

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年2月14日 (14.02.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/12191 A1

(51) 国際特許分類: C07D 211/70, 207/20, 223/04, 401/12, A61K 31/44, 31/4545, 31/40, 31/55, A61P 3/10

(74) 代理人: 山内秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.); 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/06673

(22) 国際出願日: 2001年8月2日 (02.08.2001)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(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2000-239647 2000年8月8日 (08.08.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 矢野利定 (YANO, Toshisada) [JP/JP]. 吉川直樹 (YOSHIKAWA, Naoki) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 阪口いさ子 (SAKAGUCHI, Isako) [JP/JP]. 勝浦五郎 (KATSUURA, Goro) [JP/JP]; 〒520-3423 滋賀県甲賀郡甲賀町大字五反田1405番地 塩野義製薬株式会社内 Shiga (JP).

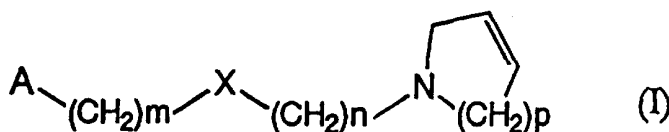
添付公開書類:
— 国際調査報告書

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



(54) Title: CYCLIC AMINE DERIVATIVES AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: 環状アミン系誘導体及びその用途



proviso that the groups must include at least a group represented by the general formula: R^A-R^B [wherein R^A is S, SO, SO₂, NR^c, NR^cSO₂? (wherein R^c is hydrogen or lower alkyl), or lower alkylene; and R^B is optionally substituted aryl]; X is O, S, NR (wherein R is hydrogen or lower alkyl), or a single bond; m is an integer of 0 to 4; n is an integer of 1 to 6; and p is an integer of 1 to 3.

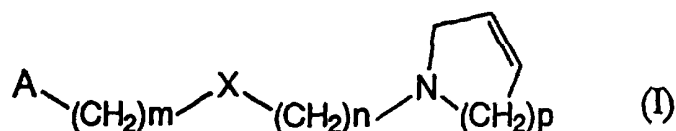
(57) Abstract: Antiobestic medicines or medicines for the prevention or treatment of diabetes, containing compounds of the general formula (I), pharmaceutically acceptable salts of the same, prodrugs thereof, or solvates of them: (I) wherein A is aryl or heteroaryl, any of which is substituted with one or more groups, with the

[続葉有]

WO 02/12191 A1



(57) 要約:



(式中、Aは1以上の置換基で置換された、アリールまたはヘテロアリール(但し、該置換基としては少なくとも、 $-R^A-R^B$ (R^A はS、SO、SO₂、NR^c、NR^cSO、(R^c は水素または低級アルキル)、または低級アルキレン; R^B は置換されていてもよいアリール)で示される基が含まれる);

XはO、S、NR (Rは水素または低級アルキル)、または単結合;

mは0~4の整数;

nは1~6の整数;

pは1~3の整数を表す。)

で示される化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラッグ、またはそれらの溶媒和物を含む、抗肥満薬または糖尿病の予防または治療薬。

明細書

環状アミン系誘導体及びその用途

技術分野

- 5 本発明は、環状アミン系誘導体およびその用途に関する。該誘導体は、例えば抗肥満薬や糖尿病の予防・治療薬等の医薬として有用である。

背景技術

- 今日、食生活が豊かになり、生活環境が便利になる中で、肥満患者は増加の一途をたどっている。また肥満の増加に伴い、糖尿病、高血圧症、高脂血症等の種
- 10 々の循環器系疾患も生活習慣病として増えつつある。肥満の基本療法としては、食事療法および運動療法が採用されているが、効果が十分でない場合やまた過度の肥満患者等に対しては、5-HT取込み抑制剤等の摂食抑制剤を投与する薬物療法が行われている。しかし摂食抑制剤では、肥満細胞の脂質を分解することにより肥満体質を根本的に改善するのは困難である。また摂食抑制剤を投与した結果、患者の食欲が過度に抑制された場合には、日常生活における最低限の栄養摂取に支障をきたし、健康管理上かえって問題が生じる。さらに摂食抑制剤は中枢神経系に作用するので、脳への副作用も懸念される。よって、摂食抑制剤はあくまで、基本療法の補助手段として使用されているのが現状である。
- 15

- また糖尿病は一般に、インスリン産生細胞の減少を伴うインスリン依存性（I
- 20 型，I D D M）とインスリン感受性の低下によって生じるとされるインスリン非依存性（I I 型，N I D D M）とに分類されるが、今日、糖尿病患者の90%以上は後者である。インスリン非依存性糖尿病（I I 型糖尿病）では、血中インスリン濃度は高いがインスリンに対する体細胞の感受性が低下している（インスリン抵抗性）ために、血中のグルコースの体細胞への取り込みが阻害されている。
- 25 現在、インスリン抵抗性を改善するI I 型糖尿病の治療薬としては、チアゾリジン誘導体等が開発されているだけである。

なおJ. Pharm. Pharmacol. 14, 16 (1962) には、ある種のテトラヒドロピリジ

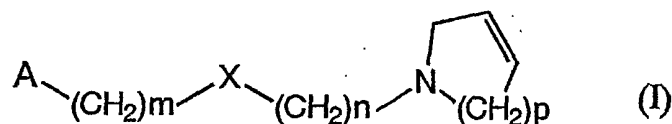
ン誘導体が記載されているが、その薬理作用としては降圧作用が記載されているだけである。またUSP 4, 645, 771にもある種のテトラヒドロピリジン誘導体が記載されているが、その用途は血小板凝集抑制である。

5 発明の開示

上述のように、新規な抗肥満薬の開発が望まれている。また肥満に関連する病気の一つでもある糖尿病、特にII型糖尿病の予防・治療薬の開発も要望されている。

上記状況に鑑み本発明者らは鋭意検討した結果、ある種の環状アミン系誘導体が、体重減少および/または血中のインスリンやグルコース濃度の低下等の種々の薬理作用を有し、肥満および/または糖尿病等の予防・治療薬等として有用であることを見出し、以下に示す本発明を完成した。

1. 式 (I) :



15 (式中、Aは1以上の置換基で置換された、アリールまたはヘテロアリール(但し、該置換基としては少なくとも、 $-R^A-R^B$ (R^A はS、SO、 SO_2 、 NR^C 、 $NR^C SO_2$ (R^C は水素または低級アルキル)、または低級アルキレン; R^B は置換されていてもよいアリール)で示される基が含まれる);

XはO、S、NR (R は水素または低級アルキル)、または単結合;

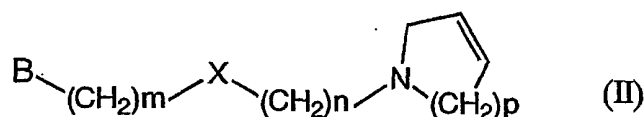
20 mは0~4の整数;

nは1~6の整数;

pは1~3の整数を表す。)

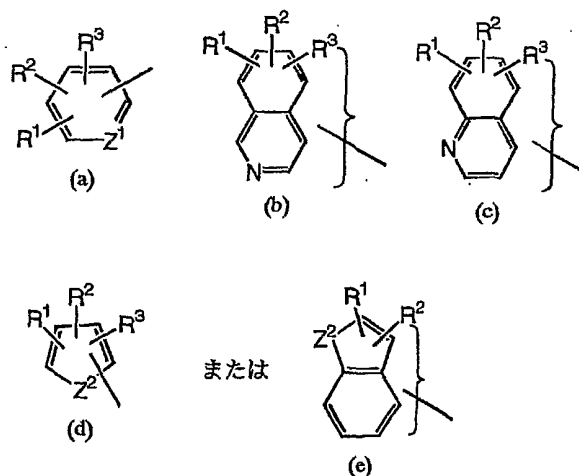
で示される化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラッグ、またはそれらの溶媒和物を含有する、抗肥満薬。

2. XがOである、上記1記載の抗肥満薬。
3. mが0である、上記1記載の抗肥満薬。
4. nが2～4である、上記1記載の抗肥満薬。
5. pが2である、上記1記載の抗肥満薬。
- 5 6. XがO ; mが0 ; nが2～4 ; かつpが2である、上記1記載の抗肥満薬。
7. Aが $-R^A-R^B$ (R^A および R^B は前記と同意義)で置換されたフェニルである、上記1記載の抗肥満薬。
8. R^B が、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルコキシおよびフェニルからなる群から選択
- 10 される同一または異なる1～3個の基で置換された、フェニルまたはピリジルである、上記7記載の抗肥満薬。
9. XがO ; mが0 ; nが2～4 ; pが2 ; かつAが $-R^A-R^B$ (R^A は前記と同意義 ; R^B は置換フェニルまたは置換ピリジル)で置換されたフェニルである、上記1記載の抗肥満薬。
- 15 10. R^B がハロゲン、ハロゲン化低級アルキルまたはハロゲン化低級アルコキシによって置換された、フェニルまたはピリジルである、上記9記載の抗肥満薬。
11. 上記1～10のいずれかに記載の化合物を含有する、糖尿病の予防または治療薬。
12. 式(II) :



20

(式中、Bは



(式中、R¹、R²およびR³は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ピペリジル低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルコキシ、カルボキシ低級アルコキシ、置換されていてもよいアリール、 $-R^A-R^B$ (R^AはS、SO、SO₂、NR^C、NR^CSO₂ (R^Cは水素または低級アルキル)、または低級アルキレン；R^Bは置換されていてもよいアリール) または置換されていてもよいアリール低級アルコキシ。但し、R¹、R²およびR³の少なくとも1つは、 $-R^A-R^B$ である。；Z¹はCHまたはN；Z²はOまたはSを表す。)

10 XはOまたはS；

mは0～4の整数；

nは1～6の整数；

pは1～3の整数を表す。)

で示される化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラッグ、またはそれらの水和物。

13. XがOである、上記12記載の化合物。

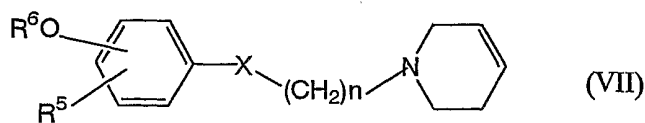
14. mが0である、上記12記載の化合物。

15. nが2～4である、上記12記載の化合物。

16. pが2である、上記12記載の化合物。

20 17. XがO；mが0；nが2～4；かつpが2である、上記12記載の化合物。

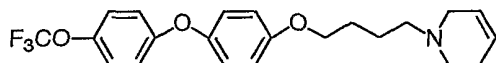
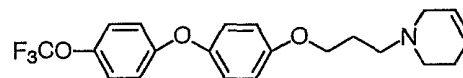
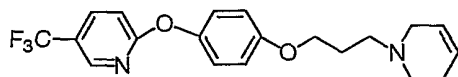
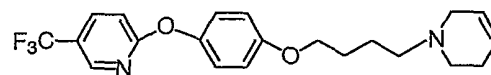
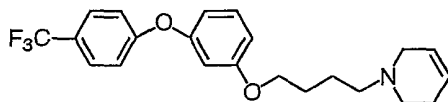
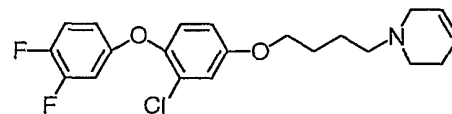
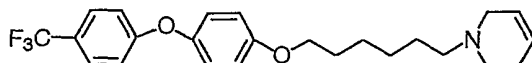
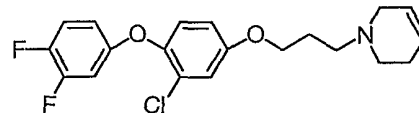
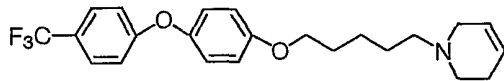
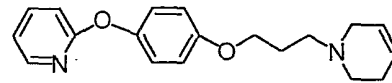
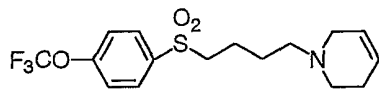
18. Bが(a)で示される基; Z^1 がCH; R^1 が $-R^A-R^B$ (R^A および R^B は前記と同意義); R^2 および R^3 がともに水素である、上記12記載の化合物。
19. R^B がハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルコキシおよびフェニルからなる群から選択される同一または異なる1~3個の基で置換された、フェニルまたはピリジルである、上記18記載の化合物。
20. XがO; mが0; nが2~4; pが2; Bが(a)で示される基; Z^1 がCHまたはN; R^1 が $-R^A-R^B$ (R^A は前記と同意義; R^B は置換フェニルまたは置換ピリジル); かつ R^2 および R^3 がともに水素である上記12記載の化合物。
21. R^B がハロゲン、ハロゲン化低級アルキルまたはハロゲン化低級アルコキシによって置換された、フェニルまたはピリジルである、上記20記載の化合物。
22. 上記12~21のいずれかに記載の化合物を含有する医薬。
23. 上記12~21のいずれかに記載の化合物を含有する抗肥満薬。
24. 上記12~21のいずれかに記載の化合物を含有する、糖尿病の予防または治療薬。
25. 式(VII):



(式中、XはOまたは SO_2 ; nは1~6の整数; R^5 は水素またはハロゲン; R^6 は置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよいピリジル(該置換基は、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキルまたはハロゲン化低級アルコキシ)。但し、XがO; nが3; R^5 が水素かつ R^6 がトリフルオロメチルフェニルである場合を除く)

で示される化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラッグ、またはそれらの溶媒和物。

26. 以下のいずれかの式で示される、上記25記載の化合物。



27. 上記25または26記載の化合物を含有する、医薬。

28. 上記25または26記載の化合物を含有する抗肥満薬。

5 29. 上記25または26記載の化合物を含有する糖尿病の予防または治療薬。

30. 上記12~21または25~26のいずれかに記載の化合物を投与することを特徴とする、肥満または糖尿病の予防または治療方法。

31. 肥満または糖尿病の予防または治療薬を製造するための、上記12~21または25~26のいずれかに記載の化合物の使用。

10

発明を実施するための最良の形態

化合物(I)の構造上の特徴の一つは、不飽和の5~7員、好ましくは6員の環状アミンを有する点である。さらなる特徴は、Aで示される置換アリールまた

は置換ヘテロアリアルが、置換基として少なくとも $-R^A-R^B$ (R^A 、 R^B は前基と同意義)で示される基を有する点である。化合物(I)のうち特に好ましい化合物は、化合物(II)である。

化合物(VII)の構造上の特徴の一つは、ベンゼン環上に $-OR^6$ で示される、
5 置換されていてもよいフェニルオキシまたは置換されていてもよいピリジルオキシを有する点である。

本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は特に断りのない限り、単独または他の用語との併用のいずれの場合も共通の意味を有するものとする。

低級アルキルは、直鎖又は分枝状のC1~C6アルキルを包含し、メチル、エ
10 チル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*i*-ペンチル、*neo*-ペンチル、*tert*-ペンチル、*n*-ヘキシル等が例示される。好ましくは、C1~C4アルキルであり、特にメチル、エチル、*t*-ブチルである。

低級アルキレンは、直鎖又は分枝状のC1~C6アルキレンを包含し、メチレ
15 ン、エチレン、*n*-プロピレン、*n*-ブチレン、*i*-ブチレン、*n*-ペンチレン、*n*-ヘキシル等が例示される。好ましくは、C1~C4アルキレンであり、特にメチレンまたはエチレンである。

低級アルコキシは、上記低級アルキルが結合したオキシを包含し、例えばメト
20 キシ、エトキシ、*i*-プロポキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が例示されるが、好ましくはC1~C4アルコキシであり、特にメトキシである。

ハロゲンは、F、Cl、Br、Iを意味する。

ハロゲン化低級アルキルとして好ましくは、トリハロゲン化C1~C4低級アル
キル、より好ましくはトリハロゲン化メチル(例： $-CF_3$)等である。

25 ハロゲン化低級アルコキシとして好ましくは、トリハロゲン化C1~C4低級アルコキシ、より好ましくはトリハロゲン化メトキシ(例： $-OCF_3$)等である。

アリールとは、単環性または縮合性の芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、アントリル、インデニル、フェナントリル等が挙げられる。好ましくはフェニルである。

ヘテロアリールとは、O、S及びNから選択される同一又は異なるヘテロ原子
5 を含有する芳香族性の単環基又は多環基を意味する。

該単環基はヘテロ原子を1～4個含有する5～6員環基を包含し、ピリジル、フリル、チエニル、テトラゾリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサジニル、トリアジニル等が例示
10 されるが、好ましくはピリジル（例：2-ピリジル等）、フリル（例：2-フリル等）またはチエニル（例：2-チエニル等）である。

該多環基は、ヘテロ原子を1～5個含む2又は3環性ヘテロ環基を包含し、好ましくは8～14員環であり、例えば、キノリル、イソキノリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、インドリジニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、アクリジニル、フェナンスリジニル等が例示されるが、より好ましくは
15 キノリル（例：4-キノリル）、イソキノリル（例：5-イソキノリル等）、ベンゾチエニル（例：5-ベンゾチエニル等）、ベンゾフリル（例：5-ベンゾフリル等）である。

上記アリールまたはヘテロアリールが置換基を有する場合、該置換基としては、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ヒドロキシ、ア
20 ミノ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ピペリジル低級アルキル、カルボキシ低級アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリール低級アルコキシ、 $-R^A-R^B$ (R^A はS、SO、SO₂、NR^C、NR^CSO₂ (R^C は水素または低級アルキル)、または低級アルキレン； R^B は置換されていてもよいアリール)
25 で示される基等からなる群から選択される同一又は異なる基が例示され、これらは1～5個、好ましくは1～3個の範囲で置換可能ないずれの位置に存在

していてもよい。

さらに該置換されていてもよいアリール、該置換されていてもよいアリールオキシ、および該置換されていてもよいアリール低級アルコキシにおける各置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル（例：メチル、*t*-ブチル）、
 5 ハロゲン化低級アルキル（例： $-\text{CF}_3$ ）、低級アルコキシ（例： $-\text{OCH}_3$ ）、ハロゲン化低級アルコキシ（例： $-\text{OCF}_3$ ）およびフェニル等から選択される同一又は異なる1～3個の基が例示され、これらは置換可能ないずれの位置に存在していてもよい。

Aとして好ましくは、前記Bにおける(a)～(e)で例示される基であり、
 10 特に(a) ($Z^1 = \text{CH}$)で示される置換フェニルの場合である。さらに好ましくは、 R^1 が $-\text{R}^A - \text{R}^B$ (R^A および R^B は前記と同意義)； R^2 および R^3 がともに水素の場合である。 R^1 の置換位置は好ましくはp位である。 R^A は好ましくは、S、 SO_2 、 CH_2 である。 R^B は好ましくは、置換フェニルまたは置換ピリジルであり、その置換基は好ましくは、ハロゲン（例：F、Cl、Br、*di*-F、
 15 *tri*-F）、ヒドロキシ、低級アルキル（例： $-\text{CH}_3$ 、*t*-Bu）、ハロゲン化低級アルキル（例： $-\text{CF}_3$ ）、低級アルコキシ（例： $-\text{OCH}_3$ ）、ハロゲン化低級アルコキシ（例： $-\text{OCF}_3$ ）およびフェニルからなる群から選択される同一または異なる1～3個の基であり、特に好ましい置換基は、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキルまたはハロゲン化低級アルコキシである。 R^B は特に好ましく
 20 は、F、Br、*p*-トリフルオロメチル、および/または*p*-トリフルオロメトキシ等で置換された、フェニルまたはピリジルである。

Xとして好ましくは、OまたはSであり、特に好ましくはOである。

mとして好ましくは、0である。

nとして好ましくは、2～4であり、特に好ましくは3または4である。

25 pとして好ましくは2である。

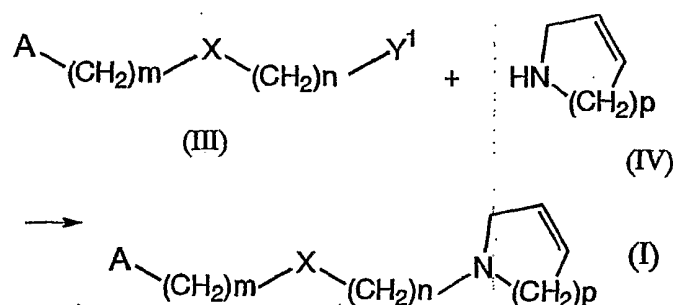
化合物(II)として好ましくは、XがO；mが0；nが2～4；pが2；Bが(a)で示される基； Z^1 がCH； R^1 が $-\text{R}^A - \text{R}^B$ (R^A は前記と同意義； R^B

は置換フェニル) ; かつ R^2 および R^3 がともに水素の場合であり、特に好ましくは R^B がハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、またはハロゲン化低級アルコキシによって特に p 位に置換された、フェニルまたはピリジルの場合である。

化合物 (VII) において好ましくは、X が O、n が 2 ~ 4、 R^5 は水素、 R^6 が置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよいピリジル (置換基: $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 等)、および/または $-OR^6$ が p 位である。また好ましくは、該フェニルまたはピリジルにおける置換基は、1 ~ 2 個のハロゲン (例: F, Cl) であり、 R^5 がハロゲン (F) である。特に好ましい化合物は、後記実施例 17 ~ 27 に記載の化合物である。

10 化合物 (I) の製法を以下に例示するが、化合物 (II) や化合物 (VII) も同様にして合成可能である。また化合物 (VII) は WO 00/46194 号に記載の方法に準じて合成することもできる。

(製法 1)

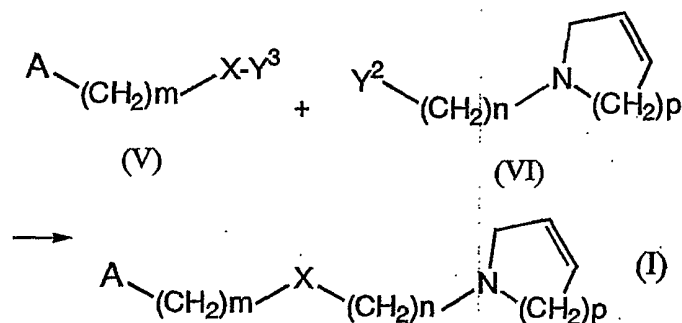


15 (式中、 Y^1 はハロゲン等の脱離基、その他の記号は前記と同意義)

化合物 (III) と化合物 (IV) とを、所望により塩基存在下で反応させて化合物 (I) を得る。塩基としては、炭酸塩 (K_2CO_3 、 Na_2CO_3 等) や $NaOH$ 、3 級アミン等を使用できる。また KI を併用してもよい。溶媒としては、 CH_3CN 、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、
 20、メチルエチルケトン (MEK) 等が使用できる。反応温度は通常、約 10 ~ 200 °C、好ましくは室温 ~ 約 110 °C であり、反応時間は数時間 ~ 数十時間、好ましくは約 1 ~ 20 時間、より好ましくは約 3 ~ 15 時間である。化合物 (III)

)と化合物(IV)は周知の反応により合成するか、または市販品を利用すればよい。

(製法2)



- 5 (式中、 Y^2 はハロゲン等、 Y^3 は水素($\text{X}=\text{O}$ 、 S の場合)または脱離基(例:ハロゲン、 $-\text{COCF}_3$ 等、 $\text{X}=\text{NR}$ の場合)、その他の記号は前記と同意義)
- 化合物(V)と化合物(VI)とを、所望により塩基存在下で反応させて化合物(I)を得る。塩基としては、炭酸塩(K_2CO_3 、 Na_2CO_3 等)や NaOH 、3級アミン等を使用できる。また KI を併用してもよい。溶媒としては、 CH_3CN 、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、
- 10 メチルエチルケトン(MEK)等が使用できる。反応温度は通常、約 $10\sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは室温 \sim 約 110°C であり、反応時間は数時間 \sim 数十時間、好ましくは約 $1\sim 20$ 時間、より好ましくは約 $3\sim 15$ 時間である。化合物(V)と化合物(VI)は周知の反応により合成するか、または市販品を利用すればよい。
- 15 なお上記の各反応前には所望により、当業者に周知の方法に従い官能基に対して適当な保護反応を行い、また反応後は所望により脱保護反応を行ってもよい。
- 本発明化合物の製薬上許容される塩としては、無機塩基、アンモニア、有機塩基、無機酸、有機酸、塩基性アミノ酸、ハロゲンイオン等により形成される塩又は分子内塩が例示される。該無機塩基としては、アルカリ金属(Na 、 K 等)、
- 20 アルカリ土類金属(Ca 、 Mg 等)、有機塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、コリン、プロカイン、エタノールアミン等が例示される。無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が例示される。有機酸と

しては、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸等が例示される。塩基性アミノ酸としては、リジン、アルギン、オルニチン、ヒスチジン等が例示される。また本発明化合物は水和物等の溶媒和物であつてもよい。

- 5 プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物になる。適当なプロドラッグ誘導体の製造法は、例えば
- Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。本発明化合物がカルボキシル基を有する場合は、
- 10 もとになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、またはもとになる酸性化合物と適当なアミンを反応させること
- 15 によって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。本発明化合物がヒドロキシル基を有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させることに製造されるア
- シルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。本発明化合物がアミノ基を有する場合は、アミノ基を有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。

- 本発明化合物は、医薬、特に抗肥満薬または糖尿病の予防・治療薬として、人
- 20 を含む動物に経口又は非経口的に投与可能であるが、好ましくは経口投与である。投与剤形としては、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤等が例示される。製剤化に際しては、所望により種々の医薬品用添加剤、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、安定化剤、着色剤、コーティング剤を使用できる。投与量は、被験体の年齢、体重、症状や投与方法などにより異なり特に限定されないが、通常、成人
- 25 1日当たり、経口投与の場合、約20mg~1000mgであり、非経口投与の場合、約2mg~10mgである。

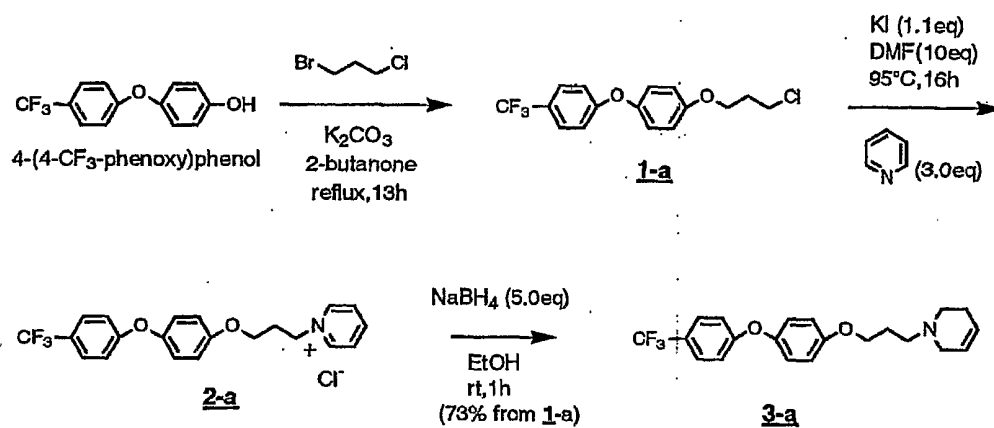
本発明化合物のうち特に好ましい化合物は、摂食抑制作用を伴わず、経口吸収

性がよく、血中濃度が高く、代謝酵素阻害作用がなく、および／または中枢作用や消化器官等に対する副作用がないので、医薬として特に有用である。

(略号)

Me=メチル, t-Bu=t-ブチル, Ph=フェニル, Bn=ベンジル, Pd₂(dba)₃
 5 =トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0), MCPBA=m-クロロ過
 安息香酸, Hexane=ヘキサン, AcOEt=酢酸エチル, DMF=ジメチルホルムアミド,
 MeOH=メタノール, EtOH=エタノール, DMSO=ジメチルスルホキシド, Bu₄NBr=
 テトラブチルアンモニウムブロミド, Exは実施例番号を意味する。

参考例 1



10

(1)化合物 2-a

化合物1-a (10.2g), ピリジン7.48mlのDMF 102ml溶液にKI 5.63gを加え95°Cで23時間攪拌する。DMFを減圧留去し、得られた残さから不溶物を除去する。クロロホルムで洗浄し、得られた濾液から溶媒を減圧留去し、油状物2-aを得る。

15 NMR(CDCl₃) δ ppm (300 MHz)

2.658 (2H, quint, J = 6.0Hz), 4.180 (2H, t, J = 5.7Hz), 5.297 (2H, t, J = 6.3Hz), 6.792 (2H, d, J = 9Hz), 6.94 ~ 7.00 (4H, m), 7.545 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.111 (2H, dd, J = 7.8Hz, 6.9Hz), 8.523 (1H, t, J = 7.8Hz), 9.447 (2H, d, J = 6.9Hz)

(2)化合物 3-a

20 粗生成物2-aをEtOH 204mlに溶解し、氷冷下でNaBH₄ 5.83gをゆっくりと加えて

いく。氷冷下で一時間攪拌したのち室温にもどし、さらに一時間攪拌する。反応液からエタノールを減圧留去し、得られた残さにクロロホルムと氷水を加える。水槽をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水洗浄したのちにMgSO₄で乾燥する。溶媒を減圧留去したのち、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(AcOEt/EtOH 5, 20/1)にて精製し、無色油状物3-aを得る。

元素分析 (%) : C₂₁H₂₂F₃NO₂ · HCl

計算値 : C=60.95, H=5.60, N=3.38, Cl=8.57, F=13.77

実験値 : C=60.86, H=5.50, N=3.45, Cl=8.55, F=13.68

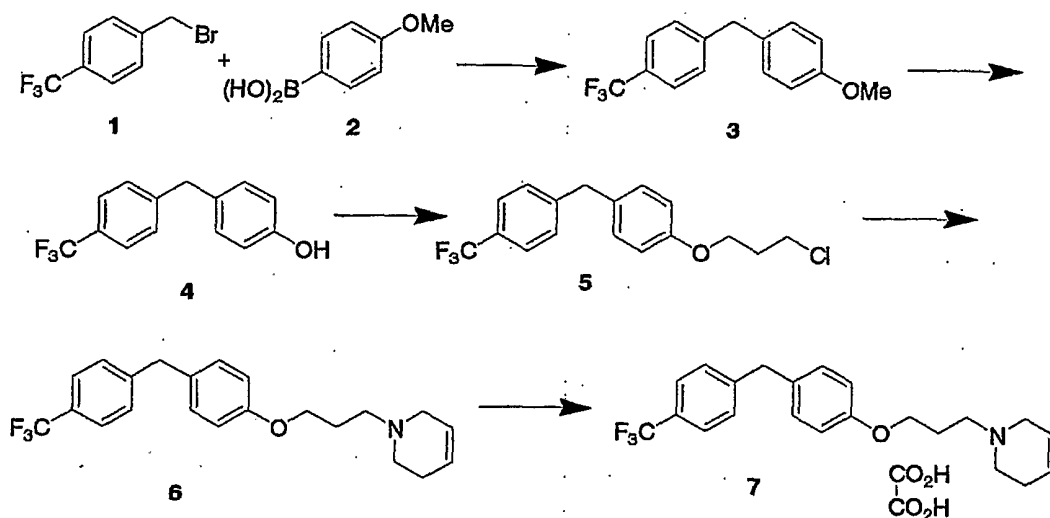
NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz)(Free)

10 2.031(2H, quint, J=6.3Hz) 2.14~2.27(2H, m,) 2.55~2.65(4H, m,)

2.97~3.04(2H, m,) 4.034(2H, t, J=6.3Hz,) 5.65~5.83(2H, m,)

6.90~7.04(6H, m,) 7.534(2H, d, J=9Hz,)

実施例 1



15

(1) 化合物3

化合物 1 (10.24 g, 42.84 mmol)、化合物 2 (4-メトキシフェニルホウ酸, 9.11g, 59.98 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (990mg, 0.86 mmol) および 2 M Na₂CO₃ (60 mL) をジメトキシエタン (150 mL) 中還流した。0.5時間後、水を加え、エーテルで2度抽出し

た。合わせた有機層を1N NaOH、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー（トルエン/Hexane, 9/1）で精製し、無色油状の3（11.41 g, 100%）を得た。

C15H13F3O

5 NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz)

3.79(3H, s), 3.97(2H, s), 6.85(2H, d, J = 8.7Hz), 7.09(2H, d, J = 8.7Hz), 7.28(2H, d, J = 8.0Hz), 7.53(2H, d, J = 8.0Hz)

(2) 化合物4

化合物3（11.41 g, 42.84 mmol）、ピリジン塩酸塩（34.65 g, 299.9 mmol）を
10 210 °Cで0.5時間攪拌した。室温に冷却後、水を加えエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、MgSO₄で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/Hexane, 1/4）で精製して無色油状の4（10.39 g, 95%）を得た。

C14H11F3O

15 NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz)

3.96(2H, s), 4.75(1H, br), 6.77(2H, d, J = 8.6Hz), 7.04(2H, d, J = 8.6Hz), 7.27(2H, d, J = 8.0Hz), 7.53(2H, d, J = 8.0Hz)

(3) 化合物5

化合物4（2.00 g, 7.93 mmol）、3-ブromo-1-クロロプロパン（1.50 g, 9.51 mmol）
20 、K₂CO₃（1.64 g, 11.9 mmol）を2-ブタノン（40 mL）中6時間還流した。沈殿物をろ過後、母液を減圧濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/Hexane, 1/5）で精製して、無色結晶の5（2.26 g, 86%）を得た。

C17H16OC1F3

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz)

25 2.18-2.26(2H, m), 3.74(2H, t, J = 6.3Hz), 3.97(2H, s), 4.09(2H, t, J = 5.7Hz), 6.84(2H, d, J = 8.7Hz), 7.08(2H, d, J = 8.7), 7.28(2H, d, J = 8.1Hz), 7.57(2H, d, J = 8.1)

(4) 化合物6

化合物5 (2.00 g, 6.08 mmol)、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (556 mg, 6.69 mmol)、炭酸カリウム (1.26 g, 9.12 mmol)、KI (1.11 g, 6.69 mmol)をDMF (40 mL) 中 80°Cで3時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、アセトンを加え沈殿物をろ過
5 した。母液を濃縮後、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/MeOH, 95/5)で精製すると、黄色油状の6 (2.03g, 89%) が得られた。

C₂₂H₂₄N₂O₃F₃NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz)

1.98~2.07(2H, m), 2.17~2.22(2H, m), 2.59~2.64(4H, m), 3.01~3.03(2H, m),
10 3.96~4.03(4H, m), 5.65~5.78(2H, m), 6.84(2H, d, J = 8.7Hz), 7.07(2H, d, J = 8.7Hz), 7.27(2H, d, J = 8.1Hz), 7.52(2H, d, J = 8.1Hz)

(5) 化合物7

化合物6 (3.00 g, 7.99 mmol)のEtOH (20 mL)溶液に、シュウ酸 (1.01 g, 7.99 mmol)のエタノール (10mL)溶液を加えた。析出した結晶を濾取後、EtOHで再結
15 晶して、無色のシュウ酸塩結晶7 (3.02 g, 81%) を得た。

元素分析 (%) : C₂₂H₂₄N₂O₃F₃·C₂H₂O₄·0.3 (EtOH)

計算値 : C =61.65, H =5.85, N =2.29, F =11.89

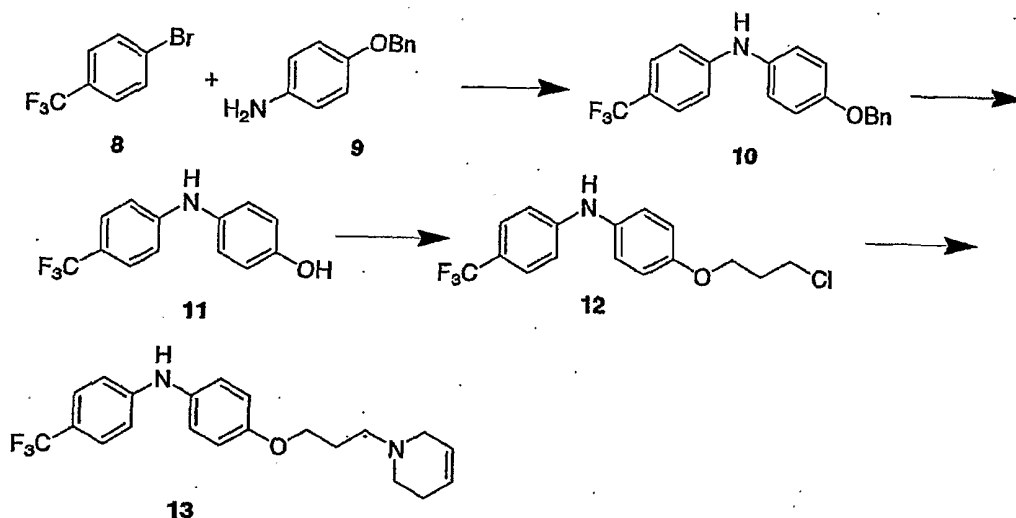
実験値 : C =61.57, H =5.81, N =3.02, F =11.77

融点 : 146-149 -C

20 NMR (DMSO-d₆) δ ppm (300 MHz)

2.08~2.15(2H, m), 2.32(2H, br), 2.50~2.51(2H, m), 3.11~3.19(4H, m),
3.60(2H, br), 3.98(2H, s), 4.01(2H, t, J = 6.0Hz), 5.68~5.71(1H, m), 5.86
~5.90(1H, m), 6.87(2H, d, J = 8.1Hz), 7.17(2H, d, J = 8.1Hz),
7.43(2H, d, J = 8.1Hz), 7.64(2H, d, J = 8.1Hz).

25 実施例 2



(1) 化合物10

化合物8 (2.25 g, 10.0 mmol)、化合物9 (4-ベンジルオキシアニリン, (2.39 g, 12.0 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 mg, 0.025 mmol)、(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホ
5 スフィノ)-1,1'-ピナフチル (47 mg, 0.075 mmol)およびナトリウムイソプロポ
キシド (1.15 g, 14.0 mmol) をトルエン (20 ml) 中18時間還流した。水を加え
、AcOEtで抽出した後、有機層を MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリ
カゲルクロマト (AcOEt/ Hexane, 1/4) で精製して、化合物10 (1.98 g, 58%) を
得た。

10 C₂₀H₁₆N₂O₃

NMR (DMSO-d₆) δ ppm (300 MHz)

5.08(2H, s), 6.95~7.13(6H, m), 7.33~7.46(7H, m), 8.42(1H, s).

(2) 化合物11

化合物10 (1.94 g, 5.65 mmol)、5% Pd-C (194 mg)を H_2 雰囲気下、EtOH (20 mL)
15 中室温で20時間攪拌した。固形物を濾過後、母液を濃縮し、シリカゲルクロマト (トルエン/ AcOEt, 9/1)で精製して褐色油状の11 (1.43 g, 100%) を得た。

C₁₃H₁₀N₂O₃

NMR (DMSO-d₆) δ ppm (300 MHz)

6.76(2H, d, J = 8.7Hz), 6.89(2H, d, J = 8.7Hz), 7.00(2H, d, J = 8.9Hz), 7.42(2H, d, J = 8.9Hz), 8.26(1H, s), 9.24(1H, br)

(3) 化合物12

化合物11 (85 mg, 0.335 mmol)、3-ブromo-1-クロロプロパン (63 mg, 0.402 mmol)、 K_2CO_3 (69 mg, 0.503 mmol) を2-ブタノン (2 mL)中16時間還流した。固
5 形物をろ過後、母液を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン, 1/3)で精製して、黄色油状の12 (98 mg, 89%) を得た。

$C_{16}H_{15}NOClF_3$

NMR (DMSO-d₆) δ ppm (300 MHz)

10 2.12~2.21(2H, m), 3.80(2H, t, J = 6.5Hz), 4.07(2H, t, J = 6.0), 6.93~6.97(4H, m), 7.12(2H, d, J = 8.9Hz), 7.45(2H, d, J = 8.9Hz), 8.43(1H, s)

(4) 化合物13

化合物12 (90 mg, 0.273 mmol)、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (25 mg, 0.300 mmol)、 K_2CO_3 (57 mg, 0.410 mmol)、KI (50 mg, 0.333 mmol)をDMF (2 mL) 中80
15 °Cで攪拌した。3時間後、水を加えエーテルで2度抽出した。合わせた有機層溶媒を水、飽和食塩水で順次洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒留去後、残さをシリカゲルクロマト (クロロホルム/MeOH, 95/5)で精製した。AcOEt/ Hexaneから再結晶して、無色結晶の13 (38mg, 37%) を得た。

$C_{21}H_{23}N_2OF_3$

20 計算値 : C =67.01, H =6.16, N =7.44, F =15.14

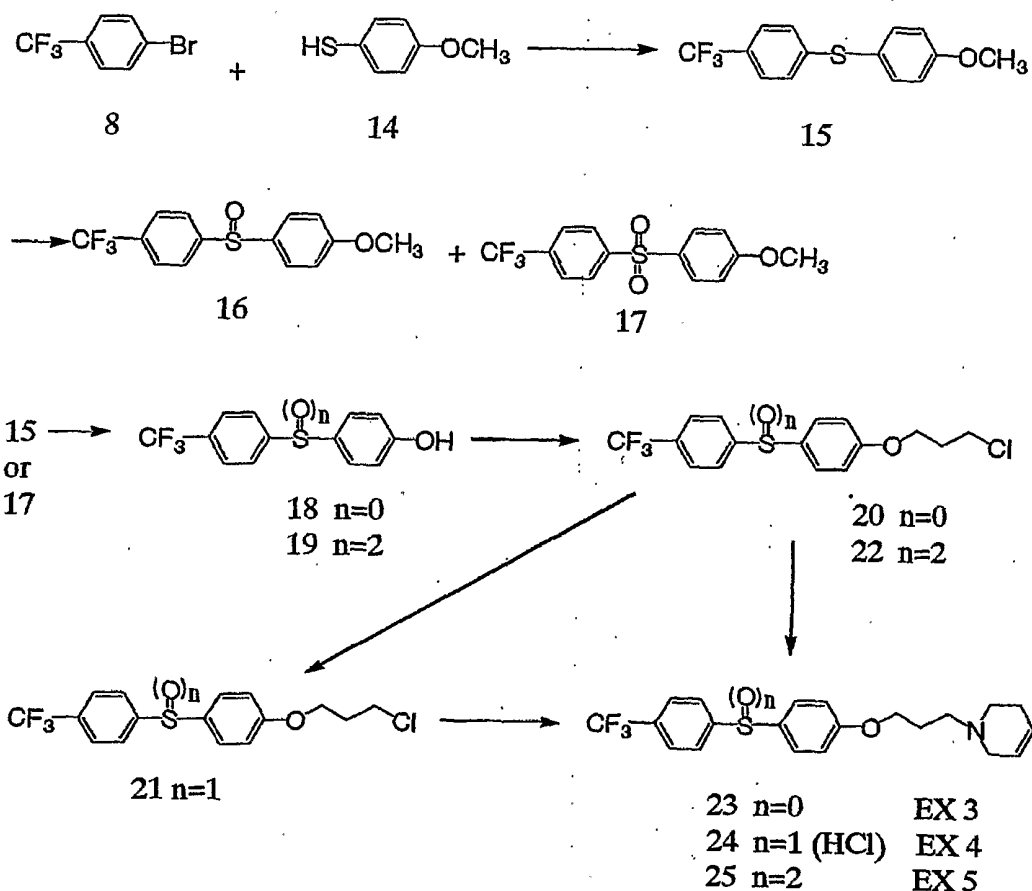
実験値 : C =66.91, H =6.18, N =7.50, F =14.90

融点 : 95.5-96.5°C

NMR (DMSO-d₆) δ ppm (300 MHz)

1.84~1.93(2H, m), 2.07~2.09(2H, m), 2.46~2.51(4H, m), 2.88~2.90(2H, m),
25 3.98(2H, t, J=6.3Hz), 5.62~5.72(2H, m), 6.92(2H, d, J=9.0Hz),
6.95(2H, d, J = 8.6Hz), 7.10(2H, d, J =9.0Hz), 7.44(2H, d, J = 8.6Hz), 8.40(1H, s)

実施例 3 ~ 5



(1) 化合物8 (18.52g, 82.3mmol)と 化合物14(15.38g, 0.11mol)の無水 DMF 82ml 溶液にNaOH 4.4g(0.11mol)を加え、溶解後、5時間還流する。不溶物を濾別し、
 5 溶媒を減圧留去。残留物に水を加え、Et₂O抽出し、MgSO₄で乾燥、留去。残渣を Hexaneで処理し、化合物 15を 21.78gを得た。

C₁₄H₁₁F₃O₂S FW 284.30

計算値 : C =59.15, H =3.90, F =20.05, S =11.28

実験値 : C =59.06, H =3.90, F =19.96, S =11.18

10 融点 : 85-86°C

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz)

7.47(2H, d, J=8.7Hz), 7.43(2H, d, J=9.0Hz), 7.13(2H, d, J=9.0Hz), 6.95(2H, d, J=8.7Hz), 3.85(3H, s).

(2) 化合物15 (1.7g, 6mmol)を CHCl_3 40mlに溶かし、MCPBA 2.27g(2.2eq)を加え、室温 1.5時間攪拌する。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後、溶媒を留去。シリカゲル100gを用いて、カラムクロマト(Hexane/AcOEt,

2:1)で精製する。始めの溶出部分を AcOEt-Hexaneから再結晶して、化合物17を
5 1.18g(62%)得た。

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$ FW 316.30

計算値 : C =53.16, H =3.51, F =18.02, S =10.14

実験値 : C =53.07, H =3.36, F =17.92, S =10.15

融点 : 112-113°C

10 NMR (CDCl_3) δ ppm (300 MHz)

8.04(2H, dd, $J=0.6\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.89(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.75(2H, dd, $J=0.6\text{Hz}$, 9.0Hz), 6.99(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 3.85(3H, s).

次の溶出部分も AcOEt-Hexaneから再結晶して、化合物16を 657mg(36%) 得た。

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$ FW 300.30

15 計算値 : C =55.99, H =3.69, F =18.98, S =10.68

実験値 : C =55.85, H =3.46, F; =18.92, S =10.71

融点 : 94-95°C

質量分析 : m/z 301[M+H]

NMR (CDCl_3) δ ppm (300 MHz)

20 7.74(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.71(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.58(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.98(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 3.83(3H, s)

(3) 化合物15 (4.53g, 16mmol)を 塩化ピリジニウム 13g(7eq)と共に、浴温 210°Cで 1時間攪拌する。冷却後、水を加え、AcOEtで抽出し、 MgSO_4 で乾燥、留去。残渣を シリカゲル 50gを用いてカラム クロマト(Hexane-AcOEt 2:1)で精製すると、化合物18を 4.35g (100%)得た。なお化合物18は、化合物16を 塩化ピリジニウムと反応させることによっても得られる。

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$

融点：53-55°C

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz)

7.44(2H, d, J=8.1Hz), 7.43(2H, d, J=8.7Hz), 7.14(2H, d, J=8.1Hz), 6.89(2H, d, J=8.7Hz), 5.10(1H, br)

5 同様にして、化合物17 (6.17g) からは化合物19 (6.1g, 固体, 100%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz)

8.03(2H, d, J=8.4Hz), 7.84(2H, d, J=9.0Hz), 7.75(2H, d, J=8.1Hz), 6.94(2H, d, J=8.7Hz), 6.0(1H, br)

(4) 化合物18 (4.3g, 15.9mmol)と 1-ブromo-3-クロロプロパン 3.0g(1.2eq)
10 と K₂CO₃ 4.39g(2eq)を2-ブタノン 150mlと共に、8時間還流し、無機物を濾過し、
溶媒を留去する。シリカゲル 100gを用いてカラムクロマト(Hexane/AcOEt, 9:1)
で精製し、化合物20 (5.57g, 固体, 100%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz)

7.46(2H, d, J=8.7Hz), 7.43(2H, d, J=8.1Hz), 7.14(2H, d, J=8.1Hz), 6.95(2H,
15 d, J=8.7Hz), 4.15(2H, t, J=5.8Hz), 3.77(2H, d, J=6.3Hz), 2.27(2H, quint,
J=6.1Hz).

(5) 化合物20 (2.35g, 6.78mmol)と 1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

563mg(6.78mmol), K₂CO₃ 1.4g(1.5eq), KI 1.12g(1.0eq), Bu₄NBr 0.44g(0.2eq)

を 無水DMF

20 20ml中 80°Cで 5時間攪拌する。反応液に水を加え、AcOEtで抽出し、水洗、乾
燥、留去。残渣を シリカゲル100gでカラムクロマト(CHCl₃-MeOH 19:1)精製して、
化合物23を 2.19g(82%)得た (実施例 3)。

C₂₁H₂₂F₃NOS FW 393.47

計算値：C =64.10, H =5.64, F =14.48, N =3.56, S =8.15.

25 実験値：C =64.00, H =5.61, F =14.26, N =3.59, S =7.97.

融点：49-50°C

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz)

7.45(2H, d, J=9.0Hz), 7.43(2H, d, J=8.4Hz), 7.13(2H, d, J=8.4Hz), 6.95(2H, d, J=9.0Hz), 5.79-5.74(1H, m), 5.70-5.66(1H, m), 4.07(2H, t, J=6.3Hz), 3.02(2H, t, J=2.4Hz), 2.62(2H, t, J=7.4Hz), 2.61(2H, t, J=5.6Hz), 2.21(2H, m), 2.06(2H, quint, J=7.2Hz).

- 5 (6) 化合物21 (4.35g, 12.5mmol)を CHCl_3 150mlに溶かし、MCPBA 2.6g(1.2eq)を加え、室温 1時間攪拌する。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後、溶媒を留去。シリカゲル150gを用いてカラムクロマト(Hexane/AcOEt, 2/1)で精製し、化合物21 (4.03g, oil, 88%)を得た。

NMR (CDCl_3) δ ppm (300 MHz)

- 10 7.74(2H, d, J=9.0Hz), 7.71(2H, d, J=9.0), 7.58(2H, d, J=9.0Hz), 6.98(2H, d, J=9.0Hz), 4.14(2H, t, J=5.7Hz), 3.72(2H, t, J=6.2Hz), 2.23(2H, quint, J=6.0Hz).

- (7) 化合物21 (2.335g, 6.4mmol)に 1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 535mg(6.4mmol), K_2CO_3 1.33g(1.5eq), KI 1.07g(1.0eq), Bu_4NBr 415mg(0.2eq)を
15 加え、無水DMF 20ml中、80°Cで 5時間攪拌する。反応液に水を加え、AcOEtで抽出し、水洗、乾燥、留去。残渣をシリカゲル100gでカラムクロマト($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 9/1)精製し、化合物24のフリー体 (2.48g, 90%)を得た。この化合物を塩酸塩として結晶化し、i-PrOH - Hexaneから再結晶した (実施例4)。

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ FW 456.74

- 20 計算値 : C =55.22, H =5.34, Cl =7.76, F =12.48, N =3.07, S =7.02.

実験値 : C =55.26, H =5.26, Cl =8.04, F =12.25, N =3.28, S =6.94.

融点 : 155-157°C

NMR (CDCl_3) δ ppm (300 MHz)

- 12.80(1H, br), 7.74(2H, d, J=9.0Hz), 7.72(2H, d, J=9.0Hz), 7.59(2H, d, J=9.0Hz), 6.96(2H, d, J=9.0Hz), 6.03(1H, d, J=9.6Hz), 5.71(1H, d, J=9.6Hz),
25 4.15(2H, t, J=5.8Hz), 4.00(1H, d, J=15.3Hz), 3.55-3.51(1H, m), 3.37(1H, d, J=15.3Hz), 3.26(2H, t, J=5.7Hz), 3.11~3.01(1H, m), 2.95~2.84(1H, m),

2.59~2.46(2H, m), 2.39~2.31(1H, m).

(8) 化合物19 (6.1g, 20mmol) と 1-ブromo-3-クロロプロパン 3.8g(1.2eq)と K_2CO_3 5.53g(2eq)を2-ブタノン200mlと共に、7時間還流し、無機物を濾過し、溶媒を留去する。シリカゲル 150g用いてカラムクロマト($CHCl_3$ /アセトン, 9/1)で
5 精製し、化合物22 (7.65g, 固体, 100%)を得た。

NMR ($CDCl_3$) δ ppm (300 MHz)

8.04(2H, d, J=8.7Hz), 7.89(2H, d, J=8.7Hz), 7.75(2H, d, J=9.0Hz), 7.00(2H, d, J=8.7Hz), 4.17 (2H, t, J=6.0Hz), 3.73(2H, t, J=6.1Hz), 2.25(2H, quint, J=6.0Hz).

10 (9) 化合物22 (2.47g, 6.5mmol)と 1,2,3,6- テトラヒドロピリジン 542mg(6.5mmol), K_2CO_3 1.35g(1.5eq), KI 1.08g(1eq), Bu_4NBr 0.42g(0.2eq)を 無水DMF 20ml中で、80°C 5時間攪拌する。反応液に水を加え、AcOEtで抽出し、水洗、乾燥、留去。残渣をシリカゲル100gでカラムクロマト($CHCl_3$ /MeOH, 19:1)し、Hexaneから再結晶して化合物25 (1.97g, 71%)を得た (実施例5)。

15 C₂₁H₂₂F₃N₃O₃S FW 425.47

計算値 : C =59.28, H =5.21, F =13.39, N =3.29, S =7.54

実験値 : C =59.12, H =5.26, F =13.05, N =3.37, S =7.49.

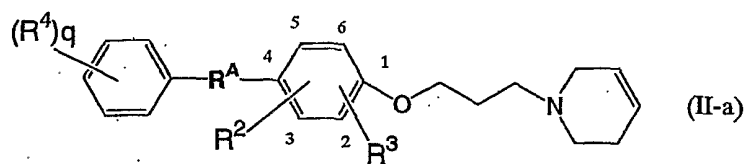
融点 : 75-77°C

NMR ($CDCl_3$) δ ppm (300 MHz)

20 8.03(2H, d, J=8.4Hz), 7.87(2H, d, J=9.0Hz), 7.75(2H, d, J=8.1Hz),
6.99(2H, d, J=9.0Hz), 5.78-5.73(1H, m), 5.69-5.64(1H, m),
4.08(2H, t, J=6.3Hz), 2.99(2H, t, J=2.6Hz), 2.57(2H, t, J=6.4Hz),
2.56(2H, t, J=6.4Hz), 2.18(2H, m), 2.03(2H, quint, J=7.0Hz).

実施例 6

その他の本化合物の構造を以下に示す。



q = 1 ~ 3 の整数

5

10

15

20

(表 1)

$R^A = CH_2$

化合物 (II-a) No	R 2	R 3	(R 4) q
1	3-Cl	H	F
2	3-Br	H	F
3	2-F	3-F	F
4	2-tBu	5-tBu	F
5	3-CF ₃	H	F
6	3-Cl	H	Cl
7	3-Br	H	Cl
8	2-F	3-F	Cl
9	2-tBu	5-tBu	Cl
10	3-CF ₃	H	Cl
11	3-Cl	H	Br
12	3-Br	H	Br
13	2-F	3-F	Br
14	2-tBu	5-tBu	Br
15	3-CF ₃	H	Br
16	3-Cl	H	OCF ₃
17	3-Br	H	OCF ₃
18	2-F	3-F	OCF ₃
19	2-tBu	5-tBu	OCF ₃
20	3-CF ₃	H	OCF ₃
21	3-Cl	H	OMe
22	3-Br	H	OMe
23	2-F	3-F	OMe
24	2-tBu	5-tBu	OMe
25	3-CF ₃	H	OMe
26	3-Cl	H	Me
27	3-Br	H	Me
28	2-F	3-F	Me
29	2-tBu	5-tBu	Me
30	3-CF ₃	H	Me
31	3-Cl	H	t-Bu
32	3-Br	H	t-Bu
33	2-F	3-F	t-Bu
34	2-tBu	5-tBu	t-Bu
35	3-CF ₃	H	t-Bu
36	3-Cl	H	di-F
37	3-Br	H	di-F
38	2-F	3-F	di-F
39	2-tBu	5-tBu	di-F
40	3-CF ₃	H	tri-F
41	3-Cl	H	tri-F
42	3-Br	H	tri-F
43	2-F	3-F	Ph
44	2-tBu	5-tBu	Ph
45	3-CF ₃	H	Ph

(表 2)

R^A = NH

化合物 (II-a) No	R 2	R 3	(R 4) q
46	3-Cl	H	F
47	3-Br	H	F
48	2-F	3-F	F
49	2-tBu	5-tBu	F
50	3-CF ₃	H	F
51	3-Cl	H	Cl
52	3-Br	H	Cl
53	2-F	3-F	Cl
54	2-tBu	5-tBu	Cl
55	3-CF ₃	H	Cl
56	3-Cl	H	Br
57	3-Br	H	Br
58	2-F	3-F	Br
59	2-tBu	5-tBu	Br
60	3-CF ₃	H	Br
61	3-Cl	H	OCF ₃
62	3-Br	H	OCF ₃
63	2-F	3-F	OCF ₃
64	2-tBu	5-tBu	OCF ₃
65	3-CF ₃	H	OCF ₃
66	3-Cl	H	OMe
67	3-Br	H	OMe
68	2-F	3-F	OMe
69	2-tBu	5-tBu	OMe
70	3-CF ₃	H	OMe
71	3-Cl	H	Me
72	3-Br	H	Me
73	2-F	3-F	Me
74	2-tBu	5-tBu	Me
75	3-CF ₃	H	Me
76	3-Cl	H	t-Bu
77	3-Br	H	t-Bu
78	2-F	3-F	t-Bu
79	2-tBu	5-tBu	t-Bu
80	3-CF ₃	H	t-Bu
81	3-Cl	H	di-F
82	3-Br	H	di-F
83	2-F	3-F	di-F
84	2-tBu	5-tBu	di-F
85	3-CF ₃	H	tri-F
86	3-Cl	H	tri-F
87	3-Br	H	tri-F
88	2-F	3-F	Ph
89	2-tBu	5-tBu	Ph
90	3-CF ₃	H	Ph

(表 3)

$R^A = S$

化合物 (II-a) No	R 2	R 3	(R 4) q
91	3-Cl	H	F
92	3-Br	H	F
93	2-F	3-F	F
94	2-tBu	5-tBu	F
95	3-CF ₃	H	F
96	3-Cl	H	Cl
97	3-Br	H	Cl
98	2-F	3-F	Cl
99	2-tBu	5-tBu	Cl
100	3-CF ₃	H	Cl
101	3-Cl	H	Br
102	3-Br	H	Br
103	2-F	3-F	Br
104	2-tBu	5-tBu	Br
105	3-CF ₃	H	Br
106	3-Cl	H	OCF ₃
107	3-Br	H	OCF ₃
108	2-F	3-F	OCF ₃
109	2-tBu	5-tBu	OCF ₃
110	3-CF ₃	H	OCF ₃
111	3-Cl	H	OMe
112	3-Br	H	OMe
113	2-F	3-F	OMe
114	2-tBu	5-tBu	OMe
115	3-CF ₃	H	OMe
116	3-Cl	H	Me
117	3-Br	H	Me
118	2-F	3-F	Me
119	2-tBu	5-tBu	Me
120	3-CF ₃	H	Me
121	3-Cl	H	t-Bu
122	3-Br	H	t-Bu
123	2-F	3-F	t-Bu
124	2-tBu	5-tBu	t-Bu
125	3-CF ₃	H	t-Bu
126	3-Cl	H	di-F
127	3-Br	H	di-F
128	2-F	3-F	di-F
129	2-tBu	5-tBu	di-F
130	3-CF ₃	H	tri-F
131	3-Cl	H	tri-F
132	3-Br	H	tri-F
133	2-F	3-F	Ph
134	2-tBu	5-tBu	Ph
135	3-CF ₃	H	Ph

(表 4)

R^A = S O

化合物 (II-a) No	R 2	R 3	(R 4) q
136	3-Cl	H	F
137	3-Br	H	F
138	2-F	3-F	F
139	2-tBu	5-tBu	F
140	3-CF ₃	H	F
141	3-Cl	H	Cl
142	3-Br	H	Cl
143	2-F	3-F	Cl
144	2-tBu	5-tBu	Cl
145	3-CF ₃	H	Cl
146	3-Cl	H	Br
147	3-Br	H	Br
148	2-F	3-F	Br
149	2-tBu	5-tBu	Br
150	3-CF ₃	H	Br
151	3-Cl	H	OCF ₃
152	3-Br	H	OCF ₃
153	2-F	3-F	OCF ₃
154	2-tBu	5-tBu	OCF ₃
155	3-CF ₃	H	OCF ₃
156	3-Cl	H	OMe
157	3-Br	H	OMe
158	2-F	3-F	OMe
159	2-tBu	5-tBu	OMe
160	3-CF ₃	H	OMe
161	3-Cl	H	Me
162	3-Br	H	Me
163	2-F	3-F	Me
164	2-tBu	5-tBu	Me
165	3-CF ₃	H	Me
166	3-Cl	H	t-Bu
167	3-Br	H	t-Bu
168	2-F	3-F	t-Bu
169	2-tBu	5-tBu	t-Bu
170	3-CF ₃	H	t-Bu
171	3-Cl	H	di-F
172	3-Br	H	di-F
173	2-F	3-F	di-F
174	2-tBu	5-tBu	di-F
175	3-CF ₃	H	tri-F
176	3-Cl	H	tri-F
177	3-Br	H	tri-F
178	2-F	3-F	Ph
179	2-tBu	5-tBu	Ph
180	3-CF ₃	H	Ph

(表 5)

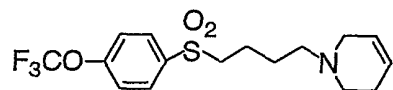
$R^A = SO_2$

化合物 (II-a) No	R 2	R 3	(R 4) q
181	3-Cl	H	F
182	3-Br	H	F
183	2-F	3-F	F
184	2-tBu	5-tBu	F
185	3-CF ₃	H	F
186	3-Cl	H	Cl
187	3-Br	H	Cl
188	2-F	3-F	Cl
189	2-tBu	5-tBu	Cl
190	3-CF ₃	H	Cl
191	3-Cl	H	Br
192	3-Br	H	Br
193	2-F	3-F	Br
194	2-tBu	5-tBu	Br
195	3-CF ₃	H	Br
196	3-Cl	H	OCF ₃
197	3-Br	H	OCF ₃
198	2-F	3-F	OCF ₃
199	2-tBu	5-tBu	OCF ₃
200	3-CF ₃	H	OCF ₃
201	3-Cl	H	OMe
202	3-Br	H	OMe
203	2-F	3-F	OMe
204	2-tBu	5-tBu	OMe
205	3-CF ₃	H	OMe
206	3-Cl	H	Me
207	3-Br	H	Me
208	2-F	3-F	Me
209	2-tBu	5-tBu	Me
210	3-CF ₃	H	Me
211	3-Cl	H	t-Bu
212	3-Br	H	t-Bu
213	2-F	3-F	t-Bu
214	2-tBu	5-tBu	t-Bu
215	3-CF ₃	H	t-Bu
216	3-Cl	H	di-F
217	3-Br	H	di-F
218	2-F	3-F	di-F
219	2-tBu	5-tBu	di-F
220	3-CF ₃	H	tri-F
221	3-Cl	H	tri-F
222	3-Br	H	tri-F
223	2-F	3-F	Ph
224	2-tBu	5-tBu	Ph
225	3-CF ₃	H	Ph

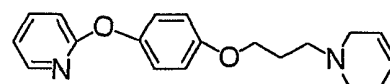
実施例 17 ~ 27

化合物 (VII) として以下の化合物および/またはその塩を合成した。

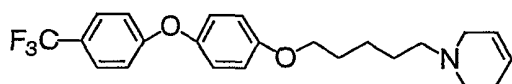
Ex 17



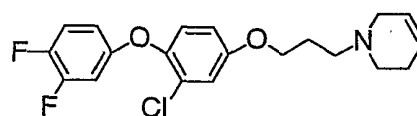
Ex 23



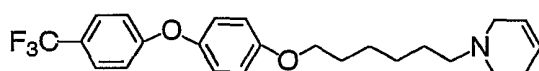
Ex 18



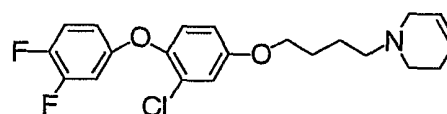
Ex 24



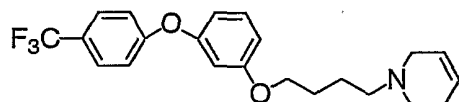
Ex 19



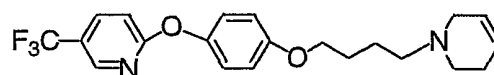
Ex 25



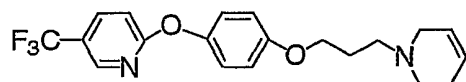
Ex 20



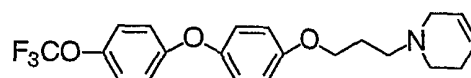
Ex 26



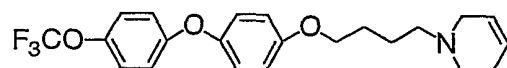
Ex 21



Ex 27



Ex 22



前記実施例 7 ~ 27 の化合物の物性を以下に示す。

Ex 7

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz) (Free)

2.063(2H, t, J = 8Hz), 2.15~2.25(2H, m), 2.58~2.66(2H, m), 4.090(2H, t, J =
5 6Hz), 5.65~5.80(2H, m), 6.853(2H, d, J = 9Hz), 7.000(2H, d, J = 9Hz), 7.514(2H,
d, J = 9Hz), 7.607(1H, dd, J = 9Hz, 3Hz), 8.640(1H, m)

元素分析 (%) : C₂₀H₂₁F₃N₂O₅ · HCl

計算値 : C =55.75, H =5.15, N =6.50, Cl =8.23, F =13.23, S =7.44

実験値 : C =55.55, H =4.96, N =6.38, Cl =8.52, F =13.23, S =7.44

10 Ex 8

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz) (Free)

1.64~1.83(4H, m), 1.842(2H, quint, J =7 Hz), 2.14~2.23(2H, m), 2.475(2H, t, J =
8Hz), 2.569(2H, t, J = 6Hz), 2.95~3.01(2H, m), 4.047(2H, t, J = 6Hz), 5.63 ~
5.80(2H, m), 7.001(2H, d, J = 9Hz), 7.984(2H, d, J = 9Hz), 8.157(1H, m),
15 8.308(1H, d, J = 8Hz), 8.900(1H, m)

元素分析 (%) : C₂₁H₂₃F₃N₂O₃S · HCl

計算値 : C =52.88, H =5.07, N =5.87, Cl =7.43, F =11.95, S =6.72,

実験値 : C =52.49, H =5.07, N =5.76, Cl =7.46, F =11.78, S =6.70,

Ex 9

20 NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz) (Free)

1.68~1.77(2H, m), 1.79~1.88(2H, m), 2.16~2.24(2H, m), 2.52(2H, t, J = 7.5Hz),
2.62(2H, t, J = 6.0Hz), 3.01~3.05(2H, m), 4.03(2H, t, J = 6.0Hz), 5.66(1H, m),
5.77 (1H, m), 6.97(2H, d, J = 9.0Hz), 7.31(2H, d, J = 9.0Hz), 7.86(2H, d, J =
9.0Hz),
25 7.96(2H, d, J = 9.0Hz).

元素分析 (%) : C₂₂H₂₄F₃NO₄S · C₂H₂O₄ · 0.2 H₂O · 0.2 2-PrOH

計算値 : C=52.65, H =5.03, F =10.16, N =2.50, S =5.71

実験値 : C =52.71, H =4.75, F = 9.89, N =2.61, S =5.81

E x 1 0

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz) (Free)

1.733(2H, quint, J = 6.9Hz), 1.850(2H, quint, J = 7.5Hz),

5 2.15~2.25(2H, m), 2.484(2H, t, J = 7.5Hz), 2.572(2H, t, J = 6Hz), 2.95~3.00(2H, m), 4.020(2H, t, J = 6.3Hz), 5.62~5.80(2H, m), 6.942(2H, d, J = 8.7Hz),

7.129(2H, d, J = 7.8Hz), 7.429(2H, d, J = 7.8Hz), 7.449(2H, d, J = 8.7Hz),

元素分析 (%) : C₂₂H₂₄F₃NOS · HCl

計算値 : C=59.52, H =5.68, N =3.15, Cl=7.99, F =12.84, S =7.22

10 実験値 : C=59.30, H =5.43, N =3.21, Cl=7.96, F =12.85, S =7.03

E x 1 1

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz) (Free)

1.76~1.86(4H, m), 2.14~2.22(2H, m), 2.460(2H, t, J = 7.5Hz), 2.555(2H, t, J = 5.7Hz), 2.94~3.00(2H, m), 3.955(2H, t, J = 6.3Hz), 3.960(2H, S) 5.62 ~ 5.78(2H,

15 m), 6.828(2H, d, J = 8.4Hz), 7.068(2H, d, J = 8.4Hz), 7.271(2H, d, J = 8.4Hz),

7.521(2H, d, J = 8.4Hz),

元素分析 (%) : C₂₃H₂₆F₃NO₂ · HCl

計算値 : C =64.86, H =6.39, N =3.29, Cl =8.32, F =13.38,

実験値 : C =64.76, H =6.39, N =3.35, Cl =8.28, F =13.26,

20 E x 1 2

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz) (Free)

1.68~1.85(2H, m), 1.862(2H, quint, J =7 Hz), 2.15~2.24(2H, m), 2.490(2H, t, J = 7.0Hz), 2.576(2H, t, J = 6Hz), 2.96~3.02(2H, m), 4.038(2H, t, J = 6Hz), 5.64 ~ 5.80(2H, m), 6.854(1H, d, J = 9Hz), 6.983(2H, d, J = 9Hz), 7.512(2H, d, J = 9Hz),

25

7.605(1H, dd, J = 9Hz, 2Hz), 8.635(1H, m)

元素分析 (%) : C₂₁H₂₃F₃N₂OS · HCl · 0.1 H₂O

計算値 : C =56.69, H =5.44, N =6.30, Cl =7.97, F =12.81

実験値 : C =56.46, H =5.46, N =6.27, Cl =7.94, F =12.76

Ex 1 3

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz) (Free)

- 5 1.84~1.88(4H, m), 2.28~2.36(2H, m), 2.63~2.72(2H, m),
2.78(2H, t, J = 5.7Hz), 3.16~3.22(2H, m), 4.01(2H, t, J = 5.7Hz), 5.68(1H, m),
5.83(1H, m), 6.90(2H, d, J = 9.0Hz), 7.07(2H, d, J = 9.0Hz), 7.14(2H, d, J =
9.0Hz), 7.41(2H, d, J = 9.0Hz).

元素分析 (%) : C₂₂H₂₄F₃NO₂S · C₂H₂O₄ · 0.1 H₂O

- 10 計算値 : C =55.94, H =5.12, N =5.76, F =11.06, S =6.24

実験値 : C =55.96, H =5.04, N =2.81, F =10.79, S =6.13

Ex 1 4

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz) (Free)

- 15 1.67~1.91(4H, m), 2.15~2.24(2H, m), 2.50(2H, t, J = 7.4Hz), 2.58(2H, t, J =
5.8Hz), 2.97~3.02(2H, m), 4.02(2H, t, J = 6.2Hz), 5.63~5.71(1H, m),
5.72~5.81(1H, m),
6.87~6.97(4H, m), 7.21(1H, ddd, J = 8.7, 4.5, 2.5Hz), 7.43(2H, d, J = 8.8Hz)

元素分析 : C₂₁H₂₃F₃NBrOS · HCl

計算値 : C =53.34, H =5.12, N =2.96 Br =16.90, Cl =7.50, F =4.02, S =6.78

- 20 実験値 : C =53.16, H =5.12, N =3.11 Br =16.83, Cl =7.22, F =3.90, S =6.62.

Ex 1 5

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz) (Free)

- 25 1.60~1.86(4H, m), 2.12~2.24(2H, m), 2.463(2H, t, J = 6.9Hz), 2.569(2H, t, J =
5.7Hz), 2.94~3.02(2H, m), 3.909(2H, t, J = 6.3Hz), 4.20~4.70(1H, m),
5.60~5.80(2H, m), 6.755(2H, d, J = 8.7Hz), 6.959(2H, d, J = 8.7Hz), 7.688(2H, d,
J = 8.7Hz), 7.817(2H, d, J = 8.7Hz),

元素分析 (%) : C₂₂H₂₅F₃N₂O₃S · C₂H₂O₄

計算値 : C=52.94, H =5.00, N =5.14, F =10.47, S =5.89

実験値 : C=52.71, H =4.78, N =5.09, F =10.69, S =6.05

E x 1 6

5 NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz) (Free)

1.86~1.68(6H, m), 2.19(2H, m), 2.48(2H, t, J = 7.2), 2.58(2H, t, J = 5.7),

4.03(2H, t, J = 6.0), 5.68~5.63(1H, m), 5.78~5.73(1H, m), 6.93(2H, d, J = 9.3),

7.75(2H, d, J = 9.0), 7.86(2H, d, J = 9.3), 8.04(2H, d, J = 9.0),

元素分析 (%) : C₂₂H₂₄F₃NO₃S · HCl · 1.1 H₂O

10 計算値 : C =53.30, H =5.53, N =2.83 Cl =7.15 F =11.50, S =6.47.

実験値 : C =53.19, H =5.10, N =2.94 Cl =6.25 F =11.64, S =6.48.

E x 1 7

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz) (Free)

1.617(2H, quint, J=7.2Hz), 1.773(2H, quint, J =7.8Hz), 2.08~2.20(2H, m),

15 2.376(2H, t, J = 7.5Hz), 2.491(2H, t, J = 5.4Hz), 2.87~2.94(2H, m),

3.156(2H, t, J = 7.8Hz), 5.58~5.78(2H, m), 7.398(2H, d, J = 9Hz),

7.969(2H, d, J = 9Hz),

元素分析 (%) : C₁₆H₂₀F₃NO₃S · HCl

計算値 : C=48.06, H =5.29, N =3.50, Cl=8.87, F =14.25, S =8.02

20 実験値 : C=47.91, H =5.15, N =3.41, Cl=8.73, F =14.25, S =7.94

E x 1 8

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz)(Free)

1.45~1.90(6H, m), 2.15~2.25(2H, m), 2.435(2H, t, J = 7.8Hz), 2.559(2H, t, J =

5.7Hz), 2.94~3.00(2H, m), 3.961(2H, t, J=6.6Hz), 5.64~5.80(2H, m),

25 6.87~7.02(2H, m) 7.533(2H, d, J = 8.4Hz)

元素分析 (%) : C₂₃H₂₆F₃NO₂ · HCl · 0.25 H₂O

計算値 : C =61.88, H =6.21, N =3.14, Cl =7.94, F =12.77

実験値 : C =61.97, H =6.06, N =3.27, Cl =8.04 , F =12.73

E x 1 9

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz) (Free)

1.35~1.65(6H, m), 1.805(2H, quint, J = 6.6Hz), 2.14~2.24(2H, m),
 5 2.411(2H, t, J = 7.5Hz), 2.551(2H, t, J = 6Hz), 2.94~3.02(2H, m),
 3.952(2H, t, J = 6Hz), 5.62~5.80(2H, m), 6.88~7.04(2H, m), 7.531(2H, d, J =
 8.4Hz)

元素分析 (%) : C₂₄H₂₈F₃NO₂ · HCl

計算値 : C =63.22, H =6.41, N =3.07, Cl =7.78, F =12.50

10 実験値 : C =63.04, H =6.43, N =3.14, Cl =7.81, F =12.59

E x 2 0

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz) (Free)

1.65~1.90(4H, m), 2.14~2.24(2H, m), 2.460(2H, t, J = 7.2Hz), 2.556(2H, t, J =
 5.7Hz), 2.94~3.00(2H, m), 3.959(2H, t, J = 6.3Hz), 5.60~5.80(2H, m),
 15 6.57~6.75(3H, m), 7.055(2H, d, J = 8.7Hz), 7.259(1H, d, J = 16.2Hz), 7.570(2H,
 d, J = 9.0Hz),

元素分析 (%) : C₂₂H₂₄F₃NO₂ · HCl

計算値 : C =61.75, H =5.89, N =3.27, Cl =8.29, F =13.32

実験値 : C =61.86, H =5.80, N =3.34, Cl =8.23, F =13.34

20 E x 2 1

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz) (Free)

2.030(2H, quint, J =6 Hz), 2.16~2.24(2H, m), 2.56~2.64(4H, m), 2.98~3.03(2H,
 m), 4.040(2H, t, J = 6Hz), 5.64 ~ 5.81(2H, m), 6.91 ~ 7.19(5H, m),
 7.869(1H, dd, J = 9Hz, 3Hz), 8.430(1H, m)

25 元素分析 (%) : C₂₀H₂₁F₃N₂O₂S · HCl · 0.1 Et₂O

計算値 : C =62.74, H =5.79, F =14.89, N =7.32, Cl =9.26

実験値 : C =62.78, H =5.94, F =14.60, N =7.18, Cl =9.08

Ex 2 2

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz) (Free)

1.68~1.90(4H, m), 2.16~2.22(2H, m), 2.475(2H, t, J = 7.2Hz), 2.567(2H, t, J =
5.7Hz), 3.972(2H, t, J = 6.0Hz), 5.64~5.80(2H, m), 6.86~7.00(6H, m), 7.134(2H,
5 d, J = 9.0Hz),

元素分析 (%) : C₂₂H₂₄F₃NO₃ · HCl

計算値 : C=59.53, H =5.68, N =3.16, Cl=7.99, F =12.84

実験値 : C=59.41, H =5.63, N =3.26, Cl=8.10, F =12.81

Ex 2 3

10 NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz) (Free)

2.024(2H, quint, J = 7.5 Hz), 2.16~2.24(2H, m), 2.56~2.64(4H, m),
2.98~3.03(2H, m), 4.027(2H, t, J = 6.0Hz), 5.64 ~ 5.80(2H, m), 6.83 ~ 7.08(6H,
m),

7.651 (1H, m), 8.18(1H, m)

15 元素分析 (%) : C₁₉H₂₂N₂O₂ · C₂H₂O₄

計算値 : C =62.99, H =6.04, N =7.00

実験値 : C =62.91, H =6.01, N =6.97

Ex 2 4

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz) (Free)

20 2.023(2H, quint, J = 6.6Hz), 2.15~2.25(2H, m), 2.55~2.65(2H, m),
2.96~3.06(2H, m), 4.026(2H, t, J = 6Hz) , 5.64~5.82(2H, m), 6.55~7.10(2H, m),

元素分析 (%) : C₂₀H₂₀ClF₂NO₂ · HCl

計算値 : C =57.70, H =5.08, N =3.36, Cl =17.03, F =9.13

実験値 : C =57.62, H =5.12, N =3.44, Cl =16.95, F =8.95

25 Ex 2 5

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz) (Free)

1.65~1.90(4H, m), 2.15~2.24(2H, m), 2.485(2H, t, J = 7.5Hz),

2.581(2H, t, J=6.0Hz), 2.95~3.03(2H, m), 3.972(2H, t, J = 6.3Hz),

5.62~5.80(2H, m), 6.55~7.10(6H, m),

元素分析 (%) : C₂₁H₂₂ClF₂NO₂ · HCl

計算値 : C =58.61, H =5.39, N =3.25, Cl =16.48, F =8.83

5 実験値 : C =58.59, H =5.37, N =3.28, Cl =16.26, F =8.40

Ex 2 6

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz) (Free)

1.63-1.84(4H, m), 1.833(2H, quint, J = 7.5 Hz), 2.15~2.24(2H, m),

2.480(2H, t, J = 7.5Hz), 2.574(2H, t, J = 6Hz), 2.95-3.02(2H, m), 3.991(2H, t, J = 6Hz), 5.64 ~ 5.80(2H, m), 6.90 ~ 7.09(5H, m), 7.869(1H, dd, J = 9Hz, 3Hz), 8.440(1H, m)

10 元素分析 (%) : C₂₁H₂₃F₃N₂O₂ · HCl

計算値 : C =58.81, H =5.64, N =6.53, Cl =8.27, F =13.29

実験値 : C =58.70, H =5.66, N =6.49, Cl =8.32, F =13.17

15 Ex 2 7

NMR (CDCl₃) δ ppm (300 MHz) (Free)

1.95~2.25(4H, m), 2.55~2.65(4H, m), 2.97~3.04(4H, m),

4.020(2H, t, J = 6.6Hz), 5.64~5.80 (2H, m), 6.84~7.00(6H, m), 7.135(2H, d, J = 9.0Hz),

20 元素分析 (%) : C₂₁H₂₂F₃NO₃ · HCl

計算値 : C=58.68, H =5.39, N =3.26, Cl=8.25, F =13.26

実験値 : C=58.49, H =5.16, N =3.35, Cl=8.22, F =13.28

試験例 1

25 7-8週齢の雄性KK-Ayマウス (n = 5 ~ 7, 日本クレア) に80 mg/kgの本化合物を7日間皮下投与し、7日目から8日目までの摂食量、8日目の体重を測定した。対照群としては、生理食塩水を用いた。体重測定後、50Uヘパリンを含む注射筒で

腹部大動脈から採血し、12,000xgで5分間遠心し、血漿を採取した。血中グルコースは新ブラッド・シュガー・テスト（ペーリンガー・マンハイム）を用いて、インスリンはInsulin-EIA Test（グラザイム）を用いて測定した。測定結果を、対照群の値を100とした時の相対値で示す。

5 (表6)

実施例 (化合物 No)	Dose (80mg/kg)(S.C)		
	Body weight	Glucose	Insulin
3 (23)	82**	25**	22*
5 (25)	73**	23**	8**
	* P < 0.05, ** P < 0.01 vs. Vehicle		

本化合物投与群では、対照群に比べて、顕著な体重 (Body weight) 低下なら
びにグルコース (Glucose) とインスリン (Insulin) 濃度の低下が見られた。ま
た好ましい化合物は、経口吸収性がよく、血中濃度が高く、代謝酵素阻害作用が
10 弱く、また中枢作用や消化器官等に対する副作用も認められなかった。

製剤例 1

本化合物、結晶セルロース、及びステアリン酸マグネシウム等を適量混合し、
打錠することにより錠剤を得る。

15 製剤例 2

本化合物、乳糖、及びステアリン酸マグネシウム等を適量混合した後、造粒し
て顆粒を得る。

製剤例 3

製剤例 2 の顆粒をカプセルに充填することによりカプセル剤を得る。

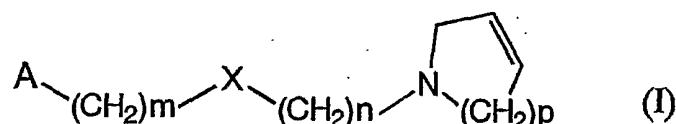
20

産業上の利用可能性

本化合物は、抗肥満薬または糖尿病の予防・治療薬等として有用である。

請求の範囲

1. 式 (I) :



- 5 (式中、Aは1以上の置換基で置換された、アリールまたはヘテロアリール（但し、該置換基としては少なくとも、 $-R^A-R^B$ (R^A はS、SO、SO₂、NR^c、NR^cSO₂ (R^c は水素または低級アルキル)、または低級アルキレン； R^B は置換されていてもよいアリール) で示される基が含まれる)；
XはO、S、NR (R は水素または低級アルキル)、または単結合；
10 mは0～4の整数；
nは1～6の整数；
pは1～3の整数を表す。)
- で示される化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラッグ、またはそれらの溶媒和物を含有する、抗肥満薬。
- 15 2. XがOである、請求項1記載の抗肥満薬。
3. mが0である、請求項1記載の抗肥満薬。
4. nが2～4である、請求項1記載の抗肥満薬。
5. pが2である、請求項1記載の抗肥満薬。
6. XがO；mが0；nが2～4；かつpが2である、請求項1記載の抗肥満薬。
- 20 7. Aが $-R^A-R^B$ (R^A および R^B は前記と同意義)で置換された、フェニルである、請求項1記載の抗肥満薬。
8. R^B が、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルコキシおよびフェニルからなる群から選択される同一または異なる1～3個の基で置換された、フェニルまたはピリジルで

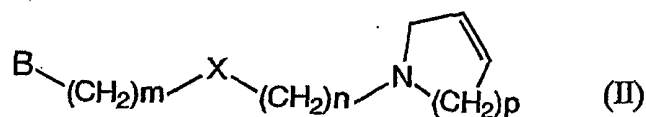
ある、請求項 7 記載の抗肥満薬。

9. X が O ; m が 0 ; n が 2 ~ 4 ; p が 2 ; かつ A が $-R^A-R^B$ (R^A は前記と同意義 ; R^B は置換フェニルまたは置換ピリジル) で置換されたフェニルである、請求項 1 記載の抗肥満薬。

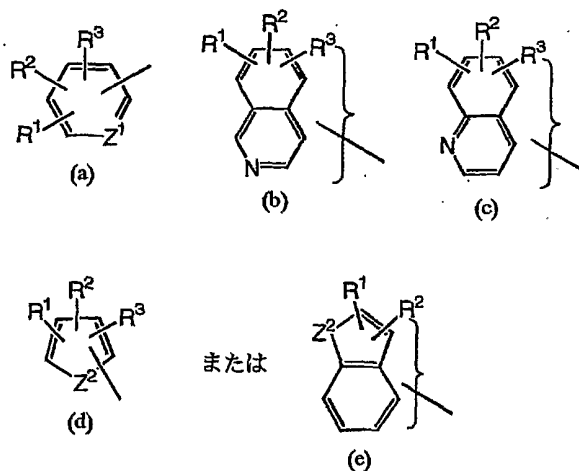
5 10. R^B がハロゲン、ハロゲン化低級アルキルまたはハロゲン化低級アルコキシによって置換された、フェニルまたはピリジルである、請求項 9 記載の抗肥満薬。

11. 請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物を含有する、糖尿病の予防または治療薬。

10 12. 式 (II) :



(式中、B は



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ピペリジル低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルコキシ、カルボキシ低級アルコキシ、置換されていて
15 もよいアリール、 $-R^A-R^B$ (R^A は S、SO、 SO_2 、 NR^C 、 $NR^C SO_2$ (R^C は水素または低級アルキル)、または低級アルキレン ; R^B は置換されていて

もよいアリール) または置換されていてもよいアリール低級アルコキシ。但し、 R^1 、 R^2 および R^3 の少なくとも1つは、 $-R^A-R^B$ である。 ; Z^1 はCHまたはN ; Z^2 はOまたはSを表す。) ;

XはOまたはS ;

5 mは0~4の整数 ;

nは1~6の整数 ;

pは1~3の整数を表す。) ;

で示される化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラッグ、またはそれらの水和物。

10 13. XがOである、請求項12記載の化合物。

14. mが0である、請求項12記載の化合物。

15. nが2~4である、請求項12記載の化合物。

16. pが2である、請求項12記載の化合物。

17. XがO ; mが0 ; nが2~4 ; かつpが2である、請求項12記載の化合物。

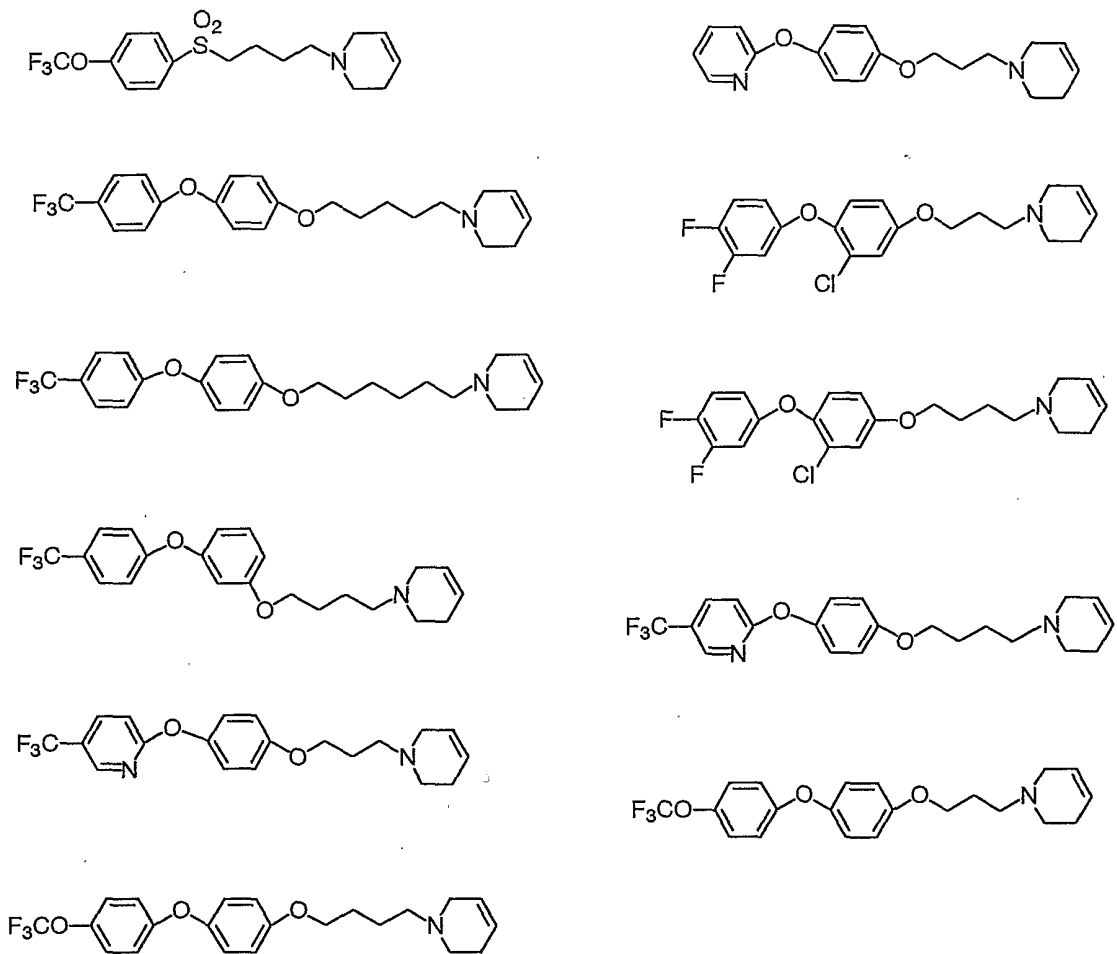
15

18. Bが(a)で示される基 ; Z^1 がCH ; R^1 が $-R^A-R^B$ (R^A および R^B は前記と同意義) ; R^2 および R^3 がともに水素である、請求項12記載の化合物。

19. R^B がハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、
20 低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルコキシおよびフェニルからなる群から選択される同一または異なる1~3個の基で置換された、フェニルまたはピリジルである、請求項18記載の化合物。

20. XがO ; mが0 ; nが2~4 ; pが2 ; Bが(a)で示される基 ; Z^1 がCHまたはN ; R^1 が $-R^A-R^B$ (R^A は前記と同意義 ; R^B は置換フェニルまたは置換ピリジル) ; かつ R^2 および R^3 がともに水素である請求項12記載の化合物。
25

21. R^B がハロゲン、ハロゲン化低級アルキルまたはハロゲン化低級アルコキ



- 27. 請求項 25 または 26 記載の化合物を含有する、医薬。
- 28. 請求項 25 または 26 記載の化合物を含有する抗肥満薬。
- 29. 請求項 25 または 26 記載の化合物を含有する糖尿病の予防または治療薬。
- 5 30. 請求項 12 ~ 21 または 25 ~ 26 のいずれかに記載の化合物を投与することを特徴とする、肥満または糖尿病の予防または治療方法。
- 31. 肥満または糖尿病の予防または治療薬を製造するための、請求項 12 ~ 21 または 25 ~ 26 のいずれかに記載の化合物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06673

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D211/70, 207/20, 223/04, 401/12, A61K31/44, 4545, 40, 55,
A61P3/04, 10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D211/70, 207/20, 223/04, 401/12, A61K31/44, 4545, 40, 55

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 00/46194 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 10 August, 2000 (10.08.00), Full text	1-7, 11-18, 22-29, 31
PA	(Family: none)	8-10, 19-21
A	EP 978512 A1 (Société Civile Bioprojet), 09 February, 2000 (09.02.00) (Family: none)	1-29, 31
A	US 4521428 A (Sanofi), 04 June, 1985 (04.06.85), & JP 59-84865 A & EP 101381 A1 & FR 2531707 A & AU 8317579 A & NO 8302923 A & DK 8303719 A & FI 8302930 A & ZA 8305577 A & PT 77205 A & ES 8500264 A & DE 3361424 G & IL 69348 A & CA 1245662 A & DK 169269 B & BR 1100386 A3	1-29, 31

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search
28 August, 2001 (28.08.01)

Date of mailing of the international search report
11 September, 2001 (11.09.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06673

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

1. Claims Nos.: 30
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:


Claim 30 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl⁷ C07D211/70, 207/20, 223/04, 401/12, A61K31/44, 4545, 40, 55, A61P3/04, 10</p>		
<p>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. Cl⁷ C07D211/70, 207/20, 223/04, 401/12, A61K31/44, 4545, 40, 55</p>		
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>		
<p>国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)</p>		
<p>C. 関連すると認められる文献</p>		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 00/46194 A1 (塩野義製薬株式会社) 10.8月.2000(10.08.00) 全文参照。	1-7, 11-18, 22-29, 31
PA	(ファミリーなし)	8-10, 19-21
A	EP 978512 A1 (SOCIETE CIVILE BIOPROJET) 9.2月.2000(09.02.00) (ファミリーなし)	1-29, 31
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>		
<p>* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献</p>		
国際調査を完了した日	28.08.01	国際調査報告の発送日 11.09.01
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 中木 亜希	4P 9282 
		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 請求の範囲の番号
A	US 4521428 A(SANOFI)4.6月.1985(04.06.85) & JP 59-84865 A & EP 101381 A1 & FR 2531707 A & AU 8317579 A & NO 8302923 A & DK 8303719 A & FI 8302930 A & ZA 8305577 A & PT 77205 A & ES 8500264 A & DE 3361424 G & IL 69348 A & CA 1245662 A & DK 169269 B & BR 1100386 A3	1-29, 31

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 30 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲30は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。