

WO 2011/055770 A1

(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
2011年5月12日(12.05.2011)

PCT



(10) 国際公開番号

WO 2011/055770 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 401/12 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2010/069654

(22) 国際出願日:

2010年11月5日(05.11.2010)

(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 2009-254568 2009年11月6日(06.11.2009) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社(TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 杉本 浩通 (SUGIMOTO, Hiromichi) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 根来 伸行 (NEGORO, Nobuyuki) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 村田 俊樹 (MURATA, Toshiki) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 力丸 健太郎 (RIKIMARU, Kentaro) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大

阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒5320024 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Osaka (JP).

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

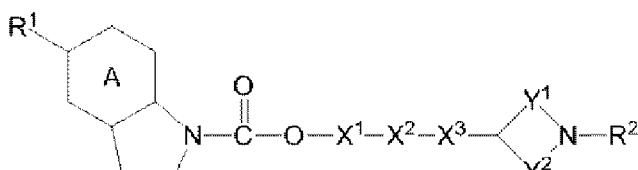
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告(条約第21条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト(規則5.2(a))

(54) Title: FUSED HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 縮合複素環化合物



(I)

(57) Abstract: Disclosed is a compound represented by formula (I) or a salt thereof, which has an GPR119 agonist action and is useful for prevention and treatment of diabetes, obesity and the like. (In the formula, the symbols are as defined in the description.)

(57) 要約: 本発明は、GPR119アゴニスト作用を有し、糖尿病、肥満症等の予防・治療に有用な、式(I) [式中、各記号は明細書記載のとおり] で表される化合物またはその塩である。

明 細 書

発明の名称：縮合複素環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、GPR119アゴニスト作用を有し、糖尿病、肥満症等の予防・治療に有用な縮合複素環化合物に関する。

[0002] [発明の背景]

糖尿病は、糖代謝異常の結果生じる血糖高値を特徴とする代謝性疾患の一つである。この疾患は、インスリン依存性糖尿病もしくはⅠ型DMとも呼ばれる1型糖尿病と、インスリン非依存性糖尿病またはⅡ型DMとも呼ばれる2型糖尿病とに大きく分類される。糖尿病は微小血管性の合併症（例：糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症）の原因となるばかりでなく、大血管障害（例：動脈硬化症、心血管疾患、心筋梗塞）のリスク要因でもある。

[0003] GPR119は、膵臓 β 細胞に強く発現するG蛋白質共役型受容体であり、近年、血中の糖濃度に依存してインスリン分泌を促す血糖センサーとして機能していることが報告された（非特許文献1参照）。そのため、GPR119は新たな糖尿病治療の標的分子として注目されている。

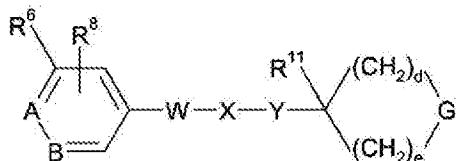
[0004] また、GPR119はヒトおよびマウスの腸管にも発現しており、GPR119作動薬がマウスにおいてグルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1: GLP-1) 及びグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (glucose-dependent insulinotropic polypeptide: GIP) 分泌を促進すること、（非特許文献2参照）、GPR119作動薬がマウスにおいてペプチドYY (PYY) やグルカゴン分泌を促進することも報告されている（非特許文献3）。

[0005] 従って、GPR119アゴニスト作用を有する化合物は、糖尿病、肥満症等の予防および治療に有用である。

[0006] 一方、以下の化合物が報告されている。

[0007] (1) 式：

[0008] [化1]

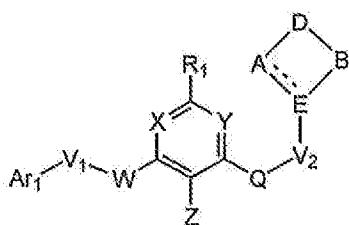


[0009] [式中、AおよびBは、一方が窒素を、他方がCR¹を、WおよびYは、独立して、結合手、C₁₋₃アルキルまたはC₂₋₃アルケニルを、Xは、CH₂、O、S、CH(OH)等を、Gは、CHR³、N-C(O)OR⁴、N-C(O)NR⁴R⁵等を、R¹は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ等を、R²は、水素原子またはC₁₋₄アルキルを、R³は、C₃₋₆アルキルを、R⁴は、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル等を、R⁵は、ハロゲン原子またはC₁₋₄アルキルを、R⁶は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ等を、R⁸は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ等を、R¹¹は、ハロゲン原子またはヒドロキシを、dは0ないし3の整数を、eは1ないし5の整数（但し、d+eは2ないし5の整数を示す）を、fは0ないし2の整数を示す。]

で表される化合物（特許文献1参照）。

[0010] (2) 式：

[0011] [化2]

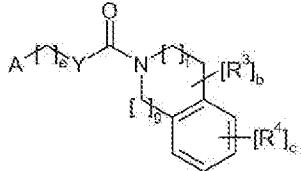


[0012] [式中、AおよびBは、独立して、置換されていてもよいC₁₋₃アルキレンを、Dは、O、S、S(O)、S(O)₂、CR₂R₃またはNR₂を、Eは、N、C、CR₄を、V₁は、結合手、置換されていてもよいC₁₋₃アルキレンを、V₂は、結合手、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキレンまたは置換されていてもよいC₁₋₃アルキレンを、Wは、NR₅、O、S、S(O)、S(O)₂または存在せず、Qは、NR₆、O、S、S(O)またはS(O)₂を、Xは、NまたはCR₇を、Yは、NまたはCR₈を、Ar₁は、置換されていてもよいアリー

ルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを、R₂は、アリール、ヘテロアリール、カルボキシ等を示す。] で表される化合物（特許文献2参照）。

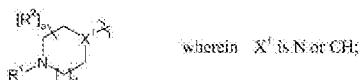
[0013] (3) 式：

[0014] [化3]



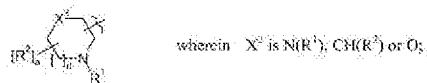
[式中、Aは

[0015] [化4]



または

[0016] [化5]



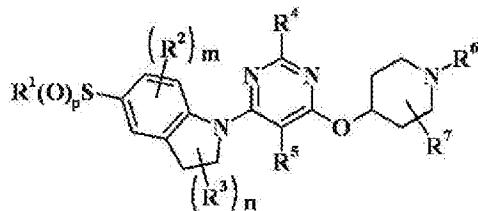
を、

R¹は、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、または置換されていてもよいC₁₋₆アシルを、R²およびR³は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、または置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシを、R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルコキシを、Yは、O、N(R⁵)またはCH₂を、R⁵は、水素原子またはC₁₋₆アルキルを、a、bおよびcは、独立して、1ないし3の整数を、dは0ないし2の整数を、fおよびgは、独立して、0ないし2の整数で、かつ、f+gは1ないし3の整数を示す。]

で表される化合物（特許文献3参照）。

[0017] (4) 式 :

[0018] [化6]

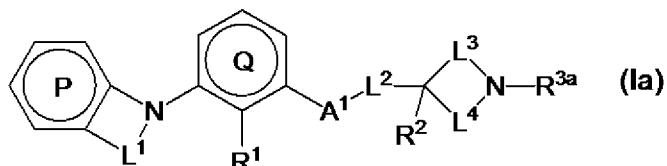


[式中、 p は1または2を、 m は0ないし3の整数を、 n は0ないし4の整数を、 R^1 は、特定の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} アルケニル、もしくは C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノを、 R^2 は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシを、 R^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ等を、 R^4 および R^5 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ等を、 R^6 は、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{6b}$ 等を、 R^7 は、水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキルを示す。]

で表される化合物（特許文献4参照）。

(4) 式 :

[0019] [化0]



[式中、環 P は、さらに置換された6員芳香環を；

環 Q は、さらに置換されていてもよい6員芳香環を；

A^1 は、 $\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}$ (R^{4a} および R^{4b} は、独立して、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよいヒドロキシ基を示す)、 NR^{4c} (R^{4c} は、水素原子、または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、 O 、 S 、 SO 、または SO_2 を；

L^1 は、置換されていてもよい C_{1-5} アルキレン基を；

L²は、結合手、または置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン基を；
L³およびL⁴は、独立して、置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン基を；
R¹は、

(1) 水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、あるいは、

(2) A¹がCR^{4a}R^{4b}である場合、R¹とR^{4a}および／またはR^{4b}とは隣接する炭素原子と一緒にになって、置換されていてもよい4ないし8員環を形成してもよく、または、

(3) A¹がNR^{4c}である場合、R¹とR^{4c}とは隣接する炭素原子および窒素原子と一緒にになって、置換されていてもよい4ないし8員の含窒素複素環を形成してもよく；

R²は、水素原子、シアノ基、または置換されていてもよい炭化水素基を；および

R^{3a}は、式：-CO-SR^{A1}（式中、R^{A1}は、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示す）で表される基または置換されていてもよい5または6員芳香環基を示す。]

で表される化合物（特許文献5参照）。

先行技術文献

特許文献

[0020] 特許文献1：WO 2006/067531号パンフレット

特許文献2：WO 2005/007647号パンフレット

特許文献3：WO 2009/071677号パンフレット

特許文献4：WO 2009/051119号パンフレット

特許文献5：WO 2010/095663号パンフレット

非特許文献

[0021] 非特許文献1：Endocrinology, 148 (6), 2601-2609, 2007

非特許文献2: Endocrinology, 149 (5), 2038-47
, 2008

非特許文献3: Keystone Symposium 2008, Islet and Beta Cell Biology, Poster Abstract, 102, P. 58

発明の概要

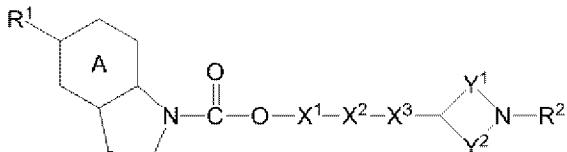
発明が解決しようとする課題

[0022] GPR119アゴニスト作用を有し、糖尿病、肥満症等の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬効を有する化合物の開発が望まれている。

課題を解決するための手段

[0023] 本発明者らは、式

[0024] [化7]



(I)

[0025] [式中、

環Aは、さらに置換されていてもよい6員芳香環を；

R¹は、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基、またはアシル基を；

R²は、シアノ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、またはアシル基を；

X¹は、置換されていてもよい直鎖状C₂₋₃アルキレン基を；

X²は、結合手、置換されていてもよいNH、S、SO、SO₂、CO、またはOを；

X³は、結合手、置換されていてもよい直鎖状C₁₋₂アルキレン基を；およびY¹およびY²は、独立して、置換されていてもよい直鎖状C₁₋₃アルキレン基

を示す。]

で表される化合物またはその塩〔以下、化合物（I）と称する場合がある〕が、優れたGPR119アゴニスト作用を有し、糖尿病、肥満症等の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬効を有することを初めて見いたしました。この知見に基づいて、本発明者らは、鋭意研究を行い、本発明を完成するに至った。

[0026] 即ち、本発明は、

[1] 化合物（I）；

[2] X^3 が、結合手または置換されていてもよいCH₂である、上記[1]記載の化合物またはその塩；

[3] 環Aが、

(1)ハロゲン原子、

(2)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、および

(3)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、ピリジン、またはピリミジンである、上記[1]または[2]記載の化合物またはその塩；

[4] R¹が、

(1)ハロゲン原子、

(2)カルボキシ基、

(3)(a)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、および(b)オキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基、

(4)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基、

(5)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、

(6) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基、または

(7) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、および(b)オキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル基である、上記〔1〕～〔3〕のいずれか1記載の化合物またはその塩；

[5] R²が、

(1) (a)ハロゲン原子、および(b)C₁₋₆アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(2) (a)ハロゲン原子、および(b)C₁₋₆アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基、

(3) (a)ハロゲン原子、(b)C₁₋₆アルキル基、および(c)オキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基、

(4) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基、

(5) (a)C₁₋₆アルキル基、および(b)複素環基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、または

(6) (a)C₁₋₆アルキル基、および(b)オキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環オキシカルボニル基である、上記〔1〕～〔4〕のいずれか1記載の化合物またはその塩；

[6] X¹が、

(1)ハロゲン原子、および

(2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、エチレンまたはトリメチレンである、上記〔1〕～〔5〕のいずれか1記載の化合物またはその塩；

[7] X²が、

(1)結合手、

(2) O、または

(3) (a) (i) シアノ基、および(ii) 1ないし3個のハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、

(b) C₁₋₆アルキルカルボニル基、または

(c) C₁₋₆アルキルスルホニル基

で置換されていてもよいNHである、上記[1]～[6]のいずれか1記載の化合物またはその塩；

[8] X³が、結合手またはメチレンである、上記[1]～[7]のいずれか1記載の化合物またはその塩；

[9] Y¹およびY²が、独立して、メチレンまたはエチレンである、上記[1]～[8]のいずれか1記載の化合物またはその塩；

[10] 環Aが、

(1) ハロゲン原子、

(2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、および

(3) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、ピリジン、またはピリミジンであり；

R¹が、

(1) ハロゲン原子、

(2) カルボキシ基、

(3) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、および(b) オキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基、

(4) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基、

(5) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、

(6) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基、または

(7) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、および(b)オキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル基であり；

R²が、

(1) (a) ハロゲン原子、および(b) C₁₋₆アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(2) (a) ハロゲン原子、および(b) C₁₋₆アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基、

(3) (a) ハロゲン原子、(b) C₁₋₆アルキル基、および(c) オキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基、

(4) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基、

(5) (a) C₁₋₆アルキル基、および(b) 複素環基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、または

(6) (a) C₁₋₆アルキル基、および(b) オキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環オキシカルボニル基であり；

X¹が、

(1) ハロゲン原子、および

(2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、エチレンまたはトリメチレンであり；

X²が、

(1) 結合手、

(2) O、または

(3) (a) (i) シアノ基、および(ii) 1ないし3個のハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、

(b) C₁₋₆アルキルカルボニル基、または

(c) C₁₋₆アルキルスルホニル基

で置換されていてもよいNHであり；

X³が、結合手またはメチレンであり；および

Y¹およびY²が、独立して、メチレンまたはエチレンである、上記〔1〕～〔9〕のいずれか1記載の化合物またはその塩；

[11] 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-(5-プロピルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]プロピルまたはその塩；

[12] 7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-(5-プロピルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]プロピルまたはその塩；

[13] 上記〔1〕～〔12〕のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含む、医薬；

[14] インスリン分泌促進剤である、上記〔13〕記載の医薬；

[15] グルカゴン様ペプチド-1分泌促進剤である、上記〔13〕記載の医薬；

[16] GPR119作動薬である、上記〔13〕記載の医薬；

[17] 糖尿病の予防または治療剤である、上記〔13〕記載の医薬；

[18] 肥満症の予防または治療剤である、上記〔13〕記載の医薬；

[19] 上記〔1〕～〔12〕のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法；

[20] 上記〔1〕～〔12〕のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法；

[21] 糖尿病の予防または治療剤を製造するための、上記〔1〕～〔12〕のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用

;

[22] 肥満症の予防または治療剤を製造するための、上記〔1〕～〔12〕のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用；

[23] 上記〔1〕～〔12〕のいずれか1記載の化合物またはその塩のプロドラッグ；等に関する。

発明の効果

[0027] 化合物(Ⅰ)は、GPR119アゴニスト作用を有し、糖尿病、肥満症等の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬効を有する。

[0028] [発明の詳細な説明]

以下、式(Ⅰ)中の各記号の定義について詳述する。

本明細書中の「ハロゲン原子」は、特に断りのない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

本明細書中の「C₁₋₆アルキル基」は、特に断りのない限り、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等を意味する。

[0029] 本明細書中の「C₁₋₆アルコキシ基」は、特に断りのない限り、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等を意味する。

本明細書中の「C₁₋₆アルコキシカルボニル基」は、特に断りのない限り、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等を意味する。

本明細書中の「C₁₋₆アルキルカルボニル基」は、特に断りのない限り、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、イソブタノイル、ペンタノイル、イソペントノイル、ヘキサノイル等を意味する。

[0030] 環Aは、さらに置換されていてもよい6員芳香環を示す。

[0031] 環Aで示される「置換されていてもよい6員芳香環」における「6員芳香環」としては、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等が挙げられる。好ましくは、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン等であり、より好ましくは、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン等である。

[0032] 環Aで示される「置換されていてもよい6員芳香環」における「6員芳香環」は、R¹基に加えて、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有する。

[0033] このような置換基としては、例えば、

- (1) C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシリ）；
- (2) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
(b) ヒドロキシ基、
(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、および
(d) ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基（例、フェニル、ナフチル）；

- (3) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
(b) ヒドロキシ基、
(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、および
(d) ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル）；

- (4) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル

基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、

(d) ハロゲン原子、および

(e) オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル）；

(5) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基、

(d) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(e) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、および

(f) 芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；

(6) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基；

(7) (a) ハロゲン原子、

(b) C₁₋₆アルコキシ基、

(c) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および

(d) 複素環基（例、テトラヒドロフリル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）；

(8) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル

基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル）

；

(9) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノま

たはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

(10) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいチオカルバモイル基；

(11) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基；

(12) カルボキシ基；

(13) ヒドロキシ基；

(14) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) C_{1-6} アルコキシ基、

(d) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよ

い C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(e) C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシカルボニル基から選ばれる置

換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(f) 複素環基（例、テトラヒドロフリル）、および

(g) C_{3-10} シクロアルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

(15) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基（例、エテニルオキシ）；

(16) C_{7-13} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）；

(17) C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ）；

(18) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、 $t\text{-}e\text{-}r\text{-}t$ -ブチルカルボニルオキシ）；

(19) (a) ハロゲン原子、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールカルボニル基（例、ベンゾイル）；

(20) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニル基（例、ピロリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル）；

(21) メルカプト基；

(22) (a) ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルコキシカルボニル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ）；

(23) C_{7-13} アラルキルチオ基（例、ベンジルチオ）；

(24) C_{6-14} アリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオ）；

(25) シアノ基；

(26) ニトロ基；

(27) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）；

(28) C_{1-3} アルキレンジオキシ基；

(29) C_{1-3} アルキレンオキシ基（例、メチレンオキシ、エチレンオキシ）；

(30) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニル基（例、ピラゾリルカルボニル、ピラジニルカルボニル、イソキサゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、チアゾリルカルボニル）；

(31) (a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および
(b) C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルコキシ基（例、シクロプロポキシ、シクロペンチルオキシ）；

(32) (a)ハロゲン原子、
(b)カルボキシ基、
(c)ヒドロキシ基、
(d) C₁₋₆アルコキシカルボニル基、
(e) C₁₋₆アルコキシ基、および
(f) C₁₋₆アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基；

(33) (a)ハロゲン原子、
(b)カルボキシ基、
(c)ヒドロキシ基、
(d) C₁₋₆アルコキシカルボニル基、
(e) C₁₋₆アルコキシ基、および
(f) C₁₋₆アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基（例、エテニル、1-プロペニル）；

(34) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
(b)ヒドロキシ基、
(c) C₁₋₆アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{7-13} アルキル基（例、ベンジル）；

等が挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

[0034] 環 A は、好ましくは、

- (1) ヒドロキシ基；
- (2) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）；
- (3) (a) ハロゲン原子、および
 (b) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基；

- (4) (a) ハロゲン原子、
 (b) カルボキシ基、
 (c) ヒドロキシ基、
 (d) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
 (e) C_{1-6} アルコキシ基、および
 (f) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）；

- (5) (a) ハロゲン原子、
 (b) カルボキシ基、
 (c) ヒドロキシ基、
 (d) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
 (e) C_{1-6} アルコキシ基、および
 (f) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）；

等から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン（好ましくは、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン）等である。

[0035] 環 A は、より好ましくは、

- (1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）；
- (2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基（例、メチル）、および；
- (3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基（例、メトキシ）；

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン（好ましくは、ベンゼン）等である。

[0036] R¹ は、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基、またはアシリル基を示す。

[0037] R¹ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、C₁₋₁₀ アルキル基、C₂₋₁₀ アルケニル基、C₂₋₁₀ アルキニル基、C₃₋₁₀ シクロアルキル基、C₃₋₁₀ シクロアルケニル基、C₄₋₁₀ シクロアルカジエニル基、C₆₋₁₄ アリール基、C₇₋₁₃ アラルキル基、C₈₋₁₃ アリールアルケニル基等が挙げられる。

[0038] ここで、C₁₋₁₀ アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられる。

[0039] C₂₋₁₀ アルケニル基としては、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-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル等が挙げられる。

- [0040] C_{2-10} アルキニル基としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニル等が挙げられる。
- [0041] C_{3-10} シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロ pentyl、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ [2.2.1] ヘプチル、ビシクロ [2.2.2] オクチル、ビシクロ [3.2.1] オクチル、ビシクロ [3.2.2] ノニル、ビシクロ [3.3.1] ノニル、ビシクロ [4.2.1] ノニル、ビシクロ [4.3.1] デシル、アダマンチル等が挙げられる。
- [0042] C_{3-10} シクロアルケニル基としては、例えば、2-シクロ penten-1-イル、3-シクロ penten-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等が挙げられる。
- [0043] C_{4-10} シクロアルカジエニル基としては、例えば、2,4-シクロ pentadien-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等が挙げられる。
- [0044] 上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基は、それぞれベンゼン環と縮合環基を形成していくよく、このような縮合環基としては、例えば、インダニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル等が挙げられる。
- [0045] C_{6-14} アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレン、ビフェニリル等が挙げられる。
- [0046] C_{7-13} アラルキル基としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ビフェニリルメチル等が挙げられる。

C_{8-13} アリールアルケニル基としては、例えば、スチリル等が挙げられる。^o

[0047] R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基および C_{2-10} アルキニル基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

[0048] このような置換基としては、例えば、

- (1) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシリ）；
- (2) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 (b) ヒドロキシ基、
 (c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、および
 (d) ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル、ナフチル）；

- (3) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 (b) ヒドロキシ基、
 (c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、および
 (d) ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル）；

- (4) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 (b) ヒドロキシ基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、

(d) ハロゲン原子、および

(e) オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル）；

(5) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基、

(d) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(e) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、および

(f) 芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；

(6) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基；

(7) (a) ハロゲン原子、

(b) C₁₋₆アルコキシ基、

(c) C₆₋₁₄アリール基（例、フェニル）、および

(d) 複素環基（例、テトラヒドロフリル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシカルボニル基；

(8) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニル

基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル）；

(9) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基でモノま

たはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

(10) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいチオカルバモイル基；

(11) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基；

(12) カルボキシ基；

(13) ヒドロキシ基；

(14) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) C₁₋₆ アルコキシ基、

(d) 1 ないし 3 個の C₆₋₁₄ アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよ

い C₁₋₆ アルコキシカルボニル基、

(e) C₁₋₆ アルキル基および C₁₋₆ アルコキシカルボニル基から選ばれる置

換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(f) 複素環基（例、テトラヒドロフリル）、および

(g) C₃₋₁₀ シクロアルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基；

- (15) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₂₋₆アルケニルオキシ基（例、エテニルオキシ）；
- (16) C₇₋₁₃アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）；
- (17) C₆₋₁₄アリールオキシ基（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ）；
- (18) C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、tert-ブチルカルボニルオキシ）；
- (19) (a)ハロゲン原子、および
(b) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールカルボニル基（例、ベンゾイル）；
- (20) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニル基（例、ピロリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル）；
- (21) メルカプト基；
- (22) (a)ハロゲン原子、および
(b) C₁₋₆アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ）；
- (23) C₇₋₁₃アラルキルチオ基（例、ベンジルチオ）；
- (24) C₆₋₁₄アリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオ）；
- (25) シアノ基；
- (26) ニトロ基；
- (27) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）；
- (28) C₁₋₃アルキレンジオキシ基；
- (29) C₁₋₃アルキレンオキシ基（例、メチレンオキシ、エチレンオキシ）；
- (30) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環力

ルボニル基（例、ピラゾリルカルボニル、ピラジニルカルボニル、イソキサゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、チアゾリルカルボニル）；

(31) (a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(b) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基（例、シクロプロポキシ、シクロペンチルオキシ）；

等が挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

[0049] また、 R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{4-10} シクロアルカジエニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、環 A で示される「置換されていてもよい 6 員芳香環」における「6 員芳香環」が有する置換基と同様のものが挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

[0050] R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」は、好ましくは、

置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、より好ましくは、

(1) ハロゲン原子、

(2) カルボキシ基、

(3) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および

(4) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基等である。

[0051] R^1 で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、芳香族複素環基および非芳香族複素環基が挙げられる。

[0052] ここで、芳香族複素環基としては、例えば、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ヘテロ原子を 1 ないし

4個含有する4ないし7員（好ましくは5または6員）の単環式芳香族複素環基および縮合芳香族複素環基が挙げられる。該縮合芳香族複素環基としては、例えば、これら4ないし7員の単環式芳香族複素環基に対応する環と、1または2個の窒素原子を含む5または6員の芳香族複素環（例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン）、1個の硫黄原子を含む5員の芳香族複素環（例、チオフェン）およびベンゼン環から選ばれる1または2個が縮合した環から誘導される基等が挙げられる。

[0053] 芳香族複素環基の好適な例としては、

フリル（例、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例、2-チエニル、3-チエニル）、ピリジル（例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリミジニル（例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル）、ピリダジニル（例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピラジニル（例、2-ピラジニル）、ピロリル（例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル）、ピラゾリル（例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、チアゾリル（例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、イソチアゾリル（例、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル）、オキサゾリル（例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソオキサゾリル（例、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル）、オキサジアゾリル（例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）、チアジアゾリル（例、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）、トリアゾリル（例、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル）、トリアジニル（例、1, 2, 4-トリアジン-1-イル、1, 2, 4-トリアジン-3-イル）等の単環式

芳香族複素環基：

キノリル（例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、6-キノリル）、イソキノリル（例、3-イソキノリル）、キナゾリル（例、2-キナゾリル、4-キナゾリル）、キノキサリル（例、2-キノキサリル、6-キノキサリル）、ベンゾフラニル（例、2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル）、ベンゾチエニル（例、2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル）、ベンズオキサゾリル（例、2-ベンズオキサゾリル）、ベンズイソオキサゾリル（例、7-ベンズイソオキサゾリル）、ベンゾチアゾリル（例、2-ベンゾチアゾリル）、ベンズイミダゾリル（例、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンズイミダゾール-5-イル）、ベンゾトリアゾリル（例、1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル）、インドリル（例、インドール-1-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、インドール-5-イル）、インダゾリル（例、1H-インダゾール-3-イル）、ピロロピラジニル（例、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-イル）、イミダゾピリジニル（例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル、2H-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル）、チエノピリジニル（例、チエノ[2, 3-b]ピリジン-3-イル）、イミダゾピラジニル（例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-2-イル）、ピラゾロピリジニル（例、1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル）、ピラゾロチエニル（例、2H-ピラゾロ[3, 4-b]チオフェン-2-イル）、ピラゾロトリアジニル（例、ピラゾロ[5, 1-c][1, 2, 4]トリアジン-3-イル）、ピリドピリジニル（例、ピリド[2, 3-b]ピリジン-3-イル）、チエノピリジル（例、チエノ[2, 3-b]ピリジン-3-イル）等の縮合芳香族複素環基；
等が挙げられる。

[0054] 非芳香族複素環基としては、例えば、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ヘテロ原子を1ないし4個含有する4ないし7員（好ましくは5または6員）の単環式非芳香族複素環基および縮合非芳香族複素環基が挙げられる。該縮合非芳香族複素環基としては、例えば、これら4ないし7員の単環式非芳香族複素環基に対応する環と、1または2個の窒素原子を含む5または6員の芳香族複素環（例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン）、1個の硫黄原子を含む5員の芳香族複素環（例、チオフェン）およびベンゼン環から選ばれる1または2個の環が縮合した環から誘導される基、ならびに該基の部分飽和により得られる基等が挙げられる。

[0055] 非芳香族複素環基の好適な例としては、

ピロリジニル（例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル）、ピペリジニル（例、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル）、モルホリニル（例、モルホリノ）、チオモルホリニル（例、チオモルホリノ）、ピペラジニル（例、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル）、ヘキサメチレンイミニル（例、ヘキサメチレンイミン-1-イル）、オキサゾリジニル（例、オキサゾリジン-2-イル）、チアゾリジニル（例、チアゾリジン-2-イル）、イミダゾリジニル（例、イミダゾリジン-2-イル、イミダゾリジン-3-イル）、オキサゾリニル（例、オキサゾリン-2-イル）、チアゾリニル（例、チアゾリン-2-イル）、イミダゾリニル（例、イミダゾリン-2-イル、イミダゾリン-3-イル）、ジオキソリル（例、1, 3-ジオキソール-4-イル）、ジオキソラニル（例、1, 3-ジオキサン-4-イル）、ジヒドロオキサジアゾリル（例、4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）、ピラニル（例、4-ピラニル）、テトラヒドロピラニル（例、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル）、チオピラニル（例、4-チオピラニル）、テトラヒドロチオピラニル（例、2-テトラヒドロチオピラニル、3-テトラヒドロチオピラニル、4-テトラヒドロチオピラニル）、テトラヒドロフリル（例、テトラヒドロフラン-3-イル

、テトラヒドロフラン-2-イル)、ピラゾリジニル(例、ピラゾリジン-1-イル、ピラゾリジン-3-イル)、ピラゾリニル(例、ピラゾリン-1-イル)、テトラヒドロピリミジニル(例、テトラヒドロピリミジン-1-イル)、ジヒドロトリアゾリル(例、2,3-ジヒドロー1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)、テトラヒドロトリアゾリル(例、2,3,4,5-テトラヒドロー1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)等の単環式非芳香族複素環基；
ジヒドロインドリル(例、2,3-ジヒドロー1H-インドール-1-イル)、ジヒドロイソインドリル(例、1,3-ジヒドロー2H-イソインドール-2-イル)、ジヒドロベンゾフラニル(例、2,3-ジヒドロー1-ベンゾフラン-5-イル)、ジヒドロベンゾジオキシニル(例、2,3-ジヒドロー1,4-ベンゾジオキシニル)、ジヒドロベンゾジオキセピニル(例、3,4-ジヒドロー2H-1,5-ベンゾジオキセピニル)、テトラヒドロベンゾフラニル(例、4,5,6,7-テトラヒドロー1-ベンゾフラン-3-イル)、クロメニル(例、4H-クロメン-2-イル、2H-クロメン-3-イル)、ジヒドロクロメニル(例、3,4-ジヒドロー2H-クロメン-2-イル)、ジヒドロキノリニル(例、1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)、テトラヒドロキノリニル(例、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)、ジヒドロイソキノリニル(例、1,2-ジヒドロイソキノリン-4-イル)、テトラヒドロイソキノリニル(例、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)、ジヒドロフタラジニル(例、1,4-ジヒドロフタラジン-4-イル)等の縮合非芳香族複素環基；
等が挙げられる。

[0056] R¹で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、環Aで示される「置換されていてもよい6員芳香環」における「6員芳香環」が有する置換基と同様のものが挙げられる。また該複素環基が「非芳香族複素環基」である場合、置換基としてオキソ基が

さらに含まれる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

[0057] R^1 で示される「置換されていてもよい複素環基」は、好ましくは、

- (1) (a) C_{1-6} アルキル基、
- (b) ヒドロキシ基、
- (c) C_{1-6} アルコキシ基、および
- (d) ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基

；

- (2) (a) C_{1-6} アルキル基、
- (b) ヒドロキシ基、
- (c) C_{1-6} アルコキシ基、
- (d) ハロゲン原子、および
- (e) オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピロリジニル）；

等である。

[0058] R^1 で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、アシリル基等から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。置換基が2個である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

[0059] R^1 で示される「置換されていてもよいアミノ基」における「置換基」として例示した、「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、 R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

[0060] R^1 で示される「置換されていてもよいアミノ基」における「置換基」として例示した、「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」

は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

- [0061] R¹で示される「置換されていてもよいアミノ基」における「置換基」として例示した、「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば、R¹で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様のものが挙げられる。
- [0062] R¹で示される「置換されていてもよいアミノ基」における「置換基」として例示した、「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R¹で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。
- [0063] R¹で示される「置換されていてもよいアミノ基」における「置換基」として例示した「アシル基」としては、後述の R¹で示される「アシル基」と同様のものが挙げられる。
- [0064] R¹で示される「置換されていてもよいアミノ基」は、好ましくは、
 (1) C₁₋₆アルキル基；および
 (2) C₁₋₆アルコキシカルボニル基；
 から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基等である。
 。
- [0065] R¹で示される「アシル基」としては、例えば、式：-C OR^{A1}、-CO-OR^{A1}、-SO₃R^{A1}、-SO₂R^{A1}、-SOR^{A1}、-CO-NR^{A2}R^{B2}、-CS-NR^{A2}R^{B2}、-SO₂NR^{A2}R^{B2} [式中、R^{A1}は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。R^{A2}およびR^{B2}は、独立して、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基

または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは R^{A2} および R^{B2} は、隣接する窒素原子と共に置換されていてもよい含窒素複素環を形成する]で表される基等が挙げられる。

- [0066] R^{A1} 、 R^{A2} または R^{B2} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、 R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様のものが挙げられる。
- [0067] R^{A1} 、 R^{A2} または R^{B2} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有してもよい。このような置換基としては、例えば、 R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有してもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。
- [0068] R^{A1} 、 R^{A2} または R^{B2} で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば、 R^1 で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様のものが挙げられる。
- [0069] R^{A1} 、 R^{A2} または R^{B2} で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有してもよい。このような置換基としては、例えば、 R^1 で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有してもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。
- [0070] R^{A2} および R^{B2} が隣接する窒素原子と共に形成する「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1または2個含んでいてもよい5ないし7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の具体例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

[0071] 該「含窒素複素環」は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有してもよい。このような置換基としては、例えば、R¹で示される「置換されてもよい複素環基」における「複素環基」が有してもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

[0072] R¹で示される「アシル基」は、好ましくは、

- (1) ホルミル基；
- (2) (a) ハロゲン原子、
(b) C₆₋₁₄アリール基、
(c) C₁₋₆アルコキシ基、および
(d) 複素環基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）；

- (3) (a) ハロゲン原子、および
(b) C₆₋₁₄アリール基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）；

- (4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基から選ばれ

る置換基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基（例、メチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル）；

- (5) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基から選ばれ

る 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル基（例、ピロリジノスルホニル、モルホリノスルホニル）；等が挙げられる。

[0073] R¹は、好ましくは、

- (1) ハロゲン原子（例、臭素原子）；

- (2) (a) ハロゲン原子、
(b) カルボキシ基、
(c) C₁₋₆アルコキシカルボニル基、および
(d) C₁₋₆アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基
；
- (3) (a) C₁₋₆アルキル基、
(b) ヒドロキシ基、
(c) C₁₋₆アルコキシ基、および
(d) ハロゲン原子
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基
(好ましくは、5 または 6 員の芳香族複素環基) ；
- (4) (a) C₁₋₆アルキル基、
(b) ヒドロキシ基、
(c) C₁₋₆アルコキシ基、
(d) ハロゲン原子、および
(e) オキソ基
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基
(好ましくは、4 ないし 7 員の非芳香族複素環基) (例、ピロリジニル)
；
- (5) (a) C₁₋₆アルキル基；および
(b) C₁₋₆アルコキシカルボニル基；
から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；
- (6) ホルミル基；
- (7) (a) ハロゲン原子、
(b) C₆₋₁₄アリール基、
(c) C₁₋₆アルコキシ基、および
(d) 複素環基 (好ましくは、4 ないし 7 員の複素環基)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）；

(8) (a) ハロゲン原子、および

(b) C₆₋₁₄ アリール基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）；

(9) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基（例、メチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル）；

(10) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル基（好ましくは、4 ないし 7 員の非芳香族複素環スルホニル基）

（例、ピロリジノスルホニル、モルホリノスルホニル）；

等である。

[0074] R¹ は、より好ましくは、

(1) ハロゲン原子（例、臭素原子）；

(2) カルボキシ基；

(3) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、および (b) オキソ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（好ましくは、5 または 6 員の非芳香族複素環基）（例、ピロリジニル）；、

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）；

(5) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）；

(6) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基（例、メチルスルファ

モイル、ジメチルスルファモイル) ;

(7) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、および(b)オキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル基(好ましくは、5または6員の非芳香族複素環スルホニル基)(例、ピロリジノスルホニル、モルホリノスルホニル) ;

等である。

[0075] R²は、シアノ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、またはアシル基を示す。

[0076] R²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

[0077] R²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

[0078] R²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」は、好ましくは、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基であり、より好ましくは、

(a)ハロゲン原子、

(b)カルボキシ基、

(c)C₁₋₆アルコキシカルボニル基(例、エトキシカルボニル)、および

(d)C₁₋₆アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル)

等である。

[0079] R²で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と

しては、例えば、R¹で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様のものが挙げられる。

[0080] R²で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R¹で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

[0081] R²で示される「置換されていてもよい複素環基」は、好ましくは、

- (1) (a) C₁₋₆アルキル基（例、エチル、プロピル）、
- (b) ヒドロキシ基、
- (c) C₁₋₆アルコキシ基、および
- (d) ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、ピリミジニル）；

- (2) (a) C₁₋₆アルキル基（例、イソプロピル）、
- (b) ヒドロキシ基、
- (c) C₁₋₆アルコキシ基、
- (d) ハロゲン原子、および
- (e) オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ジヒドロオキサゾリル）；
等である。

[0082] R²で示される「アシリル基」としては、例えば、R¹で示される「アシリル基」と同様のものが挙げられる。

[0083] R²で示される「アシリル基」は、好ましくは、

- (1) (a) ハロゲン原子、
- (b) C₆₋₁₄アリール基、
- (c) C₁₋₆アルコキシ基、および

(d) 複素環基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、イソプロピルカルボニル、 $t\text{-}e\text{-}r\text{-}t$ -ブチルカルボニル）；

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル、プロピル、 $t\text{-}e\text{-}r\text{-}t$ -ブチル）、

(c) C_{6-14} アリール基、

(d) C_{1-6} アルコキシ基、および

(e) 複素環基（例、ピリダジニル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

(3) (a) C_{1-6} アルキル基、および

(b) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環オキシカルボニル基（例、テトラヒドロフラニルオキシカルボニル）；等が挙げられる。

[0084] R^2 は、好ましくは、

(1) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、および

(d) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）；

(2) (a) C_{1-6} アルキル基（例、エチル、プロピル）、

(b) ヒドロキシ基、

(c) C_{1-6} アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基

（好ましくは、5 または 6 員の芳香族複素環基）（例、ピリミジニル）；

- (3) (a) C₁₋₆アルキル基（例、イソプロピル）、
- (b) ヒドロキシ基、
- (c) C₁₋₆アルコキシ基、
- (d) ハロゲン原子、および
- (e) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（好ましくは、4 ないし 7 員の非芳香族複素環基）（例、ジヒドロオキサゾリル）；

- (4) (a) ハロゲン原子、
- (b) C₆₋₁₄アリール基、
- (c) C₁₋₆アルコキシ基、および
- (d) 複素環基（好ましくは、4 ないし 7 員の複素環基）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、イソプロピルカルボニル、tert-ブチルカルボニル）；

- (5) (a) ハロゲン原子、
- (b) C₁₋₆アルキル基（例、メチル、プロピル、tert-ブチル）、
- (c) C₆₋₁₄アリール基、
- (d) C₁₋₆アルコキシ基、および
- (e) 複素環基（好ましくは、4 ないし 7 員の複素環基）（例、ピリダジニル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

- (6) (a) C₁₋₆アルキル基、および
- (b) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環オキシカルボニル基（好ましくは、4 ないし 7 員の非芳香族複素環オキシカルボニル基）（例、テトラヒドロフラニルオキシカルボニル）；
等である。

[0085] R^2 は、より好ましくは、

- (1) (a) ハロゲン原子、および(b) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニル）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）；
 - (2) (a) ハロゲン原子、および(b) C_{1-6} アルキル基（例、エチル、プロピル）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基（好ましくは、5または6員の芳香族複素環基）（例、ピリミジニル）；
 - (3) (a) ハロゲン原子、(b) C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル）、および(c) オキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（好ましくは、5または6員の非芳香族複素環基）（例、ジヒドロオキサゾリル）；
 - (4) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、イソプロピルカルボニル、tert-ブチルカルボニル）；
 - (5) (a) C_{1-6} アルキル基（例、メチル、プロピル、tert-ブチル）、および(b) 複素環基（好ましくは、5または6員の複素環基）（例、ピリダジニル）から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；
 - (6) (a) C_{1-6} アルキル基、および(b) オキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環オキシカルボニル基（好ましくは、5または6員の非芳香族複素環オキシカルボニル基）（例、テトラヒドロフラニルオキシカルボニル）；
- 等である。

[0086] X^1 は、置換されていてもよい直鎖状 C_{2-3} アルキレン基を示す。

[0087] X^1 で示される「置換されていてもよい直鎖状 C_{2-3} アルキレン基」における「直鎖状 C_{2-3} アルキレン基」としては、エチレンおよびトリメチレンが挙げられる。

[0088] X^1 で示される「置換されていてもよい直鎖状 C_{2-3} アルキレン基」における

る「直鎖状C₂₋₃アルキレン基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、環Aで示される「置換されていてもよい6員芳香環」における「6員芳香環」が有する置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

[0089] X¹は、好ましくは、

- (1) ハロゲン原子；
- (2) ヒドロキシ基；
- (3) C₁₋₆アルコキシ基；
- (4) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（例、メチル）；

等から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、エチレン、トリメチレン等である。

[0090] X¹は、より好ましくは、

- (1) ハロゲン原子；
 - (2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）；
- から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、エチレン、トリメチレン等である。

[0091] X²は、結合手、置換されていてもよいNH、S、SO、SO₂、CO、またはOを示す。

[0092] X²で示される「置換されていてもよいNH」における「NH」は、1個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、環Aで示される「置換されていてもよい6員芳香環」における「6員芳香環」が有する置換基と同様のものが挙げられる。

[0093] X²で示される「置換されていてもよいNH」は、好ましくは、

- (1) (a) シアノ基、および

(b) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（例、メチル、プロピル）；

(2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基（例、アセチル）；

(3) C₁₋₆アルコキシカルボニル基；

(4) C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）；

等で置換されていてもよいNHである。

[0094] X²は、好ましくは、

(1) 結合手；

(2) O；

(3) (a) (i) シアノ基、および

(ii) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（例、メチル、プロピル）；

(b) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基（例、アセチル）；

ル基（例、アセチル）；

(c) C₁₋₆アルコキシカルボニル基； および

(d) C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）；

で置換されていてもよいNH；

等である。

[0095] X²は、より好ましくは、

(1) 結合手；

(2) O；

(3) (a) (i) シアノ基、および(ii) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキ

ル（例、メチル、プロピル）、

(b) C_{1-6} アルキルカルボニル基（例、アセチル）、または

(c) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）；

で置換されていてもよいNH等である。

[0096] X^3 は、結合手、置換されていてもよい直鎖状 C_{1-2} アルキレン基を示す。

[0097] X^3 で示される「置換されていてもよい直鎖状 C_{1-2} アルキレン基」における「直鎖状 C_{1-2} アルキレン基」としては、メチレンおよびエチレンが挙げられる。

[0098] X^3 で示される「置換されていてもよい直鎖状 C_{1-2} アルキレン基」における「直鎖状 C_{1-2} アルキレン基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、環Aで示される「置換されていてもよい6員芳香環」における「6員芳香環」が有する置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

[0099] X^3 は、好ましくは、

(1) 結合手；

(2) (a)ハロゲン原子；および

(b) C_{1-6} アルキル；

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいメチレン；等である。

[0100] X^3 は、より好ましくは、結合手、メチレン等である。

[0101] Y^1 および Y^2 は、独立して、置換されていてもよい直鎖状 C_{1-3} アルキレン基を示す。

[0102] Y^1 または Y^2 で示される「置換されていてもよい直鎖状 C_{1-3} アルキレン基」における「直鎖状 C_{1-3} アルキレン基」としては、メチレン、エチレンおよびトリメチレンが挙げられる。

[0103] Y^1 または Y^2 で示される「置換されていてもよい直鎖状 C_{1-3} アルキレン基」における「直鎖状 C_{1-3} アルキレン基」は、置換可能な位置に1ないし3個

の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、環Aで示される「置換されていてもよい6員芳香環」における「6員芳香環」が有する置換基と同様のもの、オキソ基等が挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

[0104] Y^1 および Y^2 は、好ましくは、独立して、

- (1) ハロゲン原子；
- (2) C_{1-6} アルキル基；
- (3) オキソ基；

等から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、メチレン、エチレン等である。

[0105] Y^1 および Y^2 は、独立して、メチレン、エチレン等である。

[0106] Y^1 は、さらに好ましくは、メチレン、エチレン等である。

Y^2 は、さらに好ましくは、エチレン等である。

[0107] 化合物(I)の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物A]

環Aが、

- (1) ヒドロキシ基、
- (2) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、
- (3) (a)ハロゲン原子、および
(b) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基、

- (4) (a)ハロゲン原子、
(b) カルボキシ基、
(c) ヒドロキシ基、
(d) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
(e) C_{1-6} アルコキシ基、および
(f) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基

(例、メチル) 、および

(5) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) C₁₋₆ アルコキシカルボニル基、

(e) C₁₋₆ アルコキシ基、および

(f) C₁₋₆ アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基 (例、メトキシ) 、

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン (好ましくは、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン) であり；

R¹ が、

(1) ハロゲン原子 (例、臭素原子) 、

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) C₁₋₆ アルコキシカルボニル基、および

(d) C₁₋₆ アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基

、

(3) (a) C₁₋₆ アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) C₁₋₆ アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基

、

(4) (a) C₁₋₆ アルキル基、

- (b) ヒドロキシ基、
- (c) C₁₋₆アルコキシ基、
- (d) ハロゲン原子、および
- (e) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピロリジニル）、

- (5) (a) C₁₋₆アルキル基；および
- (b) C₁₋₆アルコキシカルボニル基；

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

- (6) ホルミル基、
- (7) (a) ハロゲン原子、

- (b) C₆₋₁₄アリール基、
- (c) C₁₋₆アルコキシ基、および
- (d) 複素環基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、

- (8) (a) ハロゲン原子、および
- (b) C₆₋₁₄アリール基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(9) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基（例、メチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル）、または

(10) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル基（例、ピロリジノスルホニル、モルホリノスルホニル）であり；

R^2 が、

- (1) (a) ハロゲン原子、
 (b) カルボキシ基、
 (c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、および
 (d) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
 （例、メチル）、
- (2) (a) C_{1-6} アルキル基（例、エチル、プロピル）、
 (b) ヒドロキシ基、
 (c) C_{1-6} アルコキシ基、および
 (d) ハロゲン原子
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基
 （例、ピリミジニル）、
- (3) (a) C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル）、
 (b) ヒドロキシ基、
 (c) C_{1-6} アルコキシ基、
 (d) ハロゲン原子、および
 (e) オキソ基
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環
 基（例、ジヒドロオキサゾリル）、
- (4) (a) ハロゲン原子、
 (b) C_{6-14} アリール基、
 (c) C_{1-6} アルコキシ基、および
 (d) 複素環基
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ
 ーカルボニル基（例、イソプロピルカルボニル、tert-ブチルカルボニ
 ル）、
- (5) (a) ハロゲン原子、

- (b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル、プロピル、*t e r t*-ブチル）、
- (c) C_{6-14} アリール基、
- (d) C_{1-6} アルコキシ基、および
- (e) 複素環基（例、ピリダジニル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、または

- (6) (a) C_{1-6} アルキル基、および
- (b) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環オキシカルボニル基（例、テトラヒドロフラニルオキシカルボニル）であり；

X^1 が、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ヒドロキシ基、
- (3) C_{1-6} アルコキシ基、および
- (4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、エチレンまたはトリメチレンであり；

X^2 が、

- (1) 結合手、
- (2) O、または
- (3) (a) (i) シアノ基、および
(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、プロピル）、

- (b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル—

カルボニ

ル基（例、アセチル）、

(c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および

(d) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）

で置換されていてもよいNHであり；

X^3 が、

(1) 結合手、または

(2) (a)ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルキル

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいメチレンであり

；

Y^1 および Y^2 が、独立して、

(1) ハロゲン原子、

(2) C_{1-6} アルキル基、および

(3) オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、メチレンまたはエチレンである、

化合物(I)。

[0108] [化合物B]

環Aが、

(1) ヒドロキシ基、

(2) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(3) (a)ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基、

(4) (a)ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) C₁₋₆アルコキシカルボニル基、

(e) C₁₋₆アルコキシ基、および

(f) C₁₋₆アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基（例、メチル）、および

(5) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) C₁₋₆アルコキシカルボニル基、

(e) C₁₋₆アルコキシ基、および

(f) C₁₋₆アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）、

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン（好ましくは、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン）であり；

R¹が、

(1) ハロゲン原子（例、臭素原子）、

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) C₁₋₆アルコキシカルボニル基、および

(d) C₁₋₆アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基、

(3) (a) C₁₋₆アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) C₁₋₆アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環基、

- (4) (a) C₁₋₆アルキル基、
- (b) ヒドロキシ基、
- (c) C₁₋₆アルコキシ基、
- (d) ハロゲン原子、および
- (e) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 7 員の非芳香族複素環基（例、ピロリジニル）、

- (5) (a) C₁₋₆アルキル基；および
- (b) C₁₋₆アルコキシカルボニル基；

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

- (6) ホルミル基、
- (7) (a) ハロゲン原子、
- (b) C₆₋₁₄アリール基、
- (c) C₁₋₆アルコキシ基、および
- (d) 4 ないし 7 員の複素環基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、

- (8) (a) ハロゲン原子、および
- (b) C₆₋₁₄アリール基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(9) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基（例、メチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル）、または

(10) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし7員の非芳香族複素環スルホニル基（例、ピロリジノスルホニル、モルホリノスルホニル）であり；

R²が、

(1) (a)ハロゲン原子、

(b)カルボキシ基、

(c) C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、および

(d) C₁₋₆アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）、

(2) (a) C₁₋₆アルキル基（例、エチル、プロピル）、

(b)ヒドロキシ基、

(c) C₁₋₆アルコキシ基、および

(d)ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員の芳香族複素環基（例、ピリミジニル）、

(3) (a) C₁₋₆アルキル基（例、イソプロピル）、

(b)ヒドロキシ基、

(c) C₁₋₆アルコキシ基、

(d)ハロゲン原子、および

(e)オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし7員の非芳香族複素環基（例、ジヒドロオキサゾリル）、

(4) (a)ハロゲン原子、

(b) C₆₋₁₄アリール基、

(c) C₁₋₆アルコキシ基、および

(d)4ないし7員の複素環基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、イソプロピルカルボニル、 $t\text{-}e\text{-}r\text{-}t$ -ブチルカルボニル）；

- (5) (a) ハロゲン原子、
- (b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル、プロピル、 $t\text{-}e\text{-}r\text{-}t$ -ブチル）、
- (c) C_{6-14} アリール基、
- (d) C_{1-6} アルコキシ基、および
- (e) 4 ないし 7 員の複素環基（例、ピリダジニル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、または

- (6) (a) C_{1-6} アルキル基、および
- (b) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 7 員の非芳香族複素環オキシカルボニル基（例、テトラヒドロフラニルオキシカルボニル）であり；

X^1 が、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ヒドロキシ基、
- (3) C_{1-6} アルコキシ基、および
- (4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、エチレンまたはトリメチレンであり；

X^2 が、

- (1) 結合手、
- (2) O、または
- (3) (a) (i) シアノ基、および

(ii) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（例、メチル、プロピル）、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基（例、アセチル）、

(c) C₁₋₆アルコキシカルボニル基、および

(d) C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）

で置換されていてもよいNHであり；

X³が、

(1) 結合手、または

(2) (a)ハロゲン原子、および

(b) C₁₋₆アルキル

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいメチレンであり

；

Y¹およびY²が、独立して、

(1) ハロゲン原子、

(2) C₁₋₆アルキル基、および

(3) オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、メチ

レンまたはエチレンである、

化合物（I）。

[0109] [化合物C]

環Aが、

(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）、および

(3) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基

(例、メトキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい
、ベンゼン、ピリジン、またはピリミジン（好ましくは、ベンゼン）であり

；

R¹が、

(1) ハロゲン原子（例、臭素原子）、

(2) カルボキシ基、

(3) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基
、および(b) オキソ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていても
よい非芳香族複素環基（例、ピロリジニル）、

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ－
カルボニル基（例、メトキシカルボニル）、

(5) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキルスル
ホニル基（例、メチルスルホニル）、

(6) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基で
モノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基（例、メチルスルファ
モイル、ジメチルスルファモイル）、または

(7) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基
、および(b) オキソ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていても
よい非芳香族複素環スルホニル基（例、ピロリジノスルホニル、モルホリノ
スルホニル）であり；

R²が、

(1) (a) ハロゲン原子、および(b) C₁₋₆ アルコキシ－カルボニル基（例、エト
キシカルボニル）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよ
い C₁₋₆ アルキル基（例、メチル）、

(2) (a) ハロゲン原子、および(b) C₁₋₆ アルキル基（例、エチル、プロピル）
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基
（例、ピリミジニル）、

(3) (a) ハロゲン原子、(b) C₁₋₆アルキル基（例、イソプロピル）、および(c) オキソ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ジヒドロオキサゾリル）、

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、イソプロピルカルボニル、tert-ブチルカルボニル）；

(5) (a) C₁₋₆アルキル基（例、メチル、プロピル、tert-ブチル）、および(b) 複素環基（例、ピリダジニル）から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、または

(6) (a) C₁₋₆アルキル基、および(b) オキソ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環オキシカルボニル基（例、テトラヒドロフラニルオキシカルボニル）であり；

X¹が、

(1) ハロゲン原子、および

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆アルキル（例、メチル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、エチレンまたはトリメチレンであり；

X²が、

(1) 結合手、

(2) O、または

(3) (a) (i) シアノ基、および(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆アルキル（例、メチル、プロピル）、

(b) C₁₋₆アルキルカルボニル基（例、アセチル）、または

(c) C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）

で置換されていてもよい NH であり；

X³が、結合手またはメチレンであり；および

Y¹およびY²が、独立して、メチレンまたはエチレンである、化合物(I)

。

[0110] [化合物D]

環Aが、

- (1) ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)、
- (2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル)、および
- (3) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、ピリジン、またはピリミジン(好ましくは、ベンゼン)であり；

R¹が、

- (1) ハロゲン原子(例、臭素原子)、
- (2) カルボキシ基、
- (3) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、および(b)オキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員の非芳香族複素環基(例、ピロリジニル)、
- (4) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル)、
- (5) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル)、
- (6) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基(例、メチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル)、または
- (7) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、および(b)オキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員の非芳香族複素環スルホニル基(例、ピロリジノスルホニ

ル、モルホリノスルホニル) であり;

R^2 が、

(1) (a) ハロゲン原子、および(b) C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例、エトキシカルボニル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル)、

(2) (a) ハロゲン原子、および(b) C_{1-6} アルキル基(例、エチル、プロピル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員の芳香族複素環基(例、ピリミジニル)、

(3) (a) ハロゲン原子、(b) C_{1-6} アルキル基(例、イソプロピル)、および(c) オキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員の非芳香族複素環基(例、ジヒドロオキサゾリル)、

(4) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例、イソプロピルカルボニル、tert-ブチルカルボニル)、

(5) (a) C_{1-6} アルキル基(例、メチル、プロピル、tert-ブチル)、および(b) 5または6員の複素環基(例、ピリダジニル)から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、または

(6) (a) C_{1-6} アルキル基、および(b) オキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員の非芳香族複素環オキシカルボニル基(例、テトラヒドロフラニルオキシカルボニル)であり;

X^1 が、

(1) ハロゲン原子、および

(2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル(例、メチル)

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、エチレンまたはトリメチレンであり;

X^2 が、

(1) 結合手、

(2) O、または

(3) (a) (i) シアノ基、および(ii) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（例、メチル、プロピル）、

(b) C₁₋₆アルキルカルボニル基（例、アセチル）、または

(c) C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）

で置換されていてもよいNHであり；

X³が、結合手またはメチレンであり；および

Y¹およびY²が、独立して、メチレンまたはエチレンである、化合物(I)

。

[0111] [化合物E]

・5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(5-プロピルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]プロピルまたはその塩。

・7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-(5-プロピルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]プロピルまたはその塩。

[0112] 式(I)で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

[0113] 無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩等が挙げられる。

[0114] 有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン〔トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン〕、tert-ブチルアミン、シクロヘキシリルアミン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシリルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げら

れる。

[0115] 無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

[0116] 有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

[0117] 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

[0118] 酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

[0119] 化合物（I）は、同位元素（例、³H、¹¹C、¹⁴C、¹⁸F、³⁵S、¹²⁵I）等で標識されていてもよい。

また、化合物（I）は、無溶媒和物（例えば、無水物）であっても、溶媒和物（例えば、水和物）であってもよい。

さらに、¹Hを²H（D）に変換した重水素変換体も、化合物（I）に含まれる。

[0120] 化合物（I）のプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物である。

[0121] 化合物（I）のプロドラッグとしては、

化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化またはtert-ブチル化された化合物）；

化合物（I）のヒドロキシ基がアシリ化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物（例、化合物（I）のヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイ化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物）；化合物（I）のカルボキシル基がエステル化またはアミド化された化合物（例、化合物（I）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。

[0122] また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件で化合物（I）に変化するものであってもよい。

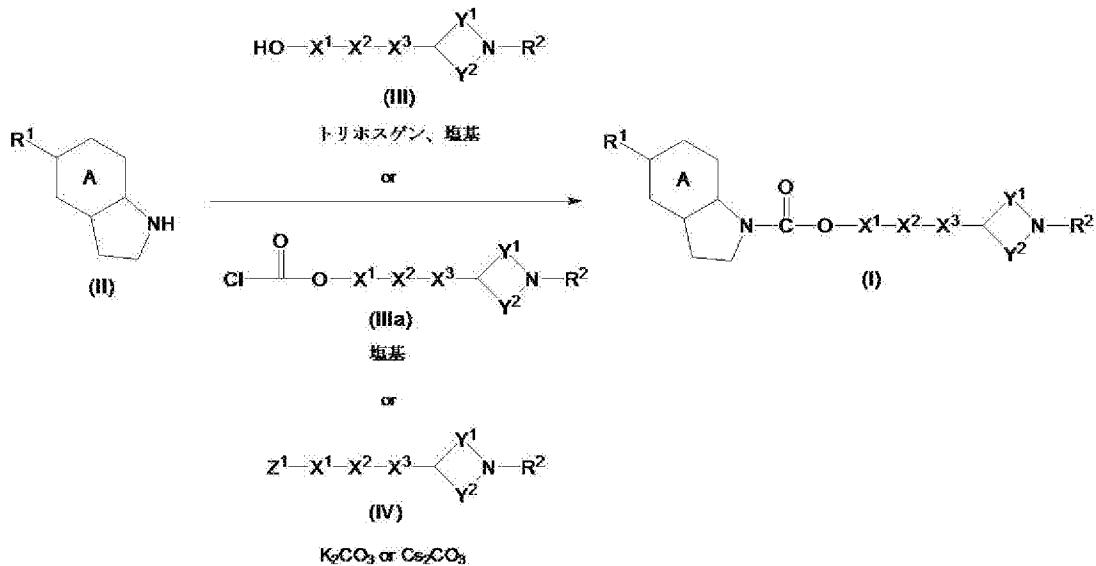
[0123] 以下、化合物（I）の製造法について説明する。

化合物（I）は、自体公知の方法、例えば以下に示すスキーム1～15あるいはこれらに準ずる方法により製造することができる。なお、以下の各スキームにおいて、原料化合物は塩として用いてもよく、このような塩としては、式（I）で表される化合物の塩として例示したものが用いられる。以下の各スキームにおける反応で使用する溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；酢酸エチル、酢酸イソプロピ

ル、酢酸tert-ブチル等のエステル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類；1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等のイミド類；例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等のアルコール類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；水等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常、-100～250°Cの前記した溶媒の沸点以下で行われるが、場合によって、耐圧反応条件等を用いて、溶媒の沸点以上の温度で反応を行っても良い。反応時間は、通常、0.5時間～100時間である。ここで、以下のスキームの式中、環A、R¹、R²、X¹、X²、X³、Y¹およびY²は前記と同意義を示す。

[0124] [スキーム1]

[0125] [化8]



[0126] 化合物(I)は例えば、スキーム1に示した方法、またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。ここで、Z¹は脱離基（例えば、ハロゲン原子または-O SO₂Me、-OSO₂（4-トリル）など）を示す。本法では、塩基（例えば、ピリジン、2,6-ルチジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど）存在下、縮合剤として、例えばトリホスゲ

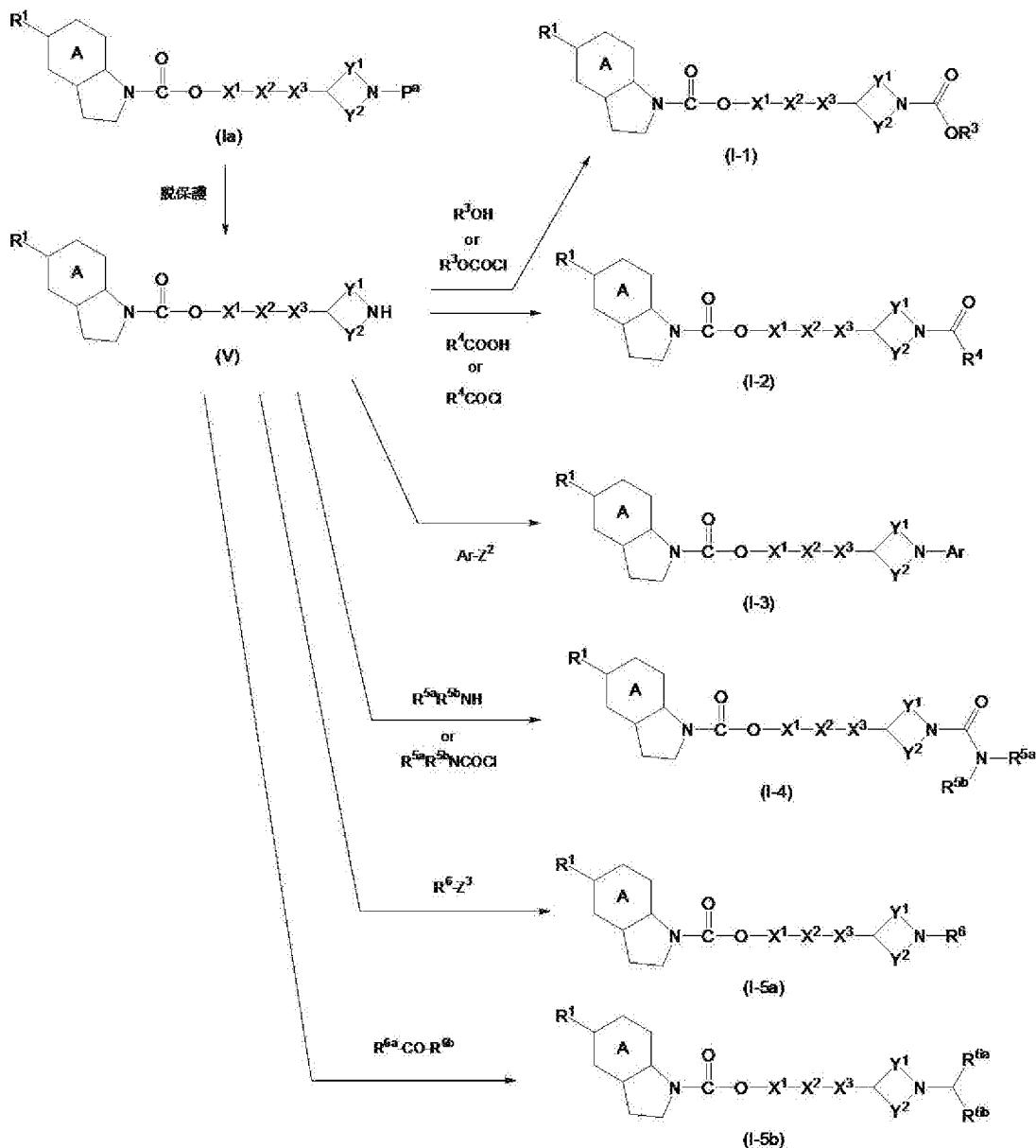
ンなどを用いて、化合物（II）と化合物（III）をカップリングさせることによって製造することができる。また、化合物（I）は、例えば、通常、塩基存在下、化合物（II）と化合物（IIIa）を反応させることによって製造することができる。また、化合物（I）は、例えば炭酸カリウムや炭酸セシウムなどの炭酸塩存在下、化合物（II）と化合物（IV）を反応させることによっても製造することができる。

なお、化合物（II）は後述するスキーム3～4に示した方法または自体公知の方法、あるいはこれらに準ずる方法によって製造することができる。化合物（III）は後述するスキーム5～7に示した方法または自体公知の方法、あるいはこれらに準ずる方法によって製造することができる。化合物（IIIa）および化合物（IV）は化合物（III）から自体公知の方法、またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

[0127] [スキーム2]

[0128]

[化9]



[0129] 化合物 (I) の R^2 を種々変換した化合物 (I-1)、化合物 (I-2)、化合物 (I-3)、化合物 (I-4)、化合物 (I-5a) および化合物 (I-5b) は、例えばスキーム 2 に示した、化合物 (Ia) を原料とし、化合物 (V) を中間体として経る方法、またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。ここで、 P^α は例えば、*tert*-ブロキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ベンジルなどのアミノ基の保護基を、 R^3 および R^4 は、独立して、 $\text{R}^{\text{A}1}$ と同様の基を、 Ar は置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）または置換されていてもよい C_{6-14} ヘテロアリ

ール基（例、ピリジル、ピリミジニル、オキサジアゾリル）を、 R^{5a} および R^{5b} は独立して、 R^{A2} または R^{B2} と同様の基を、 R^6 は R^2 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様の基を示す。 R^{6a} および R^{6b} は独立して、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、*t e r t*-ブチル、シクロプロピル、ペンチル、*t e r t*-ペンチル）、 C_{6-14} アリール基（例、フェニル）または C_{6-14} ヘテロアリール基（例、ピリジル、ピリミジニル、オキサジアゾリル）を、 Z^2 および Z^3 は、独立して、脱離基（例、 Z^1 として例示したものと同様の基）を示す。

- [0130] P^a が例えば、ベンジルオキシカルボニル、ベンジルなどの場合、これら保護基は、例えばパラジウム/炭素、水酸化パラジウム/炭素などを用いた水素添加、または酸を用いることによって脱保護することができる。 P^a が例えば*t e r t*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどの時、例えばトリフルオロ酢酸、塩酸などの酸を用いることによって脱保護することができる。
- [0131] 化合物(I-1)は、例えば、カップリング試薬（例、トリホスゲン、CDI（1, 1'-カルボニルジイミダゾール））を用いて、アルコール(R^3OH)と化合物(V)とを、通常、塩基の存在下でカップリングさせるか、または、クロロギ酸エステル($R^3OOCOCl$)を用いて化合物(V)をアシル化することによって製造できる。
- [0132] 化合物(I-2)は、例えば、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、1-エチル-3-ジメチルアミノブロピルカルボジイミド、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物などのカップリング試薬を用いて、カルボン酸(R^4COOH)と化合物(V)とを、必要に応じて塩基の存在下でカップリングさせるか、または、アシルクロリド(R^4COCl)を用いて化合物(V)をアシル化することによって製造できる。

[0133] 化合物(I-3)は、例えば、ハロゲン化アリールまたはアリールスルホナート(A_r-Z^2)と化合物(V)とを、通常、塩基の存在下、必要に応じてパラジウム触媒や銅触媒と適切な配位子の存在させる自体公知の方法(例えば、オーガニックレターズ(Org. Lett.)第2巻、1101頁(2000年)、ジャーナルオブザアメリカンケミカルソシエティ(J. Am. Chem. Soc.)第128巻、8742頁(2006年)またはオーガニックプロセスリサーチアンドディベロップメント(Org. Process Res. Dev.)第12巻、480頁(2008年)などに記載の方法あるいはこれに準じた方法等)で、カップリングさせることによって製造できる。

[0134] 化合物(I-4)は、例えば、カップリング試薬(例、トリホスゲン、CDI(1,1'-カルボニルジイミダゾール))を用いて、アミン($R^{5a}R^{5b}NH$)と化合物(V)とを、通常、塩基の存在下でカップリングさせるか、または、カルバモイルクロリド($R^{5a}R^{5b}NCOCl$)を用いて化合物(V)をアシル化することによって製造できる。

[0135] 化合物(I-5a)は、例えば、アルキルハライドまたはアルキルスルホナート(R^6-Z^3)および塩基を用いて化合物(V)をアルキル化することによって製造できる。

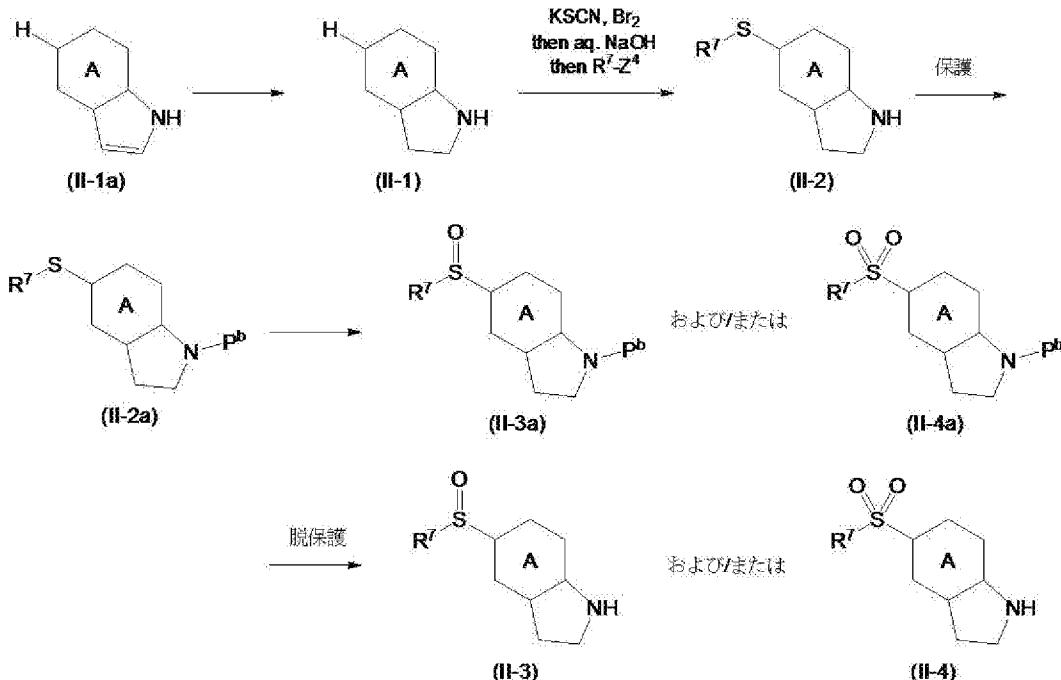
化合物(I-5b)は、例えば、アルデヒドまたはケトン($R^{6a}-CO-R^{6b}$)および適当な還元剤(例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、ピコリンーボラン錯体など)を用いて化合物(V)の還元アミノ化を行うことによって製造できる。

[0136] なお、化合物(Ia)は前記したスキーム1または後述するスキーム8～11に示した方法、またはこれらに準ずる方法によって製造することができる。

[0137] [スキーム3]

[0138]

[化10]



[0139] 化合物（II-1）のR¹が水素である化合物（II-1）、アルキルチオ基である化合物（II-2）、アルキルスルフィニル基である化合物（II-3）、およびアルキルスルホニル基である化合物（II-4）は、例えばスキーム3に示した、化合物（II-1a）を原料とする方法、またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。ここで、Pbは例えれば、tert-アブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ベンジルなどのアミノ基の保護基を、R⁷はR^{A1}と同様の基を、Z⁴は脱離基（例、Z¹として例示したものと同様の基）を示す。

[0140] 化合物（II-1）は、例えれば、化合物（II-1a）に、適当な還元剤（例えれば、シアノ水素化ホウ素ナトリウム-酢酸、トリエチルシラン-トリフルオロ酢酸など）を作用させるか、または、パラジウム/炭素、水酸化パラジウム/炭素などを用いた接触還元などの条件に付すことによって、製造することができる。

[0141] 化合物（II-2）は、例えれば、化合物（II-1）に対し、臭素およびチオシアン酸カリウムを作用させ、ついで、水酸化ナトリウム水溶液などの塩基を作用させ、ついでアルキルハライドまたはアルキルスルホナート（R⁷

$-Z^4)$ を作用させることによって製造できる。

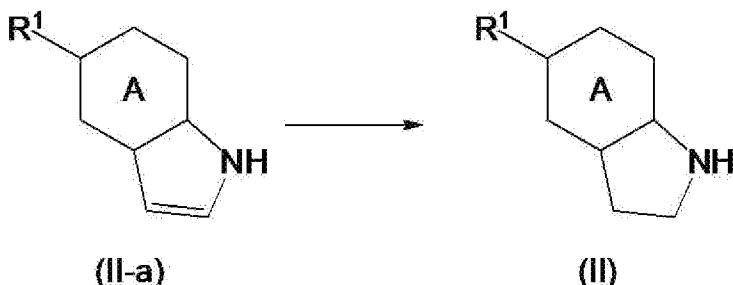
[0142] 化合物 (II-2a) は、 P^b が例えば、ベンジルオキシカルボニル、 $t\text{-}e\text{-}t\text{-}t\text{-}t$ -ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどの場合、化合物 (II-2) に対し、通常、ピリジン、トリエチルアミンまたはN, N'-ジメチルアミノピリジンなどの塩基存在下、 P^b に対応するクロロギ酸エステルやジ炭酸ジエステルなどを作成させることによって製造することができる。

[0143] 化合物 (II-3) および化合物 (II-4) は、化合物 (II-2a) に対し、メタクロロ安息香過酸、過酸化水素、などの酸化剤を作成させ、スキーム2に示した P^a の脱保護と同様にして P^b を脱保護することによって製造することができる。

[0144] なお、化合物 (II-1a) は、自体公知の方法に従って製造することができる。

[0145] [スキーム4]

[0146] [化11]



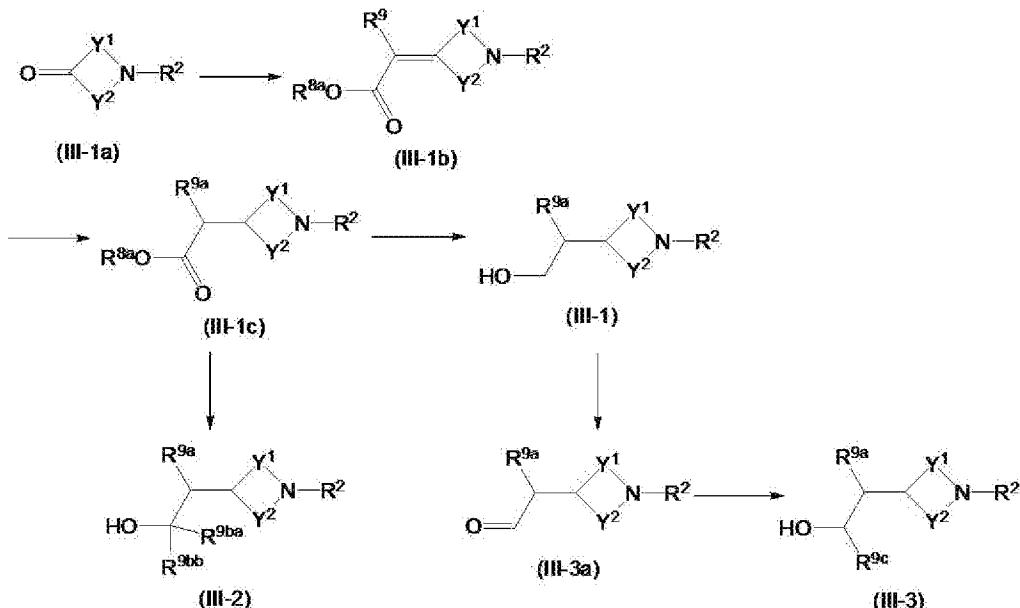
[0147] 化合物 (II) は、例えばスキーム4に示したように、化合物 (II-a) に対し、スキーム3で示した化合物 (II-1a) から、化合物 (II-1) への還元と同様の方法、またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

[0148] なお、化合物 (II-a) は、自体公知の方法に従って製造することができる。

[0149] [スキーム5]

[0150]

[化12]



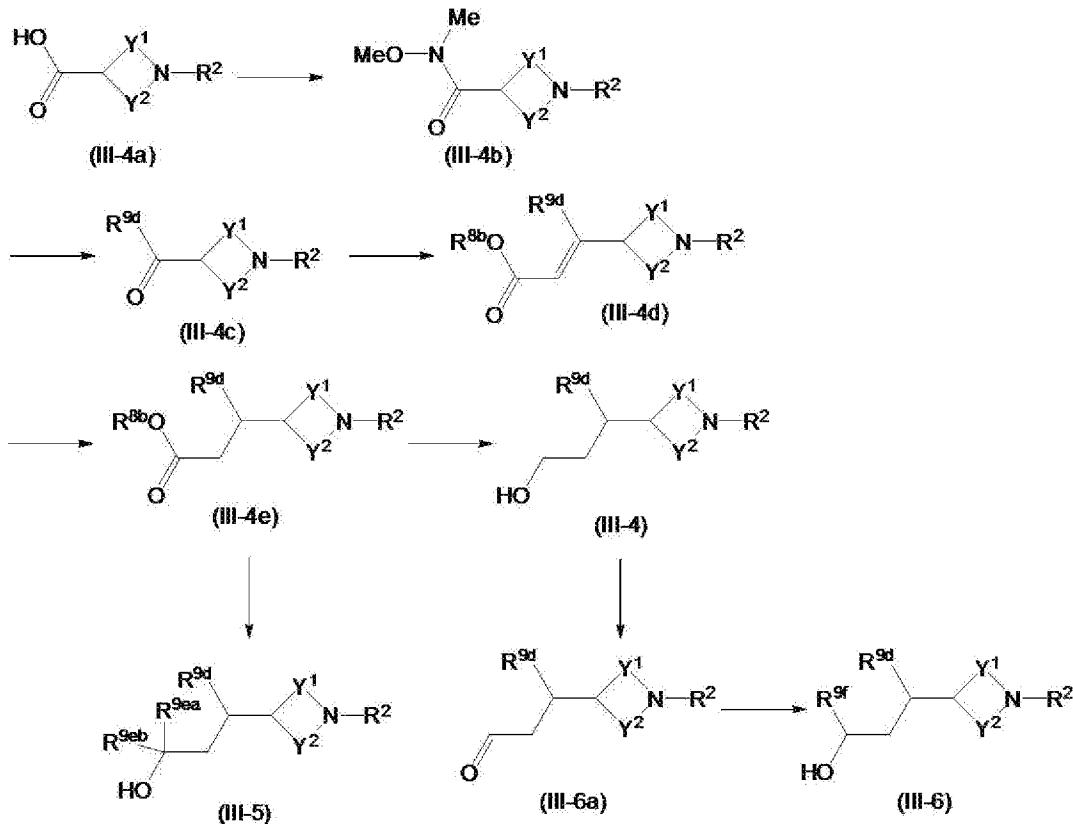
[0151] 化合物（III-1）の $X^1-X^2-X^3$ が $-CH_2-CHR^{9a}-$ である化合物（III-1-1）、 $-CR^{9b}R^{9b}CHR^{9a}-$ である化合物（III-1-2）、 $-CHR^{9c}CHR^{9a}-$ である化合物（III-1-3）は、例えばスキーム5に示したように、化合物（III-1a）を原料化合物とする方法、またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。ここで、 R^{8a} は C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、*tert*-ブチル）または C_{7-10} アラルキル基（例、ベンジル）を、 R^{9a} は、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、*tert*-ブチル）、 C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）または置換されていてもよいアミノ基（例、アセチルアミノ、ベンジルオキシアミノ、*tert*-ブトキカルボニルアミノ）を、 R^{9b} 、 R^{9b} および R^{9c} は独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル）を示す。

[0152] 化合物（III-1-1c）は、化合物（III-1a）を自体公知の条件、例えば、ケミカルレビュー（Chem. Rev.）第89巻、863頁（1989年）などに記載の方法あるいはこれに準じた方法等で増炭して化合物（III-1b）とし、ついで接触還元（例、水素-パラジウム/炭素、水素-酸化白金、水素-水酸化パラジウム/炭素、水素-パラジウム/炭素エチレ

ンジアミン錯体)などの条件で還元を行うこと製造することができる。

- [0153] 化合物(I II - 1)は、化合物(I II - 1c)に対し、適当な還元剤(例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム-塩化カルシウム、水素化ホウ素ナトリウム-塩化リチウム、水素化アルミニウムリチウムなど)を作用させることで製造することができる。
- [0154] 化合物(I II - 2)は、化合物(I II - 1c)に対し、R^{9b}に対応する有機金属試薬(例えば、グリニヤール反応剤またはアルキルリチウム試薬など)を作用させることで製造することができる。
- [0155] 化合物(I II - 3)は、例えば、化合物(I II - 1)から製造した化合物(I II - 3a)に対し、R^{9c}に対応する有機金属試薬(例えば、グリニヤール反応剤またはアルキルリチウム試薬など)を作用させることで製造することができる。また、R^{9c}がトリフルオロメチルの場合、例えば、ジャーナルオブザアメリカンケミカルソシエティ(J. Am. Chem. Soc.)第111巻、393頁(1989年)などに記載の方法、あるいはこれに準じた方法等によって製造することができる。化合物(I II - 3)の原料化合物である化合物(I II - 3a)は、化合物(I II - 1)を、自体公知の条件、例えば、ジャーナルオブオーガニックケミストリー(J. Org. Chem.)第48巻、4155頁(1983年)またはシンセシス(Synthesis)639頁(1994年)などに記載の方法あるいはこれらに準じた方法等によって酸化することで製造することができる。
- [0156] なお、化合物(I II - 1a)は、自体公知の方法に従って製造することができる。
- [0157] [スキーム6]
- [0158]

[化13]



[0159] 化合物(I I I)の $\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3$ が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}^{9d}$ である化合物(I I I-4)、 $-\text{CR}^{9e}\text{R}^{9f}\text{CH}_2\text{CHR}^{9d}$ である化合物(I I I-5)および $-\text{CHR}^{9e}\text{CH}_2\text{CHR}^{9d}$ である化合物(I I I-6)は、例えばスキーム6に示したように、化合物(I I I-4a)から製造できる化合物(I I I-4c)を原料化合物として、スキーム5と同様の方法、またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。ここで、 R^{8b} は R^{8a} と同様の基を、 R^{9d} は R^{9a} と同様の基を、 R^{9ea} 、 R^{9eb} および R^{9f} は独立して、 R^{9b} および R^{9c} と同様の基を示す。

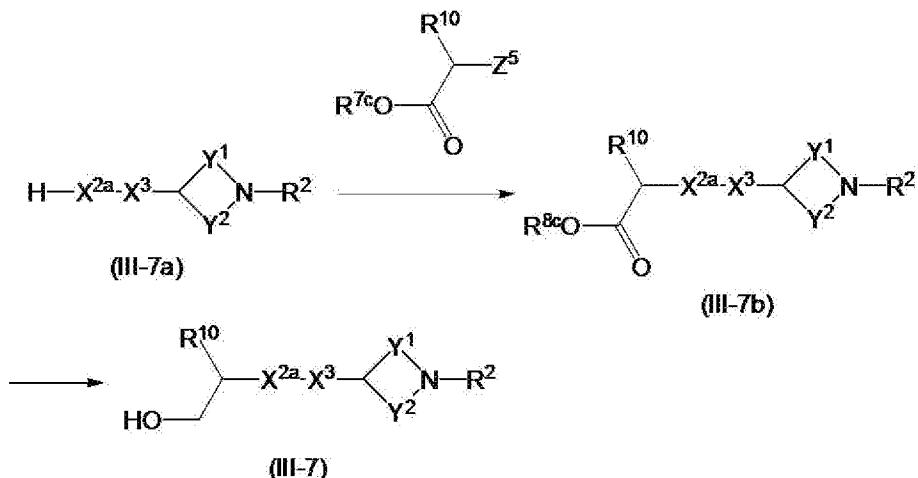
[0160] 化合物(I I I-4b)は、自体公知の条件、例えば、カップリング試薬(例、CDI(1, 1'-カルボニルジイミダゾール)、1-エチル-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミドなど)を用いて、化合物(I I I-4a)とN, O-ジメチルヒドロキシルアミンとを、通常、塩基の存在下でカップリングさせることによって製造できる。化合物(I I I-4c)は、自体公知の条件、例えば、テトラヘドロンレターズ(Tetrahedro

n Let.) 第22巻、3815頁(1981年)などに記載の方法あるいはこれに準じた方法等によって、化合物(I II - 4 b)から製造できる。

[0161] なお、化合物(I II - 4 a)は、自体公知の方法に従って製造することができる。

[0162] [スキーム7]

[0163] [化14]



[0164] 化合物(I II)の X^1-X^2 が $-\text{CH}_2\text{CHR}^{10}\text{X}^{2a}-$ である化合物(I II - 7)は、例えばスキーム7に示した方法、またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。

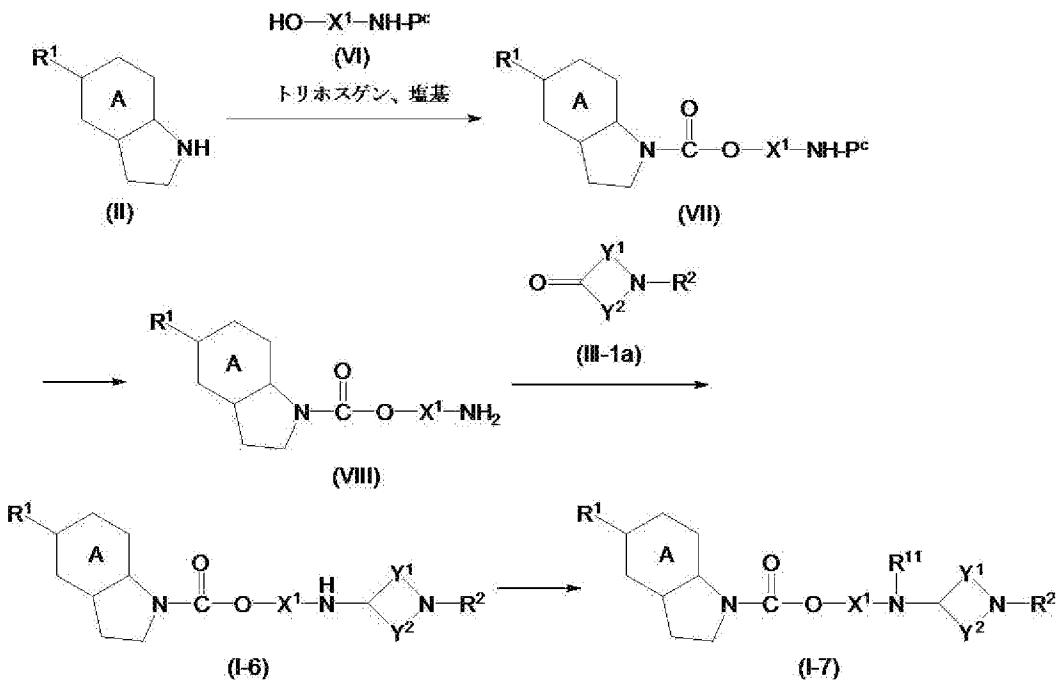
ここで、 X^{2a} は、置換されていても良い NH 、 S 、 SO 、 SO_2 または O を、 R^{8c} は R^{8a} と同様の基を、 R^{10} は R^{9a} と同様の基を、 Z^5 は脱離基(例、 Z^1 として例示したものと同様の基)を示す。

[0165] 化合物(I II - 7 b)は、自体公知の条件、例えば、化合物(I II - 7 a)を、通常、塩基の存在下で、エステル($\text{R}^{10}\text{CHZ}^5\text{COOR}^{7c}$)を用いてアルキル化することによって製造できる。化合物(I II - 7)は、例えば、スキーム5で示した、化合物(I II - 1 c)から化合物(I II - 1)を製造する方法と同様の方法等によって製造できる。

[0166] なお、化合物(I II - 7 a)は、自体公知の方法に従って製造することができる。

[0167] [スキーム8]

[0168] [化15]



[0169] 化合物(I)のX²—X³がNHである化合物(I-6)、NR¹¹である化合物(I-7)は、例えばスキーム8に示した方法、またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。ここで、P^cは例えば、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ベンジルなどのアミノ基の保護基を、R¹¹はアミノ基の置換基（例えば、X²で示される「置換されていてもよいNH」における置換基として例示したものと同様の基）を示す。

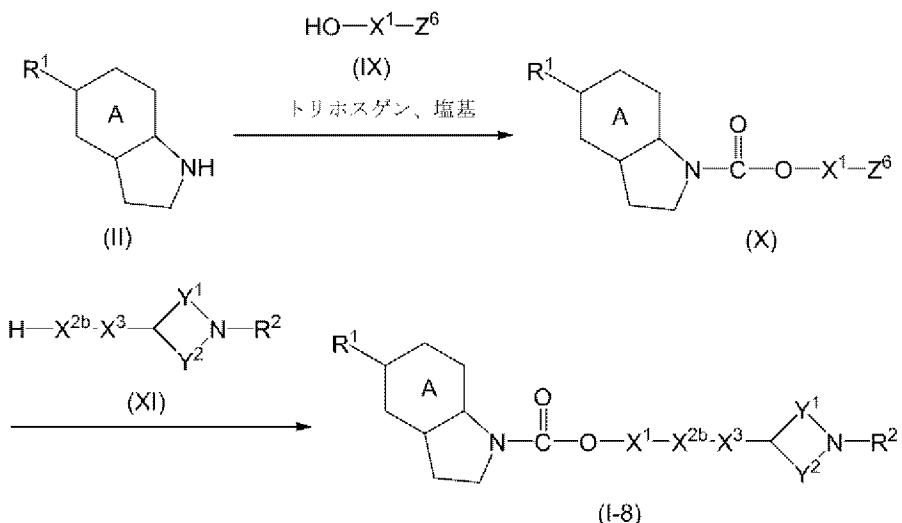
[0170] 化合物(VIII)は、例えば、スキーム1で示した方法と同様の方法、またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。化合物(VIII)は、スキーム2に示したP^aの脱保護と同様にして、化合物(VIII)の保護基P^cを脱保護することによって製造することができる。化合物(I-6)は、例えば、化合物(VIII)と化合物(I-1-1a)を、適当な還元剤（例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、ピコリン-ボラン錯体、水素-パラジウム/炭素など）を用いて還元アミノ化を行うことによって製造できる。化合物(I-7)は、化合物(I-6)を原料化合物として、スキーム2で示した化合物(V)から、化合物(I-1)、化合物(I-

2)、化合物(I-3)、化合物(I-4)および化合物(I-5)を製造する方法と同様の方法、またはこれらに準ずる方法に従ってR¹¹を導入することで、製造することができる。

[0171] なお、化合物(II)は前記したスキーム3～4に示した方法、または自体公知の方法、あるいはこれらに準ずる方法によって製造することができる。

[0172] [スキーム9]

[0173] [化16]



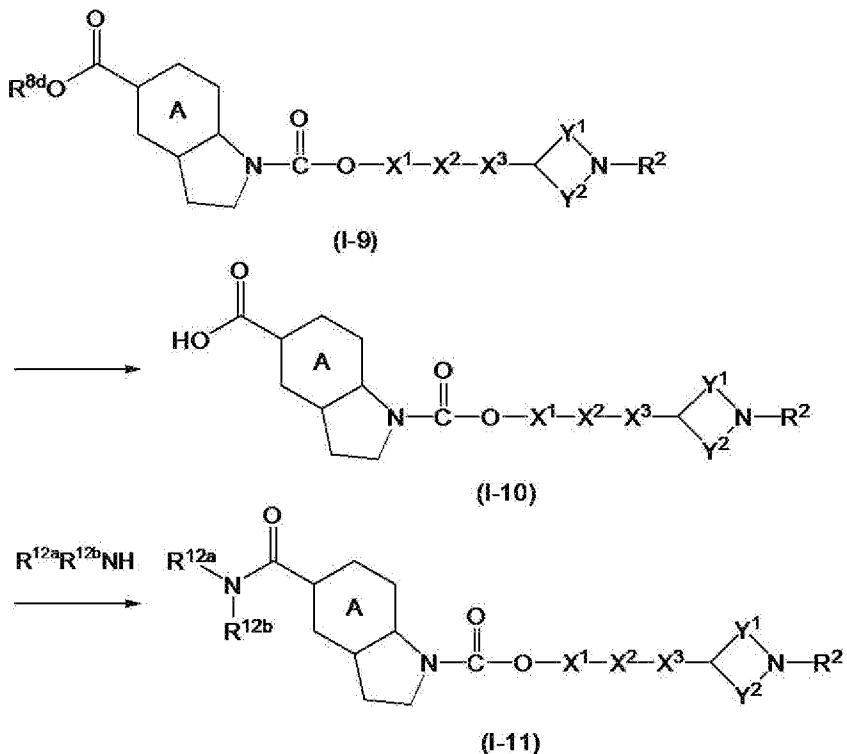
[0174] 化合物(I)のX²がX^{2b}である化合物(I-8)は、例えばスキーム9に示した方法、またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。ここで、X^{2b}は、置換されていてもよいNH、S、SO、SO₂またはOを、Z⁶は脱離基（例、Z¹として例示したものと同様の基）を、それぞれ示す。

[0175] 化合物(X)は、例えば、スキーム1で示した方法と同様の方法、またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。化合物(I-8)は、例えば、化合物(XI)を、通常、塩基（例、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド）の存在下で、化合物(X)を用いてアルキル化することによって製造することができる。

[0176] なお、化合物(II)は前記したスキーム3～4に示した方法、または自体公知の方法、あるいはこれらに準ずる方法によって製造することができる。

[0177] [スキーム 10]

[0178] [化17]



[0179] 化合物 (I) の R^1 が COOR^{8d} である化合物 (I-9)、 COOH である化合物 (I-10) および $\text{CONR}^{12a}\text{R}^{12b}$ である化合物 (I-11) は、例えばスキーム 10 に示した方法、またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。ここで、 R^{8d} は R^{8a} と同様の基を、 R^{12a} および R^{12b} は独立して、 R^{A2} または R^{B2} と同様の基を示す。

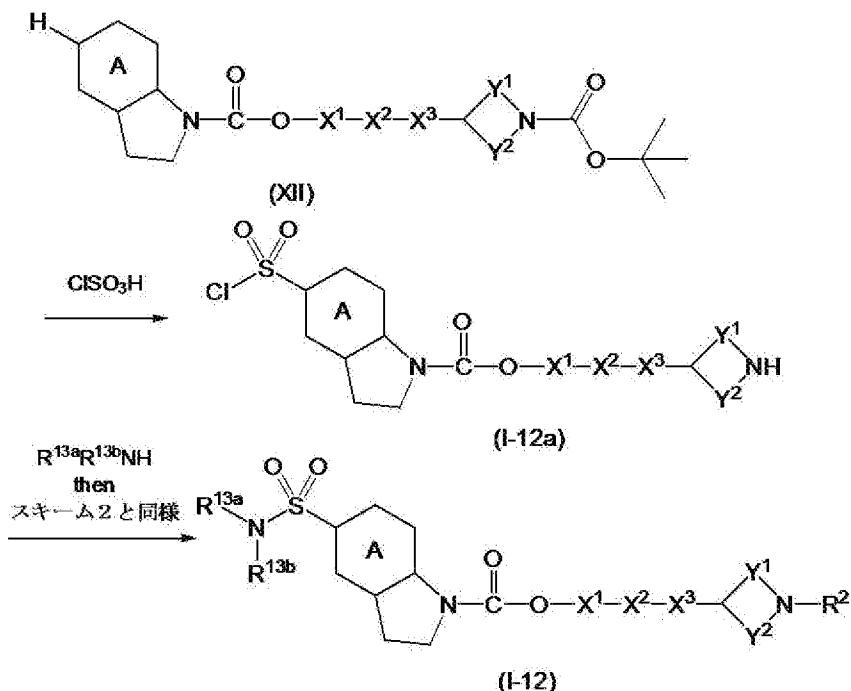
[0180] 化合物 (I-10) は、例えば、化合物 (I-9) を、塩基（例、水酸化カリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液）または酸（例、塩酸、硫酸）によって加水分解することで製造することができる。化合物 (I-11) は、化合物 (I-10) およびアミン ($\text{R}^{12a}\text{R}^{12b}\text{NH}$) を原料化合物として、スキーム 2 で示した、化合物 (V) から化合物 (I-2) を製造する方法と同様の方法、またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。

[0181] なお、化合物 (I-9) は、前記したスキーム 1～2、スキーム 8～9 または後述するスキーム 13～15 に示した方法、またはこれらに準ずる方法

によって製造することができる。

[0182] [スキーム 11]

[0183] [化18]



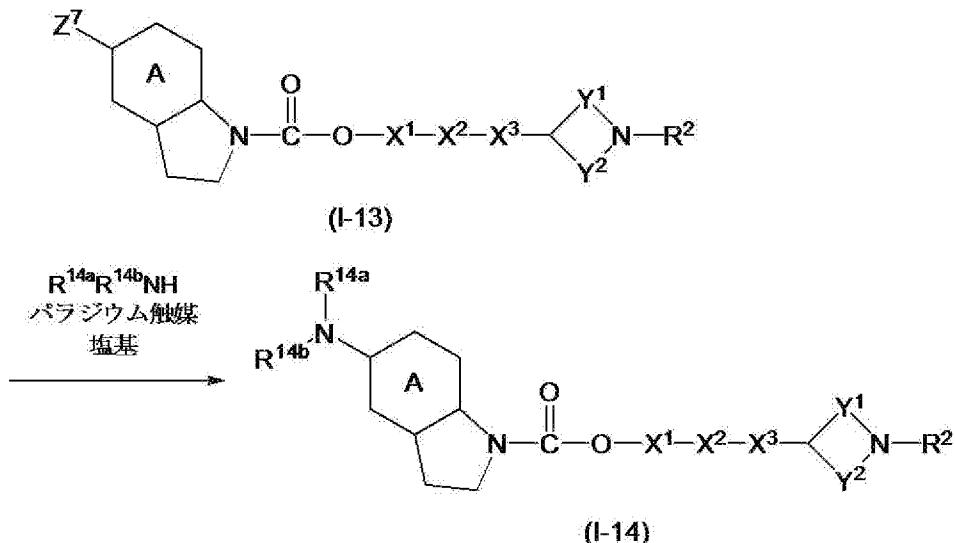
[0184] 化合物(I)のR¹がSO₂NR^{13a}R^{13b}である化合物(I-12)は、例えばスキーム11に示した方法、またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。ここで、R^{13a}およびR^{13b}は独立して、R^{A2}またはR^{B2}と同様の基を示す。

[0185] 化合物(I-12a)は、例えば、化合物(XII)に、クロロスルホン酸を作用させることで製造することができる。化合物(I-12)は、化合物(I-12a)にアミン(R^{13a}R^{13b}NH)を作用させ、得られた化合物を、スキーム2で示した、化合物(V)から化合物(I-1)、化合物(I-2)、化合物(I-3)、化合物(I-4)および化合物(I-5)を製造する方法と同様の方法、またはこれらに準ずる方法に従ってR²を導入することで、製造することができる。

[0186] なお、化合物(XII)は、前記したスキーム1～2、スキーム8～9または後述するスキーム13～15に示した方法、またはこれらに準ずる方法によって製造することができる。

[0187] [スキーム 12]

[0188] [化19]



[0189] 化合物(I)のR¹がR^{14a}R^{14b}Nである化合物(I-14)は、例えばスキーム12に示した方法、またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。ここで、R^{14a}およびR^{14b}は、R^{A2}またはR^{B2}と同様の基を、Z⁷は脱離基（例、ハロゲン原子または-O SO₂CF₃、-OSO₂（4-トリル）など）を示す。

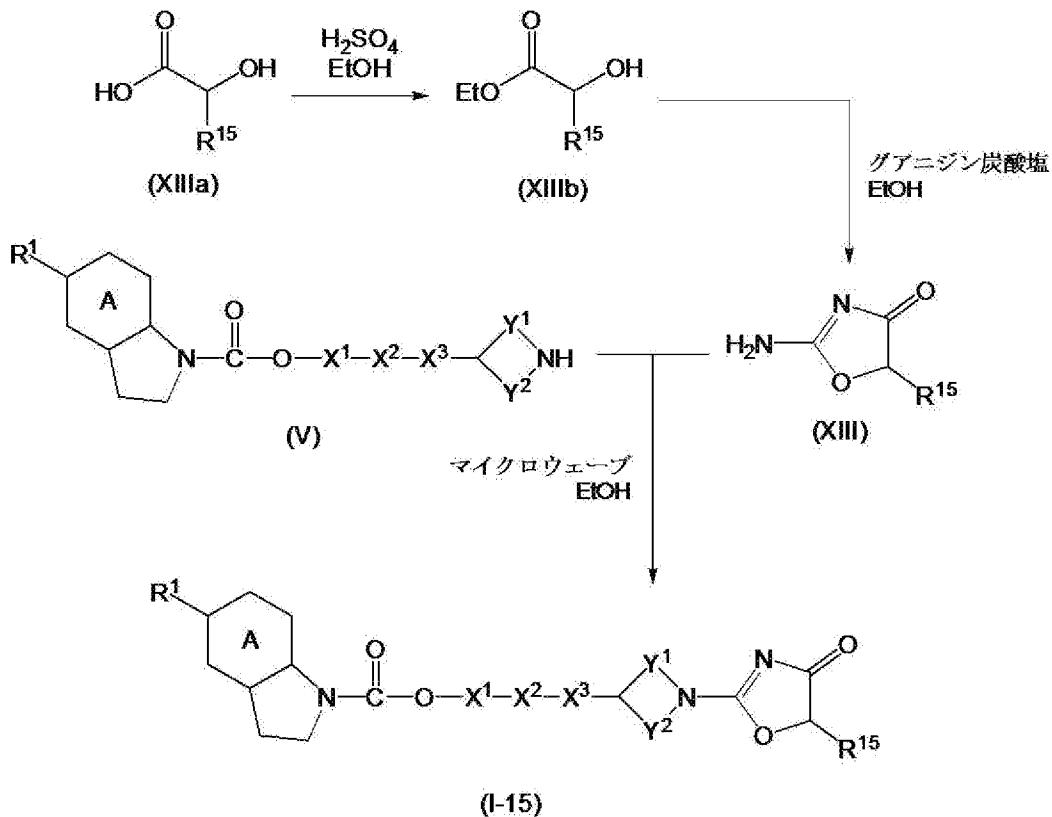
[0190] 化合物(I-14)は、例えば、化合物(I-13)とアミン化合物(R^{14a}R^{14b}NH)とを、通常、塩基の存在下、パラジウム触媒や銅触媒と適切な配位子の存在下カップリングさせる自体公知の方法（例えば、オーガニックレターズ(Org. Lett.)第2巻、1101頁(2000年)、ジャーナルオブザアメリカンケミカルソシエティ(J. Am. Chem. Soc.)第128巻、8742頁(2006年)またはオーガニックプロセスリサーチアンドディベロップメント(Org. Process Res. Dev.)第12巻、480頁(2008年)などに記載の方法あるいはこれらに準じた方法等）で、カップリングさせることによって製造することができる。

[0191] なお、化合物(I-13)は、前記したスキーム1～2、スキーム8～9または後述するスキーム13～15に示した方法、またはこれらに準ずる方

法によって製造することができる。

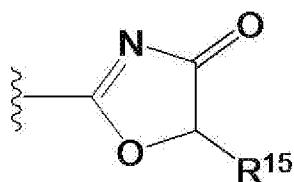
[0192] [スキーム 13]

[0193] [化20]



[0194] 化合物 (I) の R² が

[0195] [化21]



[0196] である化合物 (I-15) は、例えばスキーム 13 に示した方法、またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。ここで、R¹⁵は、C₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル）またはC₆₋₁₀アリール基（例、フェニル、ピリジル、ピリミジニル）を示す。

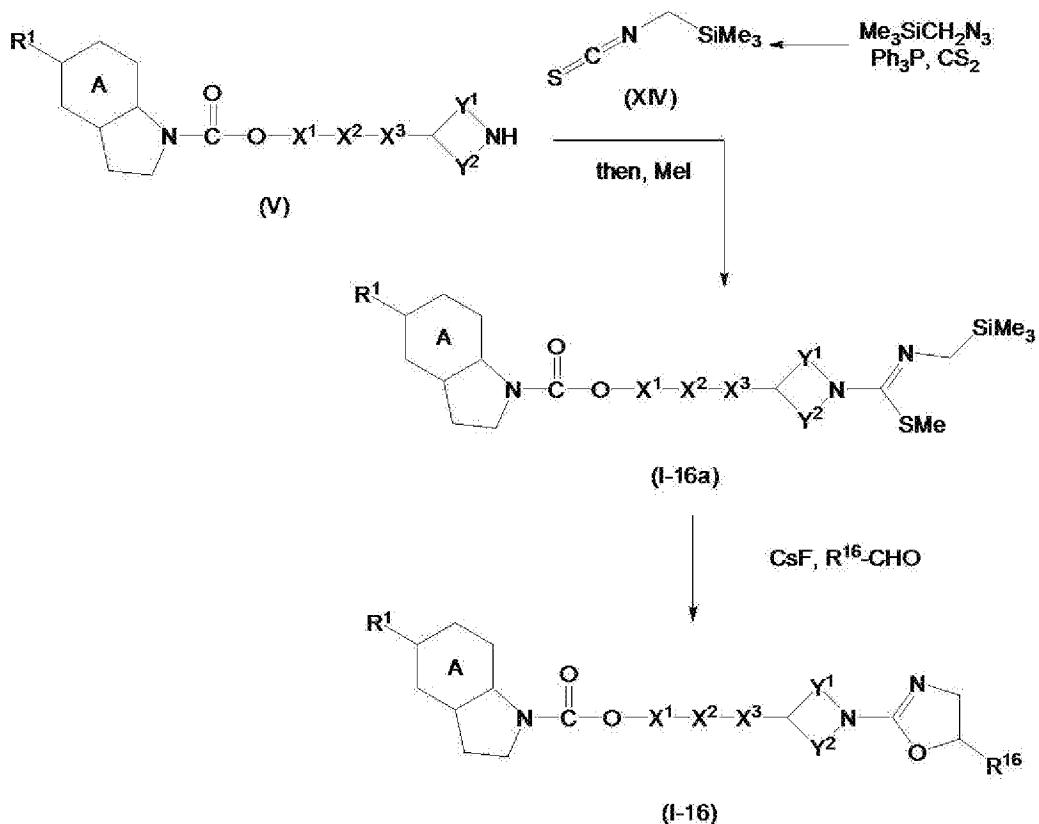
[0197] 化合物 (I-15) は、自体公知の方法（例えば、WO 2007/061661に記載の方法あるいはこれに準じた方法等）で、化合物 (XIIIa)

) から化合物(XIIIb)を経て化合物(XIII)を製造し、得られた化合物(XIII)と化合物(V)を反応させることで製造することができる。

[0198] なお、化合物(V)は前記したスキーム2に示した方法、またはこれらに準ずる方法によって製造することができる。

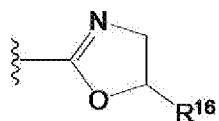
[0199] [スキーム14]

[0200] [化22]



[0201] 化合物(I)のR²が

[0202] [化23]



[0203] である化合物(I-16)は、例えばスキーム14に示した方法、またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。ここで、R¹⁶はR¹⁵と同様の基を示す。

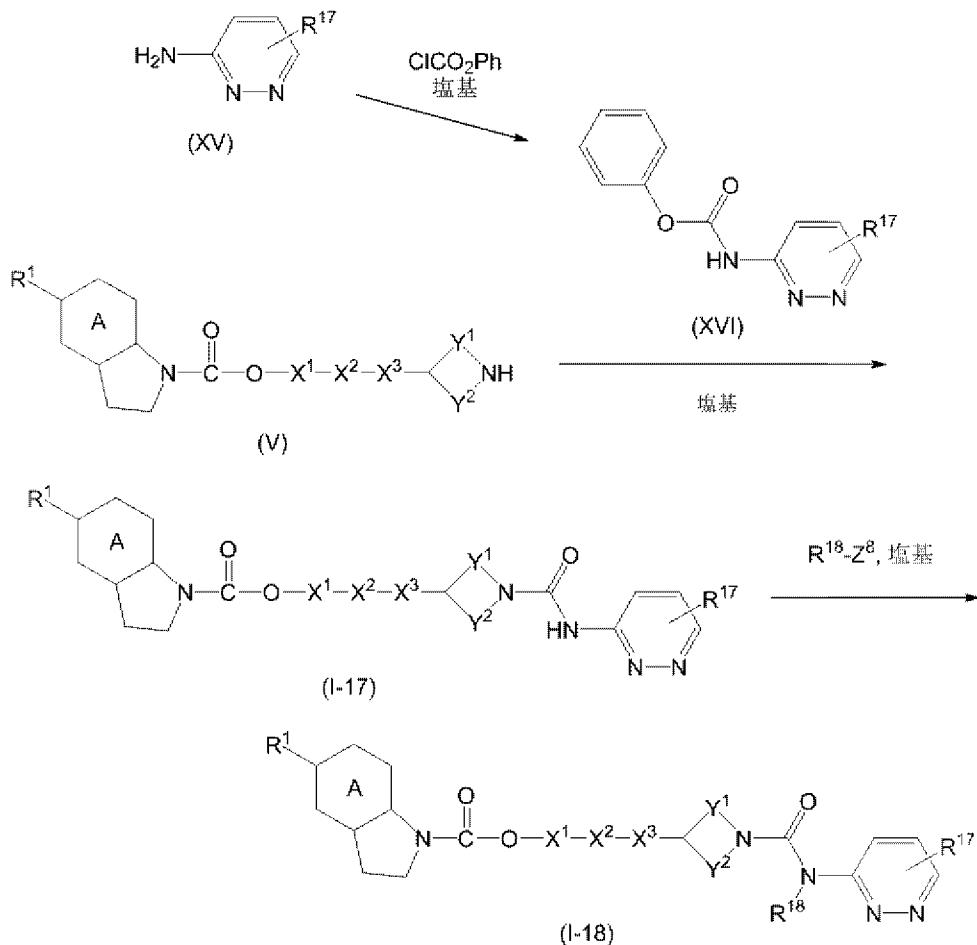
[0204] 化合物(XIV)は、トリメチルシリルメチルアジドとトリフェニルホス

フィンおよび二硫化炭素を反応させる自体公知の方法（例えば、ジャーナルオブオーガニックケミストリー（J. Org. Chem.）第52巻、1027頁（1987年）に記載の方法）またはこれに準じた方法等で製造することができる。化合物（I-16）は、自体公知の方法（例えば、ヘテロサイクルズ（Heterocycles）第45巻、1405頁（1997年）に記載の方法）またはこれに準じた方法等で、化合物（V）と化合物（XIV）から、化合物（I-16a）を経て製造することができる。

[0205] なお、化合物（V）は前記したスキーム2に示した方法、またはこれらに準ずる方法によって製造することができる。

[0206] [スキーム15]

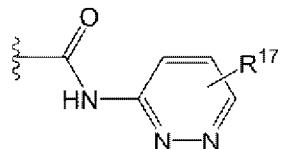
[0207] [化24]



[0208] 化合物（I）のR²が

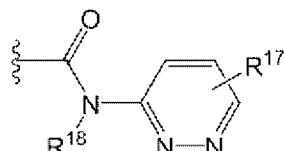
[0209]

[化25]



[0210] である化合物（I-17）、および

[0211] [化26]



[0212] である化合物（I-18）は、例えばスキーム15に示した方法、またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。ここで、R¹⁷はC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル）C₅₋₁₀アリール基（例、オキサジアゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル）、シアノ、またはハロゲンを、R¹⁸はR^{A2}またはR^{B2}と同様の基を、Z⁸は脱離基（例、Z¹として例示したものと同様の基）を示す。

[0213] 化合物（XVI）は、例えば、化合物（XV）に対し、通常、ピリジンなどの塩基の存在下、クロロギ酸フェニルを反応させることで製造することができる。化合物（I-17）は、化合物（V）と化合物（XVI）を、通常、塩基の存在下で反応させることで製造することができる。化合物（I-18）は、化合物（R¹⁸-Z⁷）および塩基を用いて、化合物（I-17）をアルキル化することによって製造することができる。

[0214] なお、化合物（V）は前記したスキーム2に示した方法、またはこれらに準ずる方法によって製造することができる。

[0215] 前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、カルボニル基またはメルカプト基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

- [0216] アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、ベンゾイル基、C₇₋₁₀アラルキルカルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、C₇₋₁₄アラルキルオキシカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル）、トリチル基、フタロイル基、N, N-ジメチルアミノメチレン基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル）、C₂₋₆アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。
- [0217] カルボキシル基の保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル基、C₇₋₁₁アラルキル基（例、ベンジル）、フェニル基、トリチル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル）、C₂₋₆アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。
- [0218] ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル基、フェニル基、トリチル基、C₇₋₁₀アラルキル基（例、ベンジル）、ホルミル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、ベンゾイル基、C₇₋₁₀アラルキルカルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル）、C₂₋₆アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基またはニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。
- [0219] カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール（例、1, 3-ジオキサン）、非環状アセタール（例、ジ-C₁₋₆アルキルアセタール）等が

挙げられる。

- [0220] メルカプト基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、トリチル基、 C_{7-10} アラルキル基（例、ベンジル）、 C_{1-6} アルキルーカルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキルーカルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル）、 C_{7-14} アラルキルオキシカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル）、2-テトラヒドロピラニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基（例、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基またはニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。
- [0221] 上記した保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、*プロテクティブグループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)*、John Wiley and Sons刊（1980）に記載の方法等に準じて行うことができる。具体的には、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルブロミド）等を使用する方法、還元法等が挙げられる。
- [0222] 上記の各製造法により得られる本発明化合物は、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー等の公知の手段により単離精製することができる。また、上記の各製造法において用いられる各原料化合物は、前記と同様の公知の手段によって単離精製することができる。一方、これら原料化合物を単離することなく、そのまま反応混合物として、次の工程の原料として用いてもよい。
- [0223] 化合物（I）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含

有する場合には、これらも化合物（I）として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物（I）に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物（I）に包含される。

[0224] 化合物（I）は、結晶であってもよい。

化合物（I）の結晶（以下、本発明の結晶と略記することがある）は、化合物（I）に自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

本明細書中、融点は、例えば、微量融点測定器（ヤナコ、MP-500D型またはBuchi、B-545型）またはDSC（示差走査熱量分析）装置（SEIKO、EXSTAR 6000）等を用いて測定される融点を意味する。

一般に、融点は、測定機器、測定条件等によって変動する場合がある。本明細書中の結晶は、通常の誤差範囲内であれば、本明細書に記載の融点と異なる値を示す結晶であってもよい。

本発明の結晶は、物理化学的性質（例、融点、溶解度、安定性）および生物学的性質（例、体内動態（吸収性、分布、代謝、排泄）、薬効発現）に優れ、医薬として極めて有用である。

[0225] 化合物（I）またはそのプロドラッグ（以下、単に本発明化合物と略記することがある）は、毒性が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体等と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル）に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。

[0226] ここで、薬理学的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固体製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

- [0227] 賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムが挙げられる。
- [0228] 滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカが挙げられる。
- [0229] 結合剤の好適な例としては、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンが挙げられる。
- [0230] 崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。
- [0231] 溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リングル液、アルコール、プロピレン glycole、ポリエチレン glycole、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油が挙げられる。
- [0232] 溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレン glycole、プロピレン glycole、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムが挙げられる。
- [0233] 懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセル

ロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が挙げられる。

[0234] 等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖が挙げられる。

[0235] 緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液が挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールが挙げられる。

[0236] 防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸が挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩等が挙げられる。

[0237] 着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号等の食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）が挙げられる。

[0238] 甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアが挙げられる。

[0239] 本発明化合物を含有する医薬は、医薬製剤の製造法として自体公知の方法（例、日本薬局方記載の方法等）に従って、本発明化合物を単独で、または薬理学的に許容される担体と混合して、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコ팅錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注

射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸收型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等として、経口的または非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位等への投与および直接的な病巣への投与）に安全に投与することができる。

- [0240] 医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。
- [0241] なお、医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量等により異なるが、例えば、約0.1～100重量%である。
- [0242] 経口剤を製造する際には、必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティングを行ってもよい。
- [0243] コーティングに用いられるコーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤が挙げられる。
- [0244] 糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウ等から選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。
- [0245] 水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）〕、ポリビニルピロリドン等の合成高分子；プルラン等の多糖類が挙げられる。
- [0246] 腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等のセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイド

ラギットL（商品名）]、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名）]、メタアクリル酸コポリマース〔オイドラギットS（商品名）]等のアクリル酸系高分子；セラック等の天然物が挙げられる。

[0247] 徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロース等のセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーレス〔オイドラギットRS（商品名）]、アクリル酸エチル-メタクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）]等のアクリル酸系高分子が挙げられる。

[0248] 上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

[0249] 本発明化合物は、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、癌原性）が低く、副作用も少なく、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット）に対し、後述する各種疾患の予防または治療剤、または診断薬として用いることができる。

[0250] 本発明化合物は、優れたGPR119アゴニスト作用を有する。

GPR119アゴニストは、膵臓 β 細胞に発現したGPR119を活性化してインスリン分泌を促進させ、また、腸管に発現したGPR119を活性化してグルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide-1: GLP-1）分泌を促進させる。すなわち、本発明

化合物は、血糖低下作用、インスリン分泌促進作用、GLP-1分泌促進作用および膵臓 β 細胞の保護作用を有する。

また、本発明化合物は、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（glucose-dependent insulinotropic polypeptide: GIP）分泌促進作用およびペプチドYY（PYY）分泌促進作用、摂食抑制作用、グルカゴン分泌抑制作用を有しうる。

[0251] 本発明化合物は、GPR119作動薬として用いることができる。

本発明化合物は、GPR119が関与する病態または疾患の予防または治療剤として用いることができる。

- [0252] 本発明化合物は、例えば、糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満型糖尿病）の予防・治療剤、インスリン分泌促進剤、GLP-1分泌促進剤、膵臓 β 細胞保護剤、GIP分泌促進剤、PYY分泌促進剤、耐糖能不全 [IGT (Impaired Glucose Tolerance)] の予防・治療剤、および耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤として用いることができる。
- [0253] 本発明化合物は、肥満症、高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症、食後高脂血症）、高血圧症、心不全、糖尿病性合併症〔例、神経障害、腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性心筋症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症）、糖尿病性壞疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害〕、メタボリックシンドローム（2005年に日本肥満学会等で報告された日本人における診断基準によると、メタボリックシンドロームとは、腹囲が男性85cm、女性90cm以上を有し、かつ、収縮期血圧130以上または拡張期血圧85mmHg以上、中性トリグリセリド150mg/dl以上またはHDLc40mg/dl未満、および、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl以上、の3項目のうち2項目以上を有する場合を呼ぶ。）等の予防・治療剤として用いることができる。
- [0254] 糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から判定基準が報告されている。
- [0255] この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上、75g経口ブドウ糖負荷試験（75gOGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、

「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 110 mg/dl 未満または 75 g 経口ブドウ糖負荷試験（ 75 g OGTT ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

[0256] また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、判定基準が報告されている。

[0257] ADAの報告によれば、糖尿病とは、糖尿病様症状（多尿、多飲、過食、過労、体重減少、霧視、成長障害）を呈し、かつ、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200 mg/dl 以上、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 以上、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200 mg/dl 以上のいずれかを示す状態である。WHOの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 以上、または、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200 mg/dl 以上を示す状態である。

[0258] また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 未満であり、かつ、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 以上 200 mg/dl 未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 110 mg/dl 以上 126 mg/dl 未満の状態をIFG（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG（Impaired Fasting Glucose）のうち、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 未満である状態をIFG（Impaired Fasting Glycemia）と呼ぶ。

[0259] 本発明化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能不全、IFG（Impaired Fasting Glucose）およびIFG（Impaired Fasting Glycemia）。

aired Fasting Glycemia) の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能不全、I F G (Impaired Fasting Glucose) または I F G (Impaired Fasting Glycemia) から糖尿病への進展を防止することもできる。

[0260] 本発明化合物は、例えば、認知障害、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、多嚢胞性卵巢症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害（例、脳梗塞、脳卒中）、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍（例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌）、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患（例、動脈硬化症（例、アテローム性動脈硬化症）、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術外傷後の炎症、腫脹、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）、肺炎、膵炎、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患（C O P D））、内臓肥満症候群、足潰瘍、セプシス、乾癬等の予防・治療剤としても用いることができる。

[0261] また、本発明化合物は、消化性潰瘍、急性または慢性胃炎、胆道ジスキニア、胆のう炎等に伴う腹痛、恶心、嘔吐、上腹部不快感等の症状の改善等にも用いることができる。

[0262] 本発明化合物は、膵 β 細胞保護作用を有することから、膵島移植時の予後改善に用いることができる。

[0263] 本発明化合物は、内臓脂肪の減少、内臓脂肪蓄積の抑制、糖代謝改善、脂質代謝改善、インスリン抵抗性改善、酸化L D L産生抑制、リポタンパク代謝改善、冠動脈代謝改善、心血管合併症の予防・治療、心不全合併症の予防・治療、血中レムナント低下、無排卵症の予防・治療、多毛症の予防・治療

、高アンドロゲン血症の予防・治療等にも用いられる。

[0264] 本発明化合物は、上記した各種疾患（例、心筋梗塞等の心血管イベント）の2次予防および進展抑制にも用いられる。

[0265] 本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状等によっても異なるが、例えば、成人の糖尿病患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.01～100mg/kg体重、好ましくは0.05～30mg/kg体重、より好ましくは0.1～10mg/kg体重であり、さらに好ましくは0.3～5mg/kg体重であり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましい。

[0266] 本発明化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、抗痴呆剤、勃起不全改善剤、尿失禁・頻尿治療剤、排尿困難治療剤等の薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。これらの併用薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体であるか、あるいはワクチン等であってもよい。

本発明化合物および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。

投与形態としては、特に限定されず、本発明化合物と併用薬剤が組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、

（1）本発明化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、

（2）本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、

（3）本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、

（4）本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、

（5）本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の

異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物および併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）等が挙げられる。

- [0267] 併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。
- [0268] 糖尿病治療剤としては、例えば、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの臍臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1）、経口インスリン製剤）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは、塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくは、マレイン酸塩）、メタグリダセン（Metaglidasen）、AMG-131、バラグリタゾン（Balaglitazone）、MBX-2044、リボグリタゾン（Rivoglitazone）、アレグリタザール（Aleglitazar）、チグリタザール（Chiglitazar）、ロベグリタゾン（Lobeglitazone）、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、W02007/013694、W02007/018314、W02008/093639またはW02008/099794記載の化合物）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ビグアナイド剤（例、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩））、インスリン分泌促進剤（例、スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール）、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物）、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、アログリピチン（Aloglip tin）またはその塩（好ましくは、安息香酸塩）、ヴィルダグリピチン（Vild-

agliptin)、シタグリプチン (Sitagliptin)、サクサグリプチン (Saxagliptin)、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ペペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンゾニトリルまたはその塩)、 β 3アゴニスト (例、N-5984)、GPR40アゴニスト (例、W02004/041266、W02004/106276、W02005/063729、W02005/063725、W02005/087710、W02005/095338、W02007/013689またはW02008/001931記載の化合物)、GLP-1受容体アゴニスト (例、GLP-1、GLP-1MR剤、リラグルチド (Liraglutide)、エキセナチド (Exenatide)、AVE-0010、BIM-51077、Aib(8, 35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131、Albiglutide)、アミリンアゴニスト (例、プラムリンチド)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤 (例、バナジン酸ナトリウム)、糖新生阻害剤 (例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤、FBPase阻害薬)、SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) 阻害剤 (例、Dapagliflozin、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、Remogliflozin、ASP1941)、SGLT1阻害薬、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬 (例、BVT-3498、INCB-13739)、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬 (例、AS-2868)、レプチニン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬 (例、Piragliatin、AZD1656、AZD6370、TTP-355、W02006/112549、W02007/028135、W02008/047821、W02008/050821、W02008/136428またはW02008/156757記載の化合物)、GIP (Glucose-dependent insulinotropic peptide)、GPR119アゴニスト (例、PSN821、MBX-2982、APD597)、FGF21、FGFアナログ等が挙げられる。

[0269] 糖尿病性合併症治療剤としては、例えば、アルドース還元酵素阻害剤 (例、トルレstatt、エパルレstatt、ゾポルレstatt、フィダレstatt、CT-112、ラニレstatt (AS-3201)、リドレstatt)、神経栄養因子

およびその増加薬（例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール）、W02004/039365記載の化合物）、PKC阻害剤（例、ルボキシスタウリン メシレート（ruboxistaurin mesylate））、AGE阻害剤（例、ALT946、N-フェナシルチアゾリウム ブロマイド（ALT766）、EX0-226、ピリドリン（Pyridorin）、ピリドキサミン）、GABA受容体作動薬（例、ギャバペンチン、プレギャバリン）、セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬（例、デュロキセチン）、ナトリウムチャンネル阻害薬（例、ラコサミド）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸）、脳血管拡張剤（例、チアブリド、メキシレチン）、ソマトスタチン受容体作動薬（例、BIM23190）、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1（ASK-1）阻害薬等が挙げられる。

[0270] 高脂血症治療剤としては、例えば、HMG-CoA還元酵素阻害剤（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩、カルシウム塩））、スクアレン合成酵素阻害剤（例、W097/10224号パンフレットに記載の化合物、例えば、N-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸）、フィブラー系化合物（例、ベザフィブラー、クロフィブラー、シムフィブラー、クリノフィブラー）、陰イオン交換樹脂（例、コレステラミン）、プロブコール、ニコチン酸系薬剤（例、ニコモール（nicomol）、ニセリトロール（niceritrol）、ナイアスパン（niaspan））、イコサペント酸エチル、植物ステロール（例、ソイステロール（soysterol）、ガンマオリザノール（ γ -oryzanol））、コレステロール吸収阻害剤（例、ゼチア）、CETP阻害剤（例、ダルセトラピブ（dalcet

rapib)、アナセトラピブ(anacetrapib)）、 ω -3脂肪酸製剤（例、 ω -3-acid ethyl esters 90）等が挙げられる。

[0271] 降圧剤としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリルなど）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、ロサルタン、ロサルタン カリウム、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、オルメサルタン メドキソミル、アジルサルタン、アジルサルタン メドキソミルなど）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン、アムロジピン、シニルジピンなど）、 β ブロッカー（例、メトプロロール、アテノロール、プロプラノロール、カルベジロール、ピンドロールなど）、クロニジン等が挙げられる。

[0272] 抗肥満剤としては、例えば、モノアミン取り込み阻害薬（例、フェンテルミン、シブトラミン、マジンドール、フロキセチン、テソフェンシン）、セロトニン2C受容体作動薬（例、ロルカセリン）、セロトニン6受容体拮抗薬、ヒスタミンH3受容体、GABA調節薬（例、トピラメイト）、ニューロペプチドY拮抗薬（例、ベルネペリット）、カンナビノイド受容体拮抗薬（例、リモナバン、タラナバン）、グレリン拮抗薬、グレリン受容体拮抗薬、グレリンアシル化酵素阻害薬、オピオイド受容体拮抗薬（例、GSK-1521498）、オレキシン受容体拮抗薬、メラノコルチン4受容体作動薬、 11β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、AZD-4017）、臍リパーゼ阻害薬（例、オルリストット、セティリリストット(cetilistat)）、 β 3アゴニスト（例、N-5984）、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1(DGAT1)阻害薬、アセチルCoAカルボキシラーゼ(ACC)阻害薬、ステアリン酸CoA脱飽和酵素阻害、ミクロソームトリグリセリド転送蛋白阻害薬（例、R-256918）、Na-グルコース共輸送担体阻害薬（例、JNJ-28431754、レモグリフロジン）、NF κ

阻害（例、HE-3286）、PPARアゴニスト（例、GFT-505、DRF-11605）、ホスホチロシンホ

スファターゼ阻害剤（例、バナジン酸ナトリウム、トロダスケミン（Trodusquemmin））、GPR119作動薬（例、PSN-821、MBX-2982、APD597）、グルコキナーゼ活性化薬（例、AZD-1656）、レプチン、レプチン誘導体（例、メトレレ

プチン）、CNTF（毛様体神経栄養因子）、BDNF（脳由来神経栄養因子）、コレシストキニンアゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）製剤（例、ウシ、ブタの臍から抽出された動物GLP-1製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトGLP-1製剤；GLP-1のフラグメントまたは誘導体（例、エクセナチド、リラグルチド））、アミリン製剤（例、プラムリンタイド、AC-2307）

、ニューロペプチドYアゴニスト（例、PYY3-36、PYY3-36の誘導体、オビネプタイド、TM-30339、TM-30335）、オキシントモジュリン製剤：FGF21製剤（例、ウシ、ブタの臍から抽出された動物FGF21製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトFGF21製剤；FGF21のフラグメントまたは誘導体））、摂食抑制薬（例、P-57）等が挙げられる。

[0273] 利尿剤としては、例えば、利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミンなど）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチアジド、ポリ5チアジド、メチクロチアジドなど）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリアムテレンなど）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミドなど）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミドなど）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミドなどが挙げられる。

[0274] 化学療法剤としては、例えば、アルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド）、代謝拮抗剤（例、メソトレキセート、5-フルオ

ロウラシルおよびその誘導体)、抗癌性抗生物質(例、マイトイシン、アドリアマイシン)、植物由来抗癌剤(例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド等が挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロン等が好ましい。

免疫療法剤としては、例えば、微生物または細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール)、免疫増強活性のある多糖類(例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インターロイキン(IL))、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン)等が挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12等のインターロイキンが好ましい。

[0275] 抗血栓剤としては、例えば、ヘパリン(例、ヘパリンナトリウム、ヘパリソカルシウム、エノキサパリンナトリウム(exoxaparin sodium)、ダルテパリソナトリウム(dalteparin sodium)、ワルファリン(例、ワルファリンカリウム)、抗トロンビン薬(例、アルガトロバン(aragatrobant)、ダビガトラン(dabigatran))、FXa阻害薬(例、リバロキサバン(rivaroxaban)、アピキサバン(apixaban)、エドキサバン(edoxaban)、YM150、W002/06234、W02004/048363、W02005/030740、W02005/058823またはW02005/113504記載の化合物)、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(monteplase)、パミテプラーゼ(pamiteplase))、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、クロピドグレル、プラスグレル、E5555、SHC530348、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride))等が挙げられる。

骨粗鬆症治療剤としては、例えば、アルファカルシドール(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカトニン(elcatonin)、サケカ

ルシトニン (calcitonin salmon) 、エストリオール (estriol) 、イプリフラボン (ipriflavone) 、リセドロン酸二ナトリウム (risedronate disodium) 、パミドロン酸二ナトリウム (pamidronate disodium) 、アレンドロン酸ナトリウム水和物 (alendronate sodium hydrate) 、インカドロン酸二ナトリウム (incadronate disodium) 等が挙げられる。

抗痴呆剤としては、例えば、タクリン (tacrine) 、ドネペジル (donepezil) 、リバスチグミン (rivastigmine) 、ガランタミン (galanthamine) 等が挙げられる。

勃起不全改善剤としては、例えば、アポモルフィン (apomorphine) 、クエン酸シルデ

ナフィル (sildenafil citrate) 等が挙げられる。

尿失禁・頻尿治療剤としては、例えば、塩酸フラボキサート (flavoxate hydrochloride) 、塩酸オキシブチニン (oxybutynin hydrochloride) 、塩酸プロピベリン (propiverine hydrochloride) 等が挙げられる。

排尿困難治療剤としては、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例、ジスチグミン）等が挙げられる。

[0276] また、併用薬剤としては、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例、インドメタシン）、プロゲステロン誘導体（例、メgestrol acetate）、糖質ステロイド（例、デキサメサゾン）、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤、脂肪代謝改善剤（例、エイコサペンタエン酸）、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、IL、IF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体等も挙げられる。

[0277] さらに、併用薬剤としては、神経再生促進薬（例、Y-128、VX-853、prosaptide）、抗うつ薬（例、デシプラミン、アミトリピチリン、イミプラミン）、抗てんかん薬（例、ラモトリジン）、抗不整脈薬（例、メキシレチン）、アセチルコリン受容体リガンド（例、ABT-594）、エンドセリン受容体拮抗薬（例、ABT-627）、モノアミン取り込み阻害薬

(例、トラマドル)、麻薬性鎮痛薬(例、モルヒネ)、GABA受容体作動薬(例、ギャバベンチン)、 α 2受容体作動薬(例、クロニジン)、局所鎮痛薬(例、カプサイシン)、抗不安薬(例、ベンゾジアゼピン)、ドーパミン作動薬(例、アポモルフィン)、ミダゾラム、ケトコナゾール等も挙げられる。

[0278] 併用薬剤は、好ましくは、インスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン分泌促進剤(好ましくは、スルホニルウレア剤)、GLP-1受容体アゴニスト等である。

上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてよい。

[0279] 本発明化合物が併用薬剤と組み合せて使用される場合には、お互いの剂量は、それらの剤の反対効果を考えて安全な範囲内で低減できる。特に、インスリン抵抗性改善剤、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤インスリン分泌促進剤およびGLP-1受容体アゴニストは、通常の投与量よりも低減できる。従って、これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は安全に防止できる。それに加えて、糖尿病合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤の投与量は低減でき、その結果これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は効果的に防止できる。

実施例

[0280] 本発明は、更に以下の実施例、試験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてよい。

[0281] 以下の実施例中の「室温」は通常約10°Cないし約35°Cを示す。

クロマトグラフィーで用いられる溶媒は体積%を、その他は重量%を示す。

プロトンNMRスペクトルで、OHやNHプロトンなどブロードで確認できないものについて

はデータに記載していない。

[0282] その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

- s: シングレット(singlet)
- d: ダブルエット(doublet)
- t: トリプレット(triplet)
- q: クアルテット(quartet)
- m: マルチプレット(multiplet)
- br: ブロード(broad)
- J: カップリング定数(coupling constant)
- Hz: ヘルツ(Hertz)
- CDCl₃: 重クロロホルム
- DMSO-d₆: 重ジメチルスルホキシド
- ¹H NMR: プロトン核磁気共鳴

[0283] 以下の実施例において、融点、核磁気共鳴スペクトル(NMR)およびマススペクトル(MS)は以下の条件により測定した。

[0284] 融点測定機器：柳本微量融点測定器、またはビュッヒ社 融点測定器 B-545型。

[0285] NMR測定機器：バリアン社 Varian Gemini 300(300MHz)、ブルカー・バイオスピニン社 AVANCE 300。

[0286] MS測定機器：ウォーターズ社 ZQ2000、カラム：SHISEIDO CAPCELLPAK C18 UG 120 1.5 mm I. D. × 35 mm S-3 μm、溶媒：A液0.05%トリフルオロ酢酸含有水、B液0.04%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル、グラジエントサイクル：0.0 0分(A液/B液 = 90/10)、0.01分(A液/B液 = 90/10)、2.00分(A液/B液 = 5/95)、2.75分(A液/B液 = 5/95)、2.76分(A液/B液 = 90/10)、3.45分(A液/B液 = 90/10)、流速：0.5 mL/min、検出法：UV 220 nm、イオン化法：ESI positive。または、MS測定機器：アジレント社 G6100、カラム：ZORBAX Extend-C18 Rapid Resolution HT 3.0 × 30 mm 1.8 micron 600 bar、溶媒：A液0.01 M 酢酸アンモニウム含有水、B液 0.01 M 酢酸アンモニウム含有アセトニトリル

、グラジェントサイクル：0.00分(A液/B液 = 90/10)、0.20分(A液/B液 = 90/10)、1.50分(A液/B液 = 0/100)、2.00分(A液/B液 = 90/10)、流速：1.2 mL/min、検出法：UV 220 nm、イオン化法：ESI positiveあるいはESI negative。データは実測値を記載した。通常、分子イオンピークが観測されるが、tert-ブトキシカルボニル基(-Boc)を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、tert-ブトキシカルボニル基あるいはtert-ブチル基が脱離したピークが観測されることもある。また、水酸基(-OH)を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、H₂Oが脱離したピークが観測されることもある。塩の場合は、通常、フリートラップの分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

[0287] 実施例における分取HPLCによる精製は以下の条件により行った。

機器：Waters社分取HPLCシステム、カラム：SunFire Prep C18 OBD5 μm 30 × 50 mm Column、溶媒：A液0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル、グラジェントサイクル：0.00分(A液/B液 = 90/10)、1.20分(A液/B液 = 90/10)、5.20分(A液/B液 = 0/100)、7.00分(A液/B液 = 0/100)、7.01分(A液/B液 = 90/10)、8.50分(A液/B液 = 90/10)、流速：70 mL/min、検出法：UV 220 nm。

または、機器：Waters社分取HPLCシステム、カラム：YMC CombiPrep ODS-A(50 × 20 mm, I.D S-5 μm, 12 nm)、溶媒：A液0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル、グラジェントサイクル：0.00分(A液/B液 = 90/10)、0.20分(A液/B液 = 90/10)、4.20分(A液/B液 = 0/100)、6.30分(A液/B液 = 0/100)、6.31分(A液/B液 = 90/10)、流速：25 mL/min、検出法：UV 220 nm。

[0288] 実施例1 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル
(A) 4-{2-[(メチルスルホニル)オキシ]エチル}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.115 g)

およびトリエチルアミン(0.11 mL)の酢酸エチル(10 mL)溶液を氷冷し、塩化メタンスルホニル(0.063 g)を加えて1時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物(0.192 g)を無色油状物として得た。
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.05–1.22 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.54–1.76 (m, 5H), 2.61–2.79 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.99–4.20 (m, 2H), 4.29 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

(B) 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル 4-{2-[(メチルスルホニル)オキシ]エチル}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.468 g)、5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール(0.150 g)、炭酸カリウム(0.210 g)、およびヨウ化ナトリウム(0.114 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)懸濁液を、60°Cで1日間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=0:100~50:50)で精製し、得られた油状物をヘキサン/酢酸エチルから結晶化させて、表題化合物(0.110 g)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.10–1.26 (m, 2H), 1.39–1.78 (m, 14H), 2.61–2.78 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.20 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.01–4.18 (m, 4H), 4.25–4.38 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.74–7.82 (m, 1H), 7.98 (br s, 1H).

[0289] 実施例2 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]プロピル

(A) 4-{3-[(メチルスルホニル)オキシ]プロピル}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル 4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.450 g)およびトリエチルアミン(0.39 mL)の酢酸エチル(20 mL)溶液を氷冷し、塩化メタンスルホニル(0.16 mL)を加えて1時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫

酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物(0.642 g)

を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.02–1.18 (m, 2H), 1.30–1.51 (m, 12H), 1.60–1.71 (m, 2H), 1.72–1.84 (m, 2H), 2.59–2.75 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 4.00–4.16 (m, 2H), 4.22 (t, J= 6.6 Hz, 2H).

(B) 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]プロピル

4-{3-[（メチルスルホニル）オキシ]プロピル}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.489 g)、5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール(0.150 g)、炭酸カリウム(0.210 g)、およびヨウ化ナトリウム(0.114 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)懸濁液を、60°Cで1日間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=0:100~40:60)で精製し、得られた油状物をヘキサン/酢酸エチルから結晶化させて、表題化合物(0.066 g)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.02–1.20 (m, 2H), 1.30–1.50 (m, 12H), 1.61–1.84 (m, 4H), 2.60–2.75 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.20 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.99–4.17 (m, 4H), 4.25 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 7.69–7.72 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H).

[0290] 実施例3 5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル

5-ブロモインドリン(0.198 g)およびトリエチルアミン(0.21 mL)の酢酸エチル(10 mL)溶液に、氷冷下、トリホスゲン(0.386 g)を滴下して2時間かき混ぜた。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解させ、氷冷下、4-(2-ヒドロキシエチル)ピ

ペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(0.252 g)および水素化ナトリウム(油性、60%、0.052 g)を加えて、徐々に室温まで昇温しつつ、終夜かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=0:100~20:80)で精製して、表題化合物(0.335 g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.06–1.30 (m, 2H), 1.37–1.53 (m, 9H), 1.64–1.79 (m, 4H), 2.69 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.92–4.41 (m, 7H), 7.16–7.39 (m, 2H), 7.73 (s, 1H).

[0291] 実施例4 5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル 5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1*H*-インドール-1-カルボン酸2-[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル(0.335 g)、2-ピロリドン(0.094 g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(0.026 g)、5-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1' *H*-[1,4']ビピラゾール(Bippyphos)(0.028 g)、およびナトリウム *tert*-ブトキシド(0.107 g)の*tert*-ブタノール(7 mL)および水(0.7 mL)混合液を、アルゴン雰囲気下、80°Cで6時間かき混ぜた。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=20:80 - 70:30)で精製して、白色固体を得た。得られた固体をヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、表題化合物(0.236 g)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.07–1.28 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.54–1.80 (m, 5H), 2.07–2.27 (m, 2H), 2.47–2.81 (m, 4H), 3.14 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.94–4.19 (m, 4H), 4.22–4.39 (m, 2H), 7.07–7.21 (m, 1H), 7.50–7.94 (m, 2H).

[0292] 実施例5 5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インドール-1-カルボン酸 2-{1-[5-(1-メチルエチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサ

ゾール-2-イル]ピペリジン-4-イル]エチル

(A) 2-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸エチル

2-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸(1.0 g)のエタノール(50 mL)溶液に濃硫酸(0.045 mL)を加え、終夜加熱還流した。反応液を冷却後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解させ、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物(0.68 g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.83 (d, J = 8.00 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 8.00 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.19 Hz, 3H), 1.91 (dq, J = 12.12, 6.82 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 5.87, 5.11 Hz, 1H), 4.10 (qd, J = 7.19, 2.27 Hz, 2H), 5.21 (d, J = 6.06 Hz, 1H). (B) 2-アミノ-5-(1-メチルエチル)-1,3-オキサゾール-4(5H)-オン

2-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸エチル(0.68 g)およびグアニジン炭酸塩(0.838 g)のエタノール(20 mL)溶液を終夜加熱還流した。反応液を冷却後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解させ、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、表題化合物(0.035 g)を白色結晶として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.80 (d, J = 7.19 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.82 Hz, 3H), 1.89-2.21 (m, 1H), 4.52 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 8.30 (br s, 2H).

(C) 5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-(ピ

ペリジン-4-イル)エチル

5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル(6.8 g)を氷冷したトリフルオロ酢酸(30 mL)に加え、2時間かき混ぜた。反応液に水を加え、8 M水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出

液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、表題化合物(4.40 g)を白色粉末として得た。

MS (ESI+): 358.

(D) 5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-{1-[5-(1-メチルエチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]ピペリジン-4-イル}エチル

5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-(ピペリジン-4-イル)エチル(0.264 g)および2-アミノ-5-(1-メチルエチル)-1,3-オキサゾール-4(5H)-オン(0.035 g)のエタノール(3 mL)溶液をマイクロウェーブ照射下、130°Cで30分間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=0:100~10:90)で精製して、表題化合物(0.004 g)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.89–0.98 (m, 3H), 1.05–1.14 (m, 3H), 1.53–1.79 (m, 4H), 1.89 (d, J = 12.87 Hz, 2H), 1.99–2.35 (m, 4H), 2.60 (t, J = 8.14 Hz, 2H), 2.89–3.22 (m, 4H), 3.84 (t, J = 7.19 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 7.76 Hz, 2H), 4.15–4.38 (m, 3H), 4.44 (dd, J = 13.44, 1.70 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 7.10–7.23 (m, 1H), 7.58–7.88 (m, 2H).

[0293] 実施例6 5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-{1-[(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}エチル

3-ヒドロキシテトラヒドロフラン(0.046 mL)のエーテル(5 mL)溶液にトリホスゲン(0.0556 g)およびピリジン(0.046 mL)を氷冷下で加え、1時間かき混ぜた。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(5 mL)に溶解させ、5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-(ピペリジン-4-イル)エチル(0.203 g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.099 mL)を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応液

を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=0:100~20:80)で精製して、表題化合物(0.036 g)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.18 (d, J = 11.68 Hz, 2H), 1.50–1.83 (m, 5H), 1.94–2.08 (m, 1H), 2.09–2.25 (m, 3H), 2.60 (t, J = 8.10 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 12.06 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 8.48 Hz, 2H), 3.76–3.95 (m, 6H), 3.95–4.20 (m, 4H), 4.27 (br s, 2H), 5.25 (td, J = 4.24, 2.07 Hz, 1H), 6.99–7.23 (m, 1H), 7.34–7.91 (m, 2H).

[0294] 実施例7 5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル]エチル 5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-(ピペリジン-4-イル)エチル(0.100 g)、ブロモ酢酸エチル(0.031 mL)、および炭酸カリウム(0.077 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)懸濁液を80°Cで終夜かき混ぜた。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、表題化合物(0.090 g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.09–1.28 (m, 5H), 1.30–1.45 (m, 1H), 1.52–1.72 (m, 4H), 1.97–2.19 (m, 4H), 2.41–2.47 (m, 2H), 2.80 (d, J = 1.30 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 8.67 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.79 (t, J = 6.97 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 8.67 Hz, 2H), 4.07 (q, J = 7.16 Hz, 2H), 4.18 (br s, 2H), 7.37 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 7.52–7.74 (m, 2H).

[0295] 実施例8 5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-{1-[tert-ブチル(メチル)カルバモイル]ピペリジン-4-イル}エチル

トリホスゲン(0.164 g)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に、氷冷下、ピリジン(0.135 mL)を加え、次いで、N-メチル-tert-ブチルアミン(0.2 mL)を加

えて、室温で3日間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物にジエチルエーテルを加えた。析出した結晶をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残留物、5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-(ピペリジン-4-イル)エチル(0.0745 g)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.073 mL)のテトラヒドロフラン(3 mL)溶液を室温で終夜かき混ぜた。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、表題化合物(0.0325 g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.04–1.27 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.56–1.79 (m, 6H), 2.15 (quin, J = 7.57 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 8.14 Hz, 2H), 2.65–2.80 (m, 4H), 3.14 (t, J = 8.71 Hz, 2H), 3.73–3.88 (m, 4H), 4.02 (t, J = 8.52 Hz, 2H), 4.27 (br s, 2H), 7.16 (br s, 1H), 7.49–7.90 (m, 2H).

[0296] 実施例9 5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-[5-(1-メチルエチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]ピペリジン-4-イル]

エチル

(A) 5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-[Z)-(メチルスルファニル){[(トリメチルシリル)メチル]イミノ}メチル]ピペリジン-4-

イル]エチル

トリメチルシリルメチルアジド(0.500 g)およびトリフェニルホスフィン(1.02 g)の二硫化炭素(4 mL)溶液を室温で2時間かき混ぜた。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をヘキサンに溶解させ、再度ろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。残留物および5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-(ピペリジン-4-イル)エチル(0.2 g)のエタノール(5 mL)溶液を室温で30分間かき混ぜた。反応液にヨードメタン(0.042

mL)を加えて、さらに終夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させた。その溶液を飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、表題化合物(0.1 g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.00 (s, 9H), 1.14–1.33 (m, 3H), 1.61–1.79 (m, 4H), 2.13 (quin, J = 7.63 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.51–2.70 (m, 4H), 3.11 (t, J = 8.67 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.74 (d, J = 12.81 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 6.97 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 8.29 Hz, 2H), 4.25 (br s, 2H), 7.13 (d, J = 6.40 Hz, 1H), 7.33–7.86 (m, 2H).

(B) 5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-{1-[5-(1-メチルエチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]ピペリジン-4-イル}エチル

5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-{1-[(Z)-(メチルスルファニル){[(トリメチルシリル)メチル]イミノ}メチル]ピペリジン-4-イル}エチル(0.100 g)、イソブチルアルデヒド(0.035 mL)、およびフッ化セシウム(0.0353 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)混合液を80°Cで終夜かき混ぜた。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、表題化合物(0.0032 g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.75–0.92 (m, 4H), 0.96 (d, J = 6.82 Hz, 3H), 1.49–1.90 (m, 7H), 2.15 (quin, J = 7.57 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 8.14 Hz, 2H), 2.80 (td, J = 12.68, 2.27 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 8.52 Hz, 2H), 3.46 (dd, J = 12.12, 7.57 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 7.00 Hz, 1H), 3.89–4.15 (m, 5H), 4.16–4.35 (m, 3H), 7.16 (br s, 1H), 7.46–7.97 (m, 2H).

[0297] 実施例10 2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1,5-ジカルボン酸5-メチル1-[2-[1-

(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル}

(A) 2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸メチル インドール-5-カルボン酸メチル(5.03 g)をトリフルオロ酢酸(70 mL)に溶解させ、氷冷下、トリエチルシラン(9.15 mL)を加えた後、室温まで昇温して24時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を水で希釈後、飽和重曹水で塩基性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=25:75~75:25)で精製し、得られた固体をヘプタン/酢酸エチルで洗浄して、表題化合物(1.53 g)を淡茶色固体として得た。

MS (ESI+): 178.

(B) 2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1,5-ジカルボン酸5-メチル 1-[2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル]

4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(2.29 g)およびトリホスゲン(0.989 g)のジエチルエーテル(100 mL)溶液に、窒素雰囲気下、ピリジン(0.809 mL)のジエチルエーテル(50 mL)溶液を-40°Cで滴下し、滴下終了後、徐々に0°Cまで昇温しつつ5時間かき混ぜた。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(100 mL)に溶解させ、この溶液に2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸メチル(1.18 g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.32 mL)を加え、室温で14時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=10:90~50:50)で精製し、得られた固体をヘプタン/酢酸エチルで洗浄して、表題化合物(1.78 g)を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.09-1.26 (m, 2H), 1.41-1.79 (m, 14H), 2.62-2.78 (m, 2H), 3.16 (t, J= 8.7 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.01-4.18 (m, 4H), 4.22-4.39 (m, 2H), 7.80-7.96 (m, 3H).

[0298] 実施例11 1-[2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エトキ

シ}カルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸

2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1,5-ジカルボン酸 5-メチル-1-[2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル]のメタノール(8 mL)およびテトラヒドロフラン(16 mL)混合溶液に、1 M水酸化ナトリウム水溶液(8 mL)を加え、50°Cで3時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、水で希釈後、1 M塩酸で中和した。析出した固体をろ取し、乾燥して、表題化合物(1.09 g)をオフホワイト色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.09–1.27 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.50–1.78 (m, 5H), 2.62–2.77 (m, 2H), 3.18 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.99–4.18 (m, 4H), 4.23–4.40 (m, 2H), 7.80–8.04 (m, 3H).

[0299] 実施例12 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]プロピル
(A) 4-(2-エトキシ-1-メチル-2-オキソエチリデン)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-ホスホノプロピオン酸トリエチル(13.9 mL)のテトラヒドロフラン(80 mL)溶液を氷冷し、水素化ナトリウム(油性、60%、2.60 g)を少量ずつ加え、窒素雰囲気下、1時間かき混ぜた。反応液に4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(9.96 g)のテトラヒドロフラン(25 mL)溶液を滴下し、室温まで昇温して1時間かき混ぜた。反応液に水および飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=5:95~40:60)で精製して、表題化合物(13.1 g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.88 (s, 3H), 2.35 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.38–3.53 (m, 4H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H).

(B) 4-(2-エトキシ-1-メチル-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-(2-エトキシ-1-メチル-2-オキソエチリデン)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルをメタノール(200 mL)に溶解させ、10%パラジウム/炭素(50%含水品、3.0 g)を加えて、水素雰囲気下(風船圧)、室温で5時間かき混ぜた。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=5:95~30:70)で精製して、表題化合物(13.1 g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.09–1.31 (m, 8H), 1.45 (s, 9H), 1.51–1.62 (m, 1H), 1.62–1.75 (m, 2H), 2.20–2.32 (m, 1H), 2.66 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 4.01–4.23 (m, 4H).

(C) 4-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

4-(2-エトキシ-1-メチル-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(13.1g)および塩化カルシウム(5.09 g)のエタノール(230 mL)の溶液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム(3.47 g)を少量ずつ加え、窒素雰囲気下、徐々に室温まで昇温して、17時間かき混ぜた。反応液を氷冷し、水および10%クエン酸水溶液を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=20:80~70:30)で精製して、表題化合物(8.84 g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09–1.38 (m, 3H), 1.41–1.68 (m, 13H), 2.55–2.76 (m, 2H), 3.46–3.67 (m, 2H), 3.99–4.27 (m, 2H).

(D) 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インドール-1-カルボン酸2-[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]プロピル

4-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(0.730 g)およびトリホスゲン(0.297 g)のジエチルエーテル(30 mL)溶液に、窒素雰囲気下、ピリジン(0.243 mL)のジエチルエーテル(15 mL)溶液を−40°Cで滴下し、滴下終了後、徐々に0°Cまで昇温しつつ2時間かき混ぜた。反応液

をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(30 mL)に溶解させ、この溶液に5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール(0.395 g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.05 mL)を加え、室温で20時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=20:80~60:40)で精製し、得られた固体をヘプタン/酢酸エチルで洗浄して、表題化合物(0.470 g)を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.15–1.37 (m, 2H), 1.38–1.56 (m, 10H), 1.60–1.71 (m, 2H), 1.73–1.89 (m, 1H), 2.58–2.74 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.21 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.03–4.33 (m, 6H), 7.71 (d, 1H), 7.77 (d, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H).

[0300] 実施例13 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-[(1-メチルエトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル]プロピル
(A) 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-(ピペリジン-4-イル)プロピル塩酸塩

5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]プロピル(1.32 g)を4 M塩化水素/酢酸エチル(20 mL)溶液に加え、室温で20時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、析出した固体を酢酸エチルで洗浄して、表題化合物(1.03 g)を白色固体として得た。

MS (ESI+): 367.

(B) 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-{1-[(1-メチルエトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}プロピル
5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-(ピペリジン-4-イル)プロピル塩酸塩(0.403 g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.697 mL)のテトラヒドロフラン(5 mL)の溶液に、1 Mクロロギ酸イソブ

ロピル/トルエン(1.5 mL)溶液を加え、窒素雰囲気下、室温で17時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=25:75~75:25)で精製し、得られた固体をヘプタン/酢酸エチルで洗浄して、表題化合物(0.425 g)を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.00 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.15–1.40 (m, 8H), 1.43–1.90 (m, 4H), 2.62–2.77 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.21 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.05–4.35 (m, 6H), 4.83–4.99 (m, 1H), 7.66–8.11 (m, 3H).

[0301] 実施例14 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-(5-プロピルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]プロピル
5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]プロピル(0.470 g)をトリフルオロ酢酸(2 mL)に加え、室温で24時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を1-メチル-2-ピロリジノン(2 mL)に溶解させ、2-クロロ-5-プロピルピリミジン(0.189 g)および炭酸セシウム(1.64 g)を加えて、窒素雰囲気下、70 °Cで24時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=20:80~50:50)で精製し、得られた固体をヘプタン/酢酸エチルで洗浄して、表題化合物(0.352 g)を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.92 (q, J = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23–1.47 (m, 2H), 1.48–1.69 (m, 3H), 1.70–1.91 (m, 3H), 2.39 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.73–2.89 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.21 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.03–4.18 (m, 3H), 4.21–4.35 (m, 1H), 4.71–4.84 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H), 8.14 (s, 2H).

[0302] 実施例15 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン

酸2-[1-(ピリダジン-3-イルカルバモイル) ピペリジン-4-イル] プロピル

(A) ピリダジン-3-イルカルバミン酸フェニル 3-アミノピリダジン(1.14 g)およびピリジン(1.17 mL)のテトラヒドロフラン(10 mL)およびアセトニトリル(15 mL)混合液に、クロロギ酸フェニル(1.66 mL)を加え、窒素雰囲気下、室温で16時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=40:60~100:0)で精製し、得られた固体をヘプタン/酢酸エチルで洗浄して、表題化合物(1.31 g)を淡黄色固体として得た。

MS (ESI+): 216.

(B) 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-(ピリダジン-3-イルカルバモイル) ピペリジン-4-イル] プロピル

5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-(ピペリジン-4-イル)プロピル塩酸塩(0.403 g)のアセトニトリル(15 mL)懸濁液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.697 mL)およびピリダジン-3-イルカルバミン酸フェニル(0.258 g)を加え、窒素雰囲気下、室温で20時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=50:50~100:0)で精製し、得られた固体をヘプタン/酢酸エチルで洗浄して、表題化合物(0.414 g)を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.27-1.50 (m, 2H), 1.53-1.69 (m, 1H), 1.74-1.94 (m, 3H), 2.83-3.00 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.22 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.03-4.36 (m, 6H), 7.41 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 7.68-7.85 (m, 3H), 7.99 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 3.8 Hz, 1H).

[0303] 実施例16 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-[メチル(ピリダジン-3-イル)カルバモイル] ピペリジン-4-イル] プロ

ピル

5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-(ピリダジン-3-イルカルバモイル)ピペリジン-4-イル]プロピル(0.170 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)に溶解させ、水素化ナトリウム(60%、油性、0.017 g)を加えて、窒素雰囲気下、室温で30分間かき混ぜた。反応にヨードメタン(0.065 mL)を加え、室温で27時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=50:50~100:0)で精製して、表題化合物(0.110 g)を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19–1.43 (m, 2H), 1.48–1.90 (m, 4H), 2.57–2.91 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.21 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.07–4.18 (m, 3H), 4.21–4.33 (m, 1H), 4.52–4.72 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 9.4, 3.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 3.8, 1.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.98 (br. s., 1H), 8.26 (dd, J = 9.8, 1.9 Hz, 1H).

[0304] 実施例17の化合物は、実施例16と同様の方法により合成した。

[0305] 実施例18 7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]プロピル
(A) 7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

7-フルオロインドール(20.0 g)の酢酸(60 mL)溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(18.7 g)を少量ずつ加え、室温で2時間かき混ぜた。反応液を2 M水酸化ナトリウム水溶液(1500 mL)に加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=40:60~100:0)で精製して、表題化合物(20.0 g)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.08 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 8.4

Hz, 2H), 6.62–6.66 (m, 1H), 6.78–6.83 (m, 1H), 6.90 (dd, J = 7.6, 0.4 Hz, 1H).

(B) 7-フルオロ-5-(メチルスルファニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドールチオシアノ酸カリウム(14 g)のメタノール(150 mL)溶液に、ピリジン(0.243 mL)のジエチルエーテル(15 mL)溶液を窒素雰囲気下で氷冷し、臭素(3.8 mL)を滴下後、15時間かき混ぜた。反応液に7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール(9.0 g)のメタノール(100 mL)溶液を加えて、室温で3時間かき混ぜた。反応液に水酸化カリウム(18.4 g)の水(120 mL)溶液を43°C以下でゆっくりと滴下し、30分間かき混ぜた。反応液を10°Cに冷却し、ヨードメタン(4.1 mL)を加えて室温で30分間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、水を加えてジクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:ジクロロメタン=2:1~1:1)で精製して、表題化合物(2.8 g)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.42 (s, 3H), 3.05 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H).

(C) 7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

7-フルオロ-5-(メチルスルファニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール(4.4 g)のジクロロメタン(30 mL)溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(6.6 g)およびトリエチルアミン(4.3 mL)を加え、室温で48時間かき混ぜた。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を順次、1 M塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をジクロロメタン(60 mL)に溶解させ、氷冷下、メタクロロ過安息香酸(65%, 8.8 g)を加えて1時間かき混ぜた。反応液に10%亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を順次、炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:10~40:60)で精製して、表題化合物(4.1 g)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.53 (s, 9H), 3.04 (s, 3H), 3.15 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.52 (s, 1H).

(D) 7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール塩酸塩
7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(4.1 g)の酢酸エチル(20 mL)溶液に、5 M塩化水素/酢酸エチル(40 mL)溶液を加え、室温で3時間かき混ぜた。析出した固体をろ取し、酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物(3.1 g)を白色粉末として得た。

MS (ESI+): 216.

(E) 7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]プロピル
4-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(1.46 g)およびトリホスゲン(0.593 g)のジエチルエーテル(60 mL)溶液に、窒素雰囲気下、ピリジン(0.485 mL)のジエチルエーテル(30 mL)溶液を-40°Cで滴下し、滴下終了後、徐々に0°Cまで昇温しつつ3時間かき混ぜた。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(60 mL)に溶解させ、この溶液に7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール塩酸塩(0.861 g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.09 mL)を加え、室温で24時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=20:80~70:30)で精製して、表題化合物(1.06 g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.96 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13-1.36 (m, 2H), 1.40-1.86 (m, 13H), 2.56-2.75 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.19 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 4.05-4.31 (m, 6H), 7.51-7.65 (m, 2H).

[0306] 実施例19~32の化合物は、実施例18と同様の方法により合成した。

[0307] 実施例33 7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン

酸 2-[1-(5-プロピルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]プロピル

(A) 7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-(ピペリジン-4-イル)プロピル塩酸塩

7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]プロピル(1.01 g)を4 M塩化水素/酢酸エチル(20 mL)溶液を加え、室温で20時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル/ジエチルエーテルで固化させた後、酢酸エチル/ジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物(1.03 g)を白色固体として得た。

MS (ESI+): 385.

(B) 7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-(5-プロピルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]プロピル
7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-(ピペリジン-4-イル)プロピル塩酸塩(0.210 g)、2-クロロ-5-プロピルピリミジン(0.094 g)および炭酸セシウム(0.407 g)の1-メチル-2-ピロリジノン(1 mL)混合液を、窒素雰囲気下、70°Cで17時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=30:70~80:20)で精製し、得られた固体をヘプタン/酢酸エチルで洗浄して、表題化合物(0.212 g)を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.89-1.03 (m, 6H), 1.21-1.44 (m, 2H), 1.49-1.89 (m, 4H), 2.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.73-2.87 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.18 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 4.07-4.32 (m, 6H), 4.69-4.84 (m, 2H), 7.51-7.61 (m, 2H), 8.14 (s, 2H).

[0308] 実施例34の化合物は、実施例33と同様の方法により合成した。

[0309] 実施例35 7-メチル-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-

カルボン酸2-[1-[(1-メチルエトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル]エチル7-メチル-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル(0.268 g)をトリフルオロ酢酸(1 mL)に溶解させ、室温で3時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、残留物をテトラヒドロフラン(3 mL)に溶解させ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.00 mL)および1 Mクロロギ酸イソプロピル/トルエン溶液(0.862 mL)を加え、室温で3時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=25:75~75:25)で精製して、表題化合物(0.129 g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.08–1.32 (m, 8H), 1.48–1.79 (m, 5H), 2.35 (s, 3H), 2.63–2.82 (m, 2H), 2.94–3.18 (m, 5H), 4.01–4.38 (m, 6H), 4.85–4.97 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (s, 1H).

[0310] 実施例36～44の化合物は、実施例35と同様の方法により合成した。

[0311] 実施例45 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]ブチル
(A) 4-(4-エトキシ-4-オキソブチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(2E)-4-(ジエトキシホスホリル)ブタ-2-エン酸エチル(10.0 g)のテトラヒドロフラン(40 mL)溶液に、水素化ナトリウム(油性、60%、1.60 g)を加え、0°Cで30分間かき混ぜた。この反応液に、4-オキソピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(8.88 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(40 mL)溶液を0°Cで加えた後、反応混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=5:95~1:3)に付し、無色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン(100 mL)溶液に、10%水酸化パラジウム/炭素(

0.90 g) および二炭酸ジ-tert-ブチル(8.90 g) を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=0:100~50:50) に付し、表題化合物(4.28 g) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.94–1.18 (m, 2H), 1.19–1.32 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.57–1.76 (m, 5H), 2.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 3.95–4.30 (m, 5H).

(B) 4-(4-ヒドロキシブチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル
4-(4-エトキシ-4-オキソブチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(4.28 g) のテトラヒドロフラン(50 mL) 溶液に、水素化ホウ素リチウム(0.660 g) を加え、室温で2日間かき混ぜた。反応液にメタノール(10 mL) および水素化ホウ素リチウム(0.660 g) を加え、室温でさらに1日間かき混ぜた。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルに懸濁させ、シリカゲルでろ過後、ろ液を減圧濃縮して、表題化合物(2.23 g) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.91–1.17 (m, 2H), 1.18–1.42 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.47–1.74 (m, 4H), 2.16–2.41 (m, 1H), 2.66 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 3.46–3.74 (m, 2H), 3.87–4.22 (m, 2H).

(C) 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]ブチル
4-(4-ヒドロキシブチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.66 g) および2,6-ルチジン(0.300 mL) のジエチルエーテル(20 mL) 溶液に、トリホスゲン(0.254 g) を氷冷下で加え、0°Cで30分間かき混ぜた。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(20 mL) に溶解させ、この反応液に5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール(0.390 g) およびジイソプロピルエチルアミン(1.50 mL) を室温で加え、室温で終夜かき混ぜた。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し

、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=5:95~50:50)に付し、無色油状物を得た。得られた無色油状物を分取HPLCで精製して、表題化合物(0.31 g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.86–1.18 (m, 2H), 1.18–1.43 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.62–1.88 (m, 6H), 2.67 (t, J = 12.2 Hz, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.20 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.78–4.20 (m, 2H), 4.25 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H).

[0312] 実施例46 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]ブチル

(A) 4-[メトキシ(メチル)カルバモイル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(10.0 g)のテトラヒドロフラン(120 mL)溶液に、1,1' -カルボニルジイミダゾール(12.7 g)を少量ずつ加え、室温で2時間かき混ぜた。反応液にN,N-ジメチルヒドロキシリジン塩酸塩(12.8 g)を加え、室温で12時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=40:60~100:0)で精製して、表題化合物(11.0 g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.46 (s, 9H), 1.63–1.78 (m, 4H), 2.67–2.90 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.02–4.26 (m, 2H).

(B) 4-アセチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-[メトキシ(メチル)カルバモイル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(6.92 g)のテトラヒドロフラン(100 mL)溶液を窒素雰囲気下で氷冷し、1 M臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン(38.1 mL)溶液を滴下後、室温まで昇温して18時間かき混ぜた。反応液に水および飽和塩化アンモニウム水溶

液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=25:75~100:0)で精製して、表題化合物(5.60 g)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.45 (s, 9H), 1.48–1.59 (m, 2H), 1.76–1.90 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.39–2.52 (m, 1H), 2.70–2.86 (m, 2H), 3.97–4.23 (m, 2H).

(C) 4-(4-エトキシ-4-オキソブタン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

ホスホノ酢酸トリエチル(10.3 mL)のテトラヒドロフラン(80 mL)溶液を氷冷し、水素化ナトリウム(油性、60%、2.05 g)を少量ずつ加え、窒素雰囲気下、2時間かき混ぜた。反応液に4-アセチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(8.98 g)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液を滴下し、室温まで昇温して4時間かき混ぜた。反応液に水および飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をエタノール(120 mL)に溶解させ、10%パラジウム/炭素(50%含水品、2.4 g)を加えて、水素雰囲気下(風船圧)、室温で20時間かき混ぜた。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=5:95~50:50)で精製して、表題化合物(8.76 g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.08–1.41 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.53–1.64 (m, 2H), 1.83–1.99 (m, 1H), 2.03–2.16 (m, 1H), 2.36 (dd, J = 14.6, 5.1 Hz, 1H), 2.53–2.72 (m, 2H), 4.03–4.24 (m, 4H).

(D) 4-(3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-(4-エトキシ-4-オキソブタン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(6.76 g)および塩化カルシウム(5.01 g)のエタノール(120 mL)溶液を氷

冷し、水素化ホウ素ナトリウム(3.42 g)を少量ずつ加え、窒素雰囲気下、徐々に室温まで昇温しつつ、24時間かき混ぜた。反応液を氷冷し、水および10% クエン酸水溶液を注意深く加え、酢酸エチル/テトラヒドロフランで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=25:75~75:25)で精製して、表題化合物(5.60 g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.87 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.09–1.76 (18H, m), 2.53–2.74 (2H, m), 3.58–3.79 (2H, m), 4.02–4.24 (2H, m).

(E) 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]ブチル

4-(3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.386 g)

およびトリホスゲン(0.148 g)のジエチルエーテル(15 mL)溶液に、窒素雰囲気下、ピリジン(0.121 mL)を−10°C以下で滴下し、滴下終了後、徐々に0°Cまで昇温しつつ2時間かき混ぜた。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解させ、この溶液に5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール(0.197 g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.871 mL)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=25:75~75:25)で精製し、得られた固体をヘプタン/酢酸エチルで洗浄して、表題化合物(0.402 g)を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.12–1.66 (m, 16H), 1.77–1.95 (m, 1H), 2.55–2.74 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.20 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.03–4.43 (m, 6H), 7.68–7.74 (m, 1H), 7.74–7.82 (m, 1H), 7.98 (br s, 1H).

[0313] 実施例47 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}プロピル

(A) 4-[¹-エトキシ-1-オキソプロパン-2-イル]オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル 4-オキソピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(3.00 g)のテトラヒドロフラン(200 mL)の溶液を氷冷し、水素化ナトリウム(油性、60%、0.561 g)を少量ずつ加え、1時間かき混ぜた。反応液に2-ブロモプロピオン酸エチル(2.54 g)加えて、徐々に室温まで昇温しつつ、終夜かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=0:100~25:75)で精製して、表題化合物(1.40 g)を無色油状物として得た。

MS (ESI+): 336.

(B) 4-[¹-ヒドロキシプロパン-2-イル]オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

4-[¹-エトキシ-1-オキソプロパン-2-イル]オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(1.40 g)および塩化カルシウム(0.925 g)のエタノール(40 mL)の溶液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム(0.634 g)を少量ずつ加え、窒素雰囲気下、徐々に室温まで昇温して、20時間かき混ぜた。反応液を氷冷し、1 M 塩酸を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=0:100~60:40)で精製して、表題化合物(1.09 g)を無色油状物として得た。

MS (ESI+): 294.

(C) 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-({1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}オキシ)プロピル
4-[¹-ヒドロキシプロパン-2-イル]オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(0.527 g)およびトリホスゲン(0.178 g)のジエチルエーテル溶液を氷冷し、ピリジン(0.142 g)を滴下して、2時間かき混ぜた。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフランに溶解させ、氷冷下、5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール(0.300 g)およびN,N-ジイソプロ

ロピルエチルアミン(0.53 mL)を加えて、室温で終夜かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(0.216 g)を無色油状物として得た。

MS (ESI+): 517.

(D) 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-{[1-(tert-ブ
トキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}プロピル
5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-({1-[
(ベンジルオキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}オキシ)プロピル(0.216 g)
および二炭酸ジ-tert-ブチル(0.274 g)をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解させ、20%水酸化パラジウム/炭素(50%含水晶、0.03 g)を加え、水素雰囲気下(風船圧)、室温で3日間かき混ぜた。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(0.140 g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.19–1.27 (m, 3H), 1.41–1.59 (m, 11H), 1.72–1.85 (m,
2H), 3.03 (s, 3H), 3.06–3.17 (m, 2H), 3.21 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.55–
3.66 (m, 1H), 3.70–3.81 (m, 2H), 3.81–3.96 (m, 1H), 4.08–4.23 (m, 4H),
7.71 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.89–8.09 (m, 1H).

[0314] 実施例48 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}エチル
(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸tert-ブチル(2.42 g)およびトリホスゲン(1.48 g)

のジエチルエーテル(90 mL)溶液に、窒素雰囲気下、ピリジン(1.23 mL)のジエチルエーテル(10 mL)溶液を−40°Cで滴下し、滴下終了後、徐々に0°Cまで昇温しつつ3時間かき混ぜた。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(100 mL)に溶解させ、この溶液に5-(メチルスルホニル

) -2,3-ジヒドロ-1H-インドール(1.97 g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.23 mL)を加え、室温で14時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=40:60~100:0)で精製して、白色固体を得た。得られた固体を4 M塩化水素/酢酸エチル(30 mL)溶液に加え、室温で4時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して、淡桃色固体を得た。得られた固体、4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.99 g)、およびトリエチルアミン(2.09 mL)のメタノール(50 mL)混合液を室温で1.5時間かき混ぜた。反応液に10%パラジウム/炭素(50%含水晶、1.00 g)を加え、水素雰囲気下(風船圧)、室温で19時間かき混ぜた。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=40:60~100:0)で精製し、得られた固体をヘプタン/酢酸エチルで洗浄して、表題化合物(3.89 g)を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.18–1.35 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.79–1.91 (m, 2H), 2.61–2.73 (m, 1H), 2.74–2.89 (m, 2H), 2.94–3.07 (m, 5H), 3.21 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.92–4.18 (m, 4H), 4.28–4.43 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H).

[0315] 実施例49の化合物は、実施例48と同様の方法により合成した。

[0316] 実施例50 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル](プロピル)アミノ}エチル

5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}エチル(0.351 g)および炭酸カリウム(0.135 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)懸濁液に1-ヨードプロパン(0.110 mL)を加え、窒素雰囲気下、70°Cで2日間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水

硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=20:80~80:20)で精製して、表題化合物(0.266 g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.31–1.51 (m, 13 H), 1.64–1.77 (m, 2H), 2.43–2.53 (m, 2H), 2.56–2.83 (m, 5H), 3.03 (s, 3H), 3.20 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.03–4.31 (m, 6H), 7.70 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H).

[0317] 実施例51～54の化合物は、実施例50と同様の方法により合成した。

[0318] 実施例55 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-{アセチ

ル[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}エチル
5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}エチル(0.234 g)のピリジン(1 mL)溶液に、無水酢酸(0.071 mL)を滴下し、窒素雰囲気下、室温で2日間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル:ヘキサン=0:50:50~0:100:0~10:90:0)で精製して、表題化合物(0.248 g)を白色非晶性粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.47 (s, 9H), 1.59–1.80 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.64–2.88 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.21 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.61–3.75 and 4.43–4.57 (m, 1H), 4.03–4.40 (m, 6H), 4.43–4.57 (m, 1H), 7.67–7.83 (m, 2H), 7.99(br s, 1H).

[0319] 実施例56 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル](メチルスルホニル)アミノ}エチル

5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}エチル(0.234 g)およ

びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.131 mL)のテトラヒドロフラン(2 mL)溶液に、塩化メタンスルホニル(0.047mL)を滴下し、窒素雰囲気下、室温で2日間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=30:70~100:0)で精製して、表題化合物(0.0809 g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.46 (s, 9H), 1.61–1.85 (m, 4H), 2.67–2.84 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.21 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.70–3.84 (m, 1H), 4.07–4.45 (m, 6H), 7.71 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H).

[0320] 実施例57 5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン

酸 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル

(A) 2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-{1-[(1-メチルエトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}エチル

表題化合物は、実施例10工程Bと同様の方法により合成した。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.08–1.21 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.60–1.82 (m, 4H), 2.62–2.84 (m, 2H), 3.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.07–4.22 (m, 2H), 4.28 (br s, 2H), 4.91 (m, 1H), 6.91–7.01 (m, 1H), 7.11–7.24 (m, 2H), 7.86 (br s, 1H).

(B) 5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル

氷冷した塩化スルホン酸(5 mL)に2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-{1-[(1-メチルエトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}エチル(1.302 g)を加え、氷冷下で15分間、室温に戻して15分間、70°Cに加熱して1時間かき混ぜた。反応液を室温にまで冷却後、氷水にゆっくりと注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機相を分離し、水で2回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を減圧濃縮し、淡黄色油

状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン(15 mL)溶液にピロリジン(1.5 mL)を加え、室温で15分間かき混ぜた後、減圧濃縮した。得られた残留物をテトラヒドロフラン(15 mL)に溶解させ、トリエチルアミン(1.0 mL)と二炭酸ジ-tert-ブチル(1.5 mL)を加え、室温で30分間かき混ぜた。その反応溶液を酢酸エチルと水で抽出した。有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=20:80~50:50)で精製して、表題化合物(0.061 g)を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.07–1.31 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.63–1.83 (m, 8H), 2.70 (m, 2H), 3.13–3.31 (m, 6H), 4.09 (t, J = 8.7 Hz, 4H), 4.30 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.64–7.74 (m, 1H), 7.96 (br s, 1H).

[0321] 実施例58~60の化合物は、実施例57と同様の方法により合成した。

[0322] 実施例61 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-{[(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル]オキシ}エチル(A) 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-ブロモエチル 氷冷した5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール(3.016 g)のテトラヒドロフラン(120 mL)溶液に、クロロギ酸2-ブロモエチル(5.29 g)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液を滴下し、30分間かき混ぜた。滴下終了後、室温に戻して終夜かき混ぜ、反応液に酢酸エチルと水を加えた。析出した固体をろ取し、酢酸エチルと水で洗浄後、減圧乾燥し、表題化合物(3.888 g)を無色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.15 (s, 3H), 3.20 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.51 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 7.65–7.98 (m, 3H).

(B) 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-{[(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル]オキシ}エチル 氷冷した5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン

酸 2-ブロモエチル(0.324 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(6 mL)溶液に、水素化ナトリウム(油性、60%、0.060 g)を加え、室温まで昇温して2時間かき混ぜた。この反応液に(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.317 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)溶液を滴下し、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルと水で抽出した。有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=40:60~80:20)で精製し、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して、表題化合物(0.217 g)を無色固体として得た。

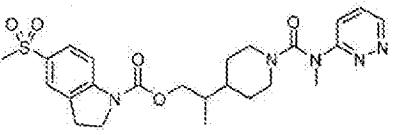
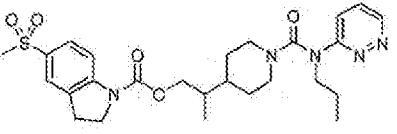
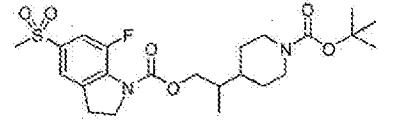
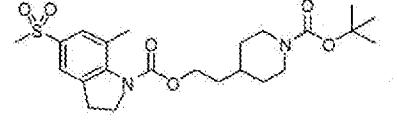
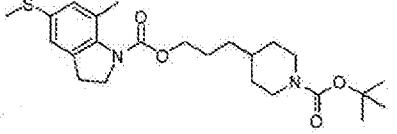
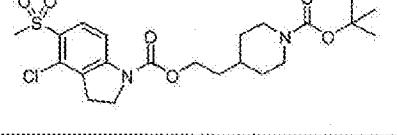
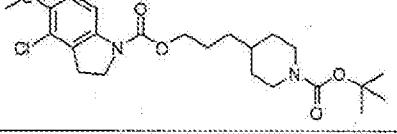
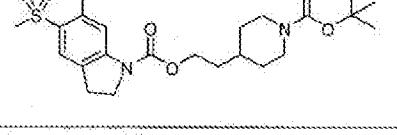
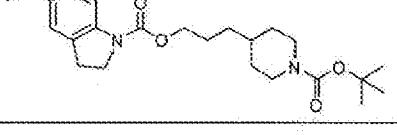
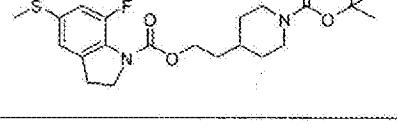
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.48 (s, 9H), 2.16 (br s, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.21 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.35-3.76 (m, 4H), 4.10 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.40 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H).

[0323] 表1に、実施例化合物の構造式、化学名およびMSの実測値を示す。

[表1]

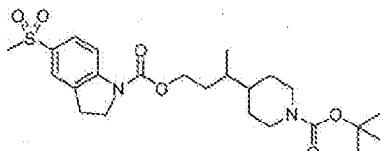
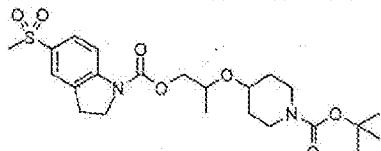
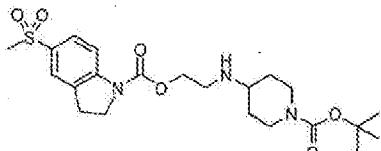
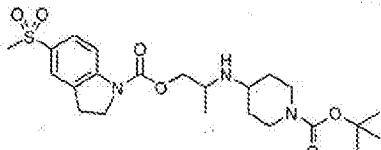
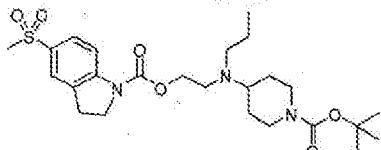
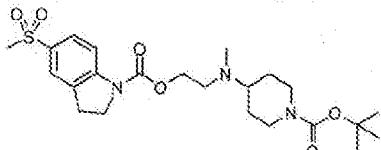
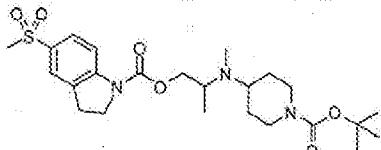
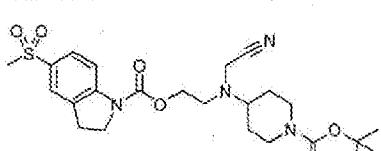
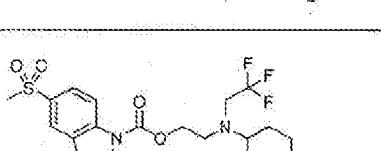
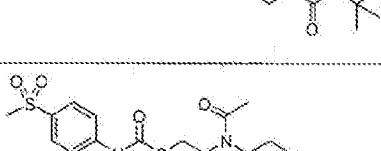
実施例 番号	構造式	化学名	MS
1		5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ビペリジン-4-イル]エチル	353
2		5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ビペリジン-4-イル]プロピル	367
3		5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ビペリジン-4-イル]エチル	456, 457
4		5-(2-オキソビロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ビペリジン-4-イル]エチル	458
5		5-(2-オキソビロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-(1-[5-(1-メチルエチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]ビペリジン-4-イル)エチル	483

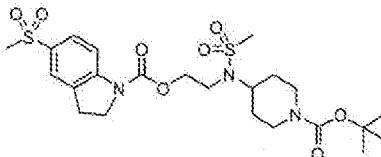
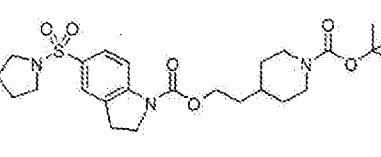
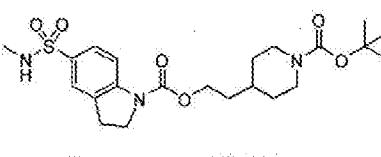
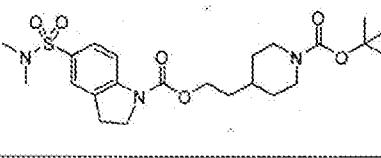
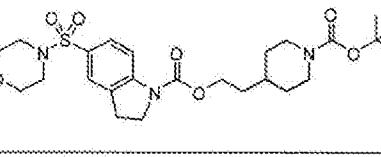
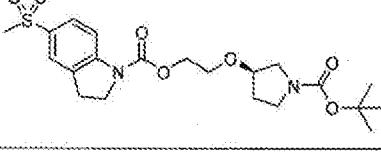
6		5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-[テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]カルボニル]ピペリジン-4-イル]エチル	472
7		5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル]エチル	444
8		5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-[tert-ブチル(メチル)カルバモイル]ピペリジン-4-イル]エチル	471
9		5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-[5-(1-メチルエチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]ピペリジン-4-イル]エチル	469
10		2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1,5-ジカルボン酸 5-メチル 1-[2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル]	333
11		1-[2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エトキシ]カルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸	417
12		5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]プロピル	367
13		5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-[(1-メチルエトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル]プロピル	453
14		5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(5-プロピルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]プロピル	487
15		5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(ピリダジン-3-イルカルバモイル)ピペリジン-4-イル]プロピル	488

16		5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(メチル(ピリダジン-3-イル)カルバモイル]ピペリジン-4-イル]ブロピル	502
17		5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(プロピル(ピリダジン-3-イル)カルバモイル]ピペリジン-4-イル]ブロピル	530
18		7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(tert-ブロキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]ブロピル	429
19		7-メチル-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(tert-ブロキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル	411
20		7-メチル-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 3-[1-(tert-ブロキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]ブロピル	425
21		4-クロロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(tert-ブロキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル	431, 433
22		4-クロロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 3-[1-(tert-ブロキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]ブロピル	445, 447
23		6-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(tert-ブロキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル	415
24		6-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 3-[1-(tert-ブロキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]ブロピル	429
25		7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(tert-ブロキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル	415

26.		7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]プロピル	429
27.		7-クロロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル	431, 433
28.		7-クロロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]プロピル	445, 447
29.		7-メトキシ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル	383
30.		7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル	371
31.		7-メトキシ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル	367
32.		6-メトキシ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル	383
33.		7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(5-プロピルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]プロピル	505
34.		7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]プロピル	491
35.		7-メチル-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(1-メチルエトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イルエチル	453

36		7-メチル-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 3-[1-[(1-メチルエトキシ)カルボニル]ビペリジン-4-イル]プロピル	467
37		4-クロロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-[(1-メチルエトキシ)カルボニル]ビペリジン-4-イル]エチル	473, 475
38		4-クロロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 3-[1-[(1-メチルエトキシ)カルボニル]ビペリジン-4-イル]プロピル	487, 489
39		6-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-[(1-メチルエトキシ)カルボニル]ビペリジン-4-イル]エチル	457
40		6-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 3-[1-[(1-メチルエトキシ)カルボニル]ビペリジン-4-イル]プロピル	471
41		7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-[(1-メチルエトキシ)カルボニル]ビペリジン-4-イル]エチル	457
42		7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 3-[1-[(1-メチルエトキシ)カルボニル]ビペリジン-4-イル]プロピル	471
43		7-クロロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-[(1-メチルエトキシ)カルボニル]ビペリジン-4-イル]エチル	473, 475
44		7-クロロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 3-[1-[(1-メチルエトキシ)カルボニル]ビペリジン-4-イル]プロピル	487, 489
45		5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ビペリジン-4-イル]ブチル	381

46		5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[(1-(tert-ブトキシカルボニル)ビペリジン-4-イル)アミノ]プロピル	381
47		5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[(1-(tert-ブトキシカルボニル)ビペリジン-4-イル)オキシ]プロピル	483
48		5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[(1-(tert-ブトキシカルボニル)ビペリジン-4-イル)アミノ]エチル	412
49		5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[(1-(tert-ブトキシカルボニル)ビペリジン-4-イル)アミノ]プロピル	426
50		5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[(1-(tert-ブトキシカルボニル)ビペリジン-4-イル)アミノ]プロピル	510
51		5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[(1-(tert-ブトキシカルボニル)ビペリジン-4-イル)アミノ]メチル	482
52		5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[(1-(tert-ブトキシカルボニル)ビペリジン-4-イル)アミノ]メチル	496
53		5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[(1-(tert-ブトキシカルボニル)ビペリジン-4-イル)アミノ]シアノメチル	407
54		5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[(1-(tert-ブトキシカルボニル)ビペリジン-4-イル)アミノ]エチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミド	450
55		5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[(アセチル)アミノ][(tert-ブトキシカルボニル)ビペリジン-4-イル]アミド	410

56		5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル](メチルスルホニル)アミノエチル	446
57		5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル	408
58		5-(メチルスルファモイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル	368
59		5-(ジメチルスルファモイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル	426
60		5-(モルホリン-4-イルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル	468
61		5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 2-{[(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル]オキシ}エチル	355

[0324] 試験例 1

細胞内 cAMP 濃度上昇を指標にしたヒト GPR119 アゴニスト活性の評価

[0325] (1) ヒトGPR119遺伝子の発現プラスミドの構築

High Fidelity RNA PCR Kit (タカラバイオ)

を用いて、ヒト脳mRNA (Clontech) から合成したcDNAライブラリーを鋳型とし、以下の配列の合成DNAを用いたPCRによりヒトGPR119遺伝子をクローニングした。Primer 1およびPrimer 2は、ヒトGPR119遺伝子の塩基配列情報より、Sal I、Nhe I 切断部位を付加して作製した。

Primer 1 : 5' - GCGTCGACATGGAATCATCTTT
CTCATTTGG-3' (配列番号 : 1)

Primer 2 : 5' - GCGCTAGCTTAGCCATCAAAC
CTGAGCT-3' (配列番号 : 2)

PCRはPyrobest DNA polymerase (タカラバイオ) を用いて実施した。得られたPCR産物をpUC118(タカラバイオ)にクローニングし、塩基配列を確認後、制限酵素Sal I、Nhe Iで消化した。得られたDNA断片を、同様にSal I、Nhe Iで消化した動物細胞発現用ベクターpAKKO-111H (Biochem. Biophys. Acta, Hinuma, S. et al., 1219, 251-259 (1994) 記載のpAKKO-1. 111Hと同一のプラスミド)へ挿入し、発現プラスミドpAKKO-111H/hGPR119を作製した。

[0326] (2) レポータープラスミドの構築

Zeocin耐性遺伝子のクローニングは、プラスミドpCDNA3. 1/Zeo (インビトロジェン) を鑄型とし、このプラスミドのZeocin耐性遺伝子の上流および下流に位置するSV40 Ori、SV40pAを含む領域の前後に制限酵素Sal I、BamH I切断部位を付加した以下の配列の合成DNAをプライマーセットに、KOD

polymerase (東洋紡) を用いたPCRにより行った。

Zeocin-U : 5' - GGATCCAGGCAGGCAGAAGTAT
G - 3'

(配列番号 : 3)

Zeocine-L : 5' - GTCTGACAGACATGATAAGATA
CATTG

ATG-3' (配列番号 : 4)

得られたPCR産物をpCR-Blunt II (インビトロジェン) に挿入した。このプラスミドから制限酵素Sal I、BamH Iで切断する

ことにより得たZeocine耐性遺伝子を含む断片を、同様にSal I、BamH Iで消化したプラスミドpGL3 (R2. 2) -Basic Vector (プロメガ) へ挿入し、Zeocin耐性プラスミドpGL3 (R2. 2) /Zeocin-Basic Vectorを作製した。

cAMP応答性エレメント (CRE) が4個タンデムに連結したレポータープラス

ミドは、以下の5'末端リン酸化合成DNAを用いて作製した。

CRE-Upper : 5' - CAGCCTGACGT CAGAGAGCCT
GACGTCAGAGAGCCTGACGT CAGAGAGCCTGACG
TCAGAGTCGACAGCGGAGACTCTAGAGGGTATAT
AAGCTT-3' (配列番号: 5)

CRE-Lower : 5' - AGCTTATATA ACCCTCTAGAGT
CTCCGCTGTCGACTCTGACGT CAGGCTCTCTGAC
GTCAGGCTCTCTGACGT CAGGCTCTCTGACGTCA
GGCTGGTACC-3' (配列番号: 6)

まず、CRE-Upper、CRE-Lowerをアニーリングした後、KOD polymeraseで伸長し得られたCRE配列を含むDNA断片をpCR-Blunt IIに挿入し、pCR-Blunt II-CREを得た。pCR-Blunt II-CREより制限酵素Kpn I、Hind IIIで切り出された断片を、同様にKpn I、Hind IIIで消化したpGL3 (R2. 2) /Zeocin-Basic Vectorに挿入することにより、レポータープラスミドpGL3 (R2. 2) /Zeocin-CRE-lucを作製した。

[0327] (3) ヒトGPR119遺伝子とレポーター遺伝子のCHO (dhfr-) 細胞への導入と発現細胞の取得

10%ウシ胎児血清、100U/mLペニシリン、100μg/mLストレプトマイシン（インビトロジェン）を含むMEMα (Minimum essential medium alpha) (日研生物医学研究所) 培

地でCHO (d h f r -) 細胞をトリプシン-EDTA (エチレンジアミン四酢酸) (インビトロジェン) 処理により剥がした後、細胞をPBS (Phosphate-buffered saline) で洗浄して遠心分離 (1000 rpm, 5分) し、 1×10^7 cells/mLの細胞密度でPBSに懸濁した。次に、ジーンパルサー (バイオラッド) を用いて、下記の条件に従って、DNAを細胞に導入した。すなわち、0.4 cmギャップのキュベットに、 1×10^7 個の細胞、(2) で得られ、BSSH IIで直鎖化したプラスミドpGL3 (R2.2)/Zeo cin-CRE-luc 15 μg、pAKKO-111H 5 μgを加え、電圧250mV、キャパシタンス950 μF下でエレクトロポレーションした。その後、細胞を上記の培地に移し、24時間培養後、細胞を剥がして遠心分離し、250 cells/wellとなるように希釈して96ウェルプレート (Corning) に播種して、37°CのCO₂インキュベーター内で培養することにより形質転換体を得た。次に、得られた形質転換体をフォルスコリンの添加により、ルシフェラーゼが発現誘導される株、CRE-luc/CHO (d h f r -) 細胞を選択した。

次に、上記と同様の方法で、 1×10^7 個のCRE-luc/CHO (d h f r -) 細胞に(1)で得られたプラスミドpAKKO-111H/hGPR119 15 μgとpCDNA3.1 (インビトロジェン) 5 μgを加え、電圧250mV、キャパシタンス950 μF下でエレクトロポレーションした。上記と同様に培養後、ジェネティシン (和光純薬) を500 μg/mLを含む培地で懸濁し、250 cells/wellとなるように希釈して96ウェルプレートに播種して、37°CのCO₂インキュベーター内で培養することによりジェネティシン耐性形質転換体を得た。次に、得られた形質転換体をN-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-ニトロ-6-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピペリジン-1-イル]ピリミジン-4-アミンの添加により、ルシフェラーゼが発現誘導される株、hGPR119/CRE-luc/CHO (d h f r -) 細胞を選択した。

[0328] (4) レポーター・アッセイ

hGPR119/CRE-Luc/CHO (dhfr-) 細胞を384ウエル白プレート (NUNC) に 1×10^4 cells/well となるように播種し、10%ウシ胎児血清、100U/mLペニシリン、 $100\mu\text{g}/\text{mL}$ ストレプトマイシン、 $500\mu\text{g}/\text{mL}$ ジェネティシンを含むMEM α (Minimum essential medium alpha) 培地中で37°CのCO₂インキュベーター内で一晩培養した。細胞をアッセイバッファー (20mM HEPES (2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸) (pH 7.4) (インビトロジェン)、0.1%ウシ血清アルブミン (シグマ)、100U/mLペニシリン、 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ ストレプトマイシンを含むMEM α 培地) で1回洗浄した後、 $1\mu\text{M}$ 濃度の被検化合物を含むアッセイバッファー ($40\mu\text{L}$) 中で37°CのCO₂インキュベーター内で2時間インキュベーションした。各ウェルよりアッセイバッファーを除去後、HBSS (Hanks' balanced salt solution) で2倍希釀したSteady-Glo (プロメガ) を $25\mu\text{L}$ ずつ添加し、遮光下で振盪した。30分後、Envision (パーキンエルマー) にてルシフェラーゼ活性を測定した。 $10\mu\text{M}$ のN-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-ニトロ-6-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ペリジン-1-イル]ペリミジン-4-アミン存在下におけるルシフェラーゼ活性を100%、被検化合物の代わりにDMSOを添加した場合のルシフェラーゼ活性を0%として、細胞内cAMP濃度上昇を指標にGPR119アゴニスト活性を算出した。結果を表2に示す。

[0329]

[表2]

被検化合物 (実施例番号)	1 μ M濃度における GPR11.9作動活性 (%)
1	9.8
2	1.04
4	7.8
10	7.3
12	7.7
13	8.5
14	7.7
18	9.6
19	8.9
20	7.1
21	6.7
22	5.7
23	8.3
24	7.8
25	8.4
26	8.1
27	8.5
28	7.1
29	6.0
30	8.2
31	7.0
33	7.9
34	8.3
35	7.3
36	8.0
37	5.0
38	5.7
39	7.9
40	8.0
41	8.7
42	8.7
43	7.5
44	7.7

[0330] 表1に示されるように、本発明化合物は優れたGPR11.9アゴニスト作用を有する。

[0331] 製剤例1（カプセルの製造）

- | | |
|-------------|-------|
| 1) 実施例1の化合物 | 30 mg |
| 2) 微粉末セルロース | 10 mg |
| 3) 乳糖 | 19 mg |

4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
	計 60 mg

1)、2)、3) および4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0332] 製剤例2（錠剤の製造）

1) 実施例1の化合物	30 g
2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g
	1000錠 計 140 g

1)、2)、3) の全量および30gの4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。

この整粒末に14gの4) および1gの5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物30mgを含有する錠剤1000錠を得る。

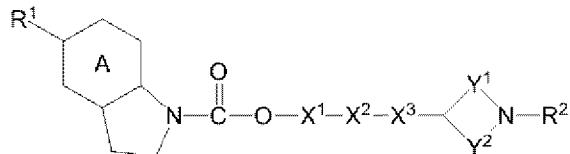
産業上の利用可能性

[0333] 本発明化合物は、GPR119アゴニスト作用を有し、肥満症、糖尿病等の予防・治療に有用である。

本出願は、日本で出願された特願2009-254568を基礎としており、それらの内容は本明細書にすべて包含される。

請求の範囲

[請求項1] 式



(I)

[式中、

環Aは、さらに置換されていてもよい6員芳香環を；

R¹は、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基、またはアシル基を；

R²は、シアノ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、またはアシル基を；

X¹は、置換されていてもよい直鎖のC₂₋₃アルキレン基を；

X²は、結合手、置換されていてもよいNH、S、SO、SO₂、CO、またはOを；

X³は、結合手、置換されていてもよい直鎖のC₁₋₂アルキレン基を；および

Y¹およびY²は、独立して、置換されていてもよい直鎖のC₁₋₃アルキレン基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

[請求項2] X³が、結合手または置換されていてもよいCH₂である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項3] 環Aが、

(1)ハロゲン原子、

(2)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、および

(3) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、ピリジン、またはピリミジンである、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項4] R¹が、

(1) ハロゲン原子、

(2) カルボキシ基、

(3) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、および(b) オキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基、

(4) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基、

(5) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、

(6) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基、または

(7) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、および(b) オキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル基である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項5] R²が、

(1) (a) ハロゲン原子、および(b) C₁₋₆アルコキシカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(2) (a) ハロゲン原子、および(b) C₁₋₆アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基、

(3) (a) ハロゲン原子、(b) C₁₋₆アルキル基、および(c) オキソ基から選ばれる 1ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基、

(4) 1ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基、

(5) (a) C₁₋₆アルキル基、および(b) 複素環基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、または

(6) (a) C₁₋₆アルキル基、および(b) オキソ基から選ばれる 1ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環オキシカルボニル基である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項6] X¹が、

(1) ハロゲン原子、および

(2) 1ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル

から選ばれる 1ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、エチレンまたはトリメチレンである、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項7] X²が、

(1) 結合手、

(2) O、または

(3) (a) (i) シアノ基、および(ii) 1ないし 3 個のハロゲン原子から選ばれる 1ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル

、

(b) C₁₋₆アルキルカルボニル基、または

(c) C₁₋₆アルキルスルホニル基

で置換されていてもよいN Hである、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項8] X³が、結合手またはメチレンである、請求項 1 記載の化合物または

その塩。

[請求項9] Y^1 および Y^2 が、独立して、メチレンまたはエチレンである、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項10] 環Aが、

(1) ハロゲン原子、

(2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、および

(3) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン、ピリジン、またはピリミジンであり；

R¹が、

(1) ハロゲン原子、

(2) カルボキシ基、

(3) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、および(b) オキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基、

(4) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基、

(5) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、

(6) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基、または

(7) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、および(b) オキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル基であり；

R²が、

- (1) (a) ハロゲン原子、および(b) C₁₋₆アルコキシカルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基、
- (2) (a) ハロゲン原子、および(b) C₁₋₆アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基、
- (3) (a) ハロゲン原子、(b) C₁₋₆アルキル基、および(c) オキソ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基、
- (4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆アルコキシカルボニル基、
- (5) (a) C₁₋₆アルキル基、および(b) 複素環基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、または
- (6) (a) C₁₋₆アルキル基、および(b) オキソ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環オキシカルボニル基であり；
- X¹が、
- (1) ハロゲン原子、および
- (2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆アルキルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、エチレンまたはトリメチレンであり；
- X²が、
- (1) 結合手、
- (2) O、または
- (3) (a) (i) シアノ基、および(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆アルキル、
- (b) C₁₋₆アルキルカルボニル基、または

(c) C_{1-6} アルキルスルホニル基

で置換されていてもよいNHであり；
 X^3 が、結合手またはメチレンであり；および
 Y^1 および Y^2 が、独立して、メチレンまたはエチレンである、請求項1記載の化合物またはその塩。

- [請求項11] 5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-(5-プロピルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]プロピルまたはその塩。
- [請求項12] 7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸2-[1-(5-プロピルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]プロピルまたはその塩。
- [請求項13] 請求項1記載の化合物またはその塩を含む、医薬。
- [請求項14] インスリン分泌促進剤である、請求項13記載の医薬。
- [請求項15] グルカゴン様ペプチド-1分泌促進剤である、請求項13記載の医薬。
- [請求項16] GPR119作動薬である、請求項13記載の医薬。
- [請求項17] 糖尿病の予防または治療剤である、請求項13記載の医薬。
- [請求項18] 肥満症の予防または治療剤である、請求項13記載の医薬。
- [請求項19] 請求項1記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法。
- [請求項20] 請求項1記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法。
- [請求項21] 糖尿病の予防または治療剤を製造するための、請求項1記載の化合物またはその塩の使用。
- [請求項22] 肥満症の予防または治療剤を製造するための、請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/069654

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)
C07D401/00-421/14, A61K31/33-31/80, A61P1/00-43/00

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 1996-2010
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2010 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2010

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/071677 A1 (BIOVITRUM AB (publ)), 11 June 2009 (11.06.2009), claims 1 to 26; examples 1 to 5; fig. 1 to 5 & EP 2227461 A1 & US 2009/0176798 A1	1-10, 13-18, 21-22 11-12
A	JP 2005-511557 A (F. Hoffmann-LA Roche AG.), 28 April 2005 (28.04.2005), & WO 2003/037327 A1 & EP 1441719 A1 & US 2003/0130281 A1 & US 2007/0259925 A1	1-18, 21-22
A	WO 2004/067509 A1 (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 12 August 2004 (12.08.2004), & EP 1595866 A1 & US 2006/0229286 A1	1-18, 21-22

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
29 November, 2010 (29.11.10)

Date of mailing of the international search report
07 December, 2010 (07.12.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/069654

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

*C07D401/12(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i,
A61K31/501(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D401/14(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i,
C07D413/14(2006.01)i*

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP2010/069654**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. Claims Nos.: 19–20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 19 to 20 involve "methods for treatment of the human body or animal body by surgery or 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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

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. C07D401/00-421/14, A61K31/33-31/80, A61P1/00-43/00

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	1971-2010年
日本国実用新案登録公報	1996-2010年
日本国登録実用新案公報	1994-2010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(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2009/071677 A1 (BIOVITRUM AB (publ)) 2009.06.11, 請求項 1-26, EXAMPLE1-5, Figure1-5 & EP 2227461 A1 & US 2009/0176798 A1	1-10, 13-18, 21-22
A	JP 2005-511557 A (エフ. ホフマンーラ ロシュ アーゲー) 2005.04.28 & WO 2003/037327 A1 & EP 1441719 A1 & US 2003/0130281 A1 & US 2007/0259925 A1	11-12
A	JP 2004/067509 A1 (株式会社三和化学研究所) 2004.08.12 & EP 1595866 A1 & US 2006/0229286 A1	1-18, 21-22

□ C欄の続きにも文献が列挙されている。

□ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

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

国際調査を完了した日 29.11.2010	国際調査報告の発送日 07.12.2010
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） 中西 聰 電話番号 03-3581-1101 内線 3492 4P 3638

第I欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第1ページの1.cの続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、提出された以下の配列表に基づき国際調査を行った。
- a. 提出手段 紙形式
 電子形式
- b. 提出時期 出願時の国際出願に含まれていたもの
 この国際出願と共に電子形式により提出されたもの
 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出されたもの
2. さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しを提出した場合、出願後に提出した配列の写し若しくは追加して提出した配列の写しが、出願時に提出した配列と同一である旨又は出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。
3. 補足意見：

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

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

1. 請求項 19-20 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項19～20は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。
2. 請求項 _____ 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. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこ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項について作成した。
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項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ので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項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ので、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項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立て手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつたが、異議申立て手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかつた。
- 追加調査手数料の納付はあつたが、異議申立てはなかつた。

発明の属する分野の分類

C07D401/12(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i,
A61K31/501(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i,
C07D403/12(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i