

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016年8月25日(25.08.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/133160 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 311/29 (2006.01) A61P 25/26 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01) C07D 209/20 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01) C07D 213/40 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01) C07D 215/48 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01) C07D 215/50 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 217/26 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) C07D 241/44 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01) C07D 277/56 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01) C07D 307/54 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) C07D 317/56 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/054700

(22) 国際出願日: 2016年2月18日(18.02.2016)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2015-031041 2015年2月19日(19.02.2015) JP

(71) 出願人: 国立大学法人筑波大学(UNIVERSITY OF TSUKUBA) [JP/JP]; 〒3058577 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 Ibaraki (JP). ボード・オブ・リージェンツ, ザ・ユニバーシティ・オブ・テキサ

ス・システム (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) [US/US]; 78701 テキサス州オースティン、ウエスト・セブンス・ストリート・201 Texas (US).

(72) 発明者: 柳沢 正史(YANAGISAWA, Masashi); 〒3058577 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内 Ibaraki (JP). 長瀬 博(NAGASE, Hiroshi); 〒3058577 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内 Ibaraki (JP). 斉藤 毅(SAITOH, Tsuyoshi); 〒3058577 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内 Ibaraki (JP). 入鹿山 容子(IRUKAYAMA, Yoko); 〒3058577 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内 Ibaraki (JP).

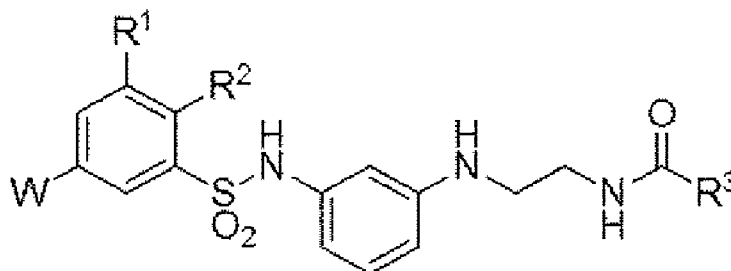
(74) 代理人: 高島 一(TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

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

[続葉有]

(54) Title: SULFONAMIDE DERIVATIVE OR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE ACID ADDITION SALT THEREOF

(54) 発明の名称: スルホンアミド誘導体またはその薬学的に許容される酸付加塩



(I)

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a novel low molecular weight compound that exhibits orexin receptor agonist activity and is expected to be useful as an excellent preventative or therapeutic agent for narcolepsy or the like. The present invention provides a sulfonamide derivative represented by general formula (I) that has excellent orexin receptor agonist activity (wherein each symbol has the same definition as that described in the specification) and a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, as well as an orexin receptor agonist comprising the derivative or the pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、優れたナルコレプシー等の予防剤または治療剤として有用であると期待されるオレキシン受容体作動活性を示す新規低分子化合物を提供することを目的とする。本発明は、優れたオレキシン受容体作動活性を有する一般式 (I) : (式中の各記号は明細書に記載のものと同義である。) で表されるスルホンアミド誘導体およびその薬学的に許容される酸付加塩、並びに当該誘導体またはその薬学的に許容される酸付加塩を含有するオレキシン受容体作動薬を提供する。



WO 2016/133160 A1



SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユー
ラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨー
ロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

スルホンアミド誘導体またはその薬学的に許容される酸付加塩

技術分野

[0001] 本発明は、優れたオレキシン受容体作動薬として有用な新規化合物を提供することを目的とする。

背景技術

[0002] ナルコレプシーは脳が睡眠・覚醒サイクルをコントロールできないために引き起こされる睡眠障害である。ナルコレプシーの主な症状として、日中の耐え難い眠気、情動（特に強い喜びや驚き）に誘発される脱力発作（カタプレキシー）、入眠時幻覚、および入眠時における麻痺が挙げられ、ナルコレプシー罹患者は社会生活全般において、深刻な影響を受けている。ナルコレプシーの有病率は0.05～0.2%（日本では0.16～0.18%）と推定され、珍しい病気とは言えない有病率である。

[0003] ナルコレプシーの治療は薬物療法と生活指導が主流である。薬物療法としては、日中の眠気の抑制のためにメチルフェニデート、モダフィニルやペモリンが用いられ、カタプレキシーをコントロールするために三環性抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）が用いられる。これらの治療法はナルコレプシーの対症療法ではあるが、根本治療法ではない。

[0004] 近年、ナルコレプシーとオレキシン系機能障害の関連性が注目されている。オレキシンは視床下部外側野に存在する神経ペプチドであり、オレキシン-Aとオレキシン-B（ヒポレクチン1、ヒポレクチン2（非特許文献1））の2種のペプチドがある。これらはGタンパク質共役型受容体であるオレキシン1受容体（以下、OX1Rともいう。）およびオレキシン2受容体（以下、OX2Rともいう。）に結合する（非特許文献2）。マウスおよびイヌのモデル実験から、オレキシン受容体（OX1RとOX2Rの両方が発現

）の欠損、あるいはOX2Rの欠損がナルコレプシーを引き起こすことが示唆された（非特許文献3）。さらに、マウスモデル実験により、OX2Rの機能が覚醒を維持するために重要であることが示唆された（非特許文献4、非特許文献5）。

[0005] 一方、多くのナルコレプシー患者では、オレキシン神経の消失、およびオレキシン濃度の低下が確認された（非特許文献6）。このように、ナルコレプシーはオレキシンの欠損によって引き起こされる可能性が高いことが強く示唆される。

[0006] オレキシン受容体は脳内に広範に存在する。オレキシンはペプチドであり、血液脳関門の透過性が極めて低いため、医薬用途として有用ではない。そのため、オレキシン受容体作動薬の低分子化が望まれている。近年、低分子のOX2R作動薬として、環状グアニジン骨格を有する化合物が開示された（特許文献1）。

[0007] また、オレキシン系は上記のような睡眠・覚醒を調節するだけでなく、情動やエネルギーバランスに応じ、摂食行動もまた適切に制御すると考えられている。絶食下のマウスは、覚醒時間を増加し、睡眠時間を減少させることにより、えさを探索する行動量を増加する。一方、オレキシン受容体欠損マウスでは、覚醒時間・行動量が増加しないことが明らかになった（非特許文献7）。さらに、OX2Rはレプチン感受性を向上させることにより、体重の恒常性に関与することが示された（非特許文献8）。これらのことから、オレキシン受容体（特にOX2R）作動薬は、ナルコレプシーだけでなく、糖尿病、肥満およびメタボリックシンドローム治療薬、摂食抑制剤または体重増加抑制剤になる可能性もある。

[0008] さらに、敗血症ラットでは自発活動が低下しており、視床下部の脳弓周囲領域でのオレキシン含有神経活動が低下していることが報告され（非特許文献9）、敗血症モデルマウスにオレキシンを脳室内投与すると体温上昇と心機能の回復が見られたという報告がある（非特許文献10）。これらのことから、オレキシン受容体作動薬は敗血症の治療薬になる可能性もある。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：米国特許8, 258, 163号明細書

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 322-327 (1998)

非特許文献2：Cell, 92, 573-585 (1998)

非特許文献3：Cell, 98, 365-376 (1999)

非特許文献4：Cell, 98, 437-451 (1999)

非特許文献5：Neuron, 38, 715-730 (2003)

非特許文献6：Arch. Neurol., 59, 1553-1562 (2002)

非特許文献7：Neuron, 38, 701-713 (2003)

非特許文献8：Cell Metab., 9, 64-76 (2009)

非特許文献9：J. Neurosci., 31 (31), 11376-11386 (2011)

非特許文献10：Crit. Care Med., 41, 1-8 (2013)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明は、優れたナルコレプシー等の予防剤または治療剤として有用であると期待される、オレキシン受容体作動活性を示す新規低分子化合物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

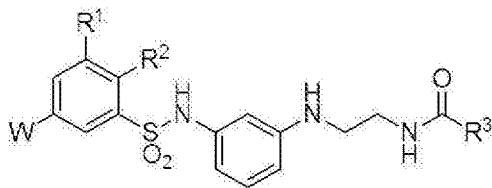
[0012] 本発明者らは上記目的を達成するため鋭意検討した結果、優れたOX2R作動活性を持つ後記一般式(1)で表される化合物を見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

[1]

一般式 (I)

[0013] [化1]



(I)

[0014] [式中、

R¹は水素原子を表し、R²は-OHまたはC₁₋₄アルコキシを表し、

あるいはR¹とR²は一緒になって-NR^aR^b（ここで、R^aは水素原子またはC₁₋₄アルキルを表し、R^bは水素原子またはC₁₋₄アルキルを表す。）でさらに置換されていてもよいベンゼン環を形成し、

R³はC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリールまたは

5～10員ヘテロアリール

（ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリールまたは5～10員ヘテロアリールは任意に選択される1から4個のR⁴で置換されていてもよく、

R⁴は水素原子、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、フェニル（ここで、フェニルはC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシまたは-C

(O)NR^{4x}R^{4y}（ここで、R^{4x}はC₁₋₄アルキルを表し、R^{4y}はC₁₋₄アルキルを表す。）で置換されていてもよい。）

5～10員ヘテロアリアル、

ハロゲン、

—OH、

—NR^{4a}R^{4b}（ここで、R^{4a}は水素原子、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルコキシカルボニルを表し、R^{4b}は水素原子またはC₁₋₄アルキルを表す。）

、

—C(O)OR^{4c}（ここで、R^{4c}はC₁₋₄アルキルを表す。）または

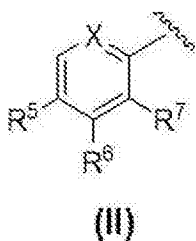
—C(O)NR^{4d}R^{4e}（ここで、R^{4d}は水素原子またはC₁₋₄アルキルを表し、R^{4e}は水素原子またはC₁₋₄アルキルを表す。）を表す。

あるいは2個のR⁴は一緒になってメチレンジオキシを形成する。）を表し、

Wは—(CH₂)_n—C(O)NR^{Wa}R^{Wb}（ここで、nは0から2の整数を表し、R^{Wa}は水素原子、C₁₋₄アルキル（ここで、C₁₋₄アルキルはC₁₋₄アルキルもしくはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいフェニル、ピリジルまたはC₁₋₄アルコキシカルボニルアミノで置換されていてもよい。）またはフェニル（ここで、フェニルはC₁₋₄アルコキシ、—NO₂またはC₁₋₄アルコキシカルボニルアミノで置換されていてもよい。）を表し、R^{Wb}は水素原子またはC₁₋₄アルキルを表す。）または

一般式（I I）：

[0015] [化2]



[0016] （ここで、

R⁵は水素原子、C₁₋₄アルコキシ、—NR^{5a}R^{5b}（ここで、R^{5a}は水素原子またはC₁₋₄アルキルを表し、R^{5b}は水素原子またはC₁₋₄アルキルを表す。）または—C(O)NR^{5c}R^{5d}（ここで、R^{5c}は水素原子またはC₁₋₄アルキルを表し、R^{5d}は水素原子またはC₁₋₄アルキルを表す。）を表し、

R^6 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{6a}R^{6b}$ （ここで、 R^{6a} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{6b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）または $-C(O)NR^{6c}R^{6d}$ （ここで、 R^{6c} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{6d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）を表し、

R^7 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシまたは $-OCF_3$ を表し、かつ

Xは $-N=$ または $-CH=$ を表す。

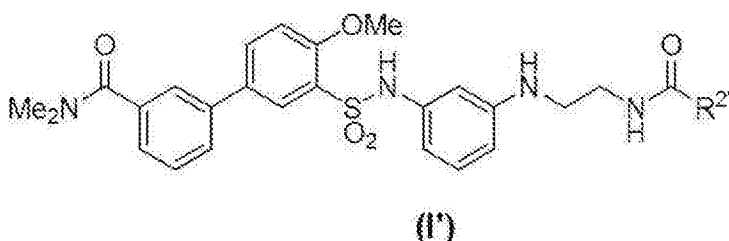
あるいは R^5 および R^6 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。）を表す。]

で示される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

[2]

一般式 (1')

[0017] [化3]



[0018] [式中、

$R^{2'}$ は $-NR^{3a'}R^{3b'}$ （ここで、 $R^{3a'}$ は C_{1-4} アルキルを表し、 $R^{3b'}$ は C_{1-4} アルキルを表す。）で置換されたフェニルを表す。]

で示される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

[3]

3' - (N - (3 - ((2 - (2 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミドまたはその薬学的に許容される酸付加塩、

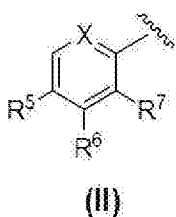
[4]

Wが $-(CH_2)_n-C(O)NR^{Wa}R^{Wb}$ （ここで、nは0から2の整数を

表し、

R^{Wa} は水素原子、 C_{1-4} アルキル（ここで、 C_{1-4} アルキルは C_{1-4} アルキルもしくは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよいフェニル、ピリジルまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノで置換されていてもよい。）またはフェニル（ここで、フェニルは C_{1-4} アルコキシ、 $-NO_2$ または C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノで置換されていてもよい。）を表し、 R^{Wb} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）または一般式（I I）：

[0019] [化4]



[0020] （ここで、

R^5 は C_{1-4} アルコキシ、 $-NR^{5a}R^{5b}$ （ここで、 R^{5a} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{5b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）または $-C(O)NR^{5c}R^{5d}$ （ここで、 R^{5c} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{5d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）を表し、

R^6 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{6a}R^{6b}$ （ここで、 R^{6a} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{6b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）または $-C(O)NR^{6c}R^{6d}$ （ここで、 R^{6c} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{6d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）を表し、

R^7 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシまたは $-OCF_3$ を表し、かつ

Xは $-CH=$ を表す。

あるいは R^5 および R^6 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。）である、上記[1]記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

[5]

R^3 が C_{1-6} アルキル、
 C_{2-6} アルケニルまたは
 C_{3-10} シクロアルキル
(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{3-10} シクロアルキルは任意に選択される1から4個の R^4 で置換されていてもよく、
 R^4 は水素原子、
 C_{1-4} アルキル、
 C_{1-4} アルコキシ、
フェニル(ここで、フェニルは C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、メチレンジオキシまたは $-C(O)NR^{4x}R^{4y}$ (ここで、 R^{4x} は C_{1-4} アルキルを表し、 R^{4y} は C_{1-4} アルキルを表す。)で置換されていてもよい。)、
5～10員ヘテロアリール、
ハロゲン、
 $-OH$ 、
 $-NR^{4a}R^{4b}$ (ここで、 R^{4a} は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルを表し、 R^{4b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。)、
、
 $-C(O)OR^{4c}$ (ここで、 R^{4c} は C_{1-4} アルキルを表す。)または
 $-C(O)NR^{4d}R^{4e}$ (ここで、 R^{4d} は C_{1-4} アルキルを表し、 R^{4e} は C_{1-4} アルキルを表す。))
を表す。

あるいは2個の R^4 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。)である、
上記[1]記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、
[6]

R^3 が C_{6-10} アリールまたは
5～10員ヘテロアリール
(ここで、 C_{6-10} アリールまたは5～10員ヘテロアリールは任意に選択される1から4個の R^4 で置換されていてもよく、

R^4 はフェニル（ここで、フェニルは C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは $-C(O)NR^{4x}R^{4y}$ （ここで、 R^{4x} は C_{1-4} アルキルを表し、 R^{4y} は C_{1-4} アルキルを表す。）で置換されていてもよい。）

5～10員ヘテロアリール、

$-C(O)OR^{4c}$ （ここで、 R^{4c} は C_{1-4} アルキルを表す。）または

$-C(O)NR^{4d}R^{4e}$ （ここで、 R^{4d} は C_{1-4} アルキルを表し、 R^{4e} は C_{1-4} アルキルを表す。

あるいは2個の R^4 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。）である、
上記〔1〕記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

〔7〕

R^2 が $-OH$ であるか、あるいは

R^1 と R^2 が一緒になって $-NR^aR^b$ （ここで、 R^a は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^b は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）でさらに置換されていてもよいベンゼン環を形成する、上記〔1〕記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

〔8〕

上記〔1〕から〔7〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩を含有する医薬、

〔9〕

上記〔1〕から〔7〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩を含有するオレキシン受容体作動薬、

〔10〕

上記〔1〕から〔7〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩を含有する抗ナルコレプシー剤、

〔11〕

上記〔1〕から〔7〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩を含有する眠気改善剤、

〔12〕

上記〔１〕から〔７〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩を含有する、肥満症、糖尿病またはうつ病の予防剤または治療剤、

〔１３〕

上記〔１〕から〔７〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩を含有する、敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックの予防剤または治療剤、

〔１４〕

上記〔１〕から〔７〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩を含有する、摂食抑制剤または体重増加抑制剤、

〔１５〕

上記〔１〕から〔７〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩の有効量を投与することを含むナルコレプシーの治療または予防方法、

〔１６〕

上記〔１〕から〔７〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩の有効量を投与することを含む眠気の改善方法、

〔１７〕

上記〔１〕から〔７〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩の有効量を投与することを含む、肥満症、糖尿病またはうつ病の治療または予防方法、

〔１８〕

上記〔１〕から〔７〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩の有効量を投与することを含む、敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックの治療または予防方法、

〔１９〕

上記〔１〕から〔７〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩の有効量を投与することを含む、摂食または体重増加を抑制

する方法、

[20]

ナルコレプシーを治療または予防するための、上記[1]から[7]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

[21]

眠気を改善するための、上記[1]から[7]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

[22]

肥満症、糖尿病またはうつ病を治療または予防するための、上記[1]から[7]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

[23]

敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックを治療または予防するための、上記[1]から[7]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

[24]

摂食または体重増加を抑制するための、上記[1]から[7]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、および

[25]

オレキシン受容体作動薬；抗ナルコレプシー剤；眠気改善剤；肥満症、糖尿病またはうつ病の予防剤または治療剤；敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックの予防剤または治療剤；摂食抑制剤または体重増加抑制剤を製造するための、上記[1]から[7]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩の使用を提供する。

発明の効果

[0021] 本発明の一般式(1)で示される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩は、優れたOX2R作動活性を有する。

図面の簡単な説明

[0022] [図1] 図1は、野生型マウス（WTマウス）またはオレキシン受容体欠損マウス（DKOマウス）に対照物質（生理食塩水）または被験化合物（実施例7の化合物（二塩酸塩））を明期脳室内投与後2時間の累積覚醒時間を示す。

[図2] 図2は、野生型マウス（WTマウス）またはオレキシン受容体欠損マウス（DKOマウス）に対照物質（生理食塩水）または被験化合物（実施例7の化合物（二塩酸塩））を明期腹腔内投与後2時間の累積覚醒時間を示す。

[図3] 図3は、オレキシン欠損マウス（OXKOマウス）に対照物質（生理食塩水）または被験化合物（実施例7の化合物（二塩酸塩））を暗期脳室内投与後6時間のヒプノグラムを示し、図中の↓（下矢印）はカタレプキシー様症状である入眠時REM睡眠（SOREM）を示す。

[図4] 図4は、オレキシン受容体欠損マウス（DKOマウス）に対照物質（生理食塩水）または被験化合物（実施例7の化合物（二塩酸塩））を暗期脳室内投与後6時間のヒプノグラムを示し、図中の↓（下矢印）はSOREMを示す。

[図5] 図5は、オレキシン欠損マウス（OXKOマウス）に対照物質（生理食塩水）または被験化合物（実施例7の化合物（二塩酸塩））を暗期脳室内投与したときの、SOREMの累積発生回数を示す。

[図6] 図6は、オレキシン欠損マウス（OXKOマウス）に対照物質（生理食塩水）または被験化合物（実施例7の化合物（二塩酸塩））を暗期腹腔内投与後6時間のヒプノグラムを示し、図中の↓（下矢印）はSOREMを示す。

[図7] 図7は、オレキシン欠損マウス（OXKOマウス）またはオレキシン受容体欠損マウス（DKOマウス）に対照物質（生理食塩水）または被験化合物（実施例7の化合物（二塩酸塩））を暗期腹腔内投与後3時間のSOREMの累積回数を示す。

[図8] 図8は、野生型マウス（WTマウス）に対照物質（生理食塩水）または被験化合物（実施例7の化合物（二塩酸塩））を明期経口投与後2時間の累

積覚醒時間を示す。

[図9]図9は、オレキシン神経変性マウス（オレキシン／アタキシン3マウス）に対照物質（生理食塩水）または被験化合物（実施例7の化合物（二塩酸塩））を暗期腹腔内投与後6時間のヒプノグラムを示し、図中の↓（下矢印）はS O R E Mを示す。

[図10]図10は、オレキシン神経変性マウス（オレキシン／アタキシン3マウス）に対照物質（生理食塩水）または被験化合物（実施例7の化合物（二塩酸塩））を暗期腹腔内投与後3時間のS O R E Mの累積回数を示す。

[図11-a]図11-aは、対照物質（生理食塩水）または被験化合物（実施例7の化合物（二塩酸塩））の投与前のオレキシン欠損マウス（O X K Oマウス）の体重を示す。

[図11-b]図11-bは、O X K Oマウスに対照物質（生理食塩水）または被験化合物（実施例7の化合物（二塩酸塩））を連続投与したときの体重変化を示す。

[図11-c]図11-cは、O X K Oマウスに対照物質（生理食塩水）または被験化合物（実施例7の化合物（二塩酸塩））を連続投与したときの一日平均摂餌量（体重あたり）を示す。

[図11-d]図11-dは、被験化合物（実施例7の化合物（二塩酸塩））の投与中止後2週間のO X K Oマウスの体重変化を示す。

[図11-e]図11-eは、対照物質（生理食塩水）または被験化合物（実施例7の化合物（二塩酸塩））の投与前のオレキシン受容体欠損マウス（D K Oマウス）の体重を示す。

[図11-f]図11-fは、D K Oマウスに対照物質（生理食塩水）または被験化合物（実施例7の化合物（二塩酸塩））を連続投与したときの体重変化を示す。

[図11-g]図11-gは、D K Oマウスに対照物質（生理食塩水）または被験化合物（実施例7の化合物（二塩酸塩））を連続投与したときの一日平均摂餌量（体重あたり）を示す。

[図11-h]図 1 1 - h は、被験化合物（実施例 7 の化合物（二塩酸塩））の投与中止後 2 週間の D K O マウスの体重変化を示す。

発明を実施するための形態

[0023] 本明細書で使用する次の用語は、特に断りのない限り、下記の定義の通りである。

本明細書中の「ハロゲン」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

本明細書中の「C₁₋₆アルキル」は、炭素原子および水素原子からなる、炭素数 1 から 6 の一価の直鎖または分岐状の飽和炭化水素基を意味する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

本明細書中の「C₁₋₄アルキル」は、炭素原子および水素原子からなる、炭素数 1 から 4 の一価の直鎖または分岐状の飽和炭化水素基を意味する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等が挙げられる。

本明細書中の「C₁₋₄アルコキシ」は、上記「C₁₋₄アルキル」が結合したオキシ基を意味する。例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。

本明細書中の「ハロゲン」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

本明細書中の「C₂₋₆アルケニル」は、炭素原子および水素原子からなる、炭素数 2 から 6 の一価の直鎖または分岐状の少なくとも 1 個の二重結合を有する不飽和炭化水素基を意味する。例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-

ーヘキセニル、3ーヘキセニル、5ーヘキセニル等が挙げられる。

本明細書中の「 C_{3-10} シクロアルキル」は、炭素数3から10個の単環の脂肪族炭素環式基を意味する。例えば、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、アダマンチル等が挙げられる。

本明細書中の「 C_{6-10} アリール」は、炭素数6から10個の単環または縮合の芳香族炭素環式基を意味する。例えば、フェニル、1ーナフチル、2ーナフチル等が挙げられる。

本明細書中の「5～10員ヘテロアリール」は環構成原子として、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5から10員の単環または二環の芳香族ヘテロ環式基を意味する。例えば、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、フラザニル、ピラジニル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、1Hーインダゾリル、インドリル等が挙げられる。

本明細書中の「抗ナルコレプシー剤」は、ナルコレプシーの治療または予防剤を意味する。

本明細書中の「睡眠改善剤」は、シフトワーク、ジェットラグ、不眠症または睡眠時無呼吸症候群等による日中の眠気を改善する薬剤を意味する。

[0024] 以下に、一般式(1)の各記号の定義と好ましい態様について説明する。

[0025] R^1 は水素原子を表す。

[0026] R^2 はーOHまたは

C_{1-4} アルコキシを表し、

あるいは R^1 と R^2 は一緒になって $-NR^aR^b$ （ここで、 R^a は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^b は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）でさ

らに置換されていてもよいベンゼン環を形成する。

[0027] R^2 としては、 $-OH$ であるか、あるいは

R^1 と R^2 が一緒になって $-NR^aR^b$ （ここで、 R^a は水素原子または C_{1-4} アルキル（例、メチル）を表し、 R^b は水素原子または C_{1-4} アルキル（例、メチル）を表す。）でさらに置換されていてもよいベンゼン環を形成するのが好ましい。

[0028] 別の態様として、 R^2 としては、 C_{1-4} アルコキシ（例、メトキシ）が好ましく、メトキシが特に好ましい。

[0029] R^3 は C_{1-6} アルキル、

C_{2-6} アルケニル、

C_{3-10} シクロアルキル、

C_{6-10} アリールまたは

5～10員ヘテロアリール

（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリールまたは5～10員ヘテロアリールは任意に選択される1から4個の R^4 で置換されていてもよく、

R^4 は水素原子、

C_{1-4} アルキル、

C_{1-4} アルコキシ、

フェニル（ここで、フェニルは C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは $-C(O)NR^{4x}R^{4y}$ （ここで、 R^{4x} は C_{1-4} アルキルを表し、 R^{4y} は C_{1-4} アルキルを表す。）で置換されていてもよい。）

5～10員ヘテロアリール、

ハロゲン、

$-OH$ 、

$-NR^{4a}R^{4b}$ （ここで、 R^{4a} は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルを表し、 R^{4b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）

、

$-C(O)OR^{4c}$ (ここで、 R^{4c} は C_{1-4} アルキルを表す。) または

$-C(O)NR^{4d}R^{4e}$ (ここで、 R^{4d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{4e} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。) を表す。

あるいは2個の R^4 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。) を表す。

[0030] R^3 としては、 C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソブチル、ネオペンチル)、

C_{2-6} アルケニル (例、エテニル) または

C_{3-10} シクロアルキル (例、アダマンチル)

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{3-10} シクロアルキルは任意に選択される1から4個の R^4 で置換されていてもよく、

R^4 は水素原子、

C_{1-4} アルキル (例、メチル)、

C_{1-4} アルコキシ (例、メトキシ)、

フェニル (ここで、フェニルは C_{1-4} アルキル (例、メチル)、 C_{1-4} アルコキシ (例、メトキシ) または $-C(O)NR^{4x}R^{4y}$ (ここで、 R^{4x} は C_{1-4} アルキル (例、メチル) を表し、 R^{4y} は C_{1-4} アルキル (例、メチル) を表す。) で置換されていてもよい。)、

5～10員ヘテロアリール (例、フリル、ピリジル、インドリル)、

ハロゲン (フッ素原子、臭素原子)、

$-OH$ 、

$-NR^{4a}R^{4b}$ (ここで、 R^{4a} は水素原子、 C_{1-4} アルキル (例、メチル) または C_{1-4} アルコキシカルボニル (例、tert-ブトキシカルボニル) を表し、 R^{4b} は水素原子または C_{1-4} アルキル (例、メチル) を表す。)、

$-C(O)OR^{4c}$ (ここで、 R^{4c} は C_{1-4} アルキル (例、メチル) を表す。

) または

$-C(O)NR^{4d}R^{4e}$ (ここで、 R^{4d} は水素原子または C_{1-4} アルキル (例、メチル) を表し、 R^{4e} は水素原子または C_{1-4} アルキル (例、メチル) を表す。) を表す。

あるいは2個の R^4 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。)

が好ましい。

[0031] 別の態様として、 R^3 としては、 C_{6-10} アリール(例、フェニル、ナフチル)または

5～10員ヘテロアリール(例、チアゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル)(ここで、 C_{6-10} アリールまたは5～10員ヘテロアリールは任意に選択される1から4個の R^4 で置換されていてもよく、

R^4 は

フェニル(ここで、フェニルは C_{1-4} アルキル(例、メチル)、 C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ)または $-C(O)NR^{4x}R^{4y}$ (ここで、 R^{4x} は C_{1-4} アルキル(例、メチル)を表し、 R^{4y} は C_{1-4} アルキル(例、メチル)を表す。))で置換されていてもよい。)、

5～10員ヘテロアリール(例、フリル、ピリジル、インドリル)、

$-C(O)OR^{4c}$ (ここで、 R^{4c} は C_{1-4} アルキル(例、メチル)を表す。

)または

$-C(O)NR^{4d}R^{4e}$ (ここで、 R^{4d} は水素原子または C_{1-4} アルキル(例、メチル)を表し、 R^{4e} は水素原子または C_{1-4} アルキル(例、メチル)を表す。))を表す。

あるいは2個の R^4 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。)

が好ましい。

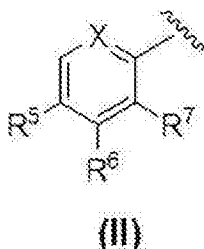
[0032] さらに別の態様として、 R^3 としては、 $-NR^{4a}R^{4b}$ (ここで、 R^{4a} は C_{1-4} アルキル(例、メチル)を表し、 R^{4b} は C_{1-4} アルキル(例、メチル)を表す。))で置換されたフェニルが好ましい。

[0033] W は $-(CH_2)_n-C(O)NR^{Wa}R^{Wb}$ (ここで、 n は0から2の整数を表し、

R^{Wa} は水素原子、 C_{1-4} アルキル(ここで、 C_{1-4} アルキルは C_{1-4} アルキルもしくは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよいフェニル、ピリジルまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノで置換されていてもよい。))またはフェ

ニル（ここで、フェニルは C_{1-4} アルコキシ、 $-NO_2$ または C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノで置換されていてもよい。）を表し、 R^{Wb} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）または一般式（I I）：

[0034] [化5]



[0035] （ここで、

R^5 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシ、 $-NR^{5a}R^{5b}$ （ここで、 R^{5a} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{5b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）

または $-C(O)NR^{5c}R^{5d}$ （ここで、 R^{5c} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{5d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）を表し、

R^6 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{6a}R^{6b}$ （ここで、 R^{6a} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{6b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）または $-C(O)NR^{6c}R^{6d}$ （ここで、 R^{6c} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{6d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）を表し、

R^7 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシまたは $-OCF_3$ を表し、かつ

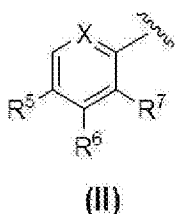
Xは $-N=$ または $-CH=$ を表す。

あるいは R^5 および R^6 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。）を表す。

[0036] Wとしては、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^{Wa}R^{Wb}$ （ここで、 n は0から2の整数を表し、 R^{Wa} は水素原子、 C_{1-4} アルキル（例、メチル）（ここで、 C_{1-4} アルキルは C_{1-4} アルキル（例、メチル）もしくは C_{1-4} アルコキシ（例、メトキシ）で置換されていてもよいフェニル、ピリジルまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ（例、tert-ブトキシカルボニルアミノ）で置

換されていてもよい。) またはフェニル (ここで、フェニルは C_{1-4} アルコキシ (例、メトキシ)、 $-NO_2$ または C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ (例、tert-ブトキシカルボニルアミノ) で置換されていてもよい) を表し、 R^{wb} は水素原子または C_{1-4} アルキル (例、エチル) を表す。) または一般式 (I I) :

[0037] [化6]



[0038] (ここで、

R^5 は C_{1-4} アルコキシ (例、メトキシ)、 $-NR^{5a}R^{5b}$ (ここで、 R^{5a} は水素原子または C_{1-4} アルキル (例、メチル) を表し、 R^{5b} は水素原子または C_{1-4} アルキル (例、メチル) を表す。) または $-C(O)NR^{5c}R^{5d}$ (ここで、 R^{5c} は水素原子または C_{1-4} アルキル (例、メチル) を表し、 R^{5d} は水素原子または C_{1-4} アルキル (例、メチル) を表す。) を表し、

R^6 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシ (例、メトキシ)、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{6a}R^{6b}$ (ここで、 R^{6a} は水素原子または C_{1-4} アルキル (例、メチル) を表し、 R^{6b} は水素原子または C_{1-4} アルキル (例、メチル) を表す。) または $-C(O)NR^{6c}R^{6d}$ (ここで、 R^{6c} は水素原子または C_{1-4} アルキル (例、メチル) を表し、 R^{6d} は水素原子または C_{1-4} アルキル (例、メチル) を表す。) を表し、

R^7 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシ (例、メトキシ) または $-OCF_3$ を表し、かつ

X は $-CH=$ を表す。

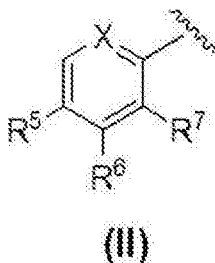
あるいは R^5 および R^6 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。) を表す。)

が好ましい。

[0039] Wの上記一般式 (I) に示される構造のうち、nとしては、0または2が好ましく、0が特に好ましい。

[0040] 別の態様として、Wとしては、一般式 (I) :

[0041] [化7]



[0042] (ここで、

R^5 は水素原子を表し、

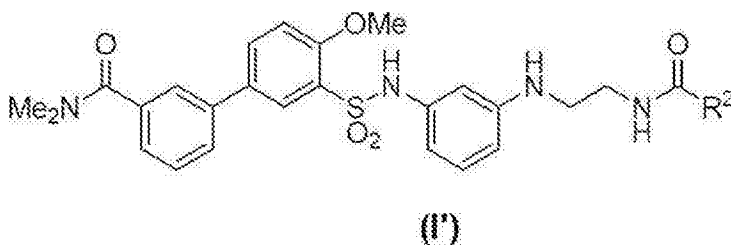
R^6 は $-C(O)NR^{6c}R^{6d}$ (ここで、 R^{6c} は C_{1-4} アルキル (例、メチル) を表し、 R^{6d} は C_{1-4} アルキル (例、メチル) を表す。) を表し、

R^7 は水素原子を表し、かつ

Xは $-CH=$ を表す。) が好ましい。

[0043] 本発明の上記一般式 (I) で示される化合物の好適な例としては、以下の一般式 (I')

[0044] [化8]



[0045] [式中、

$R^{2'}$ は $-NR^{3a'}R^{3b'}$ (ここで、 $R^{3a'}$ は C_{1-4} アルキル (例、メチル) を表し、 $R^{3b'}$ は C_{1-4} アルキル (例、メチル) を表す。) で置換されたフェニルを表す。]

で示される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩が挙げられる。

[0046] 一般式 (1') で表される化合物の具体例としては、

3' - (N - (3 - ((2 - (2 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド、

3' - (N - (3 - ((2 - (3 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド、および

3' - (N - (3 - ((2 - (4 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド

またはその薬学的に許容される酸付加塩が好ましく、

3' - (N - (3 - ((2 - (2 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド

またはその薬学的に許容される酸付加塩が特に好ましい。

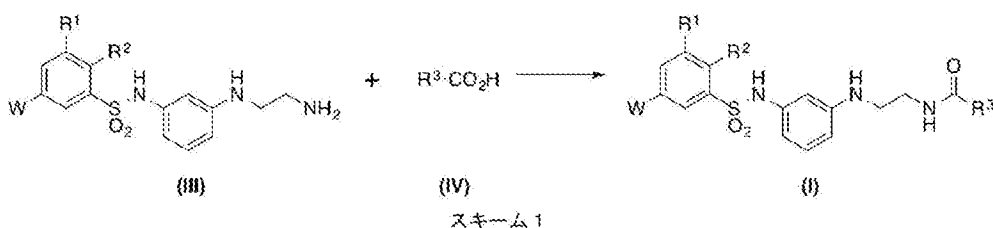
[0047] 本発明の一般式 (1) の化合物の薬学的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩等の有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等が挙げられ、これらは限定的なものではない。中でも、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩が好ましく、塩酸塩、酒石酸塩またはメタンスルホン酸塩がさらに好ましく、塩酸塩が特に好ましく用いられるが、これらもまた限定的なものではない。

[0048] 上記一般式 (1) で示される本発明の化合物は、その基本骨格や置換基に由来する特徴に基づいた適切な方法で製造することができる。なお、これら

の化合物の製造に使用する出発物質と試薬は一般に入手することができるか、またはOrganic Reactions (Wiley & Sons)、Fieser and Fieser's Reagent for Organic Synthesis (Wiley & Sons)などの参考文献に記載の手順に従った、当業者に既知の方法によって合成できる。

上記一般式(Ⅰ)で示される本発明の化合物の具体的な製造方法として、例えばスキーム1から5に示す方法を挙げるることができる。

[0049] [化9]



[0050] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびWは前記定義に同じである。]。

具体的には、一般式(Ⅰ)で表される化合物は、例えば、一般式(ⅠⅠⅠ)で表されるアミン誘導体を、一般式(ⅠⅤ)で表されるカルボン酸でアミド化することにより得ることができる。

溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 2-ジメトキシエタン (DME)、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、酢酸エチルなどの非プロトン性極性溶媒、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール系溶媒あるいはそれらの混合溶媒を用いることができる。通常は、ジクロロメタンまたはTHFが好ましく用いられる。カルボン酸(ⅠⅤ)は、アミン誘導体(ⅠⅠⅠ)に対し0.5~20当量、好ましくは0.5~10当量用いられる。

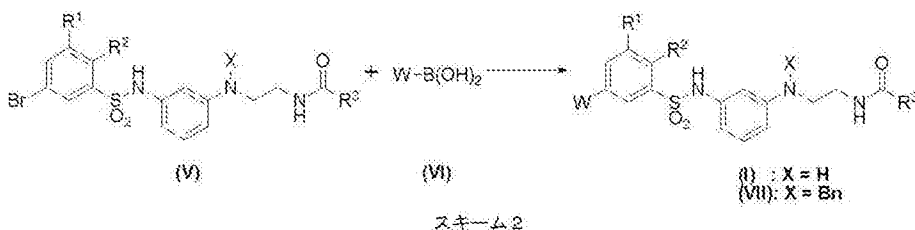
縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (EDCI)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム

ヘキサフルオロリン酸塩（BOP）、N，N′－カルボニルジイミダゾール（CDI）、4－（4，6－ジメトキシ－1，3，5－トリアジン－2－イル）－4－メチルモルホリニウムクロリド（DMT-MM）、{ { [（1－シアノ－2－エトキシ－2－オキソエチリデン）アミノ] オキシ} －4－モルホリノメチレン} ジメチルアンモニウム ヘキサフルオロリン酸塩（COMU）、O－（7－アザベンゾトリアゾール－1－イル）－N，N，N′，N′－テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩（HATU）試薬等を用いることができ、特にHATU試薬が好ましく用いられる。縮合剤は、アミン誘導体（ⅠⅠⅠ）に対し1.0～100当量、好ましくは1.0～10当量用いられる。

塩基を用いる場合は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N－メチルモルホリン等を用いることができ、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンが好ましく用いられる。塩基は、アミン誘導体（ⅠⅠⅠ）に対し3.0～100当量、好ましくは3.0～10当量用いられる。

反応温度は、通常－40～150℃、好ましくは0～60℃である。反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常、20分～48時間程度である。また、反応系中の基質（ⅠⅠⅠ）の濃度は、特に限定されるものではないが、通常、0.001mmol/L～1mol/Lが好ましい。

[0051] [化10]



[0052] [式中、Xは水素原子またはベンジル基であり、R¹、R²、R³およびWは前記定義に同じである。]。

一般式（Ⅰ）または一般式（VⅠⅠ）で表される化合物は、例えば、一般

式(V)で表される誘導体を、一般式(VI)で表されるボロン酸誘導体で鈴木カップリングすることにより得ることができる。

鈴木カップリング反応は、パラジウム触媒および塩基の存在下、ホスフィンリガンドの存在下または非存在下に、適当な溶媒中で行われる。

溶媒としては、THF、DME、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、DMF、DMSOなどの非プロトン性極性溶媒、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族系溶媒、水あるいはそれらの混合溶媒を用いることができる。通常は、ジオキサン、DME、ジオキサンおよび水の混合溶媒またはDMEおよび水の混合溶媒が好ましく用いられる。

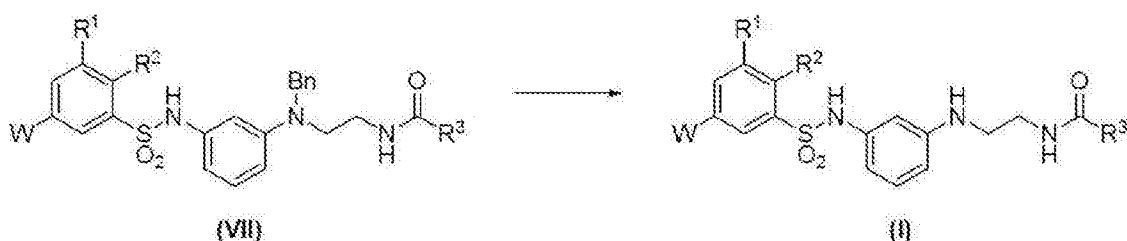
ボロン酸誘導体(VI)としては、ボロン酸だけではなく、ボロン酸ピナコールエステル、ボロン酸N-メチルイミノ二酢酸(MIDA)エステルなどのボロン酸エステル、またはトリフルオロボレートカリウム塩も用いることができる。特に、ボロン酸またはボロン酸ピナコールエステルが好ましく用いられる。ボロン酸誘導体(VI)は、式(V)の誘導体に対し1.0~20当量、好ましくは1.0~10当量用いられる。

パラジウム触媒としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、パラジウムアセテート、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリドなどが挙げられ、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムまたはビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリドが好ましく用いられる。パラジウム触媒は、式(V)の誘導体に対し0.001~1当量、好ましくは0.005~0.5当量用いられる。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられ、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムが好ましく用いられる。

反応温度は、通常 $-40\sim150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $20\sim110^{\circ}\text{C}$ である。
 反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常、 $20\text{分}\sim48\text{時間}$ 程度である。また、反応系中の基質(V)の濃度は、特に限定されるものではないが、通常、 $0.001\text{mmol/L}\sim1\text{mol/L}$ が好ましい。

[0053] [化11]



スキーム3

[0054] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびWは前記定義に同じである。]

一般式(I)で表される化合物は、例えば、一般式(VII)で表される化合物のベンジル基を、加水素分解反応などにより脱保護することにより得ることができる。

加水素分解反応は、パラジウム触媒の存在下および水素の雰囲気下に、適当な溶媒中で行われる。

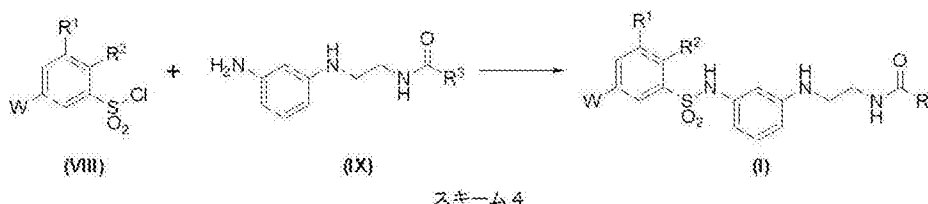
溶媒としては、THF、DME、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、DMF、DMSO、酢酸エチルなどの非プロトン性極性溶媒、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族系溶媒、酢酸、水あるいはそれらの混合溶媒を用いることができる。通常は、トルエンやTHF、メタノールが好ましく用いられる。

パラジウム触媒としては、例えば、パラジウム(Pd)、パラジウム炭素(Pd/C)、水酸化パラジウム(Pd(OH)₂)、水酸化パラジウム炭素(Pd(OH)₂/C)などが挙げられるが、パラジウム炭素(Pd/C)が好ましく用いられる。パラジウム触媒は、式(VII)の誘導体に対し $0.001\sim1$ 当量、好ましくは $0.005\sim0.5$ 当量用いられる。

反応温度は、通常 $-40\sim150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $20\sim110^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常、20分～48時間程度である。また、反応系中の基質(VII)の濃度は、特に限定されるものではないが、通常、0.001mmol/L～1mol/Lが好ましい。

[0055] [化12]



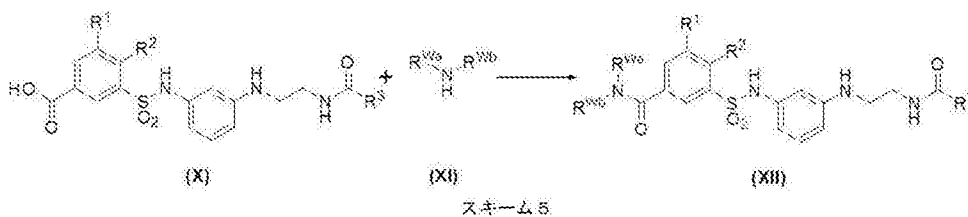
[0056] 一般式(I)で表される化合物は、例えば、一般式(VIII)のスルホン酸クロリド誘導体を、一般式(IX)のアミン誘導体でアミド化することにより得ることができる。

溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、DMF、DMSOなどの非プロトン性極性溶媒あるいはそれらの混合溶媒を用いることができる。通常は、ジクロロメタンまたはTHFが好ましく用いられる。スルホン酸クロリド誘導体(VIII)はアミン誘導体(IX)に対し0.5～20当量、好ましくは1.0～10当量用いられる。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、トリエチルアミンまたはピリジンが好ましく用いられる。

反応温度は、通常-40～150℃、好ましくは0～80℃である。反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常、10分～48時間程度である。また、反応系中の基質(VII)の濃度は、特に限定されるものではないが、通常、0.001mmol/L～1mol/Lが好ましい。

[0057] [化13]

[0058] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{Wa} および R^{Wb} は前記定義に同じである。]

一般式 (I) で表される化合物のうち、 W が $-C(O)NR^{Wa}R^{Wb}$ である化合物 (XII) は、例えば、一般式 (X) で表されるカルボン酸誘導体を、一般式 (XI) で表されるアミンでアミド化することにより得ることができる。

溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 2-ジメトキシエタン (DME)、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、 N, N -ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、酢酸エチルなどの非プロトン性極性溶媒、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール系溶媒あるいはそれらの混合溶媒を用いることができる。通常は、ジクロロメタンまたはTHFが好ましく用いられる。アミン (XI) は、カルボン酸誘導体 (X) に対し0.5~20当量、好ましくは0.5~10当量用いられる。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (EDCI)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩 (BOP)、 N, N' -カルボニルジイミダゾール (CDI)、4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド (DMT-MM)、{ { [(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデン) アミノ] オキシ } -4-モルホリノメチレン } ジメチルアンモニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (COMU)、 O -(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)- N, N, N', N

’ーテトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩（H A T U）試薬等を用いることができ、特にH A T U試薬が好ましく用いられる。縮合剤は、カルボン酸誘導体（X）に対し1.0～100当量、好ましくは1.0～10当量用いられる。

塩基を用いる場合は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N－メチルモルホリン等を用いることができ、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンが好ましく用いられる。塩基は、カルボン酸誘導体（X）に対し3.0～100当量、好ましくは3.0～10当量用いられる。

反応温度は、通常－40～150℃、好ましくは0～60℃である。反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常、20分～48時間程度である。また、反応系中の基質（X）の濃度は、特に限定されるものではないが、通常、0.001mmol/L～1mol/Lが好ましい。

[0059] 本発明の化合物を含有するオレキシン受容体作動薬（特にOX2R作動薬）は、ヒトに対して有効であるだけでなく、ヒト以外の哺乳類、例えばマウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サルなどに対しても有効である。

また本発明の化合物は、上記の通りナルコレプシーの予防剤または治療剤として用いられるだけでなく、ナルコレプシーの予防または治療方法、あるいはナルコレプシーを予防または治療するための医薬の製造に使用することができる。

さらに本発明の化合物は、眠気改善剤、摂食抑制剤、体重増加抑制剤あるいは肥満症、糖尿病、うつ病、敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックなどの予防剤または治療剤としても使用することができる。

本発明の化合物をナルコレプシーの予防剤または治療剤、眠気改善剤、摂食抑制剤、体重増加抑制剤あるいは肥満症、糖尿病、うつ病、敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックなどの予防剤または治療剤として臨床で使用する際には、薬剤は本発明化合物のフリー体またはその酸付加塩自体でもよ

く、また、賦形剤、安定化剤、保存剤、緩衝剤、溶解補助剤、乳化剤、希釈剤、等張化剤などの添加剤が適宜混合されてもよい。投与形態としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口剤、注射剤、坐剤、液剤などによる非経口剤、あるいは軟膏剤、クリーム剤、貼付剤などによる局所投与等を挙げることができる。

本発明のナルコレプシーの予防剤または治療剤、眠気改善剤、摂食抑制剤、体重増加抑制剤あるいは肥満症、糖尿病、うつ病、敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックなどの予防剤または治療剤は、上記有効成分を0.001～90重量%、好ましくは0.01～70重量%含有することが望ましい。その使用量は、症状、年齢、体重、投与方法に応じて適宜選択されるが、成人に対して、注射剤の場合、有効成分量として1日0.1 μ g～1g、経口剤の場合1 μ g～1g、貼付剤の場合1 μ g～10gであり、それぞれ1回または数回に分けて投与することができる。

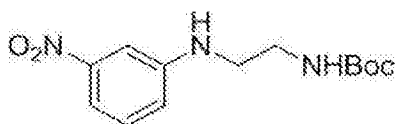
また、本発明のナルコレプシーの予防剤または治療剤、あるいは眠気改善剤は、日中の強い眠気と居眠りの予防剤または治療剤、熟眠障害の予防剤または治療剤、カタプレキシーの予防剤または治療剤と組み合わせて用いることもできる。

日中の強い眠気と居眠りの予防剤または治療剤としては、メチルフェニデート、ペモリン、モダフィニルなどの中枢神経賦活薬などを挙げることができる。

熟眠障害の予防剤または治療剤としては、トリアゾラム、ベゲタミンBなどの睡眠薬、および抗不安薬などを挙げることができる。

カタプレキシーの予防剤または治療剤としては、塩酸クロミプラミン、ブロチゾラム、イミプラミン塩酸塩などの三環性抗うつ薬、フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩などの選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、塩酸ミルナシプラン、デュロキセチン塩酸塩などのセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）などを挙げることができる。

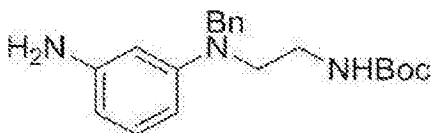
[化15]



[0065] アルゴン雰囲気下、3-フルオロニトロベンゼン（3.21 mL）にエチレンジアミン（25.0 mL）を加え、100℃で24時間撹拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣のジクロロメタン（50 mL）溶液にトリエチルアミン（4.60 mL）および二炭酸ジ-tert-ブチル（6.55 g）を加え、室温で2時間撹拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／4→1／3）で精製し、tert-ブチル（2-（（3-ニトロフェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（5.31 g）を得た。

[0066] (2) tert-ブチル（2-（（3-アミノフェニル）（ベンジル）アミノ）エチル）カーバメイト

[0067] [化16]



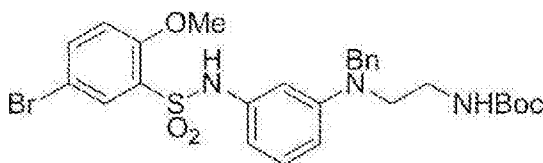
[0068] (i) アルゴン雰囲気下、tert-ブチル（2-（（3-ニトロフェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（4.46 g）のジクロロメタン（30.0 mL）溶液に50 wt %水酸化ナトリウム水溶液（10.0 mL）、ベンジルブロミド（2.84 mL）およびテトラブチルアンモニウムヨード（587.0 mg）を加え、室温で48時間撹拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝１／６→１／４）で精製し、*tert*-ブチル（２-（ベンジル（３-ニトロフェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（４．６２ｇ）を得た。

（*ii*）アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル（２-（ベンジル（３-ニトロフェニル）アミノ）エチル）カーバメイトのエタノール（５０．０ｍＬ）および水（２０．０ｍＬ）混合懸濁液に塩化アンモニウム（６．６９ｇ）および鉄粉（４．８６ｇ）を加え、２時間加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／酢酸エチル＝２／１）で精製し、*tert*-ブチル（２-（（３-アミノフェニル）（ベンジル）アミノ）エチル）カーバメイト（４．５８ｇ）を得た。

[0069] （３）*tert*-ブチル（２-（（ベンジル）（３-（５-ブロモ-２-メトキシフェニルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト

[0070] [化17]

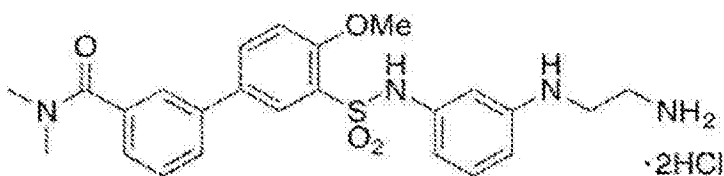


[0071] アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル（２-（（３-アミノフェニル）（ベンジル）アミノ）エチル）カーバメイト（１．５９ｇ）のジクロロメタン（２０．０ｍＬ）溶液にピリジン（４１３μＬ）および５-ブロモ-２-メトキシベンゼンスルホンクロリド（１．３３ｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝１／２）で精製し、*tert*-ブチル（２-（（ベン

ジル) (3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (2.53 g) を得た。

[0072] (4) 3'-(N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4'-メトキシ-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド 二塩酸塩

[0073] [化18]



[0074] (i) アルゴン雰囲気下、tert-ブチル (2-((ベンジル) (3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (4.66 g) のDME (80.0 mL) 溶液に3-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)フェニルボロン酸 (3.56 g)、炭酸ナトリウム (1.80 g)、水 (8.0 mL) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (463.2 mg) を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=7/5→1/1) で精製し、tert-ブチル (2-((ベンジル) (3-(3'-N,N-ジメチルアミノカルボニル-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (4.85 g) を得た。

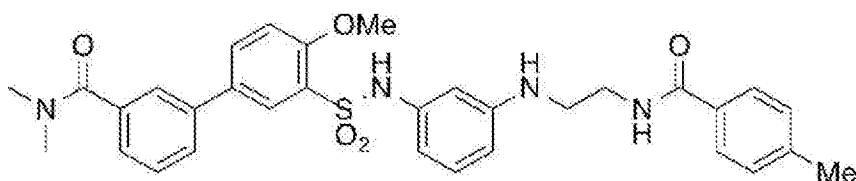
(ii) tert-ブチル (2-((ベンジル) (3-(3'-N,N-ジメチルアミノカルボニル-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (1.50 g) のメタノール (30.0 mL) 溶液に水酸化パラジウム (221.0 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) で精製し、tert-ブチル (2-((3-(

3' - (ジメチルアミノカルバモイル) - 4 - メトキシ [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (950.0 mg) を得た。

(iii) tert - ブチル (2 - ((3 - (3' - (ジメチルアミノカルバモイル) - 4 - メトキシ [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (203.0 mg) に 10% 塩化水素 - メタノール溶液 (4.0 mL) を加え、50℃で2時間撹拌した。この反応液を濃縮、乾燥することにより、3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (187.0 mg) を得た。

[0075] (5) 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - 3' - (N - (3 - ((2 - (4 - メチルベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド

[0076] [化19]



[0077] アルゴン雰囲気下、3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (41.2 mg) のピリジン (1.50 mL) 溶液に 4 - トルオイルクロリド (45.7 μ L) を加え、室温で終夜撹拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を 1 規定塩酸および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン = 2/1 $\rightarrow$ 1/0) で精製し、4' - メトキシ - N, N - ジメチル - 3' - (N - (3 - ((2 - (4 - メチルベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル

）スルファモイル）－[1，1′－ビフェニル]－3－カルボキサミド（19.5mg）を得た。

[0078] 以下の表1～4の化合物についても、同様に対応するR基を有するカルボン酸から合成を行った。

[0079] [表1]

実施例	構造	¹ H-NMR
1		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ: 8.12 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 - 6.87 (m, 5H), 6.70 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.35 (dd, J = 10.5, 5.1 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).
2		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ: 8.12 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.97 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.54 (m, 3H), 7.44 - 7.40 (m, 3H), 7.30 (dt, J = 7.72, 1.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).
3		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ: 8.07 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.20 - 7.24 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 14.5, 7.0, 1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 4.29 (brs, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).
4		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ: 8.12 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.90 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.37 - 7.45 (m, 3H), 7.40 (d, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.28 (dt, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.89 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 5H), 3.02 (s, 2H).
5		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ: 8.08 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.88 - 7.81 (m, 3H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (dt, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 2H), 6.81 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 4.54 (brs, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.96 (s, 3H).
6		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ: 8.08 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 3H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.93 (s, 3H).
7		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ: 8.09 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.49 - 7.35 (m, 2H), 7.32 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 6.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.35 - 6.27 (m, 2H), 4.29 (brs, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.63 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.26 (brs, J = 7.8 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.95 (s, 3H).
8		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ: 8.11 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.31 (dt, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.80 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 6.07 (s, 3H), 3.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.21 - 3.09 (m, 5H), 3.21 (s, 3H).
9		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 (s, J = 5.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 6.99 - 6.79 (m, 2H), 6.37 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 5.70 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.33 - 3.28 (m, 2H), 3.00 (s, J = 8.4 Hz, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.87 (s, 3H).
10		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ: 8.09 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 4H), 6.94 - 6.88 (m, 2H), 6.73 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.00 (s, 3H).
11		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ: 8.01 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (s, J = 8.7 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.41 (brs, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.07 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.83 (s, 2H).

[0080]

[表2]

実施例	構造	¹ H-NMR
12		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d ₃) δ 8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.51 (m, 4H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.95 (s, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.40 - 6.30 (m, 2H), 4.34 (brs, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.66 (s, J = 5.9 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).
13		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d ₃) δ 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.3, 7.6 Hz, 1H), 7.39 (brs, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.56 - 6.88 (m, 1H), 6.49 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.85 (s, J = 5.9 Hz, 2H), 3.16 (s, J = 5.6 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).
14		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d ₃) δ 7.97 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.52 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 - 6.74 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.22 - 6.17 (m, 2H), 4.85 (brs, 1H), 4.02 (brs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.20 (s, J = 5.6 Hz, 2H), 3.07 - 2.96 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).
15		¹ H NMR (400 MHz, Methanol-d ₄) δ 8.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.67 - 8.50 (m, 1H), 8.32 (m, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.46 (s, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.46 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).
16		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d ₃) δ 8.50 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 8.28 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 2H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 8.8, 1.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 3H), 7.58 - 7.42 (m, 4H), 7.39 (s, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.93 - 6.92 (m, 2H), 6.47 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.72 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.96 (s, 3H).
17		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d ₃) δ 8.12 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.47 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 6.2, 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 6.6, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.9, 6.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.36 - 6.30 (m, 2H), 4.29 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 4.06 (s, 3H), 3.71 (s, J = 6.0 Hz, 2H), 3.32 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.96 (s, 3H).
18		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d ₃) δ 8.04 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 3H), 7.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 - 6.87 (m, 2H), 6.45 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.83 (s, J = 5.6 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).
19		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d ₃) δ 8.27 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.47 (brs, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.7 Hz, 3.24 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 2.87 (s, 3H), 2.86 (s, 3H).
20		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d ₃) δ 8.27 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.47 (brs, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.7 Hz, 3.24 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 2.87 (s, 3H), 2.86 (s, 3H).
21		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d ₃) δ 8.25 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.79 (m, 4H), 7.64 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 5H), 7.38 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.2, 2.2, 0.6 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 7.8, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 4.52 (brs, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.65 (s, J = 5.8 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).
22		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d ₃) δ 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.63 (m, 3H), 7.58 - 7.52 (m, 4H), 7.46 - 7.41 (m, 4H), 7.23 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.46 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.28 - 6.25 (m, 1H), 6.19 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.47 (s, J = 5.7 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.03 (s, 3H).

[0081]

[表3]

実施例	構造	¹ H-NMR
23		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (brs, 1H), 7.85 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (br, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.79 (brs, 1H), 6.15 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 16.5, 10.4 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.29 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.83 (s, 3H).
24		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.75 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (brs, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.04 (s, 3H).
25		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.47 (m, J = 4.8 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.81 (t, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.46 (brs, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.09 (s, J = 5.6 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H).
26		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 3H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 6.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 4.43 (brs, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.48 (s, J = 5.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.19 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.95 (s, 3H).
27		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.27 (m, 3H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.85 - 6.69 (m, 3H), 6.32 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.22 - 6.10 (m, 4H), 4.34 (brs, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.54 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.99 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H).
28		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88 (brs, 1H), 7.70 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.47 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 4.11 (brs, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.47 (s, J = 5.8 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.03 (s, 3H).
29		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.89 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.55 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.05 (brs, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.25 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 1.79 (m, 4H).
30		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.32 (m, 3H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.55 (s, 3H), 6.40 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 2H), 6.19 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.99 (d, J = 10.7 Hz, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.81 (s, 3H).
31		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.98 - 6.97 (m, 2H), 6.33 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.35 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.05 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 1.58 - 1.36 (m, 2H), 0.82 (s, 3H), 0.81 (s, 3H).
32		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.43 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (m, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 7.8, 4.0, 1.8 Hz, 3H), 4.79 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.17 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.89 (s, 3H).
33		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.56 (brs, 1H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 8.0 Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.92 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.18 (m, 2H), 6.09 (brs, 1H), 5.30 (brd, J = 2.4 Hz, 1H), 4.36 (brs, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.76 (brs, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 1.45 (s, 3H).

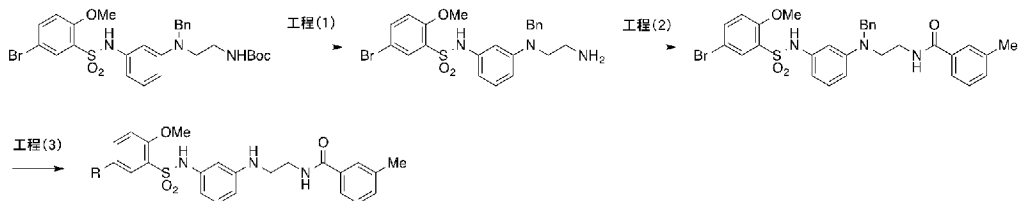
[0082]

[表4]

実施例	構造	¹ H-NMR
34		¹ H-NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ: 8.55 (brs, 1H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.62 (brs, J = 8.0 Hz, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.15 (brs, J = 6.5 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.99 (m, 3H), 2.95 (s, 3H).
35		¹ H-NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ: 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (brs, 1H), 6.41 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.32 - 6.25 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.49 (s, J = 5.0 Hz, 2H), 3.21 - 3.08 (m, 5H), 3.01 (s, 3H), 2.92 (dd, J = 3.5, 4.5 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 1.85 - 1.50 (m, 2H), 1.40 - 1.21 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 6H).
36		¹ H-NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ: 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.7 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.42 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 6.29 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 2H), 6.24 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.40 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 5H), 3.00 (s, 3H), 1.10 (s, 9H).
37		¹ H-NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ: 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.7 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.32 - 6.22 (m, 2H), 4.34 (brs, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.40 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.10 (t, J = 5.7 Hz, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.95 (brs, 3H), 1.71 - 1.57 (m, 12H).

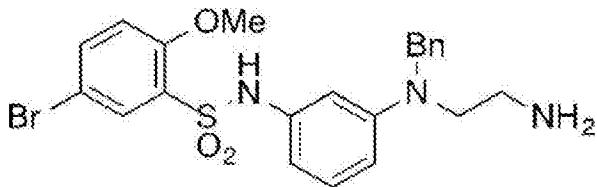
[0083] 製造例 (2)

[0084] [化20]



[0085] (1) N-(3-((2-アミノエチル)(ベンジル)アミノ)フェニル)-5-ブromo-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

[0086] [化21]

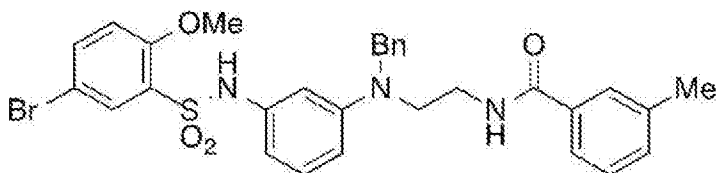


[0087] アルゴン雰囲気下、tert-ブチル (2-((ベンジル)(3-(5-ブromo-2-メトキシフェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (3.04 g) のジクロロメタン (51.0 mL) 溶液に TFA (7.89 mL) を氷冷下に加え、室温に昇温し終夜撹拌した。この反応液を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を濃縮し、乾燥することで N-(3-((2-アミノエ

チル) (ベンジル) アミノ) フェニル) - 5 - ブロモ - 2 - メトキシベンゼン
スルホンアミド (2.78 g) を得た。

[0088] (2) N - (2 - (ベンジル (3 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシフェニルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) - 3 - メチルベンズアミド

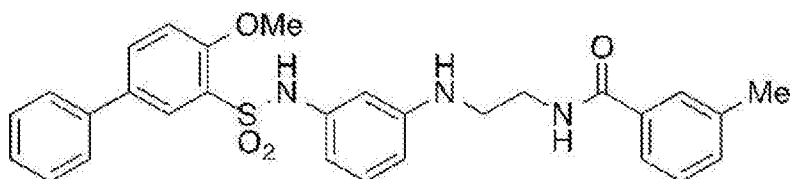
[0089] [化22]



[0090] アルゴン雰囲気下、3-トルイル酸 (880.0 mg) の DMF (27.0 mL) 溶液に、DIPEA (1.88 mL)、COMU (2.77 g)、N - (3 - ((2 - アミノエチル) (ベンジル) アミノ) フェニル) - 5 - ブロモ - 2 - メトキシベンゼンスルホンアミド (2.64 g) を氷冷下に加え、室温に昇温し終夜攪拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/9 → 3/7) で精製し、N - (2 - (ベンジル (3 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシフェニルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) - 3 - メチルベンズアミド (3.22 g) を得た。

[0091] (3) N - (2 - ((3 - (4 - メトキシ [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) - 3 - メチルベンズアミド

[0092] [化23]



[0093] (i) アルゴン雰囲気下、N - (2 - (ベンジル (3 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシフェニルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) - 3 - メチ

ルベンズアミド (50.0 mg) の DME (3.3 mL) 溶液にフェニルボロン酸 (12.0 mg)、炭酸ナトリウム (14.7 mg)、水 (660 μ L) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (4.7 mg) を加え、終夜加熱還流した。この反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン = 3/7 $\rightarrow$ 4/6) で精製し、N-(2-(ベンジル(3-(4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)-3-メチルベンズアミド (48.0 mg) を得た。

(i i) N-(2-(ベンジル(3-(4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)-3-メチルベンズアミド (34.0 mg) の THF (2.0 mL) 溶液に水酸化パラジウム (8.0 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン = 4/1 $\rightarrow$ 1/0) で精製し、N-(2-(3-(4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)-3-メチルベンズアミド (24.0 mg) を得た。

[0094] 以下の表5の化合物についても、同様に対応するR基を有するボロン酸から合成を行った。

[0095]

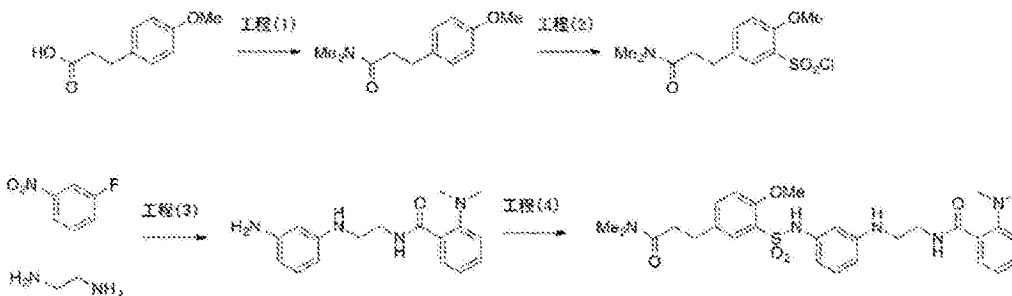
[表5]

実施例	構造	¹ H-NMR
38		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 7.39 ~ 7.22 (m, 3H), 6.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.74 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.39 ~ 3.28 (m, 2H), 3.05 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H).
39		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.80 (s, 1H), 8.47 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 ~ 7.52 (m, 3H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 7.26 (s, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.77 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.41 ~ 3.28 (m, 2H), 3.05 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).
40		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.78 (s, 1H), 8.47 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 11.5, 7.6 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 5.2, 5.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.53 (ddd, J = 8.0, 2.2, 0.8 Hz, 1H), 6.39 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 5.75 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.44 ~ 3.22 (m, 2H), 3.03 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H).
41		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.71 (s, 1H), 8.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 ~ 7.59 (m, 1H), 7.36 ~ 7.30 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.49 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 5.75 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.35 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).
42		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.75 (s, 1H), 8.47 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 ~ 7.55 (m, 2H), 7.39 ~ 7.28 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.40 ~ 3.31 (m, 2H), 3.06 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).
43		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.79 (s, 1H), 8.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.87 ~ 7.55 (m, 2H), 7.33 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 ~ 7.02 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.41 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 2H), 5.76 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.43 ~ 3.26 (m, 2H), 3.05 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H).
44		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 226.47 (s, 1H), 225.16 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 224.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 224.48 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 224.35 (s, 1H), 224.33 ~ 224.27 (m, 1H), 224.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 224.03 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 223.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 223.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 223.59 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 223.11 (s, 1H), 223.06 ~ 222.99 (m, 1H), 222.82 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 222.48 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 220.61 (s, 3H), 220.48 (s, 3H), 220.10 ~ 219.99 (m, 2H), 219.75 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 219.04 (s, 3H).
45		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.61 (s, 1H), 8.46 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 ~ 7.58 (m, 3H), 7.53 ~ 7.42 (m, 2H), 7.33 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.37 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.36 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.05 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H).
46		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.82 (s, 1H), 8.45 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.68 ~ 7.51 (m, 4H), 7.06 ~ 7.01 (m, 3H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.31 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.05 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H).
47		¹ H NMR (400 MHz, Pyridine-d ₅) δ 11.60 (s, 1H), 9.19 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 ~ 7.88 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.36 ~ 6.82 (m, 6H), 6.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.82 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.55 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H).

[0096] 製造例 (3)

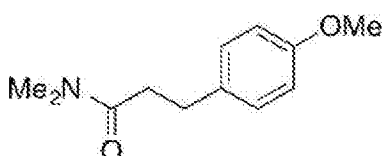
[0097]

[化24]



[0098] (1) 3-(4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルプロパンアミド

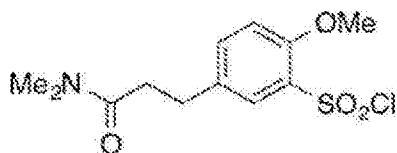
[0099] [化25]



[0100] アルゴン雰囲気下、3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸(900.0mg)のジクロロメタン(20.0mL)溶液に、ジメチルアミン塩酸塩(3.80g)、ジイソプロピルエチルアミン(1.7mL)およびHATU(4.05g)を加え、室温で終夜攪拌した。この反応液に、純水を加え、クロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で精製し、3-(4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルプロパンアミド(1.00g)を得た。

[0101] (2) 5-(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)-2-メトキシベンゼン-1-スルホニルクロリド

[0102] [化26]

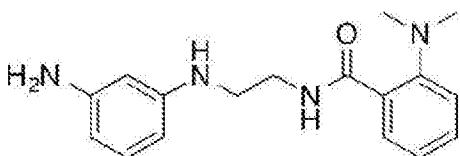


[0103] アルゴン雰囲気下、塩化スルホン酸(332μL)に3-(4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルプロパンアミド(207.0mg)のジクロロメタン(1.0mL)溶液をゆっくりと滴下し、氷冷下で30分間攪拌した。その後反応液を室温まで昇温し、終夜攪拌した。この反応液を氷に流し

込み、1時間攪拌した。生じた白色固体を濾取し、冷水で洗浄した。得られた固体を真空下で乾燥し、5-(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)-2-メトキシベンゼン-1-スルホニルクロリド(245.0mg)を得た。

[0104] (3) N-(2-((3-アミノフェニル)アミノ)エチル)-2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド

[0105] [化27]



[0106] (i) アルゴン雰囲気下、3-フルオロニトロベンゼン(2.20mL)にエチレンジアミン(15.0mL)を加え、100℃で24時間攪拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮することでN-(3-ニトロフェニル)-1,2-エチレンジアミン(3.44g)を得た。

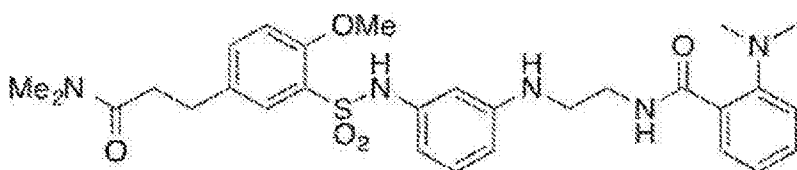
(ii) アルゴン雰囲気下、2-ジメチルアミノ安息香酸(900.0mg)のジクロロメタン(20.0mL)溶液に、N-(3-ニトロフェニル)-1,2-エチレンジアミン(987.2mg)、トリエチルアミン(1.49mL)およびHATU(2.49g)を加え、室温で終夜攪拌した。この反応液に、純水を加え、クロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル/ヘキサン=1/1→3/1)で精製し、2-(ジメチルアミノ)-N-(2-((3-ニトロフェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド(1.40g)を得た。

(iii) 2-(ジメチルアミノ)-N-(2-((3-ニトロフェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド(1.40g)のメタノール(20.0mL)溶液に10%パラジウム/炭素(320.0mg)を加え、水素雰囲気下

、室温で24時間攪拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル）で精製し、N-（2-（（3-アミノフェニル）アミノ）エチル）-2-（ジメチルアミノ）ベンズアミド（1.20g）を得た。

[0107] (4) 2-（ジメチルアミノ）-N-（2-（（3-（5-（3-（ジメチルアミノ）-3-オキソプロピル）-2-メトキシフェニルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）ベンズアミド

[0108] [化28]

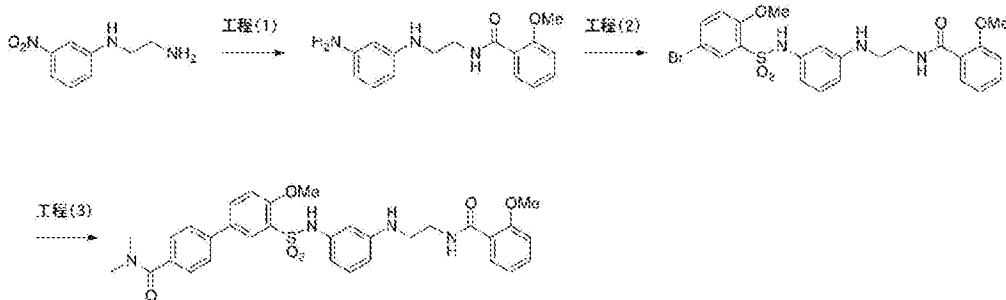


[0109] アルゴン雰囲気下、N-（2-（（3-アミノフェニル）アミノ）エチル）-2-（ジメチルアミノ）ベンズアミド（10.0mg）のピリジン（1.0mL）溶液に5-（3-（ジメチルアミノ）-3-オキソプロピル）-2-メトキシベンゼン-1-スルホニルクロリド（9.70mg）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル）で精製し、2-（ジメチルアミノ）-N-（2-（（3-（5-（3-（ジメチルアミノ）-3-オキソプロピル）-2-メトキシフェニルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）ベンズアミド（15.0mg）を得た。

[0110] 製造例（4）

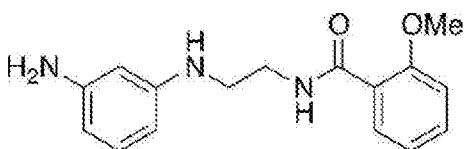
[0111]

[化29]



[0112] (1) N-(2-((3-アミノフェニル)アミノ)エチル)-2-メトキシベンズアミド

[0113] [化30]

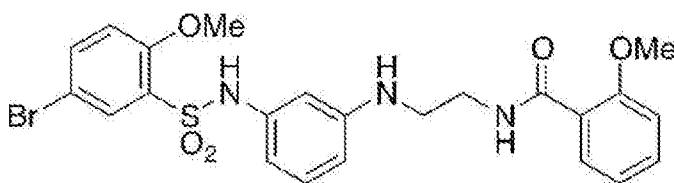


[0114] (i) アルゴン雰囲気下、2-メトキシ安息香酸 (501.0 mg) のジクロロメタン (5.0 mL) 溶液に、N-(3-ニトロフェニル)-1,2-エチレンジアミン (500.0 mg)、トリエチルアミン (1.43 mL) および HATU (3.10 g) を加え、室温で終夜攪拌した。この反応液に、純水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/1→3/1) で精製し、2-メトキシ-N-(2-((3-ニトロフェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド (550.0 mg) を得た。

(ii) 2-メトキシ-N-(2-((3-ニトロフェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド (550.0 mg) のメタノール (110.0 mL) 溶液に10%パラジウム/炭素 (30.0 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で24時間攪拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) で精製し、N-(2-((3-アミノフェニル)アミノ)エチル)-2-メトキシベンズアミド (492.4 mg) を得た。

[0115] (2) N-(2-((3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)-2-メトキシベンズアミド

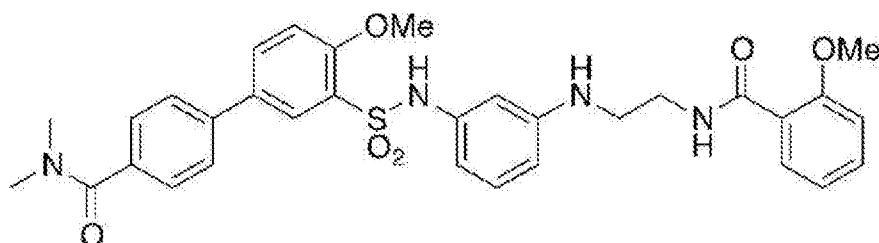
[0116] [化31]



[0117] アルゴン雰囲気下、N-(2-((3-アミノフェニル)アミノ)エチル)-2-メトキシベンズアミド(192.2mg)のピリジン(2.0mL)溶液に5-ブロモ-2-メトキシベンゼンスルホニルクロリド(230.3mg)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル/ヘキサン=1/2)で精製し、N-(2-((3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)-2-メトキシベンズアミド(304.0mg)を得た。

[0118] (3) 4'-メトキシ-3'-(N-(3-((2-(2-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

[0119] [化32]

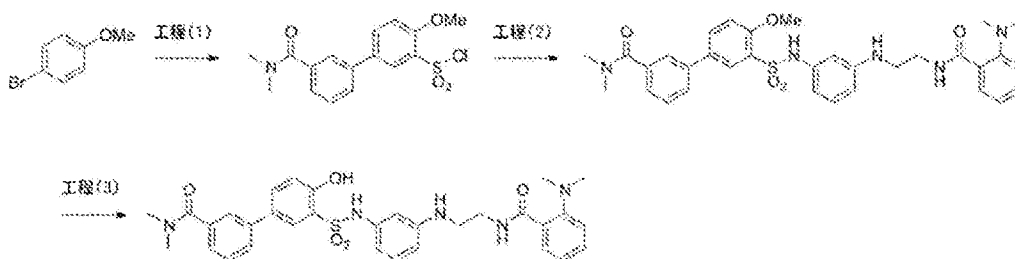


[0120] アルゴン雰囲気下、N-(2-((3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)-2-メトキシベンズアミド(53.0mg)のDME(3.0mL)溶液に4-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)フェニルボロン酸(29.0mg)、炭酸ナトリウム

(29.0 mg)、水(150.0 μ L)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(6.0 mg)を加え、終夜加熱還流した。この反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル)で精製し、4'-メトキシ-3'-(N-(3-((2-(2-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド(58.0 mg)を得た。

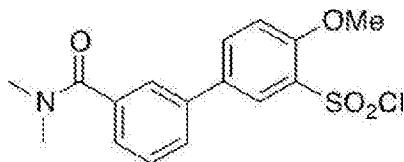
[0121] 製造例(5)

[0122] [化33]



[0123] (1) 3'-(ジメチルカルバモイル)-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-スルホニルクロリド

[0124] [化34]



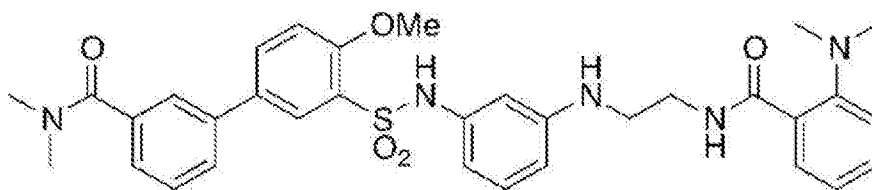
[0125] (i) アルゴン雰囲気下、4-ブロモアニソール(1.0 mL)のDME(20.0 mL)溶液に3-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)フェニルボロン酸(1.60 g)、炭酸ナトリウム(1.80 g)、水(2.0 mL)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(250.0 mg)を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣に純水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル/ヘキサン=1/2→

1 / 1) で精製し、4' -メトキシ-N, N-ジメチル-[1, 1' -ビフェニル] -3 -カルボキサミド (1. 7 2 g) を得た。

(i i) アルゴン雰囲気下、塩化スルホン酸 (8 7 0 μ L) に4' -メトキシ-N, N-ジメチル-[1, 1' -ビフェニル] -3 -カルボキサミド (1. 1 0 g) のジクロロメタン (4. 0 m L) 溶液をゆっくりと滴下し、氷冷下で1 0 分間攪拌した。反応液を室温まで昇温し、2 時間攪拌した後、塩化チオニル (9 5 0 μ L)、DMF (1. 7 0 m L) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を氷に流し込み、1 時間攪拌した後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 1 $\rightarrow$ 1 / 0) で精製し、3' - (ジメチルカルバモイル) -4 -メトキシ-[1, 1' -ビフェニル] -3 -スルホニルクロリド (1. 4 0 g) を得た。

[0126] (2) 3' - (N - (3 - ((2 - (2 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) -4' -メトキシ-N, N-ジメチル-[1, 1' -ビフェニル] -3 -カルボキサミド

[0127] [化35]

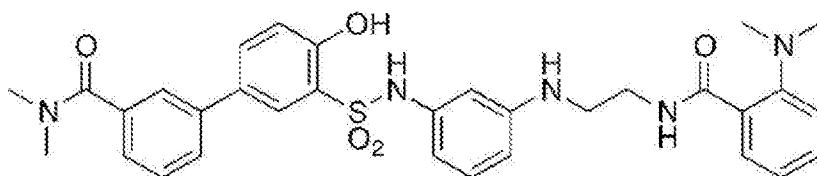


[0128] アルゴン雰囲気下、3' - (ジメチルカルバモイル) -4 -メトキシ-[1, 1' -ビフェニル] -3 -スルホニルクロリド (2 3 6. 0 m g) のジクロロメタン (4. 0 m L) 溶液にN - (2 - ((3 -アミノフェニル) アミノ) エチル) -2 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド (2 1 0. 0 m g)、D I P E A (3 5 0 μ L) を加え、室温で終夜攪拌した。この反応液に、純水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) で精製し、3' - (N -

(3-((2-(2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4'-メトキシ-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド(113.0mg)を得た。

[0129] (3)-3'-(N-(3-((2-(2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4'-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

[0130] [化36]



[0131] アルゴン雰囲気下、3'-(N-(3-((2-(2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4'-メトキシ-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド(53.0mg)のジクロロメタン(2.0mL)溶液に1.0M三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液(1.6mL)を氷冷下に加え、3時間撹拌した。この反応液に、氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル)で精製し、3'-(N-(3-((2-(2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4'-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド(63.0mg)を得た。

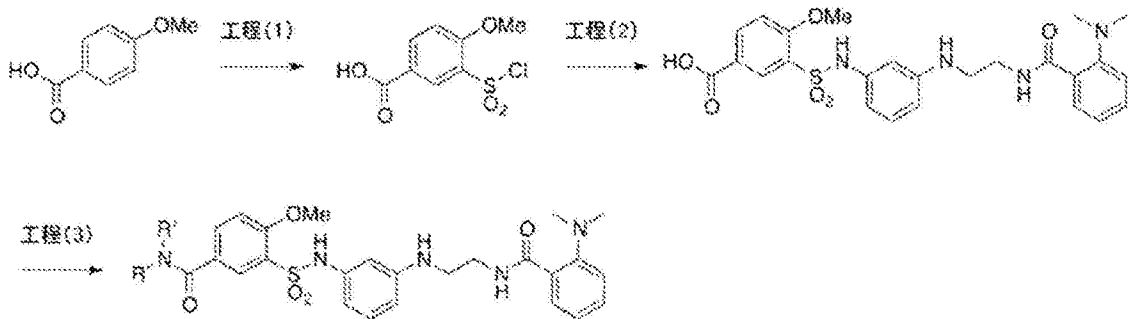
[0132]

[表6]

実施例	構造	¹ H-NMR
48		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ: 9.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.27 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 6.92 (s, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.34 - 6.24 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.65 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.61 (s, 6H), 2.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H).
49		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ: 8.16 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.30 - 7.00 (m, 2H), 6.82 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 6.46 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 4.34 (brs, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.87 (s, 3H).
50		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ: 10.21 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 4H), 7.34 (s, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.89 - 6.80 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 4.23 (brs, 1H), 3.51 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.93 (s, 6H).

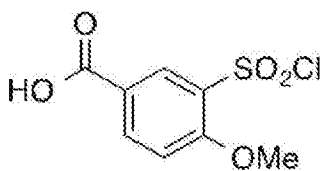
[0133] 製造例 (6)

[0134] [化37]



[0135] (1) 3-(クロロスルホニル)-4-メトキシ安息香酸

[0136] [化38]

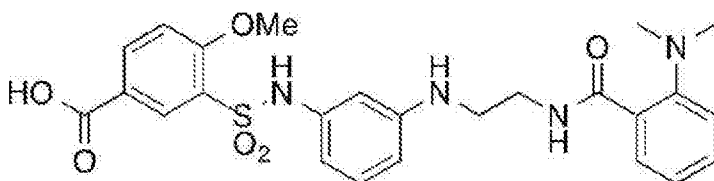


[0137] アルゴン雰囲気下、塩化スルホン酸 (2.20 mL) に4-メトキシ安息香酸 (1.00 g) をゆっくりと氷冷下に加え、10分間攪拌した。その後反応液を65℃まで昇温し、2時間攪拌した。放冷後、この反応液を氷に流し込み、1時間攪拌した。生じた白色固体を濾取し、冷水で洗浄した。得られた固体を真空下で乾燥し、3-(クロロスルホニル)-4-メトキシ安息香酸 (966.0 mg) を得た。

[0138] (2) 3-(N-(3-((2-(2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド)

エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) -4-メトキシ安息香酸

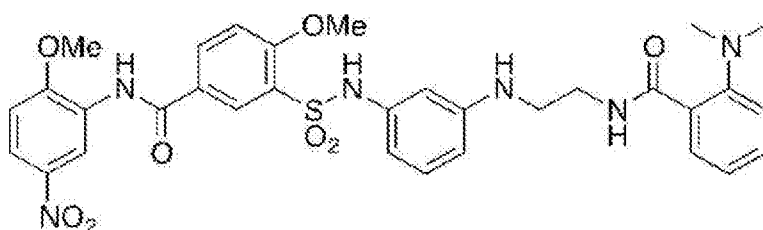
[0139] [化39]



[0140] アルゴン雰囲気下、N-(2-((3-アミノフェニル)アミノ)エチル)-2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド(307.0mg)のジクロロメタン(10.0mL)溶液にピリジン(3.0mL)および3-(クロロホルム)-4-メトキシ安息香酸(350.0mg)を加え、室温で終夜撹拌した。この反応液に1.0M塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生成物を水層に抽出した。水層に1.0M塩酸を加え中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮することで3-(N-(3-((2-(2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4-メトキシ安息香酸(470.0mg)を得た。

[0141] (3) 3-(N-(3-((2-(2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4-メトキシ-N-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)ベンズアミド

[0142] [化40]



[0143] アルゴン雰囲気下、3-(N-(3-((2-(2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4-メトキシ安息香酸(15.6mg)のジクロロメタン(3.0mL)溶液に、2-メトキシ-5-ニトロアニリン(6.1mg)、トリエチルアミン(10.0μL)およびHATU(32.2mg)を加え、室温で終夜撹拌した。こ

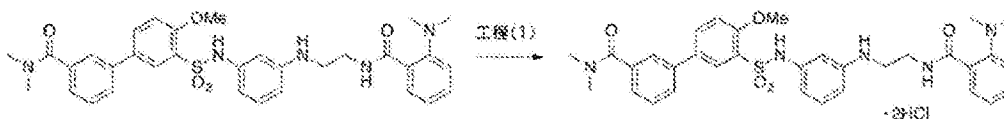
の反応液に、純水を加え、クロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／1→3／1）で精製し、3-（N-（3-（（2-（2-（ジメチルアミノ）ベンズアミド）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）-4-メトキシ-N-（2-メトキシ-5-ニトロフェニル）ベンズアミド（10.4 mg）を得た。

[0144] [表7]

実施例	構造	¹ H-NMR
S1		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.90 (s, d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15 - 8.03 (m, 2H), 8.01 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.11 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 2H), 6.89 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 - 6.25 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.84 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.56 (s, 6H).
S2		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.90 (s, d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.7, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 2.0, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 6.92 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 4.24 (brs, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.84 (s, J = 5.8 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.56 (s, 6H).
S3		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.91 (s, d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 2.7, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, J = 5.8 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.56 (s, 6H).
S4		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.93 (s, d, J = 5.8 Hz, 1H), 9.31 (brs, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.92 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 4.50 (brs, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.61 (s, J = 5.9 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.56 (s, 6H), 1.49 (s, 3H).
S5		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.90 (s, d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 - 6.90 (m, 4H), 6.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.51 (s, 6H).
S6		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.93 (s, d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.06 (m, 6H), 7.06 - 6.94 (m, 2H), 6.94 - 6.82 (m, 2H), 6.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.30 - 6.22 (m, 2H), 4.48 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.59 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.58 (s, 6H), 2.30 (s, 3H).
S7		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.87 (s, d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 4H), 6.97 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.58 (s, 6H).
S8		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.88 (s, d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 1H), 7.26 - 7.27 (m, 4H), 7.13 - 7.16 (m, 1H), 6.85 (brs, 4H), 6.54 (brs, 1H), 6.26 (brs, 2H), 4.89 (brs, 1H), 4.35 (brs, 1H), 4.02 (brs, 3H), 3.53 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.44 (brs, 1H), 3.25 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.05 (brs, 1H), 2.51 (s, 6H), 1.13 (brs, 1.5H), 1.00 (brs, 1.5H).
S9		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.89 (s, d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.52 (brs, 1H), 8.08 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (brs, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.89 (s, J = 1.9 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.35 (brs, 1H), 6.32 - 6.18 (brs, 2H), 4.92 (brs, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.64 (s, J = 5.8 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.10 (brs, 1H), 2.62 (s, 2H), 1.38 (s, 3H).
S10		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.81 (s, d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.48 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.33 - 6.26 (m, 1H), 6.24 (dd, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.62 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.47 (s, J = 5.2 Hz, 2H), 3.30 (dd, J = 18.0, 4.8 Hz, 4H), 2.80 (s, 6H), 1.40 (s, 3H).
S11		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.88 (s, d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.1, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.97 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.71 - 6.63 (m, 3H), 6.43 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.64 - 3.52 (m, 4H), 3.26 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.58 (s, 6H).

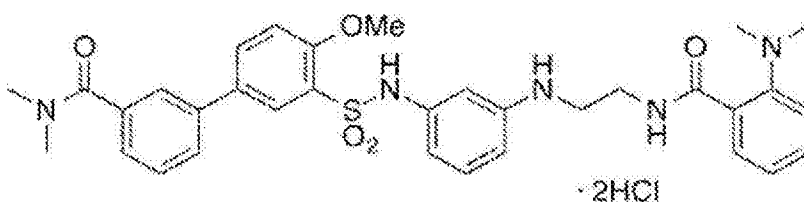
[0145] 製造例 (7)

[0146] [化41]



[0147] (1) 3' - (N - (3 - ((2 - (2 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩

[0148] [化42]



[0149] 3' - (N - (3 - ((2 - (2 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド (86.3 mg) のメタノール (3.0 mL) 溶液に 10% 塩酸含有メタノール (300 μ L) を加え、室温で撹拌した。この反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えることで白色懸濁液を得た。得られた懸濁液を濾過後、残渣を酢酸エチルで洗浄し、室温で乾燥させることで 3' - (N - (3 - ((2 - (2 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (67.9 mg) を得た。

融点: 132.0 ~ 133.0 $^{\circ}$ C (dec.)

元素分析: Anal. Calcd for $C_{33}H_{37}N_5O_5S_1 \cdot 2HCl \cdot 2.5H_2O$: C, 54.02; H, 6.04; N, 9.55, found: C, 53.88; H, 6.10; N, 9.42.

[0150] 試験例 1

OX2R に対する作動活性評価

チャイニーズハムスター卵巢由来細胞株であるCHO細胞にNAF Tールシフェラーゼ遺伝子およびヒトOX 2 R遺伝子を恒常的に発現させた細胞株(CHO OX 2 R)を樹立した。それらの細胞を96ウェルマルチプレート中に10,000個/ウェルで播種し、5% FBS(サーモサイエンティフィック)添加DMEM培地(シグマアルドリッチ)で48時間培養した。培地を除去後、5 μ M Fura-2 AM(ケイマンケミカル)を含むアッセイ用緩衝液(20 mM HEPES(シグマアルドリッチ)、Hanks' balanced salt solution(ギブコ)、0.1% BSA(シグマアルドリッチ)、2.5 mM プロベネシド酸(和光純薬工業))を100 μ L添加し、60分間インキュベートした。Fura-2 AMを含む緩衝液を除去した後、アッセイ用緩衝液75 μ Lを添加した。そこに被験化合物を含むアッセイ用緩衝液25 μ Lを添加し、反応を開始した。反応による細胞内カルシウムイオン濃度の変化は、FDSS 7000(浜松ホトニクス)を用いて、340、380 nmの二波長励起による蛍光強度比を測定することにより測定した。なお、被験化合物は10 mMとなるようにDMSOに溶解し、最終濃度が 10^{-7} Mから 10^{-5} Mとなるようにアッセイ用緩衝液で希釈した(DMSOの最終濃度は1%)。表8および表9に各化合物の作動活性値を示した。

[0151]

[表8]

実施例番号	Response(0.1 μ M (%))	Response(1.0 μ M (%))	Response(10 μ M (%))
1	<5	40	60
2	26	102	121
3	88	104	109
4	99	95	93
5	<5	<5	63
6	15	79	88
7	73	91	78
8	36	87	86
9	7	81	102
10	<5	60	87
11	<5	8	67
12	<5	12	58
13	40	74	62
14	8	82	108
15	<5	29	75
16	18	98	128
17	<5	67	118
18	9	94	122
19	16	107	132
20	<5	45	114
21	<5	60	113
22	24	104	132
23	<5	7	67
24	7	70	110
25	65	97	91
26	<5	13	49
27	<6	28	57
28	<7	17	88
29	<8	<5	19
30	6	68	97
31	28	95	109
32	<5	<5	37
33	<5	18	44

[0152]

[表9]

実施例番号	Response(0.1 μ M (%))	Response(1.0 μ M (%))	Response(10 μ M (%))
34	64	84	74
35	<5	11	67
36	<5	<5	55
37	<5	<5	44
38	8	16	33
39	<5	50	91
40	51	92	123
41	<5	6	46
42	15	159	193
43	8	90	147
44	<5	14	84
45	8	75	146
46	<5	3	30
47	<5	28	57
48	<5	<5	41
49	<5	<5	52
50	21	83	86
51	<5	<5	6
52	<5	<5	10
53	<5	<5	42
54	<5	19	45
55	<5	<5	41
56	<5	<5	28
57	<5	12	73
58	<5	51	74
59	<5	49	73
60	<5	40	83
61	<5	36	82

[0153] (ここで、表8および表9のResponseとは、オレキシン-Aをフルアゴニスト(作動活性の最大値:100%)として、それぞれ0.1 μ M、1.0 μ M、10 μ Mで被験化合物を評価した際の作動活性値をオレキシン-Aの作動活性値で割った値を示す。)

[0154] 試験例2

本発明化合物の野生型マウスへの明期脳室内投与による覚醒効果

実験動物は、C57BL/6系統のWTマウス、negative con

t r o lとしてオレキシン受容体欠損マウス（DKOマウス）（いずれも雄）を用いた。9週齢前後（±1週間）で、イソフルラン麻酔下で、脳波用電極の頭蓋骨への埋め込み（B r e g m a : X = 1.5 ; Y = 0.6, L a m b d a : X = 1.5 ; Y = 0）、筋電図用電極の僧帽筋への挿入手術を行った。脳室内投与を行うマウスには側脳室へのカニューラ埋め込みも行った（B r e g m a : X = -0.9 ; Y = -0.3）。その2週間後から投与、脳波測定を開始した。実験は、明期の始まりを9時（Z T 0）、暗期の始まりを21時（Z T 12）とする明暗サイクル環境下で行った。

WTマウスに対して、Z T 6に、イソフルラン麻酔下で、マイクロシリンジポンプを用い被験化合物（実施例7の化合物（二塩酸塩））（32nmol, 130nmol, 260nmol；生理食塩水に溶解）6μLを0.6μL/minの流速でカニューラを通して側脳室に注入し、その後の脳波筋電図を測定した。投与はコントロールの生理食塩水から始め、次に低濃度の被験化合物から投与を行った。それぞれ、投与後一日を回復期間とした。DKOマウスでも同様の手順で6μLの生理食塩水、被験化合物（260nmol）の脳室内投与を行い、その後の脳波筋電図を測定した。

結果を図1に示す。

マウスにとって睡眠期である明期（Z T 6）に被験化合物の脳室内投与を行ったところ、WTマウスでは、コントロールの生理食塩水投与と比べて、覚醒時間が有意に増加した。また、被験化合物は用量依存的に覚醒時間を延長することが確認された。DKOマウスにおいては、生理食塩水投与後と被験化合物投与後の覚醒時間に有意な差は見られなかった。

統計処理は、コントロールおよび被験化合物（32nmol, 130nmol, 260nmol）投与後2時間の累積覚醒時間をANOVA-Bonf f e r o n i法によって評価した。

[0155] 試験例3

本発明化合物の野生型マウスへの明期腹腔内投与による覚醒効果

実験動物は、C57BL/6系統のWTマウス、n e g a t i v e c o n

t r o l としてオレキシン受容体欠損マウス（D K Oマウス）（いずれも雄）を用いた。9週齢前後（ ± 1 週間）で、イソフルラン麻酔下で、脳波用電極の頭蓋骨への埋め込み（B r e g m a : $X = 1.5$; $Y = 0.6$, L a m b d a : $X = 1.5$; $Y = 0$ ）、筋電図用電極の僧帽筋への挿入手術を行った。その2週間後から投与、脳波測定を開始した。実験は、明期の始まりを9時（Z T 0）、暗期の始まりを21時（Z T 1 2）とする明暗サイクル環境下で行った。W Tマウス、D K Oマウスに対して、Z T 6に、注射針付シリンジ（29ゲージ）を用い腹腔内に100 μ Lのコントロール（p H、o s m o l a l i t y調整生理食塩水）、または被験化合物（実施例7の化合物（二塩酸塩））（40 m g / k g ; 生理食塩水に溶解）を注入し、その後の脳波筋電図を測定した。投与はコントロール、被験化合物の順に行い、投与後一日は回復期間とした。

結果を図2に示す。

Z T 6に被験化合物の腹腔内投与を行ったところ、W Tマウスでは、コントロールである生理食塩水投与と比べて、被験化合物投与後の覚醒時間が有意に増加した。D K Oマウスにおいては、生理食塩水の投与後と被験化合物投与後の覚醒時間に有意な差は見られず、明期脳室内投与と同様の結果が確認された。

統計処理は、コントロールおよび被験化合物（40 m g / k g）投与後2時間の累積覚醒時間を対応のあるt検定で評価した。

[0156] 試験例4

本発明化合物のオレキシン欠損マウス（O X K Oマウス）への暗期脳室内投与によるカタプレキシー抑制効果

O X K Oマウスに対して、Z T 1 0付近で、イソフルラン麻酔下で、マイクロシリンジポンプとマウスの頭蓋に埋め込んであるカニューラを連結させ、Z T 1 5に0.6 μ L / m i nの流速で6 μ L注入するようにプログラムを組み、その後マウスの脳波筋電図測定を再開し、Z T 1 5に6 μ Lのコントロール（p H、o s m o l a l i t y調整生理食塩水）、または被験化合物

(実施例7の化合物(二塩酸塩))(260nmol; 生理食塩水に溶解)を、脳波筋電図測定下で自動的に投与した。投与はコントロール、被験化合物の順に行い、投与後一日は回復期間とした。また、ナルコレプシーの症状のひとつであるカタプレキシーは、ナルコレプシーモデルマウスにおいて、活動期(暗期)に多く、チョコレートを与えると増加することが知られている。そのため、今回の実験では、カタプレキシーを誘発するためにマウスにチョコレート(Hershey's)を与えて脳波筋電図の測定を行った。

マウスにとって活動期であり、ナルコレプシーモデルマウスにおいてカタプレキシーが見られる暗期(ZT15)に、OXKOマウスに対して被験化合物の脳室内投与を行ったところ、コントロールとして行った生理食塩水の投与後ではカタプレキシーが確認されたのに対して、被験化合物の投与後はカタプレキシーが抑制された(図3)。DKOマウスもナルコレプシーモデルマウスで、カタプレキシーが観察されるが、被験化合物投与後のカタプレキシーは抑制されなかった(図4)。

統計処理は、コントロールおよび被験化合物(260nmol)投与後6時間までのカタプレキシーの累積発生回数を対応のあるt検定で評価した。覚醒状態からREM睡眠への遷移をカタプレキシーとしてカウントした(図5)。

[0157] 試験例5

本発明化合物のオレキシン欠損マウス(OXKOマウス)への暗期腹腔内投与によるカタプレキシー抑制効果

実験動物は、オレキシン欠損マウス(OXKOマウス)、negative controlとしてオレキシン受容体欠損マウス(DKOマウス)(いずれも雄)を用いた。9週齢前後(±1週間)で、イソフルラン麻酔下で、脳波用電極の頭蓋骨への埋め込み(Bregma: X=1.5; Y=0.6, Lambda: X=1.5; Y=0)、筋電図用電極の僧帽筋への挿入手術を行った。その2週間後から投与、脳波測定を開始した。実験は、明期の始まりを9時(ZT0)、暗期の始まりを21時(ZT12)とする明暗

サイクル環境下で行った。O X K Oマウス、D K Oマウスに対して、暗期 Z T 1 5 に腹腔内に p H、o s m o l a l i t y 調整生理食塩水、または被験化合物（実施例 7 の化合物（二塩酸塩），1 m g；生理食塩水に溶解）1 0 0 μ L（2 0 m g / k g，4 0 m g / k g，6 0 m g / k g）を投与し、その後の脳波筋電図を測定した。ナルコレプシーモデルマウスにおいて、ナルコレプシー症状のひとつであるカタプレキシーは活動期（暗期）に多く、チョコレートを与えると増加することが知られている。そのため、今回の実験では、カタプレキシーを誘発するために、マウスにチョコレート（H e r s h e y' s）を与えた。

結果を図 6，7 に示す。

マウスにとって活動期であり、カタプレキシーが見られる暗期（Z T 1 5）に、O X K Oマウスに対して被験化合物の腹腔内投与を行ったところ、コントロールとして行った生理食塩水の投与後ではカタプレキシー（↓）が観察されたのに対して、被験化合物 4 0 m g / k g、6 0 m g / k g の腹腔内投与後はカタプレキシーが有意に抑制された（図 6，7）。D K Oマウスもナルコレプシーモデルでカタプレキシーが観察されるが、被験化合物投与後のカタプレキシーは抑制されなかった（図 7）。

統計処理は、生理食塩水および被験化合物（4 0 m g / k g）投与後、3 時間までのカタプレキシーの累積発生回数を対応のある t 検定で評価した。覚醒状態から R E M 睡眠への遷移をカタプレキシー（↓）としてカウントした。

[0158] 試験例 6

本発明化合物の野生型マウスへの明期経口投与による覚醒効果

実験動物は、C 5 7 B L / 6 系統野生型（W T）マウス、n e g a t i v e c o n t r o l としてオレキシン受容体欠損マウス（D K Oマウス）（いずれも雄）を用いた。9 週齢前後（ $\pm$ 1 週間）で、イソフルラン麻酔下で、脳波用電極の頭蓋骨への埋め込み（B r e g m a : X = 1 . 5 ; Y = 0 . 6 , L a m b d a : X = 1 . 5 ; Y = 0）、筋電図用電極の僧帽筋への挿入

手術を行った。その2週間後から投与、脳波測定を開始した。実験は、明期の始まりを9時（Z T 0）、暗期の始まりを21時（Z T 12）とする明暗サイクル環境下で行った。WTマウス、DKOマウスに対して、明期のZ T 6に、経口投与用ガベージを用い、100 μ LのpH、osmolality調整生理食塩水、または被験化合物（実施例7の化合物（二塩酸塩）、100 mg；生理食塩水に溶解）100 μ L（100 mg/body）を経口投与し、その後の脳波筋電図を測定した。

結果を図8に示す。

マウスにとって睡眠期である明期（Z T 6）に被験化合物の経口投与を行ったところ、WTマウスでは、生理食塩水投与と比べて、覚醒時間が有意に増加した。

統計処理は、生理食塩水および被験化合物投与後2時間の累積覚醒時間に対応のあるt検定で評価した。

[0159] 試験例7

本発明化合物のオレキシン神経変性マウス（オレキシン／アタキシン3マウス）への暗期腹腔内投与によるカタプレキシー抑制効果

実験動物は、オレキシン／アタキシン3マウス（Hara et al., Neuron, 30, 345-54, 2001）、negative controlとしてオレキシン受容体欠損マウス（DKOマウス）（いずれも雄）を用いた。15週齢前後（ $\pm$ 1週間）で、イソフルラン麻酔下で、脳波用電極の頭蓋骨への埋め込み（Bregma : X = 1.5 ; Y = 0.6, Lambda : X = 1.5 ; Y = 0）、筋電図用電極の僧帽筋への挿入手術を行った。その2週間後から投与、脳波測定を開始した。実験は、明期の始まりを9時（Z T 0）、暗期の始まりを21時（Z T 12）とする明暗サイクル環境下で行った。オレキシン／アタキシン3マウス、DKOマウスに対して、暗期Z T 15に腹腔内にpH、osmolality調整生理食塩水、または被験化合物（実施例7の化合物（二塩酸塩）、1 mg；生理食塩水に溶解）100 μ L（40 mg/kg）を投与し、その後の脳波筋電図を測

定した。今回の実験でも、カタプレキシーを誘発するために、マウスにチョコレート (Hershey's) を与えた。

結果を図9, 10に示す。

マウスにとって活動期であり、カタプレキシーが見られる暗期 (ZT15) に、オレキシン／アタキシン3マウスに対して被験化合物の腹腔内投与を行ったところ、コントロールとして行った生理食塩水の投与後ではカタプレキシー (↓) が観察されたのに対して、被験化合物40mg/kgの腹腔内投与後は、カタプレキシーが有意に抑制された (図9, 10)。

統計処理は、生理食塩水および被験化合物 (40mg/kg) 投与後、3時間までのカタプレキシーの累積発生回数を対応のあるt検定で評価した。覚醒状態からREM睡眠への遷移をカタプレキシー (↓) としてカウントした。

[0160] 試験例8

オレキシン欠損マウス (OXKOマウス) への本発明化合物の連続投与による体重増加抑制効果

実験動物は、オレキシン欠損マウス (OXKOマウス)、negative controlとしてオレキシン受容体欠損マウス (DKOマウス) (いずれも雄、それぞれN=6) を用いた。24週齢前後 (±1週間) のマウスを、明期の始まりを9時 (ZT0)、暗期の始まりを21時 (ZT12) とする明暗サイクル環境下で1週間の慣らし飼育を行い、注射によるストレスを軽減させるため一日一回針刺しの慣らしを行った。

えさは通常の飼料 (オリエンタル酵母社製、脂質5.1%) で飼育した。OXKOマウス、DKOマウスに対して、暗期ZT15に腹腔内にpH、osmolality調整生理食塩水、または被験化合物 (実施例7の化合物 (二塩酸塩), 1mg; 生理食塩水に溶解) 100μL (40mg/kg) を14日間投与した。3日ごとに体重、摂餌量を測定した。

結果を図11-a~図11-hに示す。

OXKOマウス、DKOマウスともに、試験前の体重は有意な変化はなか

った（図11-a, 図11-e）。OXKOマウスに、実施例7の化合物40mg/kgを14日間連続投与することにより、体重増加が有意に抑制された（図11-b、* <0.05 vs生理食塩水群 by 2 Way-ANOVA）。この効果は生理食塩水投与群では観察されなかった。さらにOXKOマウスでは一日の摂餌量（体重あたり）が有意に減少していた（図11-c、*** <0.001 vs生理食塩水群 by unpaired t-test）。また、実施例7の化合物40mg/kgの投与を中止すると、体重の増加が観察された（図11-d）。以上の効果はDKOマウスでは観察されなかった（図11-e～図11-h）。

産業上の利用可能性

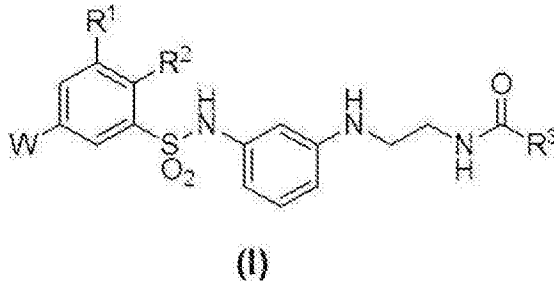
[0161] 本発明化合物は、オレキシン受容体作動活性を示し、ナルコレプシー等の予防剤または治療剤として有用である。

本出願は、日本国で2015年2月19日に出願された特願2015-31041を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I)

[化1]



[式中、

 R^1 は水素原子を表し、 R^2 は $-OH$ または C_{1-4} アルコキシを表し、

あるいは R^1 と R^2 は一緒になって $-NR^aR^b$ （ここで、 R^a は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^b は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）でさらに置換されていてもよいベンゼン環を形成し、

 R^3 は C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリールまたは

5～10員ヘテロアリール

（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリールまたは5～10員ヘテロアリールは任意に選択される1から4個の R^4 で置換されていてもよく、

 R^4 は水素原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、

フェニル（ここで、フェニルは C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは $-C(O)NR^{4x}R^{4y}$ （ここで、 R^{4x} は C_{1-4} アルキルを表し

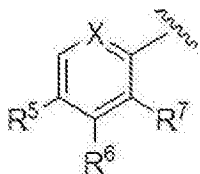
、 R^{4y} は C_{1-4} アルキルを表す。)で置換されていてもよい。)、
 5～10員ヘテロアリール、
 ハロゲン、
 $-OH$ 、
 $-NR^{4a}R^{4b}$ (ここで、 R^{4a} は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルを表し、 R^{4b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。)、
 $-C(O)OR^{4c}$ (ここで、 R^{4c} は C_{1-4} アルキルを表す。)または
 $-C(O)NR^{4d}R^{4e}$ (ここで、 R^{4d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{4e} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。)を表す。
 。

あるいは2個の R^4 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。)を表し、

W は $-(CH_2)_n-C(O)NR^{Wa}R^{Wb}$ (ここで、 n は0から2の整数を表し、 R^{Wa} は水素原子、 C_{1-4} アルキル (ここで、 C_{1-4} アルキルは C_{1-4} アルキルもしくは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよいフェニル、ピリジルまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノで置換されていてもよい。)またはフェニル (ここで、フェニルは C_{1-4} アルコキシ、 $-NO_2$ または C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノで置換されていてもよい。)を表し、 R^{Wb} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。)または

一般式 (I I) :

[化2]



(III)

(ここで、

R^5 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシ、 $-NR^{5a}R^{5b}$ （ここで、 R^{5a} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{5b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）または $-C(O)NR^{5c}R^{5d}$ （ここで、 R^{5c} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{5d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）を表し、

R^6 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{6a}R^{6b}$ （ここで、 R^{6a} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{6b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）または $-C(O)NR^{6c}R^{6d}$ （ここで、 R^{6c} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{6d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）を表し、

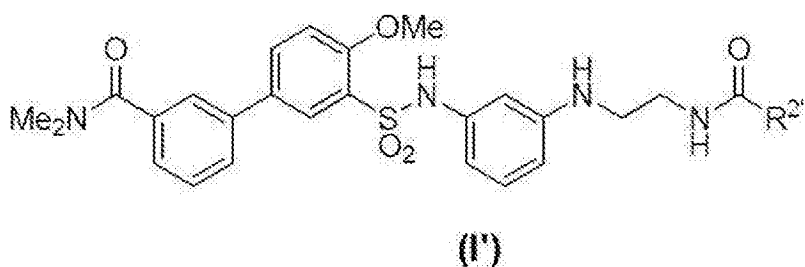
R^7 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシまたは $-OCF_3$ を表し、かつ
 X は $-N=$ または $-CH=$ を表す。

あるいは R^5 および R^6 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。）を表す。]

で示される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩。

[請求項2] 一般式 (I')

[化3]



[式中、

$R^{2'}$ は $-NR^{3a'}R^{3b'}$ （ここで、 $R^{3a'}$ は C_{1-4} アルキルを表し、 $R^{3b'}$ は C_{1-4} アルキルを表す。）で置換されたフェニルを表す。]

で示される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩。

[請求項3] 3' - (N - (3 - ((2 - (2 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミ

ドまたはその薬学的に許容される酸付加塩。

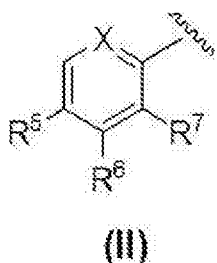
[請求項4]

Wが $-(CH_2)_n-C(O)NR^{Wa}R^{Wb}$ （ここで、 n は0から2の整数を表し、

R^{Wa} は水素原子、 C_{1-4} アルキル（ここで、 C_{1-4} アルキルは C_{1-4} アルキルもしくは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよいフェニル、ピリジルまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノで置換されていてもよい。）またはフェニル（ここで、フェニルは C_{1-4} アルコキシ、 $-NO_2$ または C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノで置換されていてもよい。）を表し、 R^{Wb} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）または

一般式（I I）：

[化4]



（ここで、

R^5 は C_{1-4} アルコキシ、 $-NR^{5a}R^{5b}$ （ここで、 R^{5a} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{5b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）または $-C(O)NR^{5c}R^{5d}$ （ここで、 R^{5c} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{5d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）を表し、

R^6 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{6a}R^{6b}$ （ここで、 R^{6a} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{6b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）または $-C(O)NR^{6c}R^{6d}$ （ここで、 R^{6c} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{6d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）を表し、

R^7 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシまたは $-OCF_3$ を表し、かつ

Xは—CH=を表す。

あるいはR⁵およびR⁶は一緒になってメチレンジオキシを形成する。
)である、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩。

[請求項5]

R³がC₁₋₆アルキル、

C₂₋₆アルケニルまたは

C₃₋₁₀シクロアルキル

(ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニルまたはC₃₋₁₀シクロアルキルは任意に選択される1から4個のR⁴で置換されていてもよく、

R⁴は水素原子、

C₁₋₄アルキル、

C₁₋₄アルコキシ、

フェニル(ここで、フェニルはC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、メチレンジオキシまたは—C(O)NR^{4x}R^{4y}(ここで、R^{4x}はC₁₋₄アルキルを表し、R^{4y}はC₁₋₄アルキルを表す。)で置換されていてもよい。)、

5～10員ヘテロアリール、

ハロゲン、

—OH、

—NR^{4a}R^{4b}(ここで、R^{4a}は水素原子、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルコキシ—カルボニルを表し、R^{4b}は水素原子またはC₁₋₄アルキルを表す。)、

—C(O)OR^{4c}(ここで、R^{4c}はC₁₋₄アルキルを表す。)または

—C(O)NR^{4d}R^{4e}(ここで、R^{4d}はC₁₋₄アルキルを表し、R^{4e}はC₁₋₄アルキルを表す。)

を表す。

あるいは2個のR⁴は一緒になってメチレンジオキシを形成する。)

である、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩。

[請求項6] R^3 が C_{6-10} アリールまたは5～10員ヘテロアリール
(ここで、 C_{6-10} アリールまたは5～10員ヘテロアリールは任意に選択される1から4個の R^4 で置換されていてもよく、 R^4 はフェニル(ここで、フェニルは C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは $-C(O)NR^{4x}R^{4y}$ (ここで、 R^{4x} は C_{1-4} アルキルを表し、 R^{4y} は C_{1-4} アルキルを表す。)で置換されていてもよい。)、
5～10員ヘテロアリール、
 $-C(O)OR^{4c}$ (ここで、 R^{4c} は C_{1-4} アルキルを表す。)または
 $-C(O)NR^{4d}R^{4e}$ (ここで、 R^{4d} は C_{1-4} アルキルを表し、 R^{4e} は C_{1-4} アルキルを表す。
あるいは2個の R^4 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。))
である、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩。

[請求項7] R^2 が $-OH$ であるか、あるいは
 R^1 と R^2 が一緒になって $-NR^aR^b$ (ここで、 R^a は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^b は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。))でさらに置換されていてもよいベンゼン環を形成する、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩。

[請求項8] 請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩を含有する医薬。

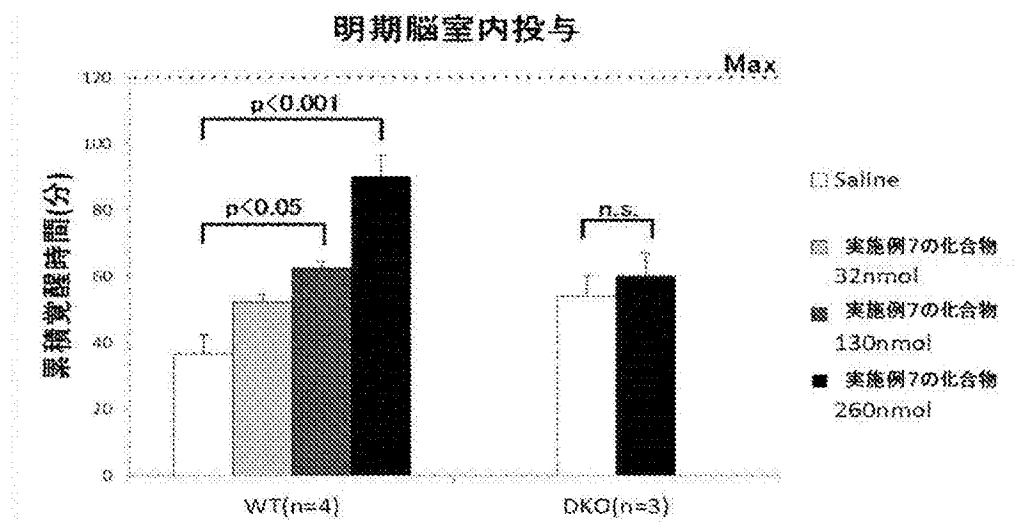
[請求項9] 請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩を含有するオレキシン受容体作動薬。

[請求項10] 請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩を含有する抗ナルコレプシー剤。

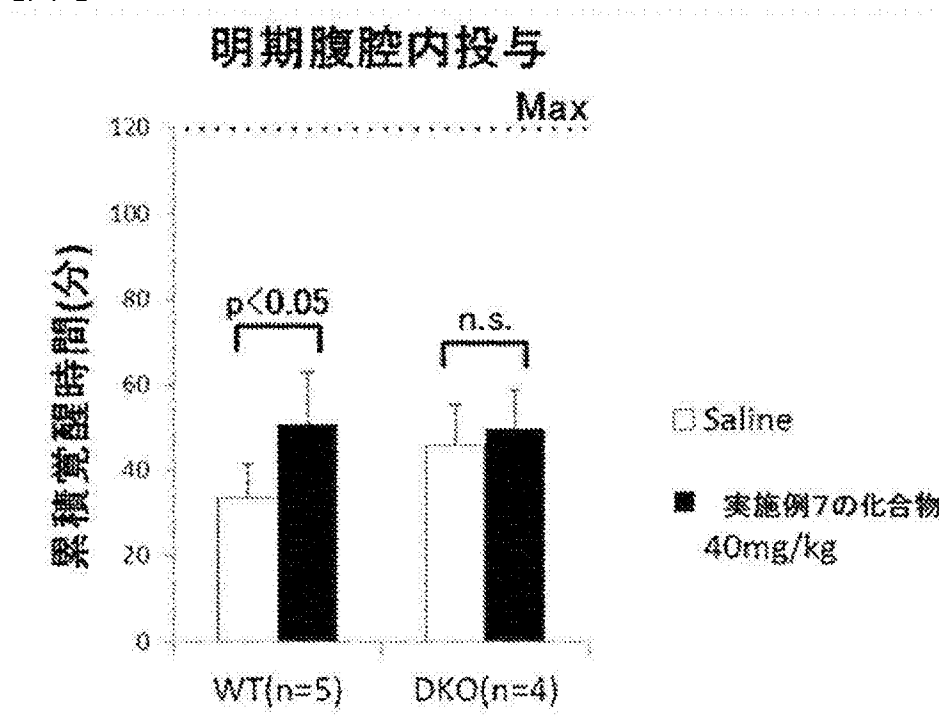
- [請求項11] 請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩を含有する眠気改善剤。
- [請求項12] 請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩を含有する、肥満症、糖尿病またはうつ病の予防剤または治療剤。
- [請求項13] 請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩を含有する、敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックの予防剤または治療剤。
- [請求項14] 請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩を含有する、摂食抑制剤または体重増加抑制剤。
- [請求項15] 請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩の有効量を投与することを含みナルコレプシーの治療または予防方法。
- [請求項16] 請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩の有効量を投与することを含み眠気の改善方法。
- [請求項17] 請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩の有効量を投与することを含み、肥満症、糖尿病またはうつ病の治療または予防方法。
- [請求項18] 請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩の有効量を投与することを含み、敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックの治療または予防方法。
- [請求項19] 請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩の有効量を投与することを含み、摂食または体重増加を抑制する方法。
- [請求項20] ナルコレプシーを治療または予防するための、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩。
- [請求項21] 眠気を改善するための、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩。

- [請求項22] 肥満症、糖尿病またはうつ病を治療または予防するための、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩。
- [請求項23] 敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックを治療または予防するための、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩。
- [請求項24] 摂食または体重増加を抑制するための、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩。

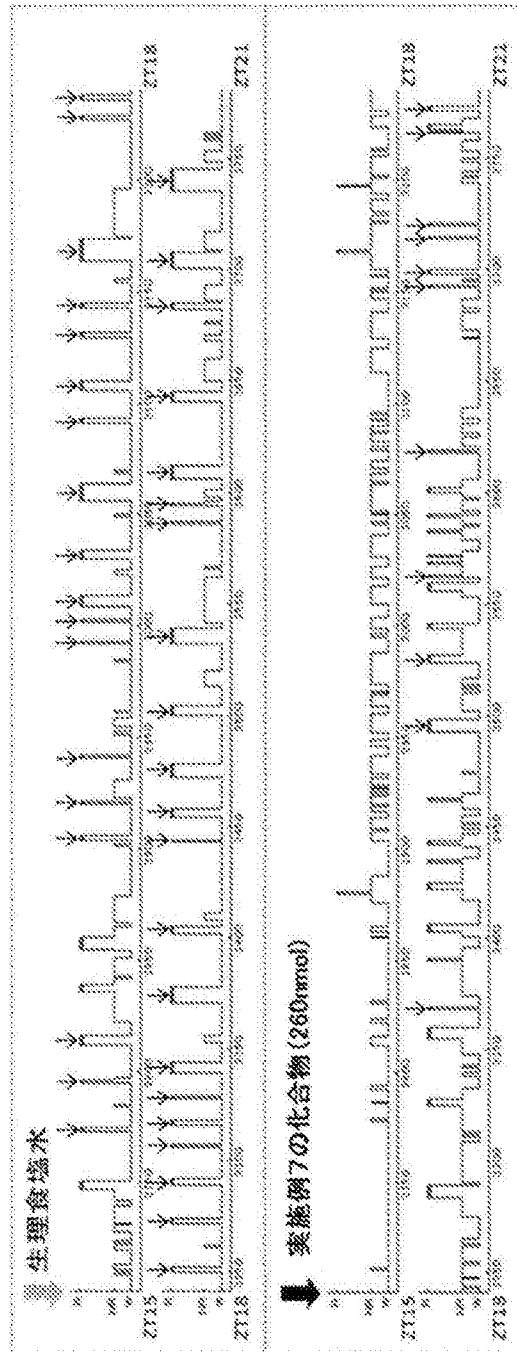
[図1]



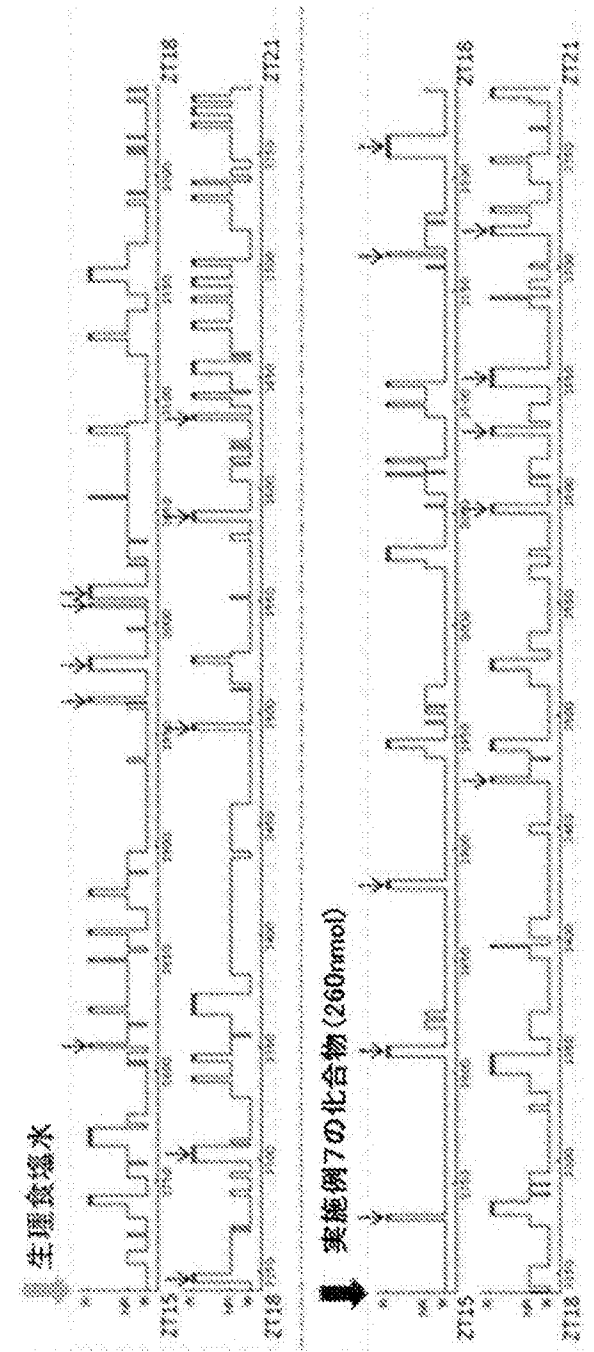
[図2]



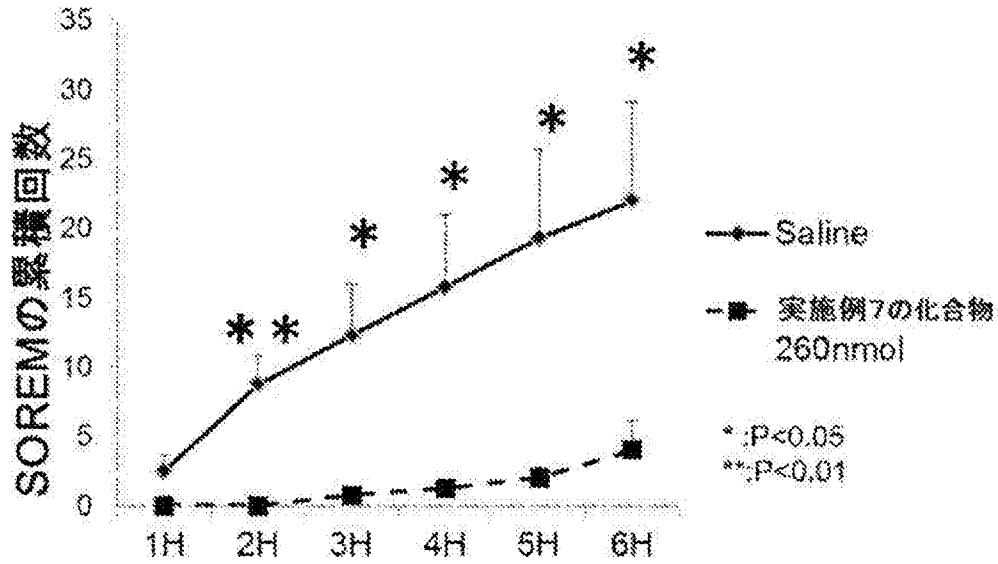
[図3]



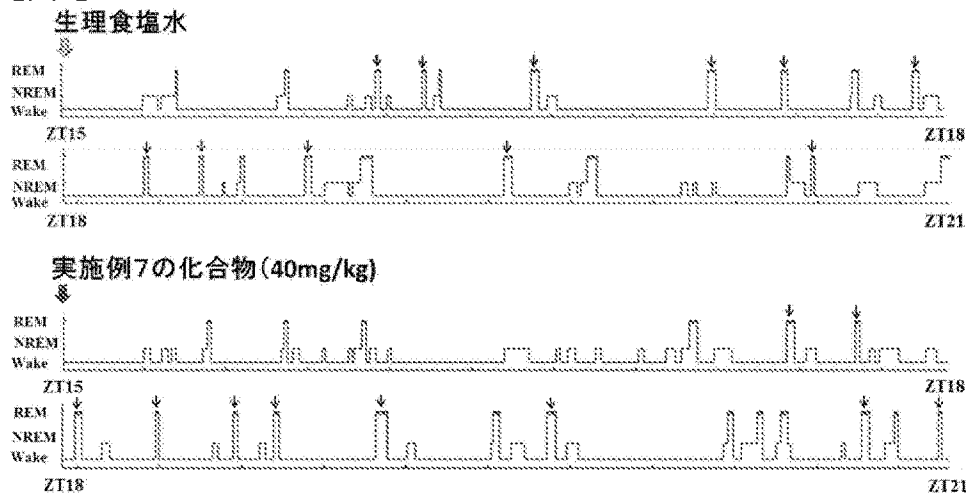
[図4]



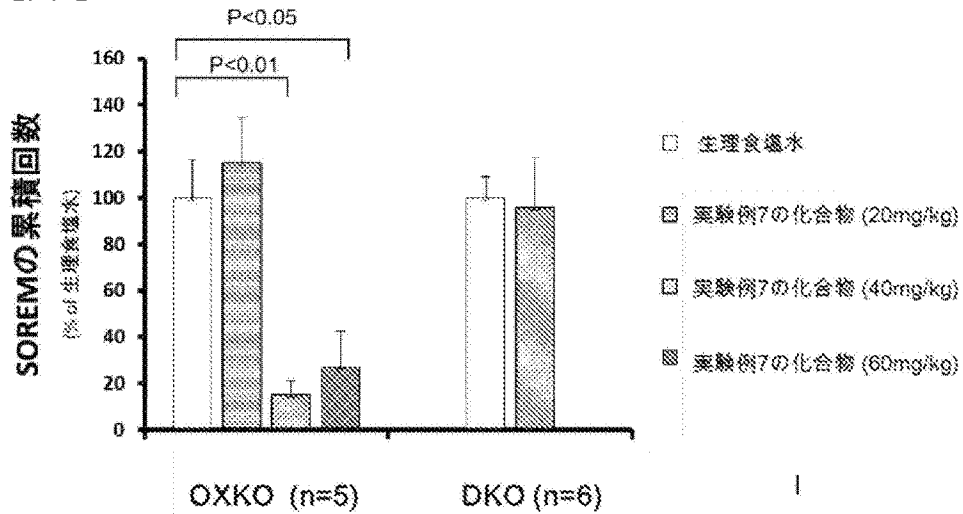
[図5]



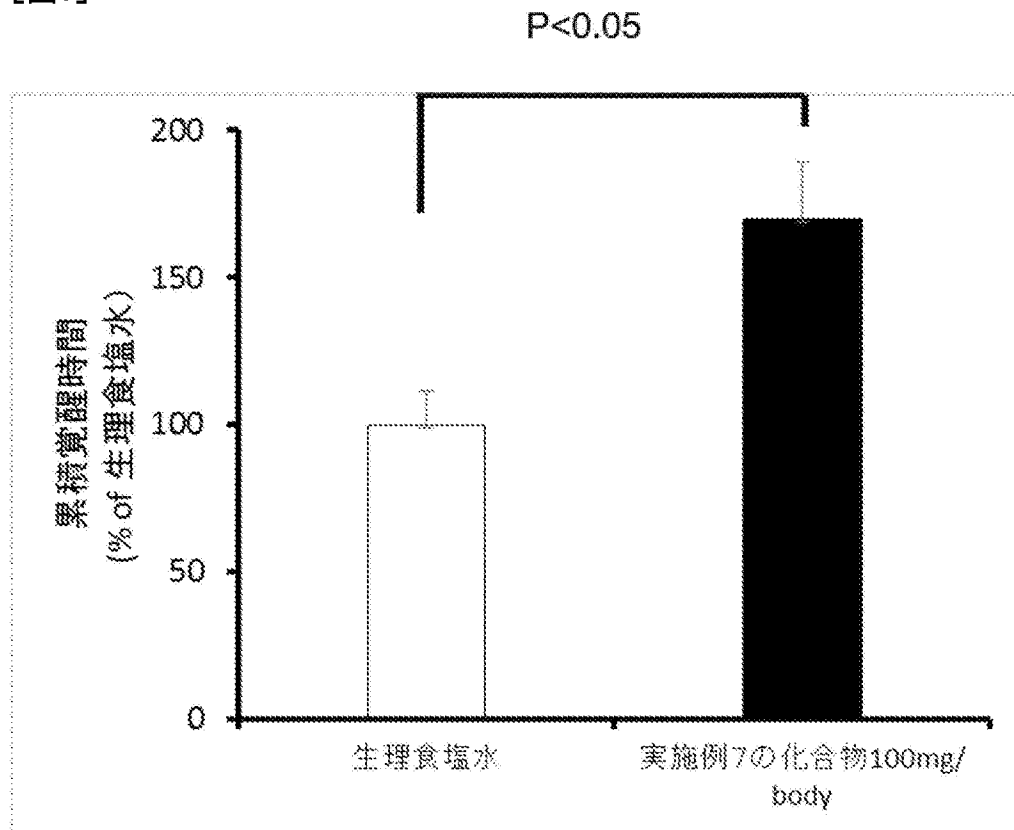
[図6]



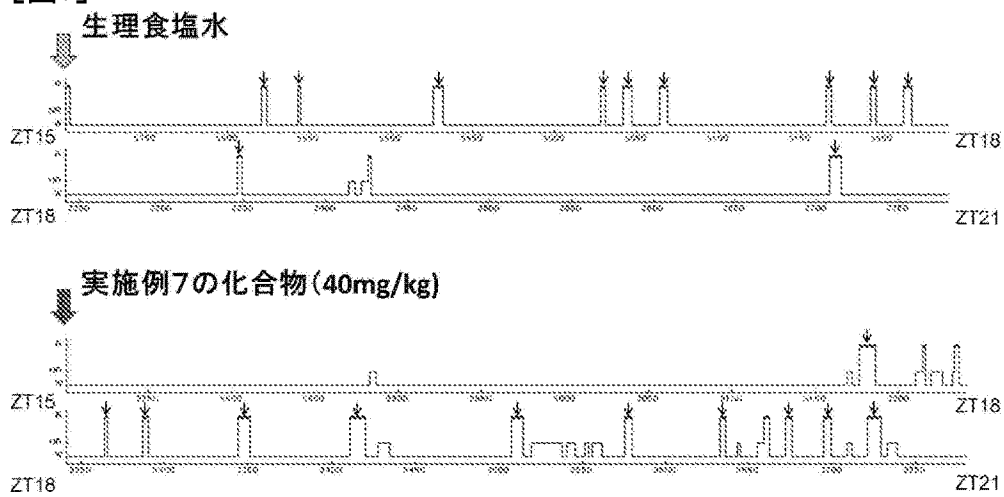
[図7]



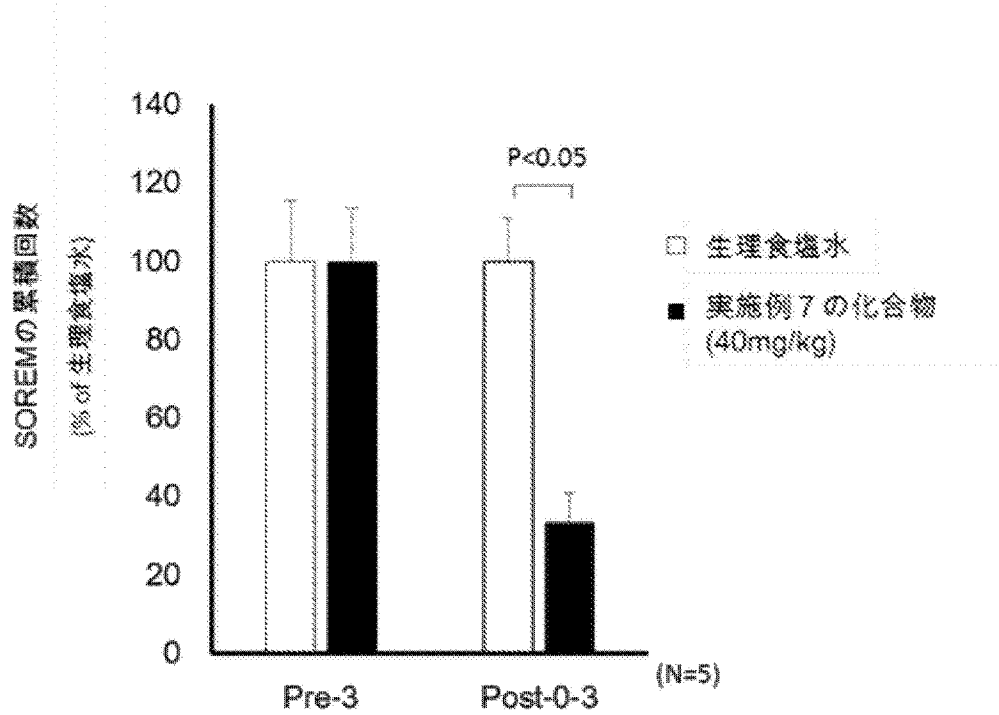
[図8]



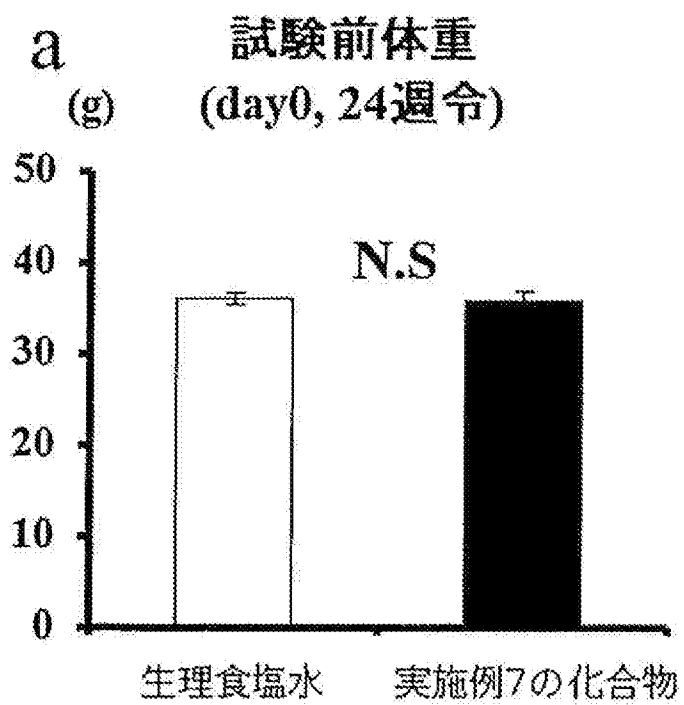
[図9]



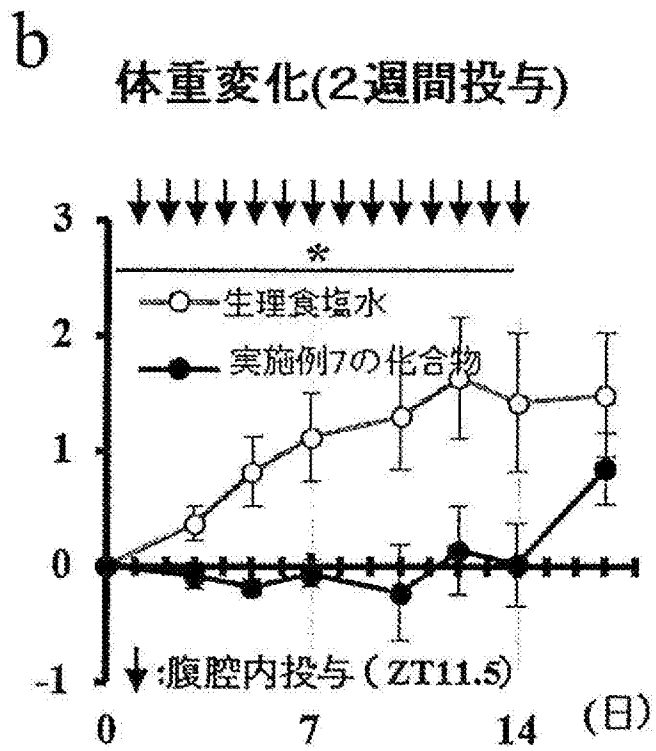
[図10]



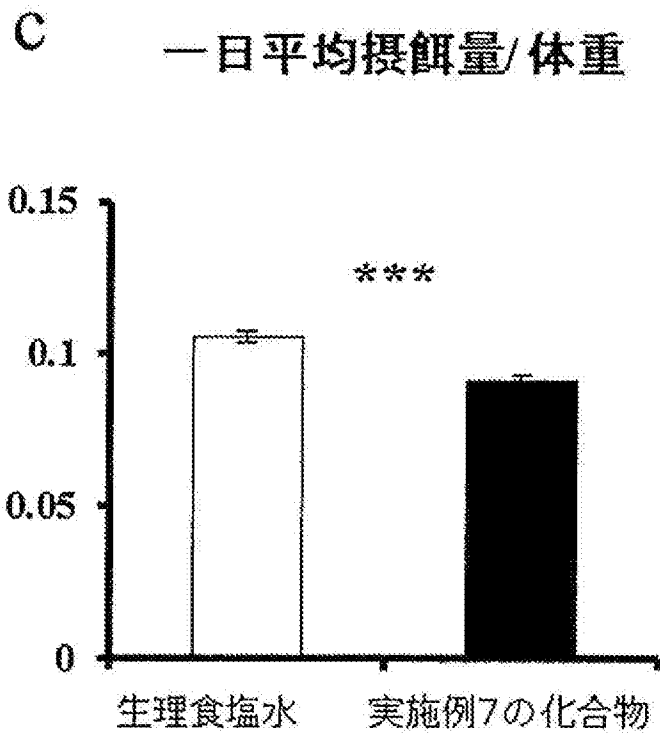
[図11-a]



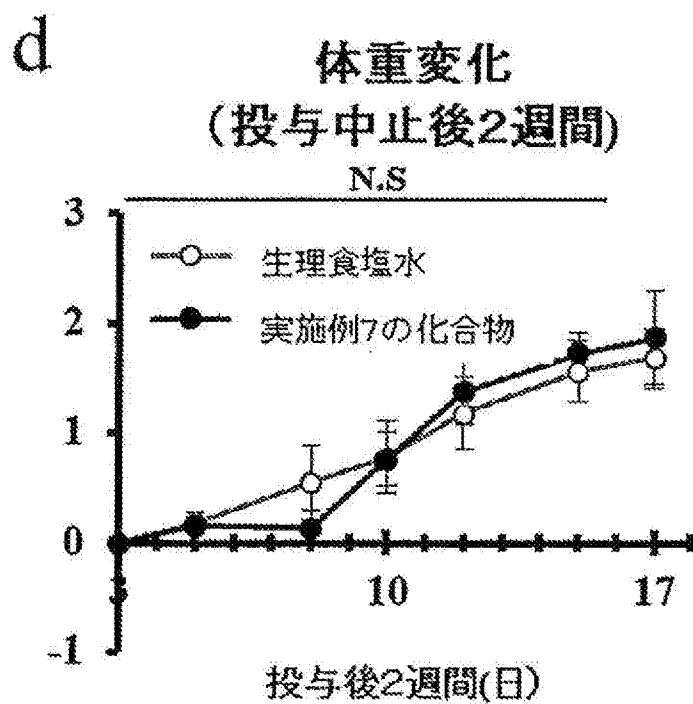
[図11-b]



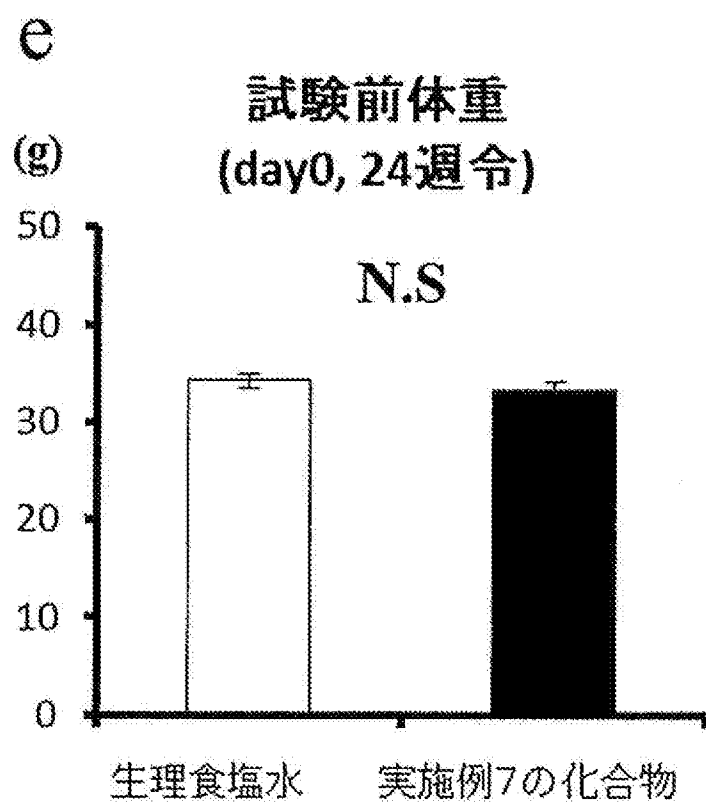
[図11-c]



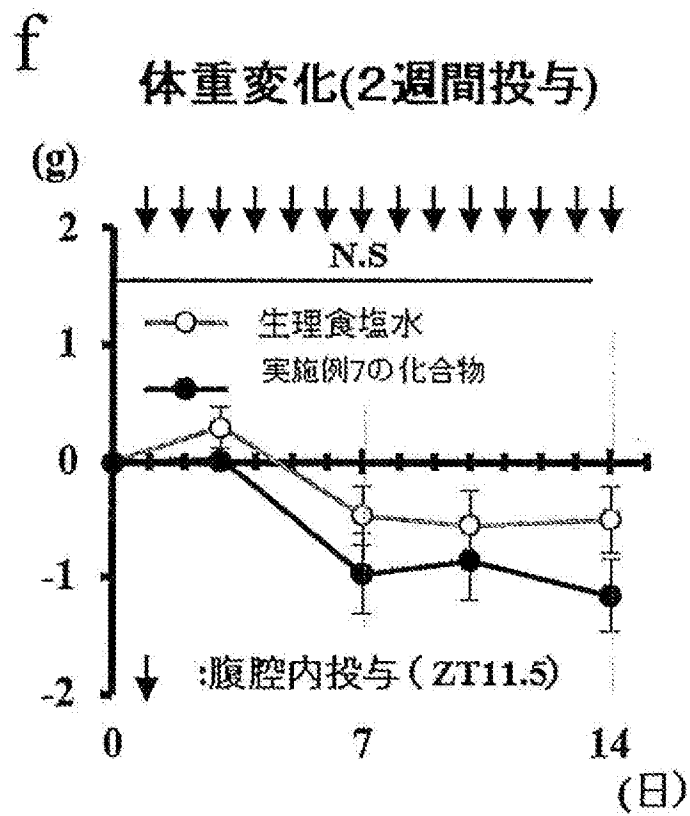
[図11-d]



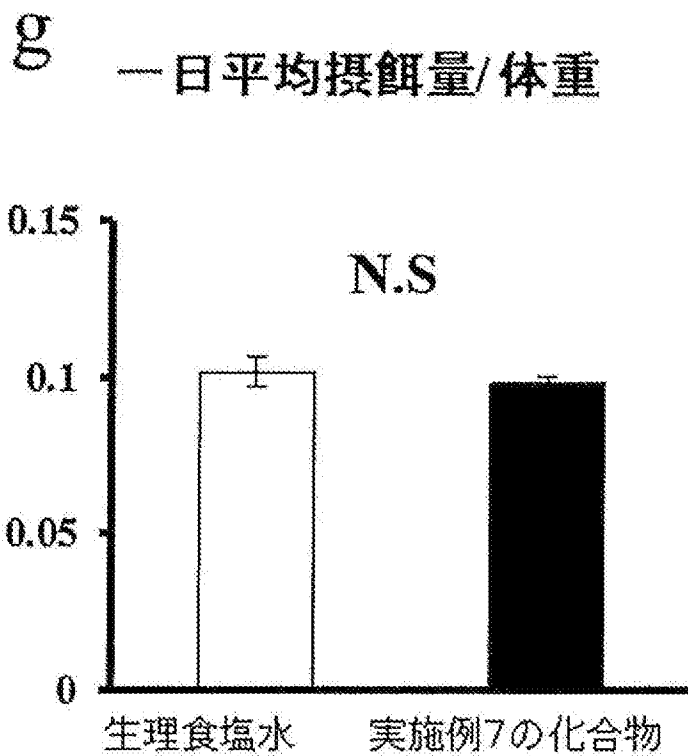
[図11-e]



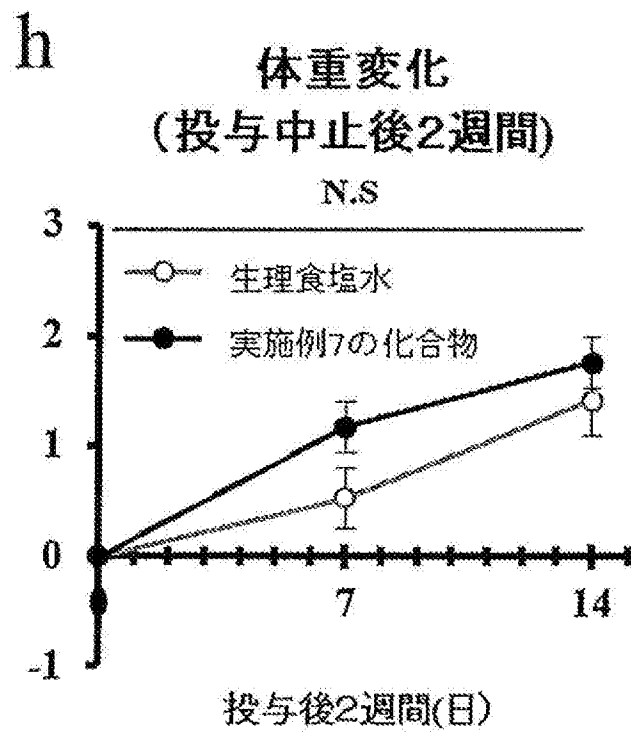
[図11-f]



[図11-g]



[図11-h]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/054700

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See extra sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/019234 A2 (MERCK & CO., INC.), 15 February 2007 (15.02.2007), entire text & CA 2617324 A & AU 2006278575 A & EP 1912655 A1 & JP 2009-503106 A & US 2009/0258903 A1	1-24

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 April 2016 (25.04.16)

Date of mailing of the international search report
24 May 2016 (24.05.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/054700

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/033418 A2 (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.), 22 April 2004 (22.04.2004), entire text & CA 2498091 A & AU 2003294671 A & NO 20051102 A & KR 10-2005-0043988 A & EP 1554239 A1 & BR 315115 A & CN 1703397 A & JP 2006-502209 A & US 2006/0014783 A1 & RU 2005114486 A & ZA 200502791 A & NZ 538749 A & US 2007/0244156 A1	1-24
A	WO 2010/014794 A1 (ONCOTHERAPY SCIENCE, INC.), 04 February 2010 (04.02.2010), entire text & AU 2009276548 A & CA 2732280 A & MX 2011001170 A & EP 2309855 A1 & KR 10-2011-0040958 A & IL 210863 D & US 2011/0190351 A1 & CN 102170785 A & JP 2011-529903 A & CO 6351688 A & RU 2011107227 A	1-24
A	WO 2007/118852 A1 (GLAXO GROUP LTD.), 25 October 2007 (25.10.2007), entire text & EP 2007716 A1 & JP 2010-523466 A & US 2010/0179168 A1	1-24
A	US 6153585 A (Rubenstein; Steven M.), 28 November 2000 (28.11.2000), entire text & US 6630513 B1	1-24
A	WO 2009/092642 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 30 July 2009 (30.07.2009), entire text & US 2009/0186920 A1 & AU 2009207750 A & CA 2709050 A & KR 10-2010-0092979 A & EP 2245006 A1 & CN 101918359 A & JP 2011-510037 A & AT 511500 T & ES 2364806 T & JP 5220870 B & IL 206359 A	1-24
A	WO 2010/051237 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.), 06 May 2010 (06.05.2010), entire text & AU 2009308981 A & CA 2741648 A & EP 2349262 A1 & US 2011/0207747 A1 & JP 2012-507539 A	1-24
A	US 2010/0150840 A1 (Masashi YANAGISAWA), 17 June 2010 (17.06.2010), entire text & US 2014/0051700 A1	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/054700

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2015/088000 A1 (UNIVERSITY OF TSUKUBA), 18 June 2015 (18.06.2015), entire text; particularly, claims; examples no. 1 to 112 (Family: none)	1-2, 6-24
P,X	NAGAHARA, T. et al, Design and synthesis of non- peptide, selective orexin receptor 2 agonists, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2015, Vol.58, pp.7931-7937	1-3, 6, 8-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/054700

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07C311/29(2006.01)i, A61K31/18(2006.01)i, A61K31/341(2006.01)i,
A61K31/36(2006.01)i, A61K31/405(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i,
A61K31/4406(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/47(2006.01)i,
A61K31/472(2006.01)i, A61K31/498(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,
A61P3/10(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/26(2006.01)i,
A61P31/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D209/20(2006.01)i,
C07D213/40(2006.01)i, C07D215/48(2006.01)i, C07D215/50(2006.01)i,
C07D217/26(2006.01)i, C07D241/44(2006.01)i, C07D277/56(2006.01)i,
C07D307/54(2006.01)i, C07D317/56(2006.01)i, C07D417/04(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07C311/29, A61K31/18, A61K31/341, A61K31/36, A61K31/405,
A61K31/426, A61K31/4406, A61K31/4439, A61K31/47, A61K31/472,
A61K31/498, A61P3/04, A61P3/10, A61P25/24, A61P25/26, A61P31/04,
A61P43/00, C07D209/20, C07D213/40, C07D215/48, C07D215/50,
C07D217/26, C07D241/44, C07D277/56, C07D307/54, C07D317/56,
C07D417/04

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. 特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

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

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2007/019234 A2 (MERCK & CO., INC.) 2007.02.15, 全文 & CA 2617324 A & AU 2006278575 A & EP 1912655 A1 & JP 2009-503106 A & US 2009/0258903 A1	1-24
A	WO 2004/033418 A2 (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.) 2004.04.22, 全文 & CA 2498091 A & AU 2003294671 A & NO 20051102 A & KR 10-2005-0043988 A & EP 1554239 A1 & BR 315115 A & CN 1703397 A & JP 2006-502209 A & US 2006/0014783 A1 & RU 2005114486 A & ZA	1-24

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日

25.04.2016

国際調査報告の発送日

24.05.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（ISA/J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

東 裕子

4 P

9709

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	200502791 A & NZ 538749 A & US 2007/0244156 A1 WO 2010/014794 A1 (ONCOTHERAPY SCIENCE, INC.) 2010.02.04, 全文 & AU 2009276548 A & CA 2732280 A & MX 2011001170 A & EP 2309855 A1 & KR 10-2011-0040958 A & IL 210863 D & US 2011/0190351 A1 & CN 102170785 A & JP 2011-529903 A & CO 6351688 A & RU 2011107227 A	1-24
A	WO 2007/118852 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 2007.10.25, 全文 & EP 2007716 A1 & JP 2010-523466 A & US 2010/0179168 A1	1-24
A	US 6153585 A (Rubenstein; Steven M.) 2000.11.28, 全文 & US 6630513 B1	1-24
A	WO 2009/092642 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2009.07.30, 全文 & US 2009/0186920 A1 & AU 2009207750 A & CA 2709050 A & KR 10-2010-0092979 A & EP 2245006 A1 & CN 101918359 A & JP 2011-510037 A & AT 511500 T & ES 2364806 T & JP 5220870 B & IL 206359 A	1-24
A	WO 2010/051237 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 2010.05.06, 全文 & AU 2009308981 A & CA 2741648 A & EP 2349262 A1 & US 2011/0207747 A1 & JP 2012-507539 A	1-24
A	US 2010/0150840 A1 (Yanagisawa Masashi) 2010.06.17, 全文 & US 2014/0051700 A1	1-24
P, X	WO 2015/088000 A1 (UNIVERSITY OF TSUKUBA) 2015.06.18, 全文、 とくに特許請求の範囲、実施例番号1～112 参照 (ファミリーなし)	1-2, 6-24
P, X	NAGAHARA, T. et al, Design and synthesis of non-peptide, selective orexin receptor 2 agonists, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2015, Vol. 58, pp. 7931-7937	1-3, 6, 8-24

発明の属する分野の分類

C07C311/29(2006.01)i, A61K31/18(2006.01)i, A61K31/341(2006.01)i,
A61K31/36(2006.01)i, A61K31/405(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i,
A61K31/4406(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/47(2006.01)i,
A61K31/472(2006.01)i, A61K31/498(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P25/24(2006.01)i, A61P25/26(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D209/20(2006.01)i, C07D213/40(2006.01)i, C07D215/48(2006.01)i,
C07D215/50(2006.01)i, C07D217/26(2006.01)i, C07D241/44(2006.01)i,
C07D277/56(2006.01)i, C07D307/54(2006.01)i, C07D317/56(2006.01)i,
C07D417/04(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07C311/29, A61K31/18, A61K31/341, A61K31/36, A61K31/405, A61K31/426, A61K31/4406, A61K31/4439, A61K31/47, A61K31/472, A61K31/498, A61P3/04, A61P3/10, A61P25/24, A61P25/26, A61P31/04, A61P43/00, C07D209/20, C07D213/40, C07D215/48, C07D215/50, C07D217/26, C07D241/44, C07D277/56, C07D307/54, C07D317/56, C07D417/04