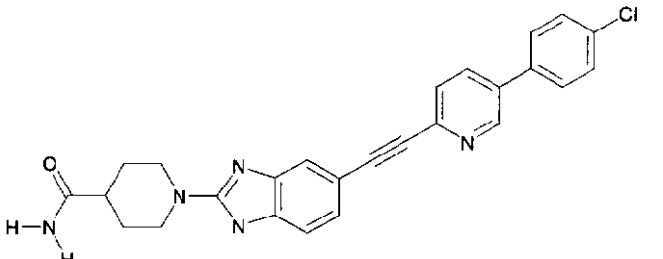
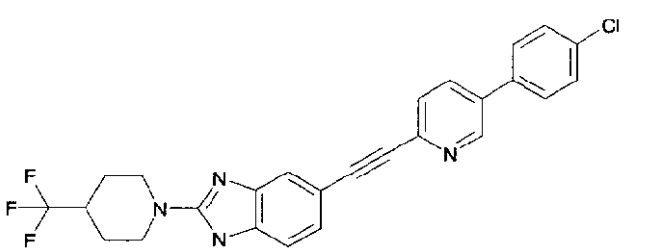
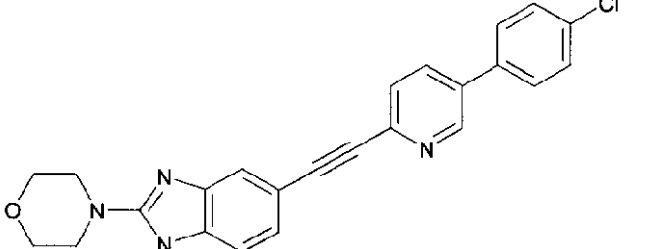
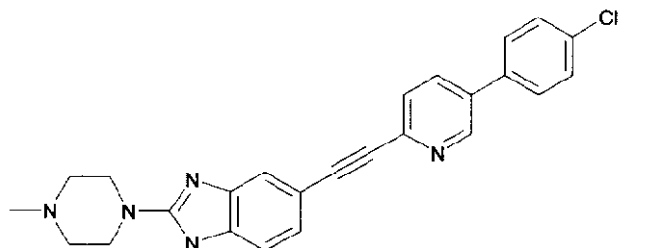
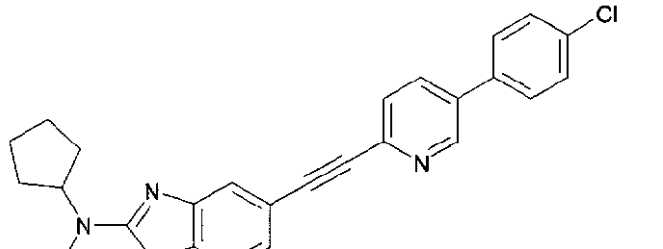
10

20

30

40

【化 4 3】

2.7				
2.8				
2.9				
2.10				
2.11				
2.12				

10

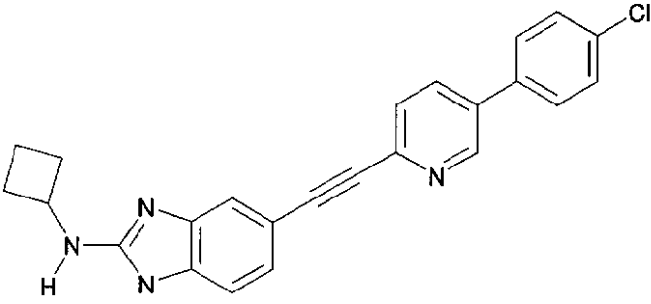
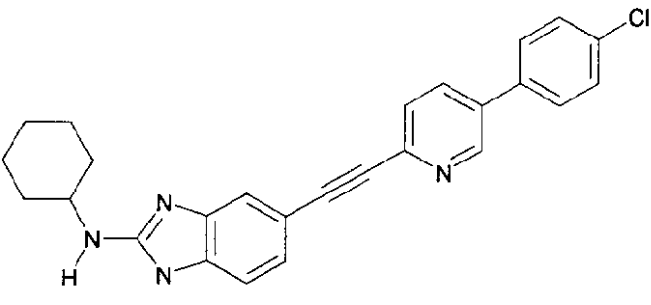
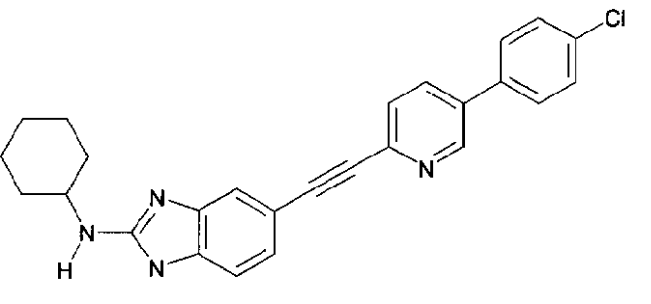
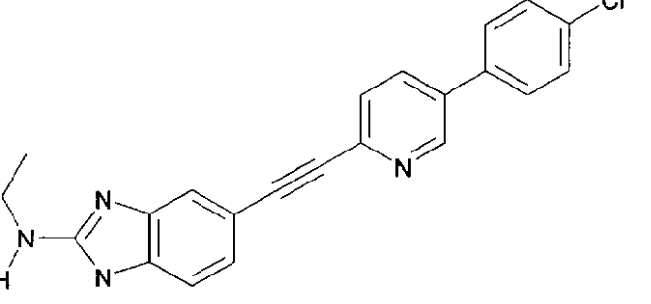
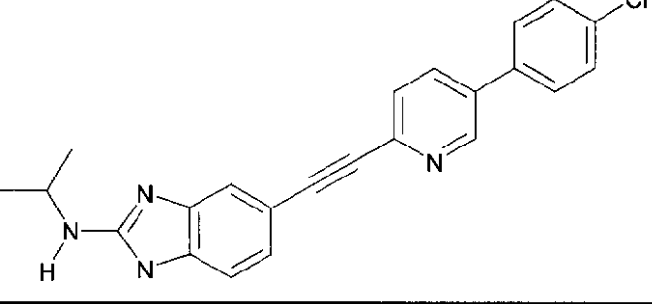
20

30

40

【 0 1 0 9 】

【化 4 4】

2.13				
2.14				
2.15				
2.16				
2.17				

10

20

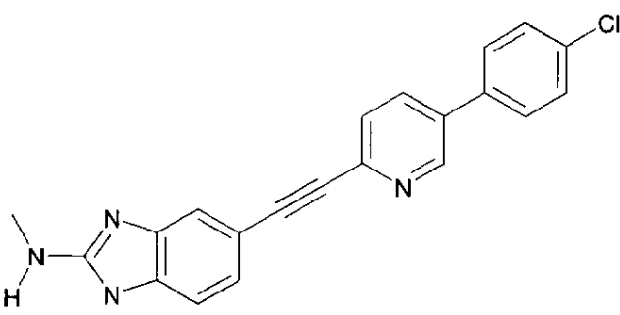
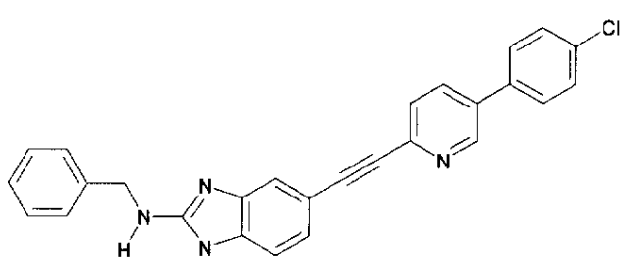
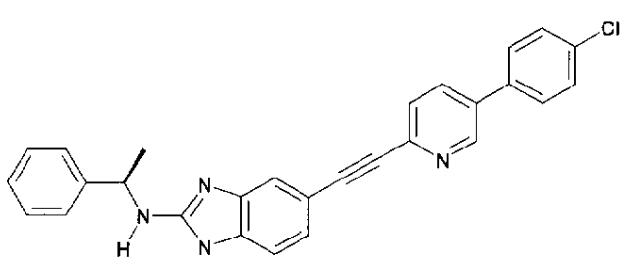
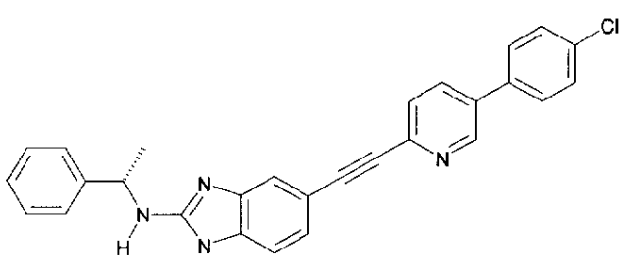
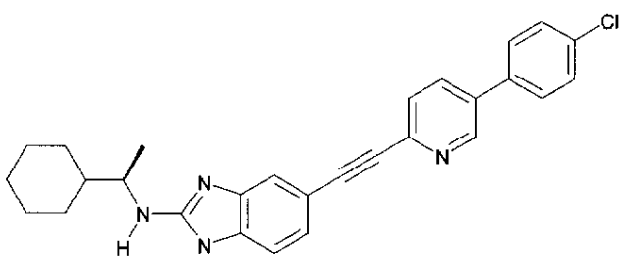
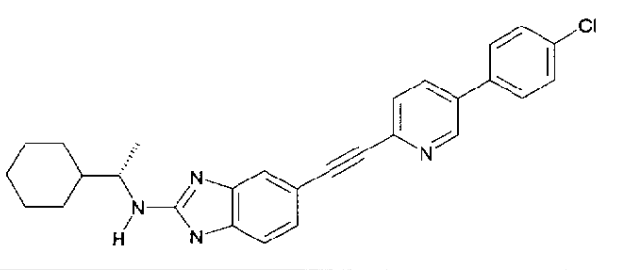
30

40

【 0 1 1 0 】



【化 4 5】

2.18				
2.19				
2.20				
2.21				
2.22				
2.23				

10

20

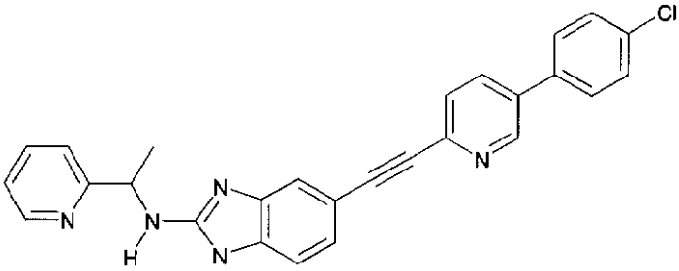
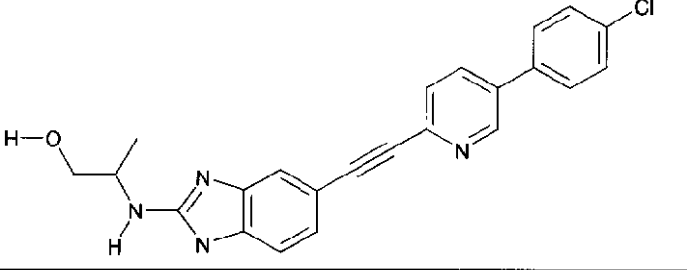
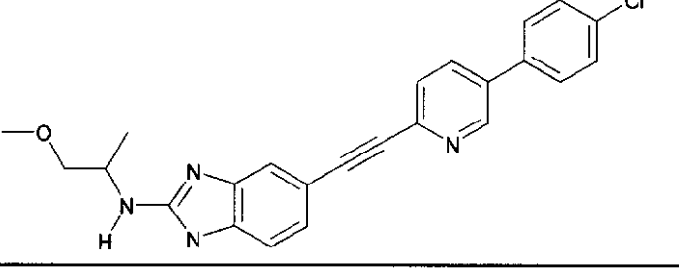
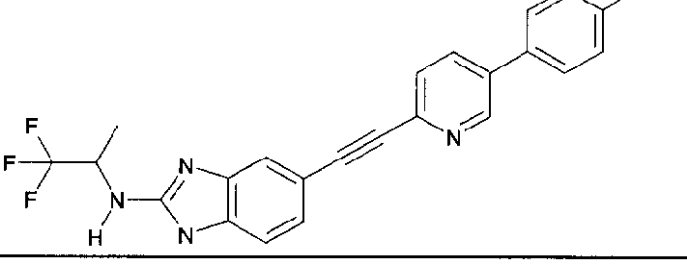
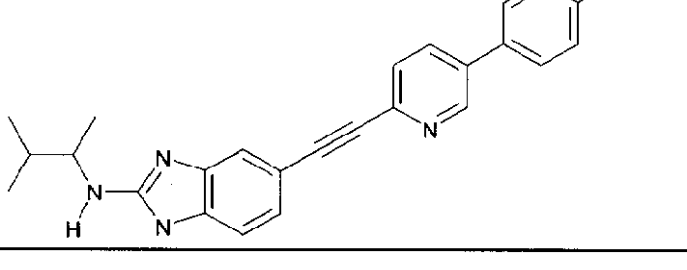
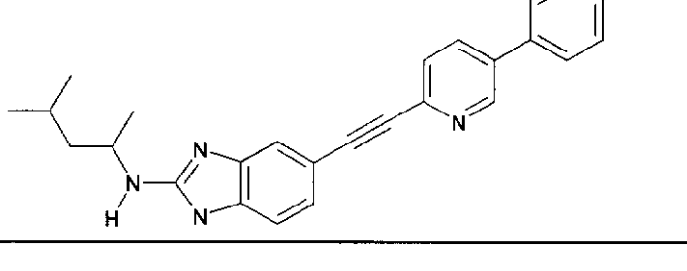
30

40

【 0 1 1 1 】

50

【化 4 6】

2.24				
2.25				
2.26				
2.27				
2.28				
2.29				

10

20

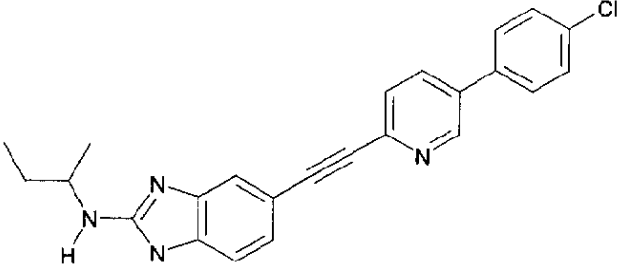
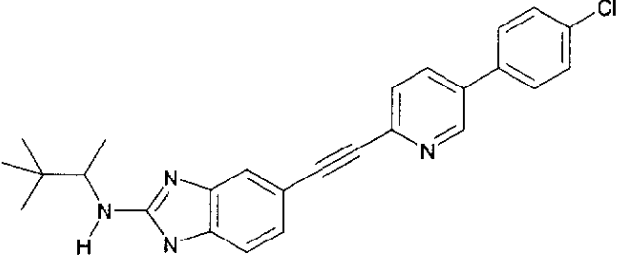
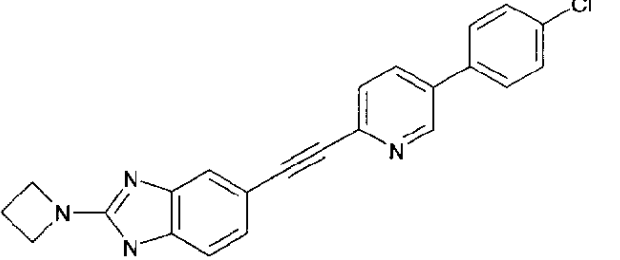
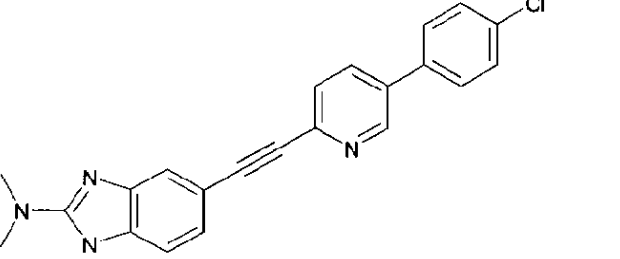
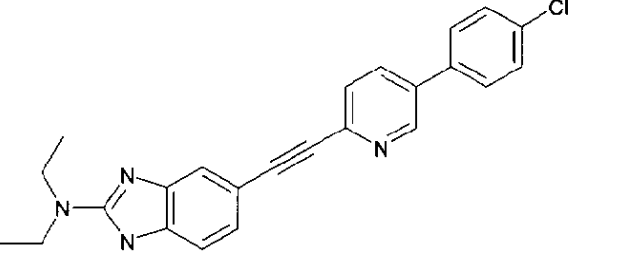
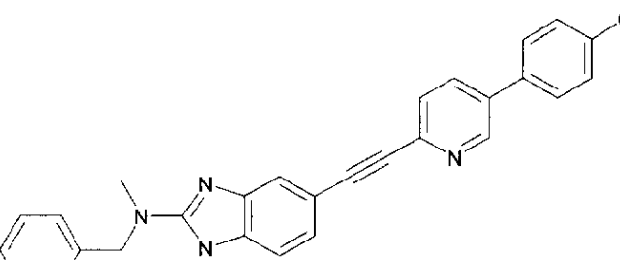
30

40

【 0 1 1 2 】

50

【化 4 7】

2.30				
2.31				
2.32				
2.33				
2.34				
2.35				

10

20

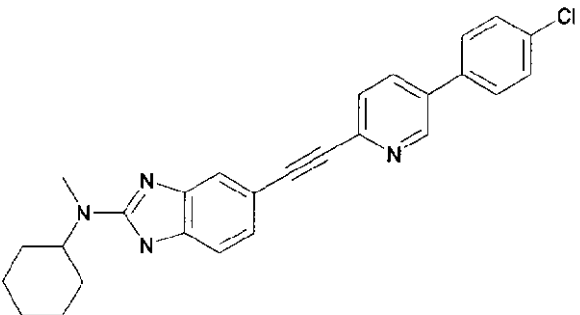
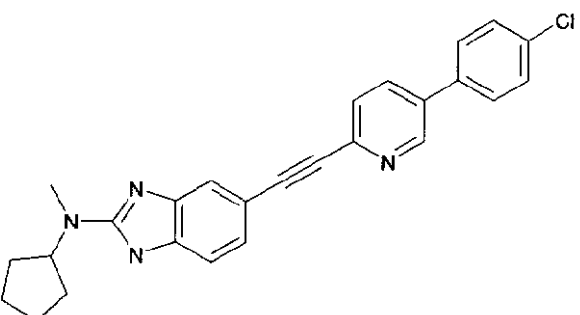
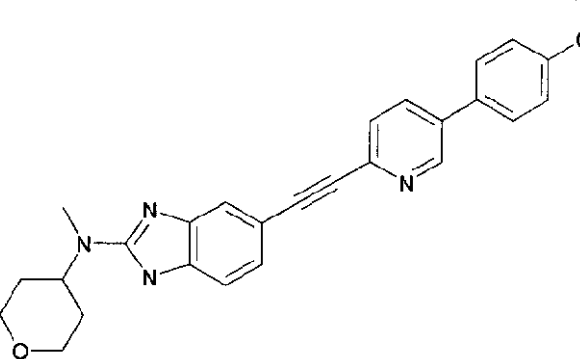
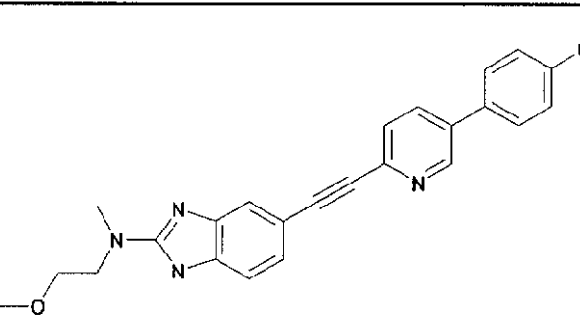
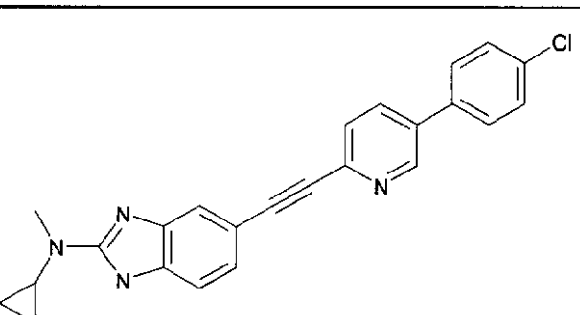
30

40

【 0 1 1 3 】

50

【化 4 8】

2.36				
2.37				
2.38				
2.39				
2.40				

10

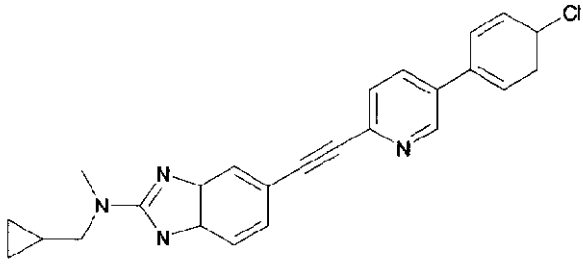
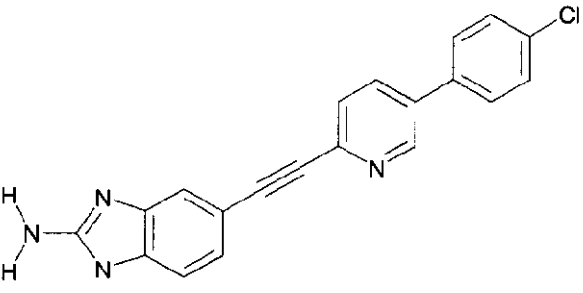
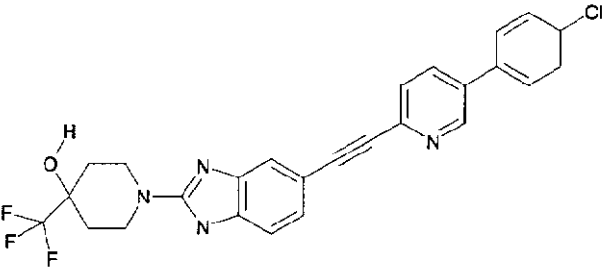
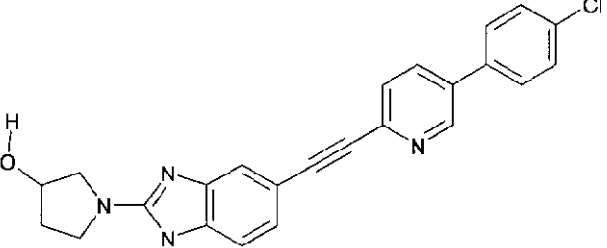
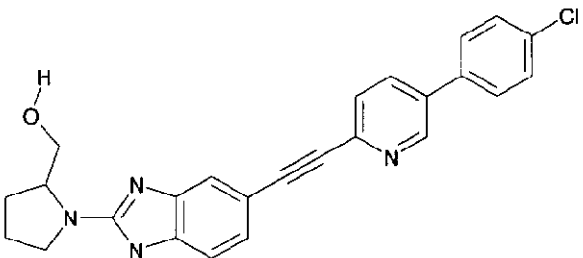
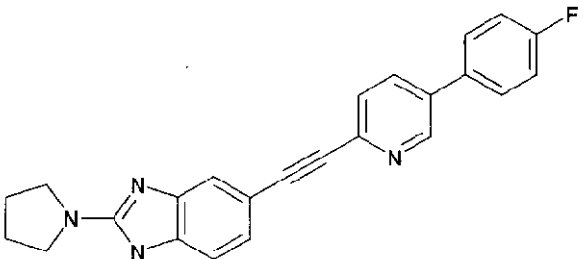
20

30

40

【 0 1 1 4 】

【化 4 9】

2.41				
2.42				
2.43				
2.44				
2.45				
2.46				

10

20

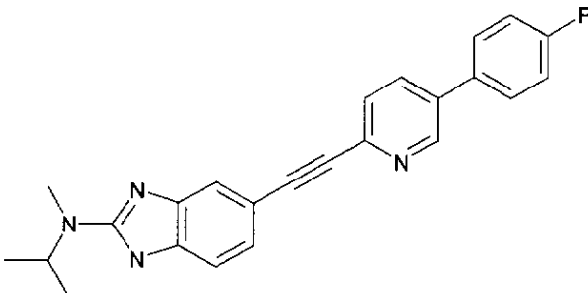
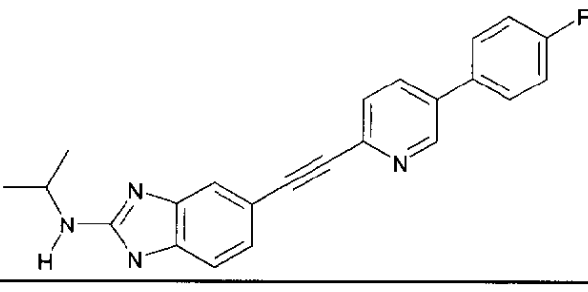
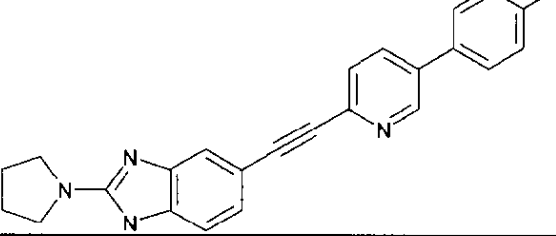
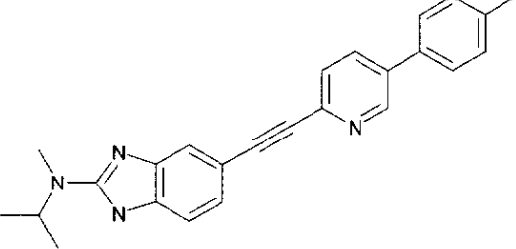
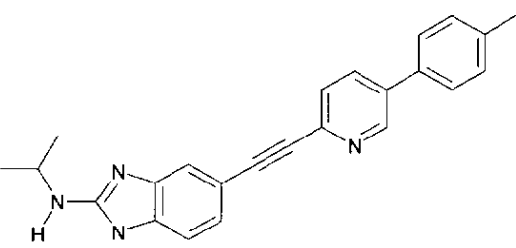
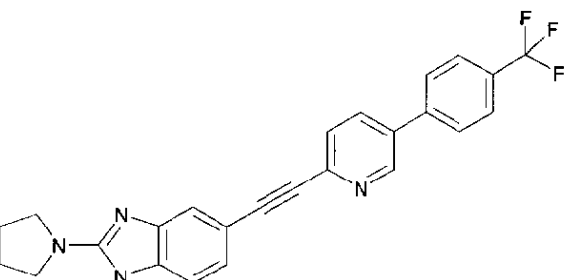
30

40

【 0 1 1 5 】

50

【化 5 0】

2.47				
2.48				
2.49				
2.50				
2.51				
2.52				

10

20

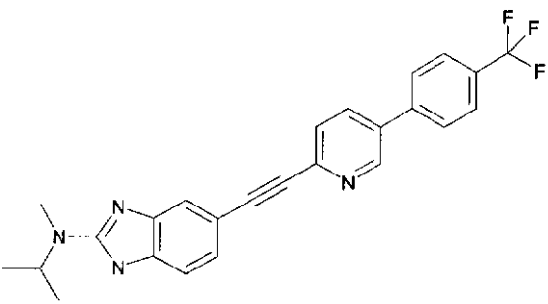
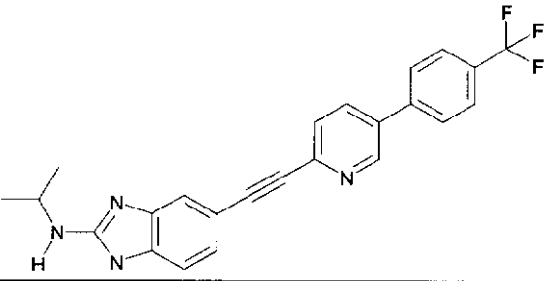
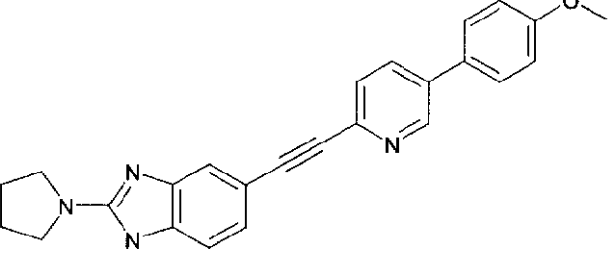
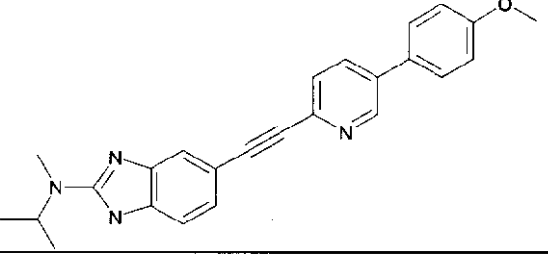
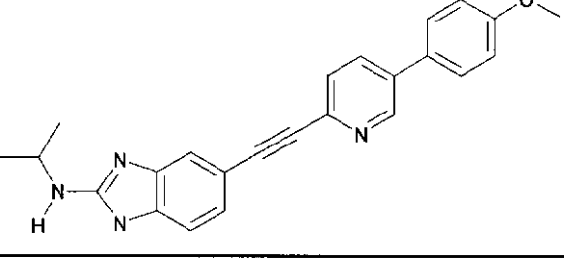
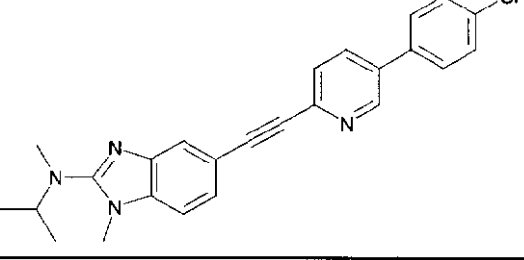
30

40

【 0 1 1 6】

50

【化 5 1】

2.53				
2.54				
2.55				
2.56				
2.57				
2.58		85	415/417 [M+H] <sup>+</sup>	0.21 (R <sub>f</sub> シリカゲル EtOAc/PE 1:1)

10

20

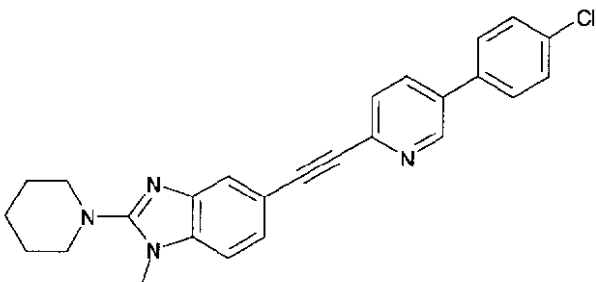
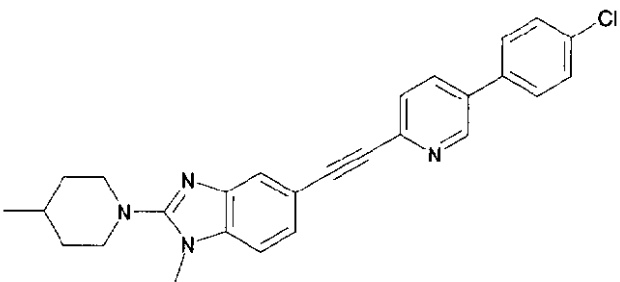
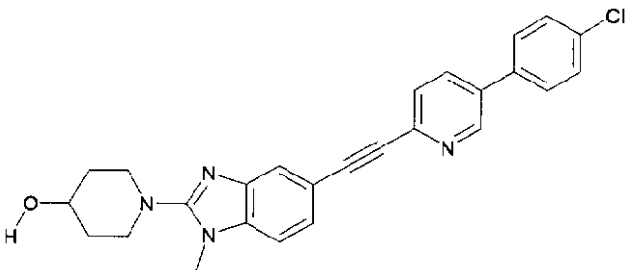
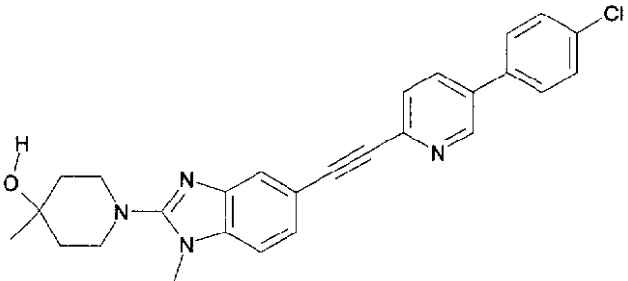
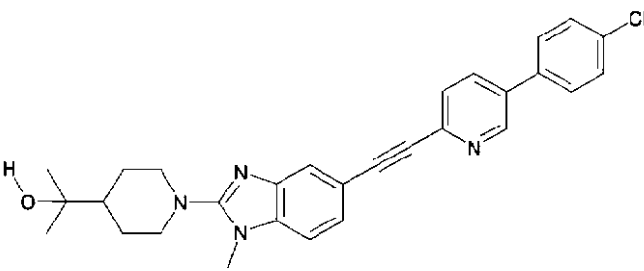
30

40

【 0 1 1 7 】

50

【化 5 2】

2.59				
2.60				
2.61				
2.62				
2.63				

10

20

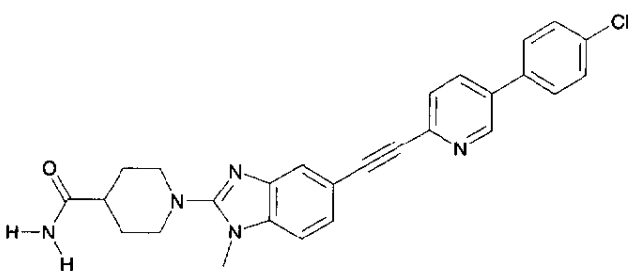
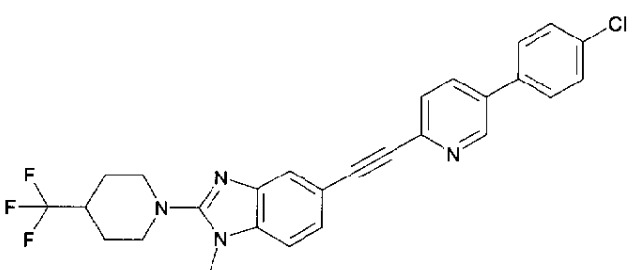
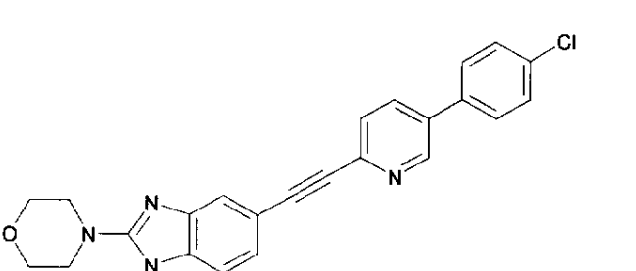
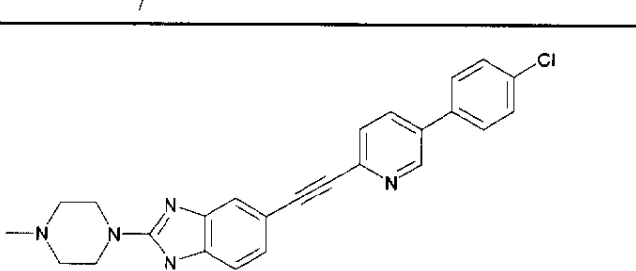
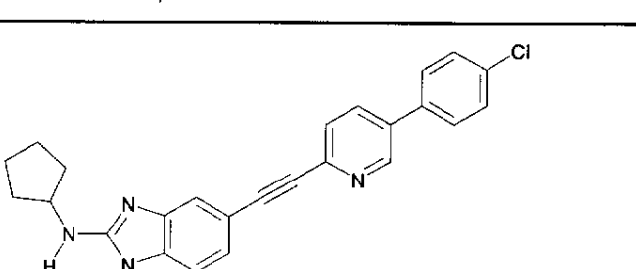
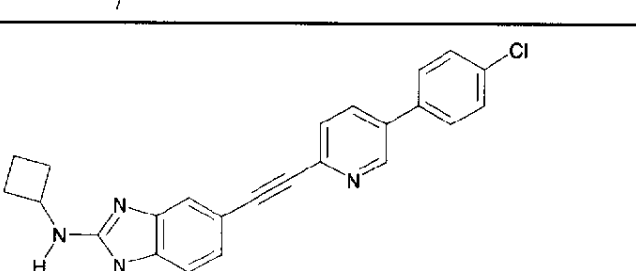
30

40

【 0 1 1 8 】



【化 5 3】

2.64				
2.65				
2.66				
2.67				
2.68				
2.69				

10

20

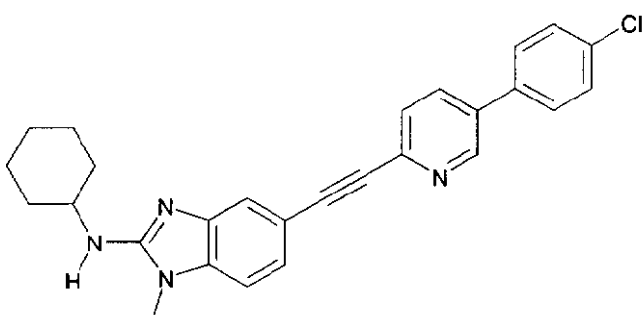
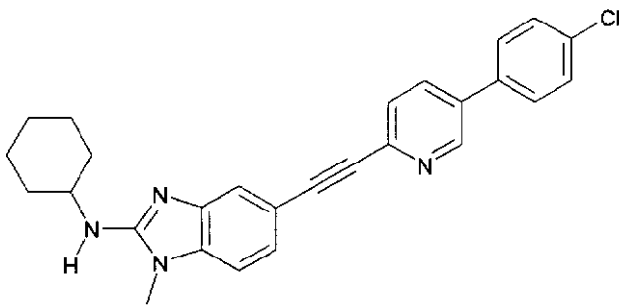
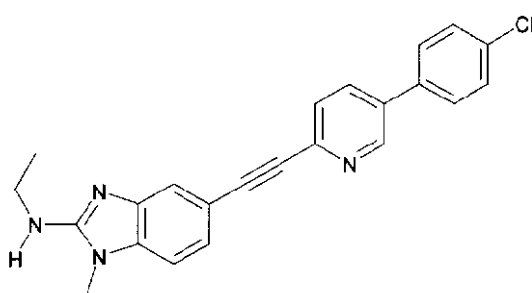
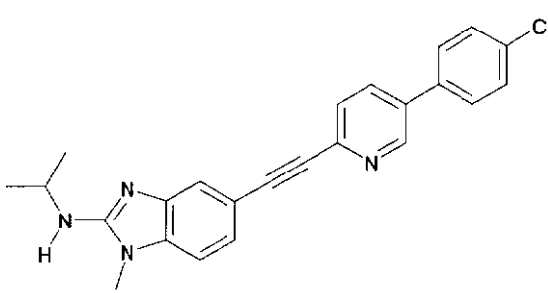
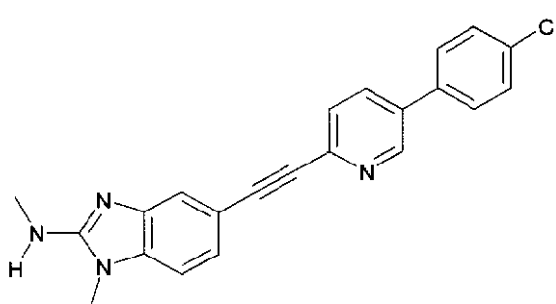
30

40

【 0 1 1 9 】

50

【化 5 4】

2.70				
2.71				
2.72				
2.73				
2.74				

10

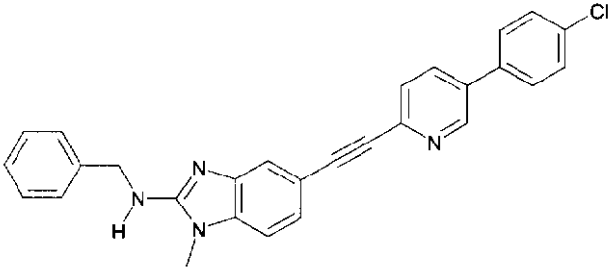
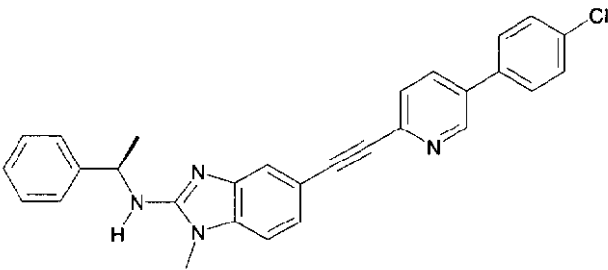
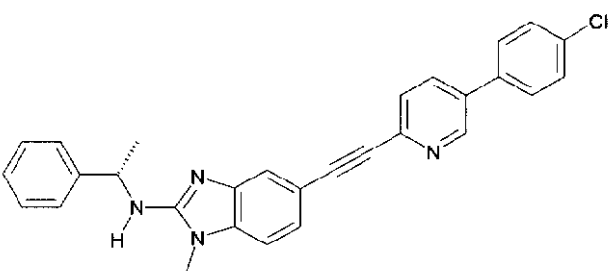
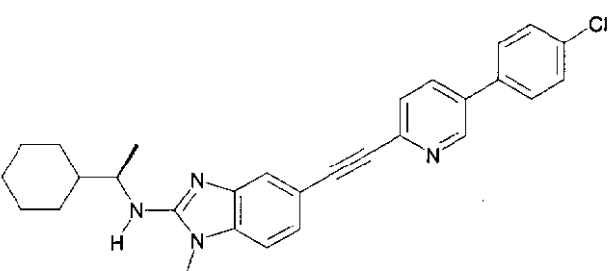
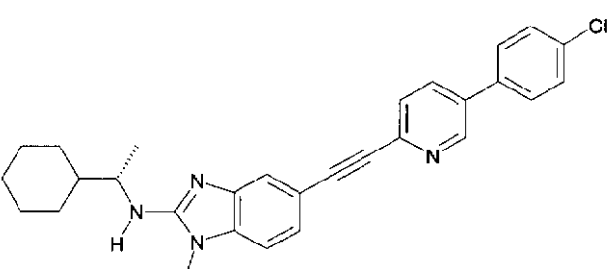
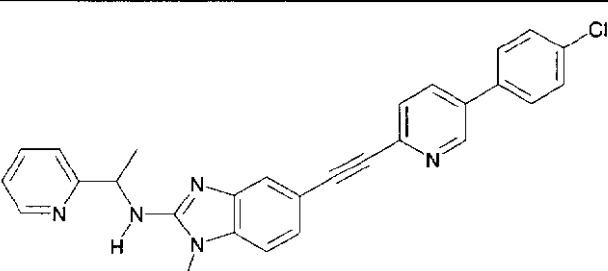
20

30

40

【 0 1 2 0 】

【化 5 5】

2.75				
2.76				
2.77				
2.78				
2.79				
2.80				

10

20

30

40

【 0 1 2 1 】

10

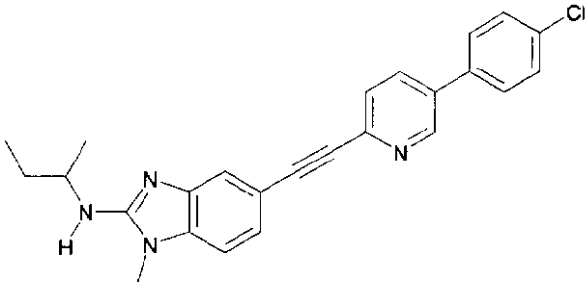
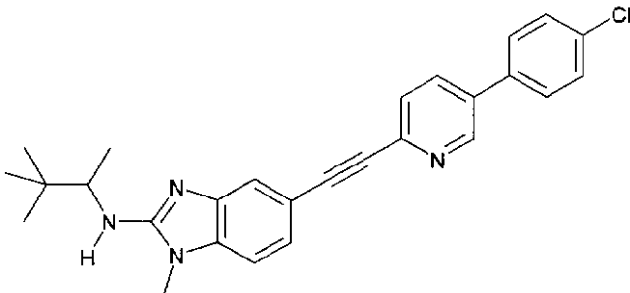
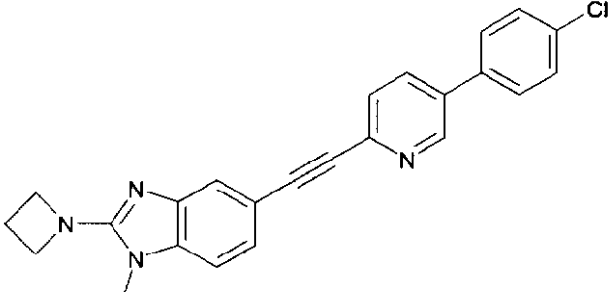
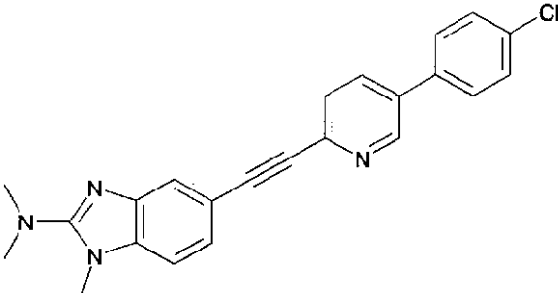
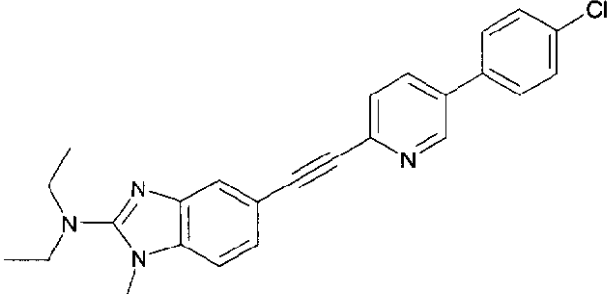
20

30

40

【 0 1 2 2 】

【化 5 7】

2.86				
2.87				
2.88				
2.89				
2.90				

10

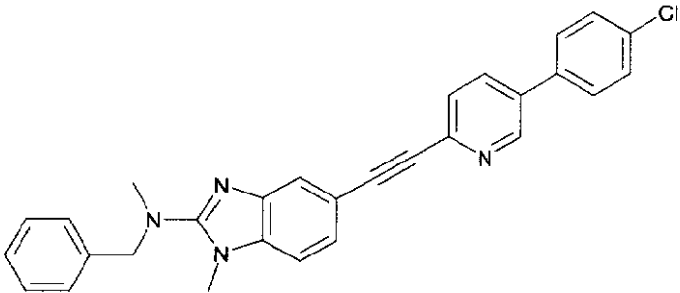
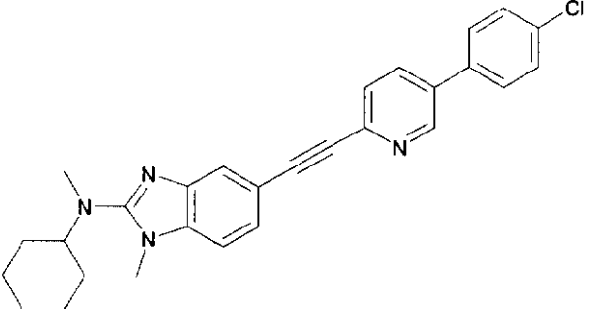
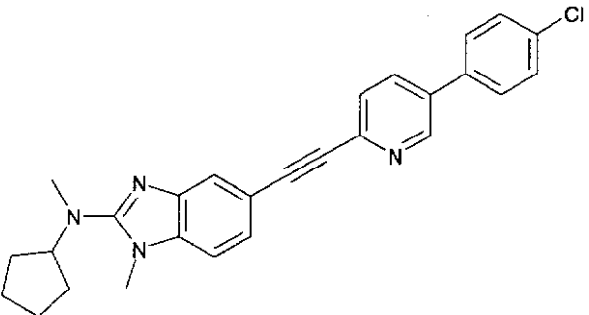
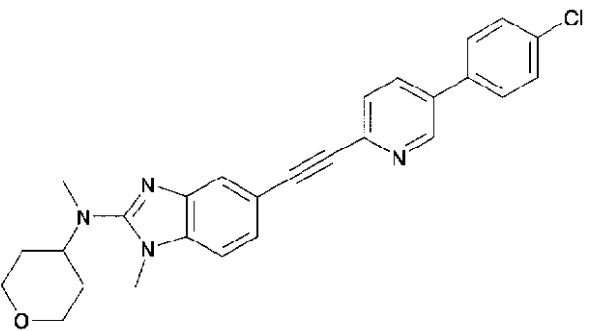
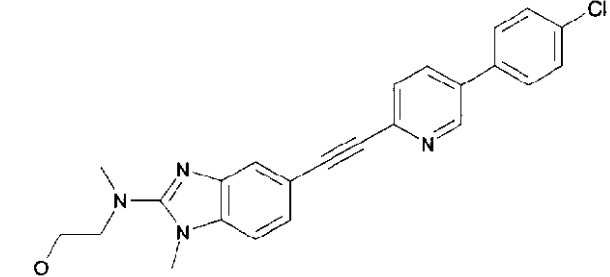
20

30

40

【 0 1 2 3 】

【化 5 8】

2.91				
2.92				
2.93				
2.94				
2.95				

10

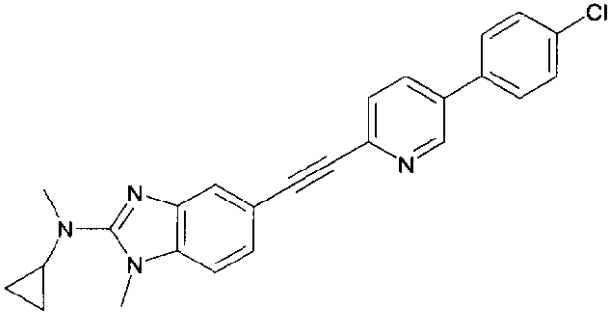
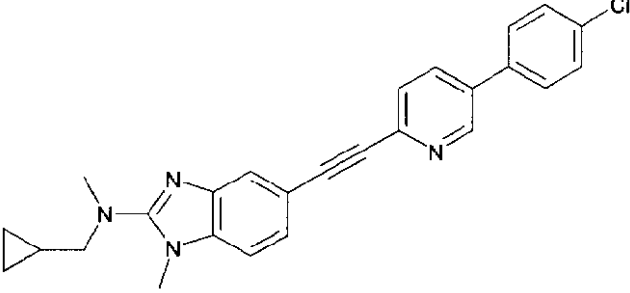
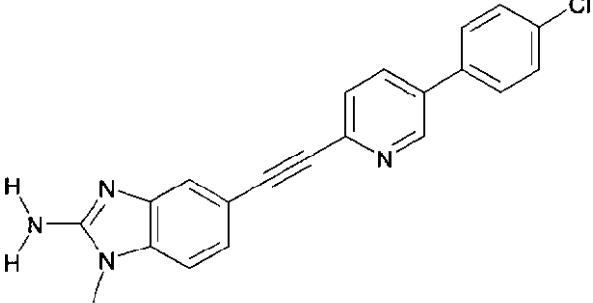
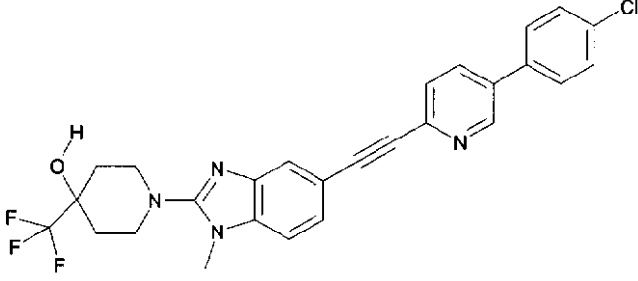
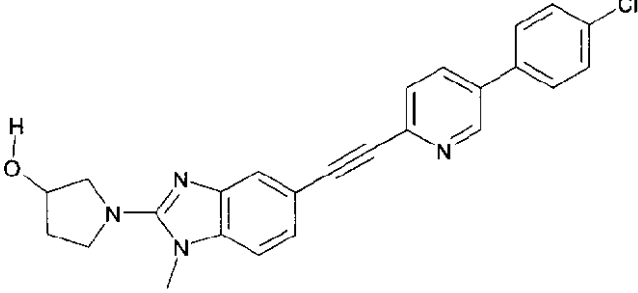
20

30

40

【 0 1 2 4】

【化 5 9】

2.96				
2.97				
2.98				
2.99				
2.100				

10

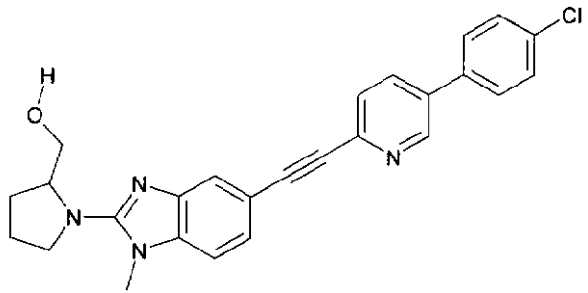
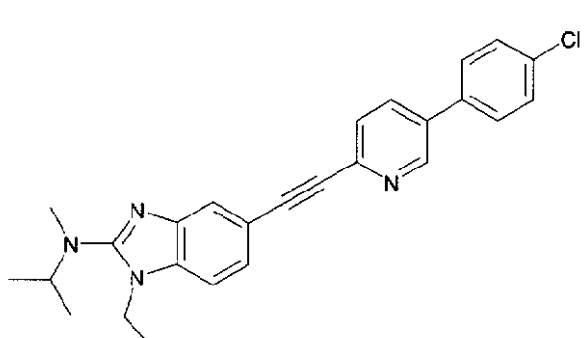
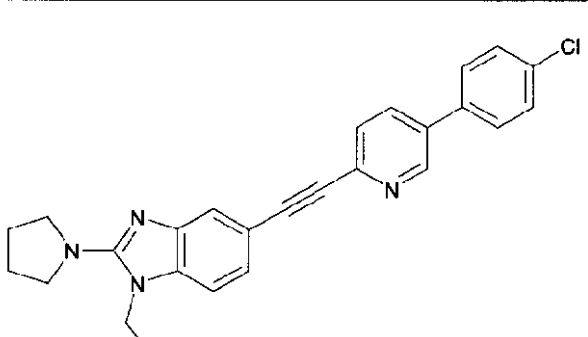
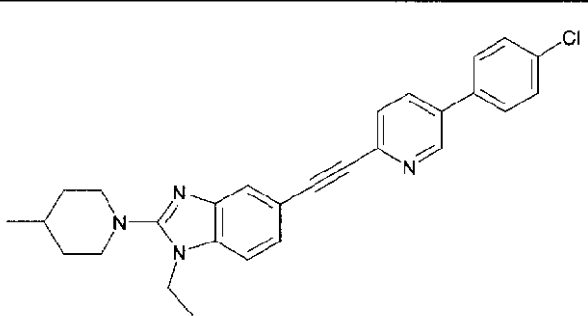
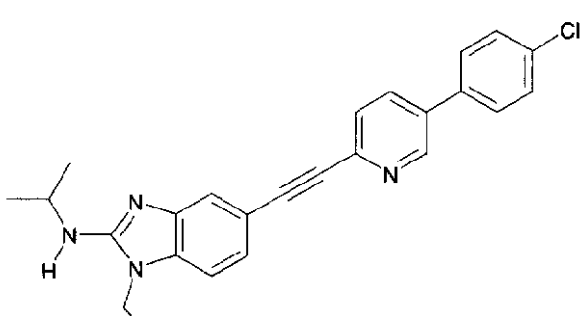
20

30

40

【 0 1 2 5 】

【化 6 0】

2.101				
2.102				
2.103				
2.104				
2.105				

10

20

30

40

【 0 1 2 6】

MCH-受容体拮抗活性を測定するための或る試験方法が今記載される。加えて、例えば、

50



Hoogduijn Mら著 “メラニン濃縮ホルモン及びその受容体はヒトの皮膚中で発現され、機能性である”, Biochem. Biophys. Res Commun. 296 (2002) 698-701により記載されているような、cAMP生成のMCH-受容体媒介抑制を抑制することにより、またKarlsson OP及びLofas S.著 “表面プラスモン共鳴バイオセンサーにおける適用のためのGプロテイン結合受容体のフロー媒介表面上の再生”, Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138により記載されているような、プラスモン共鳴による拮抗物質の存在下のMCH受容体へのMCHの結合のバイオセンサリー測定による、当業者に知られているその他の試験方法が使用されてもよい。MCH受容体に対する拮抗活性のその他の試験方法が前記文献及び特許書類に含まれ、使用される試験方法の記載がこの出願に含まれる。

# 【 0 1 2 7 】

## MCH-1受容体結合試験

方法： hMCH-1Rトランスフェクト細胞へのMCH結合  
 種： ヒト  
 試験細胞： CHO/Gアルファ16細胞に安定にトランスフェクトされたhMCH-1R  
 結果： IC50値

シリンジ（ニードル0.6x25mm）を使用して、ヒトhMCH-1Rで安定にトランスフェクトされたCHO/Gアルファ16細胞からの膜を再懸濁させ、試験緩衝液（50mM HEPES、10mM MgCl<sub>2</sub>、2mM EGTA、pH 7.00; 0.1%ウシ血清アルブミン（無プロテアーゼ）、0.021%バシトラシン、1 µg/mlのアプロチニン、1 µg/mlのロイペプチン及び1 µMのホスホルアミドン）中で5 ~ 15 µg/mlの濃度に希釈する。

この膜フラクション（タンパク質1 ~ 3 µgを含む）200マイクロリットルを250マイクロリットルの最終容積で100pMの<sup>125</sup>I-チロシルメラニン濃縮ホルモン（NENから商業上得られる<sup>125</sup>I-MCH）及び次第に増大する濃度の試験化合物とともに周囲温度で60分間インキュベートする。そのインキュベーション後に、細胞ハーベスターを使用してその反応液を0.5%PEI処理ガラス繊維フィルター（GF/B、ユニフィルター・パッカー）により濾過する。次いでフィルターに保持された膜結合放射能を測定装置（パッカーのトップカウン）中でシンチレーター物質（パッカー・ミクロシント20）の添加後に測定する。

非特異的結合をインキュベーション期間中の1マイクロモルのMCHの存在下で結合された放射能と定義する。

濃度結合曲線の分析を一つの受容体結合部位の仮定で行なう。

標準：

非標識MCHは0.06 ~ 0.15nMのIC50値で受容体結合について標識<sup>125</sup>I-MCHと競合する。

ラジオリガンドのKD値は0.156nMである。

# 【 0 1 2 8 】

## MCH-1受容体結合Ca<sup>2+</sup>動態化試験

方法： ヒトMCH(FLIPR<sup>384</sup>)によるカルシウム動態化試験  
 種： ヒト  
 試験細胞： hMCH-R1で安定にトランスフェクトされたCHO/Gアルファ16細胞  
 結果： 1 回目の測定：基準（MCH 10<sup>-6</sup>M）の刺激％  
 2 回目の測定：pKB値

試薬： HBSS(10x) (ギブコ)  
 HEPES緩衝液(1M) (ギブコ)  
 ブルロニックF-127 (モレキュラー・プローブス)  
 Fluo-4 (モレキュラー・プローブス)  
 プロベネシド (シグマ)  
 MCH (ビーチャム)  
 ウシ血清アルブミン (セルバ)  
 (無プロテアーゼ)  
 DMSO (セルバ)  
 ハムのF12 (バイオウィッターカー)

FCS	(バイオウィッターカー)
L-グルタミン	(ギブコ)
ハイグロマイシン B	(ギブコ)
PENStrep	(バイオウィッターカー)
ゼオシン	(インビトロゲン)

## 【0129】

クローンCHO/Gアルファ16hMCH-R1細胞をハムのF12細胞培地（L-グルタミン；バイオウィッターカー；カタログ番号：BE12-615Fを含む）中で培養する。これは500ml当り10% FCS、1% PENStrep、L-グルタミン（200mM原液）5ml、ハイグロマイシン B（PBS中50mg/ml）3ml及びゼオシン（100  $\mu$ g/mlの原液）1.25mlを含む。実験の1日前に、細胞をキャピティ当り2500細胞の密度で384-ウェル・マイクロタイタ・プレート（コスターによりつくられた、透明ベースを備えた黒色の壁付き）に塗布し、上記培地中で37℃、5%のCO<sub>2</sub>及び95%の相対湿度で一晩培養する。実験の日に、細胞を細胞培地（2mM Fluo-4及び4.6mM プロベネシドが添加された）とともに37℃で45分間インキュベートする。蛍光色素を仕込んだ後、細胞をハンクス緩衝液（1xHBSS、20mM HEPES）で4回洗浄し、これを0.07%のプロベネシドと合わせた。試験物質をハンクス緩衝液中で希釈し、2.5%のDMSOと合わせる。非刺激細胞のバックグラウンド蛍光をFLIPR<sup>384</sup>装置（モレキュラー・デバイシズ；励起波長：488nm；発光波長：バンドパス510～570nm）中で最後の洗浄工程の5分後に384-ウェル・マイクロタイタ・プレート中で物質の存在下で測定する。細胞を刺激するために、MCHを0.1%のBSAを含むハンクス緩衝液中で希釈し、最後の洗浄工程の35分後に384-ウェル細胞培養プレートにピペットで入れ、次いでMCH-刺激蛍光をFLIPR<sup>384</sup>装置中で測定する。

## 【0130】

データ分析：

1回目の測定：細胞のCa<sup>2+</sup>動態化を相対的蛍光のピーク - バックグラウンドとして測定し、基準（MCH 10<sup>-6</sup>M）の最大シグナルの%として表す。この測定は試験物質の可能な拮抗作用を同定するのに利用できる。

2回目の測定：細胞のCa<sup>2+</sup>動態化を相対的蛍光のピーク - バックグラウンドとして測定し、基準（MCH 10<sup>-6</sup>M；シグナルが100%に標準化される）の最大シグナルの%として表す。試験物質（特定濃度）を用い、また用いない、MCH用量活性曲線のEC50値をグラフパッド・プリズム2.01曲線プログラムによりグラフで測定する。MCHアンタゴニストはMCH刺激曲線をプロットされたグラフで右にシフトさせる。

抑制をpKB値として表す：

$$pKB = \log \left( EC_{50}(\text{試験物質} + \text{MCH}) / EC_{50}(\text{MCH}) - 1 \right) - \log C(\text{試験物質})$$

本発明の化合物（それらの塩を含む）は、上記試験でMCH-受容体拮抗活性を示す。上記MCH-1受容体結合試験を使用して、拮抗活性を約10<sup>-10</sup>～10<sup>-5</sup>M、特に10<sup>-9</sup>～10<sup>-6</sup>Mの用量範囲で得る。

上記MCH-1受容体結合試験を使用して、下記のIC50値を測定した。

## 【0131】

下記の実施例 番号の化合物	物質の名称	IC50値
1.44	{6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-4-メチル-キノリン-2-イル}-イソプロピル-アミン	6.8nM
1.43	6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-4-メチル-2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-キノリン	246nM

## 【0132】

製剤の幾つかの実施例が以下に記載され、“活性物質”という用語は本発明の一種以上の化合物（それらの塩を含む）を表す。記載された一種以上の活性物質との組み合わせの一つの場合、“活性物質”という用語はまた追加の活性物質を含む。

実施例 A活性物質 1mg を含む粉末吸入用のカプセル

組成：

粉末吸入用の 1 カプセルは下記の成分を含む。

活性物質	1.0mg
ラクトース	20.0mg
硬質ゼラチンカプセル	<u>50.0mg</u>
	71.0mg

調製の方法：

活性物質を吸入に必要とされる粒子サイズに粉碎する。粉碎された活性物質をラクトースと均一に混合する。その混合物を硬質ゼラチンカプセルに詰める。 10

実施例 B活性物質 1mg を含むレスピマット（登録商標）用の吸入可能な溶液

組成：

1 回のスプレーは下記の成分を含む。

活性物質	1.0mg
塩化ベンザルコニウム	0.002mg
エデト酸二ナトリウム	0.0075mg
添加精製水	15.0 μ l

調製の方法：

活性物質及び塩化ベンザルコニウムを水に溶解し、レスピマット（登録商標）カートリッジに詰める。 20

【 0 1 3 3 】

実施例 C活性物質 1mg を含むネブライザー用の吸入可能な溶液

組成：

1 個のバイアルは下記の成分を含む。

活性物質	0.1g
塩化ナトリウム	0.18g
塩化ベンザルコニウム	0.002g
添加精製水	20.0ml

調製の方法：

活性物質、塩化ナトリウム及び塩化ベンザルコニウムを水に溶解する。 30

実施例 D活性物質 1mg を含む噴射剤型計量用量エアロゾル

組成：

1 回のスプレーは下記の成分を含む。

活性物質	1.0mg
レシチン	0.1%
添加噴射剤ガス	50.0 μ l

調製の方法：

微粉碎された活性物質をレシチン及び噴射剤ガスの混合物中で均一に懸濁させる。その懸濁物を計量弁を備えた加圧容器に移す。 40

【 0 1 3 4 】

実施例 E活性物質 1mg を含む鼻スプレー

組成：

活性物質	1.0mg
塩化ナトリウム	0.9mg
塩化ベンザルコニウム	0.025mg

50

エデト酸二ナトリウム	0.05mg
添加精製水	0.1ml

調製の方法：

活性物質及び賦形剤を水に溶解し、相当する容器に移す。

実施例 F5ml当り活性物質5mgを含む注射溶液組成：

活性物質	5mg
グルコース	250mg
ヒト血清アルブミン	10mg
グリコフロール	250mg
注射用の水、添加	5ml

10

調製：

グリコフロール及びグルコースを注射用の水(WfI)に溶解し、ヒト血清アルブミンを添加し、活性成分を加熱しながら溶解し、WfIを特定容積まで補給し、窒素ガスの下でアンプルに移す。

【 0 1 3 5 】

実施例 G20ml当り活性物質100mgを含む注射溶液組成：

活性物質	100mg
リン酸二水素一カリウム	
=KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	12mg
リン酸水素二ナトリウム	
=Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ・2H <sub>2</sub> O	2mg
塩化ナトリウム	180mg
ヒト血清アルブミン	50mg
ポリソルベート80	20mg
注射用の水、添加	20ml

20

調製：

ポリソルベート80、塩化ナトリウム、リン酸二水素一カリウム及びリン酸水素二ナトリウムを注射用の水(WfI)に溶解し、ヒト血清アルブミンを添加し、活性成分を加熱しながら溶解し、WfIを特定容積まで補給し、アンプルに移す。

30

実施例 H活性物質10mgを含む凍結乾燥製剤組成：

活性物質	10mg
マンニトール	300mg
ヒト血清アルブミン	20mg

調製：

マンニトールを注射用の水(WfI)に溶解し、ヒト血清アルブミンを添加し、活性成分を加熱しながら溶解し、WfIを特定容積まで補給し、バイアルに移し、凍結乾燥する。

40

【 0 1 3 6 】

凍結乾燥製剤用の溶媒：

ポリソルベート80 = トゥイーン80	20mg
マンニトール	200mg
注射用の水、添加	10ml

調製：

ポリソルベート80及びマンニトールを注射用の水(WfI)に溶解し、アンプルに移す。

【 0 1 3 7 】

50

実施例 I活性物質 20mg を含む錠剤

組成：

活性物質	20mg
ラクトース	120mg
トウモロコシ澱粉	40mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
ポビドン K25	18mg

調製：

活性物質、ラクトース及びトウモロコシ澱粉を均一に混合し、ポビドンの水溶液で造粒し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、錠剤プレス中で圧縮する。錠剤の重量 200mg。 10

実施例 J活性物質 20mg を含むカプセル

組成：

活性物質	20mg
トウモロコシ澱粉	80mg
高度に分散されたシリカ	5mg
ステアリン酸マグネシウム	2.5mg

調製：

活性物質、トウモロコシ澱粉及びシリカを均一に混合し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、その混合物をカプセル充填機中でサイズ 3 硬質ゼラチンカプセルに詰める。 20

【 0 1 3 8 】

実施例 K活性物質 50mg を含む座薬

組成：

活性物質	50mg
硬質脂肪（アデプス・ソリダス）充分な量添加	1700mg

調製：

硬質脂肪を約 38℃ で融解し、粉碎された活性物質を融解された硬質脂肪中に均一に分散させ、約 35℃ に冷却した後、それを冷却金型に注入する。 30

実施例 L1ml 当り活性物質 10mg を含む注射溶液

組成：

活性物質	10mg
マンニトール	50mg
ヒト血清アルブミン	10mg
注射用の水、添加	1ml

調製：

マンニトールを注射用の水 (WfI) に溶解し、ヒト血清アルブミンを添加し、活性成分を加熱しながら溶解し、WfI を特定容積まで補給し、窒素ガスの下でアンプルに移す。 40

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PC1/EP2005/003684

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D401/06 C07D401/14 C07D405/14 A61K31/4709 A61K31/4427 A61P3/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/21577 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD; KATO, KANEYOSHI; TERAUCHI, JUN; MORI,) 29 March 2001 (2001-03-29) cited in the application claims 1,7,9,13-17,35-38	1-28
Y	WO 03/045313 A (MERCK & CO. INC; DEVITA, ROBERT, J; CHANG, LEHUA; CHAUNG, DANNY; HOANG) 5 June 2003 (2003-06-05) claims 1,11-22	1-28
P,X	WO 2004/039780 A (BOEHRINGER INGELHEIM; MUELLER, STEPHAN-GEORG; STENKAMP, DIRK; ARNDT, K) 13 May 2004 (2004-05-13) cited in the application claims 1,18-30; examples 3.40,3.45,20,21,31.1-31.17	1-28
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
1 September 2005		09/09/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer vanVoorst tot Voorst, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/EP2005/003684****Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14, 15  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 14 and 15 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/003684

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0121577	A	29-03-2001	AU 7315700 A CA 2386474 A1 EP 1218336 A2 WO 0121577 A2 JP 2002003370 A	24-04-2001 29-03-2001 03-07-2002 29-03-2001 09-01-2002
WO 03045313	A	05-06-2003	AU 2002352878 A1 CA 2468015 A1 EP 1450801 A2 JP 2005519876 T WO 03045313 A2 US 2005026915 A1	10-06-2003 05-06-2003 01-09-2004 07-07-2005 05-06-2003 03-02-2005
WO 2004039780	A	13-05-2004	DE 10250708 A1 AU 2003300507 A1 CA 2504160 A1 WO 2004039780 A1 EP 1558578 A1 US 2004209865 A1	19-05-2004 25-05-2004 13-05-2004 13-05-2004 03-08-2005 21-10-2004



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/003684

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D401/06 C07D401/14 C07D405/14 A61K31/4709 A61K31/4427 A61P3/04		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 01/21577 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD; KATO, KANEYOSHI; TERAUCHI, JUN; MORI,) 29. März 2001 (2001-03-29) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,7,9,13-17,35-38	1-28
Y	WO 03/045313 A (MERCK & CO. INC; DEVITA, ROBERT, J; CHANG, LEHUA; CHAUNG, DANNY; HOANG) 5. Juni 2003 (2003-06-05) Ansprüche 1,11-22	1-28
P,X	WO 2004/039780 A (BOEHRINGER INGELHEIM; MUELLER, STEPHAN-GEORG; STENKAMP, DIRK; ARNDT, K) 13. Mai 2004 (2004-05-13) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,18-30; Beispiele 3.40,3.45,20,21,31.1-31.17	1-28
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  1. September 2005		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts  09/09/2005
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  vanVoorst tot Voorst, M

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/003684

## Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 14, 15  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Obwohl die Ansprüche 14 und 15 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.   
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.   
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/003684

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0121577 A	29-03-2001	AU 7315700 A	24-04-2001
		CA 2386474 A1	29-03-2001
		EP 1218336 A2	03-07-2002
		WO 0121577 A2	29-03-2001
		JP 2002003370 A	09-01-2002
WO 03045313 A	05-06-2003	AU 2002352878 A1	10-06-2003
		CA 2468015 A1	05-06-2003
		EP 1450801 A2	01-09-2004
		JP 2005519876 T	07-07-2005
		WO 03045313 A2	05-06-2003
		US 2005026915 A1	03-02-2005
WO 2004039780 A	13-05-2004	DE 10250708 A1	19-05-2004
		AU 2003300507 A1	25-05-2004
		CA 2504160 A1	13-05-2004
		WO 2004039780 A1	13-05-2004
		EP 1558578 A1	03-08-2005
		US 2004209865 A1	21-10-2004

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 3/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/04	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>A 6 1 P 1/14 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/14	
<b>A 6 1 P 3/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/10	
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	
<b>A 6 1 P 27/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/02	
<b>A 6 1 P 25/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/00	
<b>A 6 1 P 13/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 13/12	
<b>A 6 1 P 5/50 (2006.01)</b>	A 6 1 P 5/50	
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	
<b>A 6 1 P 9/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/04	
<b>A 6 1 P 9/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	1 0 1
<b>A 6 1 P 19/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/12	
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/02	
<b>A 6 1 P 3/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	
<b>A 6 1 P 25/18 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/06	
<b>A 6 1 P 25/24 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/18	
<b>A 6 1 P 25/22 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/24	
<b>A 6 1 P 25/20 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/22	
<b>A 6 1 P 15/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/20	
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>	A 6 1 P 15/08	
<b>A 6 1 P 25/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28	
<b>A 6 1 P 5/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/08	
<b>A 6 1 P 7/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 5/00	
<b>A 6 1 P 25/30 (2006.01)</b>	A 6 1 P 7/12	
<b>A 6 1 K 31/496 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/30	
<b>C 0 7 B 61/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/496	
	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 シュテンカンブ デイルク

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ボニファッツ ローハー ヴェーク 8

(72)発明者 ミューラー シュテファン ゲオルク

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン メールツェルシュトラッセ 1 3

(72)発明者 レーマン リンツ トルシュテン

ドイツ連邦共和国 8 8 4 1 6 オッホゼンハウゼン アマイゼンベルク 1

(72)発明者 ルシュテンベルガー フィリップ

スイス ツェーハー 4 0 5 6 パーゼル ムルバッハーシュトラッセ 2 7

(72)発明者 トーマス レオ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ゲオルク シンバイン シュトラーセ 2 2 1  
(72)発明者 シンドラー マルクス  
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ボニファッツ ローハー ヴェーク 6  
(72)発明者 ロート ゲラルト ユールゲン  
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ アカツィンヴェーク 4 7  
(72)発明者 ルドルフ クラウス  
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン エーシュヴェーク 1 1  
(72)発明者 ロッツ ラルフ エル ハー  
ドイツ連邦共和国 8 8 4 3 3 シェンマーホーフエン シュールスレールシュトラーセ 2 8  
F ターム(参考) 4C063 AA01 BB02 BB03 BB09 CC14 CC31 CC73 CC78 DD02 DD03  
DD10 DD12 DD14 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC28 BC39 BC50 BC73 GA02 GA07  
GA08 GA09 GA12 MA01 MA04 MA13 MA17 MA35 MA37 MA44  
MA52 MA56 MA59 MA66 NA14 ZA01 ZA05 ZA06 ZA12 ZA15  
ZA18 ZA20 ZA21 ZA33 ZA36 ZA42 ZA45 ZA66 ZA70 ZA81  
ZA84 ZA96 ZB11 ZC03 ZC21 ZC33 ZC35 ZC39 ZC42  
4H039 CA39 CD10 CD20 CL25