

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-519876

(P2005-519876A)

(43) 公表日 平成17年7月7日(2005.7.7)

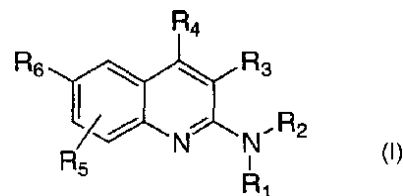
(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 215/38	C O 7 D 215/38	4 C O 3 1
A61K 31/403	A 6 1 K 31/403	4 C O 5 0
A61K 31/407	A 6 1 K 31/407	4 C O 6 3
A61K 31/439	A 6 1 K 31/439	4 C O 6 4
A61K 31/47	A 6 1 K 31/47	4 C O 6 5
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 211 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-546818 (P2003-546818)	(71) 出願人	390023526
(86) (22) 出願日	平成14年11月22日 (2002.11.22)		メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成16年7月22日 (2004.7.22)		MERCK & COMPANY INCORPORATED
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/037556		アメリカ合衆国、ニュージャージー、ローウェイ、イースト リンカーン アヴェニュー 126
(87) 国際公開番号	W02003/045313	(74) 代理人	100062007
(87) 国際公開日	平成15年6月5日 (2003.6.5)		弁理士 川口 義雄
(31) 優先権主張番号	60/333,581	(74) 代理人	100113332
(32) 優先日	平成13年11月27日 (2001.11.27)		弁理士 一入 章夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100114188
			弁理士 小野 誠
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-アミノキノリン化合物

(57) 【要約】

本発明は、メラニン凝集ホルモン受容体拮抗薬、特にMCH-1R拮抗薬として有用な一般式Iの化合物およびその製薬上許容される塩に関する。従って本発明の化合物は、食物の過剰摂取に関連する肥満または摂食障害ならびにその合併症、骨関節炎、ある種の癌、AIDS消耗、悪液質、脆弱（特に高齢者におけるもの）、精神障害、ストレス、認識障害、性機能、生殖機能、腎機能、運動機能障害、注意欠陥障害（ADD）、薬物乱用障害および運動異常、ハンチングトン病、癲癇、記憶機能および脊髄性筋萎縮症の治療または予防において有用である。従って式Iの化合物は、それらの状態の治療において、ならびにそれらの状態の治療に有用な医薬の製造において用いられる。有効成分として式（I）の化合物のいずれかを含む医薬製剤が開示され、その化合物の製造方法も開示されている。

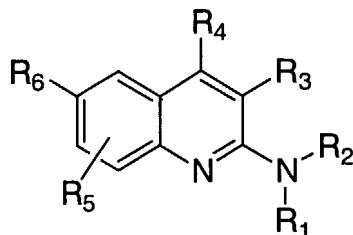


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) の化合物および該化合物の製薬上許容される塩。

【化 1】



10

[式中、

R^1 および R^2 は独立に、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) C_{2-6} アルケニル、
- (4) C_{2-6} アルキニル、
- (5) シクロアルキル- C_{0-6} アルキル、
- (6) ヘテロシクロアルキル- C_{0-10} アルキル、
- (7) アリール- C_{0-10} アルキル、および
- (8) ヘテロアリール- C_{0-10} アルキル

20

からなる群から選択され；

上記のアルキル、アルケニルおよびアルキニル部分は、独立に R^a から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分は、独立に R^b から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；含硫黄複素環は硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良く；

あるいは R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素原子とともに、N、S および O から選択される 1 個もしくは 2 個の別のヘテロ原子を有していても良く、1 以上の不飽和度を有していても良く、6 員のヘテロ芳香環もしくは芳香環に縮合していても良く、未置換であるか独立に R^b から選択される 1～4 個の置換基で置換されている、4～11 員の架橋もしくは非架橋もしくはスピロ環状の複素環を形成しており；含硫黄複素環は、硫黄原子上でモノ酸化もしくはジ酸化されていても良く；

30

R^3 および R^4 は独立に、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) C_{1-8} アルキル、
- (4) パーフルオロ C_{1-6} アルキル、
- (5) C_{2-6} アルケニル、
- (6) C_{2-6} アルキニル、
- (7) シクロアルキル、
- (8) シクロアルキル- C_{1-6} アルキル、
- (9) シクロヘテロアルキル、
- (10) シクロヘテロアルキル- C_{1-6} アルキル、
- (11) アリール、
- (12) アリール- C_{1-6} アルキル、
- (13) ヘテロアリール、
- (14) ヘテロアリール- C_{1-6} アルキル、
- (15) $-OR^7$ 、
- (16) $-NR^7R^7$ 、

40

50

- (17) $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、
 (18) シアノおよび
 (19) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$

からなる群から選択され；

上記のアルキル、アルケニルおよびアルキニル部分は、独立に R^a から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分は、独立に R^b から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；含硫黄複素環は、硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良く；

あるいは R^3 および R^4 は、それらが結合している環炭素原子とともに、未置換であるか独立に R^b から選択される 1～4 個の置換基で置換されている、5～7 員のヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキル環を形成しており；

R^5 は、

- (1) 水素、
 (2) ハロゲン、
 (3) C_{1-6} アルキル、
 (4) パーフルオロ C_{1-6} アルキル、
 (5) $-\text{OR}^7$ 、および
 (6) $-\text{NR}^7\text{R}^7$

から選択され；

R^6 は、

- (1) $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^7$ 、
 (2) $-(\text{CH}_2)_n-\text{アリール}-\text{R}^7$ 、
 (3) $-(\text{CH}_2)_n-\text{ヘテロアリール}-\text{R}^7$ 、
 (4) $-(\text{CH}_2)_n-\text{ヘテロシクロアルキル}-\text{R}^7$ 、
 (5) $-(\text{CH}_2)_n\text{C}\equiv\text{N}$ 、
 (6) $-(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、
 (7) $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^7$ 、
 (8) $-(\text{CH}_2)_n\text{COR}^7$ 、
 (9) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、
 (10) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{SR}^7$ 、
 (11) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^7$ 、
 (12) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、
 (13) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$ 、
 (14) $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、
 (15) $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、
 (16) $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^7$ 、
 (17) $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$ 、
 (18) $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^7$ 、
 (19) $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、
 (20) $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、および
 (21) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$

からなる群から選択され；

$(\text{CH}_2)_n$ における水素原子の 1 個もしくは 2 個が R^a で置換されていても良く；

R^7 は、各場合で独立に、

- (1) 水素、
 (2) C_{1-6} アルキル、
 (3) アリール、
 (4) ヘテロアリール、
 (5) シクロアルキル、

- (6) ヘテロシクロアルキル、
- (7) アリール C_{1-3} アルキル、
- (8) ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、
- (9) シクロアルキル C_{1-3} アルキル、
- (10) ヘテロシクロアルキル C_{1-3} アルキル、
- (11) アリール C_{2-3} アルケニル、
- (12) ヘテロアリール C_{2-3} アルケニル、
- (13) シクロアルキル C_{2-3} アルケニル、および
- (14) ヘテロシクロアルキル C_{2-3} アルケニル

からなる群から選択され；

10

前記アルキルおよびアルケニル部分は R^a から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル部分は独立に R^b から選択される 1～4 個の置換基で置換されており；含硫黄複素環は、硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良く；

各 R^a は独立に、

- (1) $-OR^d$ 、
- (2) $-NR^d S(O)_m R^d$ 、
- (3) $-NO_2$ 、
- (4) ハロゲン、
- (5) $-S(O)_m R^d$ 、
- (6) $-SR^d$ 、
- (7) $-S(O)_2 OR^d$ 、
- (8) $-S(O)_p N(R^d)_2$ 、
- (9) $-N(R^d)_2$ 、
- (10) $-O(CR^d R^d)_n N(R^d)_2$ 、
- (11) $-C(O)R^d$ 、
- (12) $-CO_2 R^d$ 、
- (13) $-CO_2 (CR^d R^d)_n CON(R^d)_2$ 、
- (14) $-OC(O)R^d$ 、
- (15) $-CN$ 、
- (16) $-C(O)N(R^d)_2$ 、
- (17) $-NR^d C(O)R^d$ 、
- (18) $-OC(O)N(R^d)_2$ 、
- (19) $-NR^d C(O)OR^d$ 、
- (20) $-NR^d C(O)N(R^d)_2$ 、
- (21) $-CR^d (N-OR^d)$ 、
- (22) $-CF_3$ 、
- (23) シクロアルキル、
- (24) シクロヘテロアルキル、および
- (25) オキソ

20

30

から選択され；

40

各 R^b は独立に、

- (1) R^a 、
- (2) $-Sn(CH_3)_3$ 、
- (3) C_{1-10} アルキル、
- (4) C_{2-10} アルケニル、
- (5) C_{2-10} アルキニル、
- (6) ヘテロアリール、
- (7) アリール、および
- (8) アリール- C_{1-10} アルキル

50

から選択され；

アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールは、独立に R^c から選択される群から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；

各 R^c は独立に、

- (1) ハロゲン、
- (2) アミノ、
- (3) カルボキシ、
- (4) C_{1-4} アルキル、
- (5) C_{1-4} アルコキシ、
- (6) アリール、
- (7) アリール C_{1-4} アルキル、
- (8) ヒドロキシ、
- (9) $-CF_3$ 、
- (10) $-OC(O)C_{1-4}$ アルキル、
- (11) $-OC(O)N(R^d)_2$ 、および
- (12) アリールオキシ

から選択され；

R^d は独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル； C_{2-6} アルキニル；シクロアルキル；シクロアルキル- C_{1-6} アルキル；シクロヘテロアルキル；シクロヘテロアルキル- C_{1-6} アルキル；アリール；ヘテロアリール；アリール- C_{1-6} アルキル；およびヘテロアリール- C_{1-6} アルキルから選択され； R^d における前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールは、独立に R^e から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；

各 R^e は、ハロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびヒドロキシから選択され；

m は 1 および 2 から選択され；

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

p は 0、1 および 2 から選択される。]

【請求項 2】

R^1 および R^2 が独立に、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) C_{2-6} アルケニル、
- (4) シクロアルキル- C_{0-6} アルキル、
- (5) ヘテロシクロアルキル- C_{0-6} アルキル、
- (6) アリール- C_{0-6} アルキル、および
- (7) ヘテロアリール- C_{0-10} アルキル

からなる群から選択され；

上記のアルキルおよびアルケニル部分が、独立に R^a から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分が、独立に R^b から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良く；

あるいは R^1 および R^2 が、それらが結合している窒素原子とともに、N、S および O から選択される 1 個の別のヘテロ原子を有していても良く、1 以上の不飽和度を有していても良く、6 員のヘテロ芳香環もしくは芳香環に縮合していても良く、未置換であるか R^b 置換基で置換されている、4～11 員の架橋もしくは非架橋もしくはスピロ環状の複素環を形成しており；

R^3 および R^4 が独立に、

10

20

30

40

50

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) $C_1 - 8$ アルキル、
- (4) トリフルオロメチル、
- (5) $C_2 - 6$ アルケニル、
- (6) シクロアルキル、
- (7) シクロアルキル- $C_1 - 6$ アルキル、
- (8) シクロヘテロアルキル、
- (9) シクロヘテロアルキル- $C_1 - 6$ アルキル、
- (10) アリール、
- (11) アリール- $C_1 - 6$ アルキル、
- (12) ヘテロアリール、
- (13) ヘテロアリール- $C_1 - 6$ アルキル、
- (14) $-OR^7$ 、
- (15) $-NR^7R^7$ 、
- (16) $-CO_2R^7$ および
- (17) $-C(O)NR^7R^7$

からなる群から選択され；

上記のアルキルおよびアルケニル部分が、独立に R^a から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分が R^b 置換基で置換されていても良く；

あるいは R^3 と R^4 が、それらが結合している環炭素原子とともに、未置換であるか R^b 置換基で置換されている、5～7 員のヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキル環を形成しており；

R^5 が、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) メチル、
- (4) トリフルオロメチル、
- (5) ヒドロキシ、
- (6) メトキシ、
- (7) フェノキシ、
- (8) $-NH_2$ 、
- (9) $-NH(CH_3)$ 、および
- (10) $-N(CH_3)_2$

から選択され；

R^6 が、

- (1) $-(CH_2)_n - R^7$ 、
- (2) $-(CH_2)_n - \text{アリール} - R^7$ 、
- (3) $-(CH_2)_n - \text{ヘテロアリール} - R^7$ 、
- (4) $-(CH_2)_n - \text{ヘテロシクロアルキル} - R^7$ 、
- (5) $-(CH_2)_n C \equiv N$ 、
- (6) $-(CH_2)_n CON(R^7)_2$ 、
- (7) $-(CH_2)_n CO_2R^7$ 、
- (8) $-(CH_2)_n COR^7$ 、
- (9) $-(CH_2)_n NR^7C(O)R^7$ 、
- (10) $-(CH_2)_n NR^7C(O)(CH_2)_n SR^7$ 、
- (11) $-(CH_2)_n NR^7CO_2R^7$ 、
- (12) $-(CH_2)_n NR^7C(O)N(R^7)_2$ 、
- (13) $-(CH_2)_n NR^7SO_2R^7$ 、

- (14) $-(CH_2)_n S(O)_p R^7$ 、
 (15) $-(CH_2)_n SO_2 N(R^7)_2$ 、
 (16) $-(CH_2)_n OR^7$ 、
 (17) $-(CH_2)_n OC(O)R^7$ 、
 (18) $-(CH_2)_n OC(O)OR^7$ 、
 (19) $-(CH_2)_n OC(O)N(R^7)_2$ 、
 (20) $-(CH_2)_n N(R^7)_2$ 、および
 (21) $-(CH_2)_n NR^7 SO_2 N(R^7)_2$

からなる群から選択され；

$(CH_2)_n$ における水素原子の 1 個もしくは 2 個が R^a で置換されていても良く；
 R^7 が、各場合で独立に、

10

- (1) 水素、
 (2) C_{1-6} アルキル、
 (3) アリール、
 (4) ヘテロアリール、
 (5) シクロアルキル、
 (6) ヘテロシクロアルキル、
 (7) アリール C_{1-3} アルキル、
 (8) ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、
 (9) シクロアルキル C_{1-3} アルキル、
 (10) ヘテロシクロアルキル C_{1-3} アルキル、
 (11) アリール C_{2-3} アルケニル、
 (12) ヘテロアリール C_{2-3} アルケニル、
 (13) シクロアルキル C_{2-3} アルケニル、および
 (14) ヘテロシクロアルキル C_{2-3} アルケニル

20

からなる群から選択され；

前記アルキルおよびアルケニル部分が、 R^a から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル部分が独立に、 R^b から選択される 1～4 個の置換基で置換されており；含硫黄複素環が、硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良く；

30

各 R^a が独立に、

- (1) $-OR^d$ 、
 (2) $-NR^d S(O)_m R^d$ 、
 (3) $-NO_2$ 、
 (4) ハロゲン、
 (5) $-S(O)_m R^d$ 、
 (6) $-SR^d$ 、
 (7) $-S(O)_2 OR^d$ 、
 (8) $-S(O)_p N(R^d)_2$ 、
 (9) $-N(R^d)_2$ 、
 (10) $-O(CR^d R^d)_n N(R^d)_2$ 、
 (11) $-C(O)R^d$ 、
 (12) $-CO_2 R^d$ 、
 (13) $-CO_2 (CR^d R^d)_n CON(R^d)_2$ 、
 (14) $-OC(O)R^d$ 、
 (15) $-CN$ 、
 (16) $-C(O)N(R^d)_2$ 、
 (17) $-NR^d C(O)R^d$ 、
 (18) $-OC(O)N(R^d)_2$ 、
 (19) $-NR^d C(O)OR^d$ 、

40

50

- (20) $-NR^d C(O)N(R^d)_2$ 、
 (21) $-CR^d(N-OR^d)$ 、
 (22) $-CF_3$ 、
 (23) シクロアルキル、
 (24) シクロヘテロアルキル、および
 (25) オキソ

から選択され；

各 R^b が独立に、

- (1) R^a 、
 (2) $-Sn(CH_3)_3$ 、
 (3) C_{1-10} アルキル、
 (4) C_{2-10} アルケニル、
 (5) ヘテロアリール、
 (6) アリール、および
 (7) アリール- C_{1-10} アルキル

から選択され；

アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールが、1～4個の R^c 置換基で置換されていても良く；

各 R^c が独立に、

- (1) ハロゲン、
 (2) アミノ、
 (3) カルボキシ、
 (4) C_{1-4} アルキル、
 (5) C_{1-4} アルコキシ、
 (6) アリール、
 (7) アリール- C_{1-4} アルキル、
 (8) ヒドロキシ、
 (9) $-CF_3$ 、
 (10) $-OC(O)C_{1-4}$ アルキル、
 (11) $-OC(O)N(R^d)_2$ 、および
 (12) アリールオキシ

から選択され；

各 R^d が独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル； C_{2-6} アルキニル；シクロアルキル；シクロアルキル- C_{1-6} アルキル；シクロヘテロアルキル；シクロヘテロアルキル- C_{1-6} アルキル；アリール；ヘテロアリール；アリール- C_{1-6} アルキル；およびヘテロアリール- C_{1-6} アルキルから選択され； R^d における前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールが、独立に R^e から選択される1～2個の置換基で置換されていても良く；

各 R^e が、ハロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびヒドロキシから選択され；

m が1および2から選択され；

n が0、1、2、3、4および5から選択され；

p が0、1および2から選択される、請求項1に記載の化合物および該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項3】

R^1 が、

- (1) 水素および

(2) 独立に R^a から選択される1～3個の置換基で置換されていても良い C_{1-6} アルキル

10

20

30

40

50

からなる群から選択され；

R^2 が、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) シクロアルキル- C_{0-6} アルキル、
- (4) ヘテロシクロアルキル- C_{0-6} アルキル、
- (5) アリール- C_{0-6} アルキル、および
- (6) ヘテロアリール- C_{0-10} アルキル

からなる群から選択され；

上記のアルキル部分が独立に R^a から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても 10
 良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部
 分が、独立に R^b から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良く；

あるいは R^1 と R^2 が、それらが結合している窒素原子とともに、N、S および O から
 選択される 1 個の別のヘテロ原子を有していても良く、未置換であるか R^b 置換基で置換
 された、4～11 員の架橋もしくは非架橋もしくはスピロ環状の複素環を形成しており；

R^3 が、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) C_{1-8} アルキル、
- (4) トリフルオロメチル、
- (5) -OH、
- (6) -OCH₃、
- (7) -NH₂、
- (8) -CO₂ R^7 および
- (9) -C(O)NH₂

からなる群から選択され；

上記のアルキル部分が、独立に R^a から選択される 1～2 個の置換基で置換されていて
 も良く；

R^4 が

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) C_{1-8} アルキル、
- (4) トリフルオロメチル、
- (5) シクロアルキル、
- (6) シクロヘテロアルキル、
- (7) アリール、
- (8) アリール- C_{1-6} アルキル、
- (9) ヘテロアリール、
- (10) -OH、
- (11) -OCH₃、
- (12) -NH₂、
- (13) -CO₂ R^7 および
- (14) -C(O)NH₂

からなる群から選択され；

上記のアルキル部分が独立に R^a から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても
 良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部
 分が R^b 置換基で置換されていても良く；

あるいは R^3 および R^4 が、それらが結合している環炭素原子とともに、未置換である
 か R^b 置換基で置換されている、5～7 員のシクロアルキル環を形成しており；

R^5 が、

20

30

40

50

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) メチル、
- (4) トリフルオロメチル、
- (5) ヒドロキシ、
- (6) メトキシ、
- (7) フェノキシ、
- (8) $-\text{NH}_2$ 、
- (9) $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、および
- (10) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

10

から選択され；

R^6 が、

- (1) $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^7$ 、
- (2) $-(\text{CH}_2)_n$ -アリーール- R^7 、
- (3) $-(\text{CH}_2)_n$ -ヘテロアリーール- R^7 、
- (4) $-(\text{CH}_2)_n$ -ヘテロシクロアルキル- R^7 、
- (5) $-(\text{CH}_2)_n\text{C}\equiv\text{N}$ 、
- (6) $-(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、
- (7) $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^7$ 、
- (8) $-(\text{CH}_2)_n\text{COR}^7$ 、
- (9) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、
- (10) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{SR}^7$ 、
- (11) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^7$ 、
- (12) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、
- (13) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$ 、
- (14) $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、
- (15) $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、
- (16) $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^7$ 、
- (17) $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$ 、
- (18) $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^7$ 、
- (19) $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、
- (20) $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、および
- (21) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$

20

30

からなる群から選択され；

$(\text{CH}_2)_n$ における水素原子の1個もしくは2個が R^a で置換されていても良く；
 R^7 が、各場合で独立に、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) アリーール、
- (4) ヘテロアリーール、
- (5) シクロアルキル、
- (6) ヘテロシクロアルキル、
- (7) アリーール C_{1-3} アルキル、
- (8) ヘテロアリーール C_{1-3} アルキル、
- (9) シクロアルキル C_{1-3} アルキル、
- (10) ヘテロシクロアルキル C_{1-3} アルキル、
- (11) アリーール C_{2-3} アルケニル、
- (12) ヘテロアリーール C_{2-3} アルケニル、
- (13) シクロアルキル C_{2-3} アルケニル、および
- (14) ヘテロシクロアルキル C_{2-3} アルケニル

40

50

からなる群から選択され；

前記アルキルおよびアルケニル部分が R^a から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良く；前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル部分が独立に、 R^b から選択される 1～3 個の置換基で置換されており；含硫黄複素環が、硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良く；

各 R^a が独立に、

- (1) $-OR^d$ 、
- (2) $-NR^d S(O)_m R^d$ 、
- (3) $-NO_2$ 、
- (4) ハロゲン、
- (5) $-S(O)_m R^d$ 、
- (6) $-SR^d$ 、
- (7) $-S(O)_2 OR^d$ 、
- (8) $-S(O)_p N(R^d)_2$ 、
- (9) $-N(R^d)_2$ 、
- (10) $-O(CR^d R^d)_n N(R^d)_2$ 、
- (11) $-C(O)R^d$ 、
- (12) $-CO_2 R^d$ 、
- (13) $-CO_2 (CR^d R^d)_n CON(R^d)_2$ 、
- (14) $-OC(O)R^d$ 、
- (15) $-CN$ 、
- (16) $-C(O)N(R^d)_2$ 、
- (17) $-NR^d C(O)R^d$ 、
- (18) $-OC(O)N(R^d)_2$ 、
- (19) $-NR^d C(O)OR^d$ 、
- (20) $-NR^d C(O)N(R^d)_2$ 、
- (21) $-CR^d (N-OR^d)$ 、
- (22) $-CF_3$ 、
- (23) シクロアルキル、
- (24) シクロヘテロアルキル、および
- (25) オキソ

10

20

30

から選択され；

各 R^b が独立に、

- (1) R^a 、
- (2) $-Sn(CH_3)_3$ 、
- (3) C_{1-10} アルキル、
- (4) C_{2-10} アルケニル、
- (5) ヘテロアリール、
- (6) アリール、および
- (7) アリール- C_{1-10} アルキル

40

から選択され；

R^a および R^b におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリール部分が、1～4 個の R^c 置換基で置換されていても良く；

各 R^c が独立に、

- (1) ハロゲン、
- (2) アミノ、
- (3) カルボキシ、
- (4) C_{1-4} アルキル、
- (5) C_{1-4} アルコキシ、

50

- (6) アリール、
- (7) アリール C_{1-4} アルキル、
- (8) ヒドロキシ、
- (9) $-CF_3$ 、
- (10) $-OC(O)C_{1-4}$ アルキル、
- (11) $-OC(O)N(R^d)_2$ 、および
- (12) アリールオキシ

から選択され；

R^d が独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル； C_{2-6} アルキニル；シクロアルキル；シクロアルキル- C_{1-6} アルキル；シクロヘテロアルキル；シクロヘテロアルキル- C_{1-6} アルキル；アリール；ヘテロアリール；アリール- C_{1-6} アルキル；およびヘテロアリール- C_{1-6} アルキルから選択され； 10

R^d における前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールが、独立に R^e から選択される 1～2 個の置換基で置換されていても良く；

各 R^e が、ハロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびヒドロキシから選択され；

m が 1 および 2 から選択され；

n が 0、1、2、3 および 4 から選択され；

p が 0、1 および 2 から選択される、請求項 2 に記載の化合物および該化合物の製薬上 20
許容される塩。

【請求項 4】

R^1 が、

- (1) 水素、
- (2) メチル、
- (3) エチル、および
- (4) プロピル

からなる群から選択され、これらが独立に R^a から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良く；

R^2 が、 30

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) シクロアルキル- C_{0-6} アルキル、
- (4) ヘテロシクロアルキル- C_{0-6} アルキル、および
- (5) アリール- C_{0-6} アルキル

からなる群から選択され；

上記のアルキル部分が、独立に R^a から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分が、独立に R^b から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良く；

あるいは R^1 および R^2 が、それらが結合している窒素原子とともに、N、S および O 40
から選択される 1 個の別のヘテロ原子を有していても良く、未置換であるか R^b 置換基で置換された、4～11 員の架橋もしくは非架橋もしくはスピロ環状の複素環を形成しており；

R^3 が、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) C_{1-8} アルキルおよび
- (4) トリフルオロメチル

からなる群から選択され；

上記のアルキル部分が、独立に R^a から選択される 1～2 個の置換基で置換されていても 50

も良く；

R^4 が、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-8} アルキル、
- (3) トリフルオロメチル、
- (4) シクロアルキル、
- (5) シクロヘテロアルキル、
- (6) アリール、
- (7) ヘテロアリール、
- (8) $-NH_2$ 、
- (9) $-CO_2H$ 、
- (10) $-CO_2CH_3$ および
- (11) $-CO_2CH_2CH_3$

からなる群から選択され；

上記のアルキル部分が独立に R^a から選択される 1～2 個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分が R^b 置換基で置換されていても良く；

あるいは R^3 および R^4 が、それらが結合している環炭素原子とともに、未置換であるか R^b 置換基で置換されているシクロヘキシル環を形成しており；

R^5 が、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) メチル、
- (4) トリフルオロメチル、
- (5) ヒドロキシ、および
- (6) メトキシ

から選択され；

R^6 が、

- (1) $-(CH_2)_n-R^7$ 、
- (2) $-(CH_2)_n$ - アリール - R^7 、
- (3) $-(CH_2)_n$ - ヘテロアリール - R^7 、
- (4) $-(CH_2)_n$ - ヘテロシクロアルキル - R^7 、
- (5) $-(CH_2)_n CON(R^7)_2$ 、
- (6) $-(CH_2)_n NR^7 C(O)R^7$ 、
- (7) $-(CH_2)_n NR^7 C(O)(CH_2)_n SR^7$ 、
- (8) $-(CH_2)_n NR^7 C(O)N(R^7)_2$ 、
- (9) $-(CH_2)_n NH SO_2 R^7$ 、
- (10) $-(CH_2)_n N(R^7)_2$ 、および
- (11) $-(CH_2)_n NR^7 SO_2 N(R^7)_2$

からなる群から選択され；

$(CH_2)_n$ 中の水素原子の 1 個もしくは 2 個が R^a で置換されていても良く；

R^7 が、各場合で独立に、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) アリール、
- (4) ヘテロアリール、
- (5) シクロアルキル、
- (6) ヘテロシクロアルキル、
- (7) アリール C_{1-3} アルキル、
- (8) ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、

- (9) シクロアルキル C_{1-3} アルキル、
- (10) ヘテロシクロアルキル C_{1-3} アルキル、
- (11) アリール C_{2-3} アルケニル、
- (12) ヘテロアリール C_{2-3} アルケニル、
- (13) シクロアルキル C_{2-3} アルケニル、および
- (14) ヘテロシクロアルキル C_{2-3} アルケニル

からなる群から選択され；

前記アルキルおよびアルケニル部分が R^a から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良く；前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル部分が独立に、 R^b から選択される 1～3 個の置換基で置換されており；含硫黄複素 10
環が、硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良く；

各 R^a が独立に、

- (1) $-OR^d$ 、
- (2) $-NH SO_2 CH_3$ 、
- (3) $-NO_2$ 、
- (4) ハロゲン、
- (5) $-S(O)_m CH_3$ 、
- (6) $-SR^d$ 、
- (7) $-S(O)_2 OR^d$ 、
- (8) $-S(O)_p N(R^d)_2$ 、
- (9) $-N(R^d)_2$ 、
- (10) $-O(CR^d R^d)_n N(R^d)_2$ 、
- (11) $-C(O)R^d$ 、
- (12) $-CO_2 R^d$ 、
- (13) $-CO_2 (CR^d R^d)_n CON(R^d)_2$ 、
- (14) $-OC(O)R^d$ 、
- (15) $-CN$ 、
- (16) $-C(O)N(R^d)_2$ 、
- (17) $-NR^d C(O)R^d$ 、
- (18) $-OC(O)N(R^d)_2$ 、
- (19) $-NR^d C(O)OR^d$ 、
- (20) $-NR^d C(O)N(R^d)_2$ 、
- (21) $-CR^d (N-OR^d)$ 、
- (22) $-CF_3$ 、
- (23) シクロアルキル、
- (24) シクロヘテロアルキル、および
- (25) オキソ

から選択され；

各 R^b が独立に、

- (1) R^a 、
- (2) $-Sn(CH_3)_3$ 、
- (3) C_{1-6} アルキル、
- (4) C_{2-6} アルケニル、
- (5) ヘテロアリール、
- (6) アリール、および
- (7) アリール- C_{1-10} アルキル

から選択され；

R^a および R^b におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリール部分が、1～4 個の R^c 置換基で置換されていても良く；

各 R^c が独立に、

- (1) ハロゲン、
- (2) アミノ、
- (3) カルボキシ、
- (4) C_{1-4} アルキル、
- (5) C_{1-4} アルコキシ、
- (6) アリール、
- (7) アリール C_{1-4} アルキル、
- (8) ヒドロキシ、
- (9) $-CF_3$ 、
- (10) $-OC(O)C_{1-4}$ アルキル、
- (11) $-OC(O)N(R^d)_2$ 、および
- (12) アリールオキシ

から選択され；

R^d が独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル； C_{2-6} アルキニル；シクロアルキル；シクロアルキル- C_{1-6} アルキル；シクロヘテロアルキル；シクロヘテロアルキル- C_{1-6} アルキル；アリール；ヘテロアリール；アリール- C_{1-6} アルキル；およびヘテロアリール- C_{1-6} アルキルから選択され； R^d における前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールが、独立に R^e から選択される 1～2 個の置換基で置換されていても良く；

各 R^e が、ハロゲン、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびヒドロキシから選択され；

m が 1 および 2 から選択され；

n が 0、1、2、3 および 4 から選択され；

p が 0、1 および 2 から選択される、請求項 3 に記載の化合物および該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項 5】

R^1 が、

- (1) 水素および
 - (2) 独立に R^a から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良いメチル
- からなる群から選択され；

R^2 が、

- (1) メチル、
- (2) エチル、
- (3) n -プロピル、
- (4) イソプロピル、
- (5) t -ブチル、
- (6) n -ブチル、
- (7) シクロプロピル、
- (8) シクロブチル、
- (9) シクロペンチル、
- (10) シクロヘキシル、

(11) ヘテロシクロアルキル- C_{0-6} アルキルであって、前記ヘテロシクロアルキル部分がアゼチジニル、ピロリジニルおよびピリジルから選択されるもの、および

- (12) フェニル- C_{0-6} アルキル

からなる群から選択され；

上記のアルキル部分が、独立に R^a から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびアリール部分が、独立に R^b から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良く；

10

20

30

40

50

あるいは R^1 および R^2 が、それらが結合している窒素原子とともに、未置換であるか R^b 置換基で置換されたアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、1-チア-4-アザシクロヘキシル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、アザシクロヘプチル、2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、および 3-アザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノニル、2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デシル、2, 7-ジアザスピロ [4. 6] ウンデシル、1, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノニル、2, 6-ジアザスピロ [4. 5] デシル、2, 6-ジアザスピロ [4. 6] -ウンデシルから選択される 4 ~ 11 員の複素環を形成しており；

R^3 が、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) メチル、
- (4) エチル、
- (5) プロピルおよび
- (6) トリフルオロメチル

からなる群から選択され；

上記のアルキル部分が、独立に R^a から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていて 20 も良く；

R^4 が、

- (1) 水素、
- (2) メチル、
- (3) エチル、
- (4) プロピル、
- (5) トリフルオロメチル、
- (6) $-CO_2H$ 、
- (7) $-CO_2CH_3$ および
- (8) $-CO_2CH_2CH_3$

からなる群から選択され；

上記のアルキル部分が独立に R^a から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても 30 良く；

あるいは R^3 および R^4 が、それらが結合している環炭素原子とともに、未置換であるかオキソまたはヒドロキシで置換されているシクロヘキシル環を形成しており；

R^5 が水素であり；

R^6 が、

- (1) $-R^7$ 、
- (2) $-$ ヘテロアリール $-R^7$ 、
- (3) $-CON(R^7)(CH_3)$ 、
- (4) $-CH_2CONHR^7$ 、
- (5) $-CH_2CON(R^7)(CH_3)$ 、
- (6) $-CH_2NHC(O)R^7$ 、
- (7) $-NHC(O)R^7$ 、
- (8) $-(CH_2)_nNHC(O)(CH_2)_nSR^7$ 、
- (9) $-(CH_2)_nNHC(O)N(CH_3)(R^7)$ 、
- (10) $-(CH_2)_nNHC(O)NH(R^7)$ 、
- (11) $-(CH_2)_nNH SO_2 R^7$ 、
- (12) $-NH(R^7)$ 、
- (13) $-N(COCH_3)(R^7)$ 、

(14) $-(CH_2)_n NH(R^7)$ 、および
 (15) $-(CH_2)_n N(COCH_3)(R^7)$

からなる群から選択され；

$(CH_2)_n$ 中の水素原子の1個もしくは2個が R^a で置換されていても良く；
 R^7 が、各場合において独立に、

(1) 水素、

(2) C_{1-6} アルキル、

(3) フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、インドリル、キナゾリニル、キノリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロインダニル、ベンゾイソジアゾリル、スピロシクロヘキシルインドリニル、スピロー（ジヒドロベンゾチオフェニル）ピペリジニル、スピローインドリニルピペリジニル、インドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾジオキサソリル、テトラヒドロナフチル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾピラニルおよび1,4-ベンゾジオキサニルから選択されるアリール、

(4) ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、フロ[2,3-b]ピリジル、キノリル、インドリル、イソキノリル、キナゾリニル、ベンゾイソジアゾリル、トリアゾロピリミジニル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリニル、2,1,3-ベンゾチアジアゾリルおよびチエノピリジニルから選択されるヘテロアリール、

(5) シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、インダニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、テトラヒドロナフチルおよびジヒドロインダニルから選択されるシクロアルキル、

(6) アゼチジニル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、1-チア-4-アザ-シクロヘキサン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタニル、2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジル、ベンゾオキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、ヘキサヒドロチエノピリジニル、チエノピリジニル、アザシクロヘプチル、4,4-スプロ[2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-3,3-イル]ピペリジニルおよび4,4-スプロ[インドリ-3,3-イル]ピペリジニルから選択されるヘテロシクロアルキル、

(7) アリール C_{1-3} アルキル（前記アリール部分は、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、インドリル、キナゾリニル、キノリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロインダニル、ベンゾイソジアゾリル、スピロシクロヘキシルインドリニル、スピロー（ジヒドロベンゾチオフェニル）ピペリジニル、スピローインドリニルピペリジニル、インドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾジオキサソリル、テトラヒドロナフチル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾピラニルおよび1,4-ベンゾジオキサニルから選択される）

(8) ヘテロアリール C_{1-3} アルキル（前記ヘテロアリール部分は、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、

フロ [2, 3-b] ピリジル、キノリル、インドリル、イソキノリル、キナゾリニル、ベンゾイソジアゾリル、トリアゾロピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリニル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾリルおよびチエノピリジニルから選択される)、

(9) シクロアルキル C_{1-3} アルキル (前記シクロアルキル部分は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、インダニル、ビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、テトラヒドロナフチルおよびジヒドロインダニルから選択される)、

(10) ヘテロシクロアルキル C_{1-3} アルキル (前記ヘテロシクロアルキル部分は、アゼチジニル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、1-チア-4-アザ-シクロヘキサン、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、2, 3-ジヒドロフロ [2, 3-b] ピリジル、ベンゾオキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、ヘキサヒドロチエノピリジニル、チエノピリジニル、アザシクロヘプチル、4, 4-スピロ [2, 3-ジヒドロベンゾチオフエン-3, 3-イル] ピペリジニルおよび4, 4-スピロ [インドリ-3, 3-イル] ピペリジニルから選択される)、

(11) アリール C_{2-3} アルケニル (前記アリール部分は、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、インドリル、キナゾリニル、キノリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロインダニル、ベンゾイソジアゾリル、スピロシクロヘキシルインドリニル、スピロ- (ジヒドロベンゾチオフエニル) ピペリジニル、スピロ-インドリニルピペリジニル、インドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾジオキサソリル、テトラヒドロナフチル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾピラニルおよび1, 4-ベンゾジオキサニルから選択される)、

(12) ヘテロアリール C_{2-3} アルケニル (前記ヘテロアリール部分は、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、フロ [2, 3-b] ピリジル、キノリル、インドリル、イソキノリル、キナゾリニル、ベンゾイソジアゾリル、トリアゾロピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリニル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾリルおよびチエノピリジニルから選択される)、

(13) シクロアルキル C_{2-3} アルケニル (前記シクロアルキル部分は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、インダニル、ビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、テトラヒドロナフチルおよびジヒドロインダニルから選択される)、および

(14) ヘテロシクロアルキル C_{2-3} アルケニル (前記ヘテロシクロアルキル部分は、アゼチジニル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、1-チア-4-アザ-シクロヘキサン、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、2, 3-ジヒドロフロ [2, 3-b] ピリジル、ベンゾオキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、ヘキサヒドロチエノピリジニル、チエノピリジニル、アザシクロヘプチル、4, 4-スピロ [2, 3-ジヒドロベンゾチオフエン-3, 3-イル] ピペリジニルおよび4, 4-スピロ [インドリ-3, 3-イル] ピペリジニルから選択される) からなる群から選択され;

前記アルキル部分が、 R^a から選択される1~3個の置換基で置換されていても良く; 前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル部分が独立に、 R^b から選択される1~3個の置換基で置換されており; 含硫黄複素環が、硫黄原子

10

20

30

40

50

上でモノ酸化またはジ酸化されていても良く；

各 R^a が独立に、

- (1) $-OR^d$ 、
- (2) $-NH SO_2 CH_3$ 、
- (3) $-NO_2$ 、
- (4) ハロゲン、
- (5) $-S(O)_m CH_3$ 、
- (6) $-SCH_3$ 、
- (7) $-SCF_3$ 、
- (8) $-S(O)_2 OR^d$ 、
- (9) $-S(O)_p N(R^d)_2$ 、
- (10) $-N(CH_3)_2$ 、
- (11) $-NH_2$ 、
- (12) $-O(CR^d R^d)_n N(R^d)_2$ 、
- (13) $-C(O)R^d$ 、
- (14) $-CO_2H$ 、
- (15) $-CO_2CH_3$ 、
- (16) t -ブチルオキシカルボニル、
- (17) $-CO_2(CR^d R^d)_n CON(R^d)_2$ 、
- (18) $-OC(O)R^d$ 、
- (19) $-CN$ 、
- (20) $-C(O)N(R^d)_2$ 、
- (21) $-NR^d C(O)R^d$ 、
- (22) $-OC(O)N(R^d)_2$ 、
- (23) $-NR^d C(O)OR^d$ 、
- (24) $-NR^d C(O)N(R^d)_2$ 、
- (25) $-CR^d(N-OR^d)$ 、
- (26) $-CF_3$ 、
- (27) シクロアルキル、
- (28) シクロヘテロアルキル、および
- (29) オキソ

10

20

30

から選択され；

各 R^b が独立に、

- (1) R^a 、
- (2) $-Sn(CH_3)_3$ 、
- (3) C_{1-6} アルキル、
- (4) C_{2-6} アルケニル、
- (5) ヘテロアリール、
- (6) アリール、および
- (7) アリール- C_{1-10} アルキル

40

から選択され；

R^a および R^b におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリール部分が、1～4個の R^c 置換基で置換されていても良く；

各 R^c が独立に、

- (1) ハロゲン、
- (2) アミノ、
- (3) カルボキシ、
- (4) C_{1-4} アルキル、
- (5) C_{1-4} アルコキシ、

50

- (6) アリール、
- (7) アリール C_{1-4} アルキル、
- (8) ヒドロキシ、
- (9) $-CF_3$ 、
- (10) $-OC(O)C_{1-4}$ アルキル、
- (11) $-OC(O)N(R^d)_2$ 、および
- (12) アリールオキシ

から選択され

R^d が独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル； C_{2-6} アルキニル；シクロアルキル；シクロアルキル- C_{1-6} アルキル；シクロヘテロアルキル；シクロヘテロアルキル- C_{1-6} アルキル；アリール；ヘテロアリール；アリール- C_{1-6} アルキル；およびヘテロアリール- C_{1-6} アルキルから選択され； R^d における前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールが、独立に R^e から選択される 1～2 個の置換基で置換されていても良く；

各 R^e が、ハロゲン、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびヒドロキシから選択され；

m が 1 および 2 から選択され；

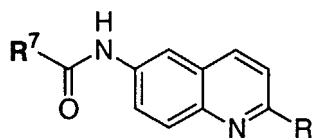
n が 0、1、2、3 および 4 から選択され；

p が 0、1 および 2 から選択される、請求項 4 に記載の化合物および該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項 6】

下記構造式を有する請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 2】



[式中、 R^7 および R は下記の表に示した通りである。]

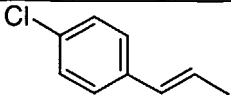
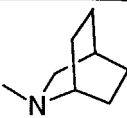
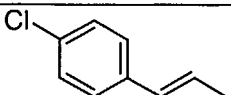
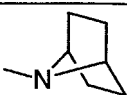
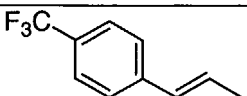
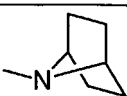
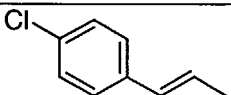
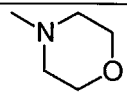
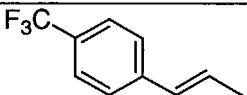
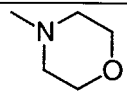
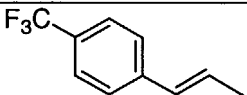
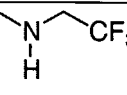
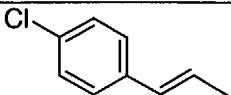
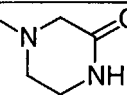
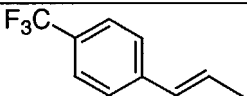
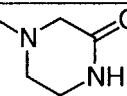
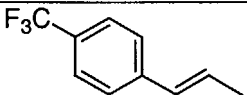
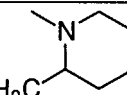
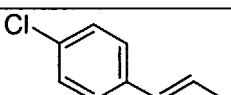
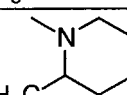
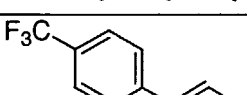
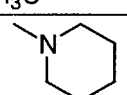
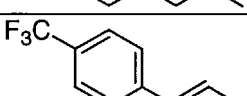
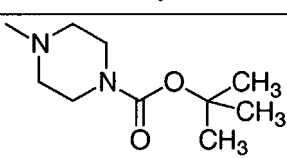
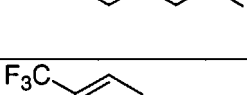
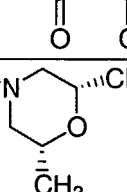
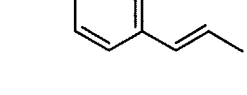
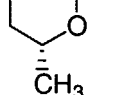
【表 1】

実施例番号	<u>R</u> ⁷	R = NR ¹ R ²
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

10

20

30

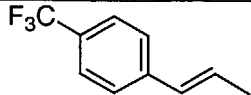
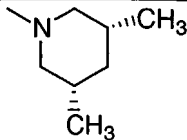
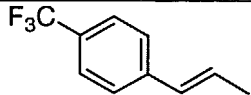
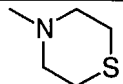
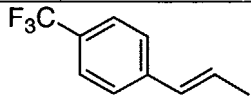
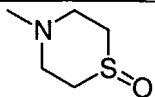
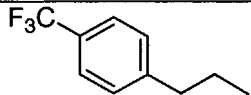
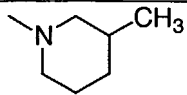
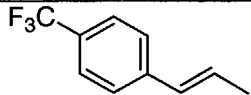
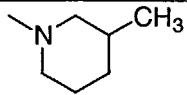
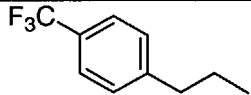
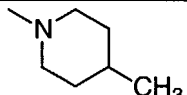
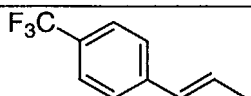
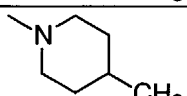
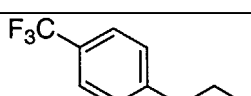
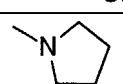
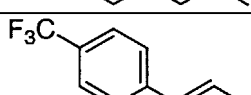
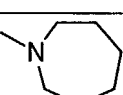
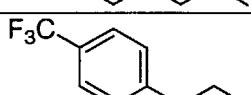
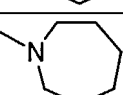
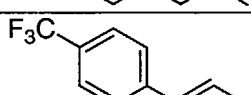
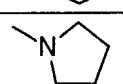
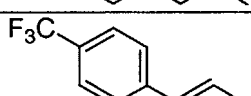
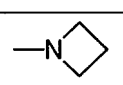
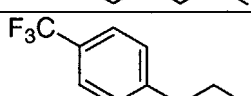
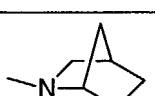
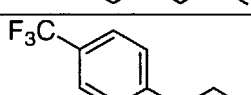
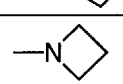
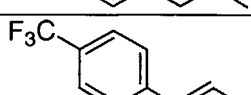
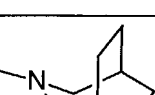
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		

10

20

30

40

26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		

10

20

30

40

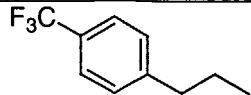
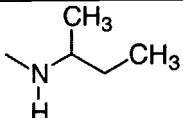
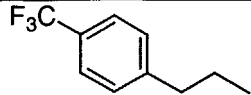
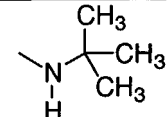
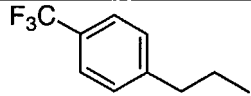
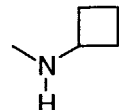
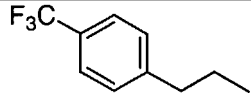
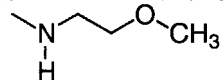
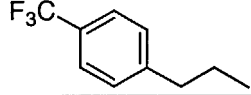
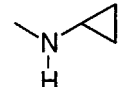
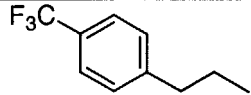
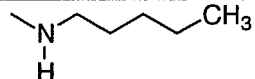
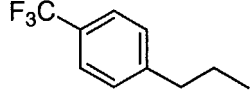
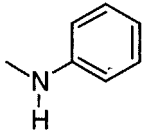
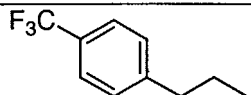
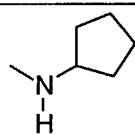
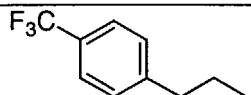
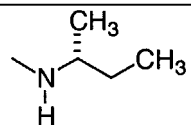
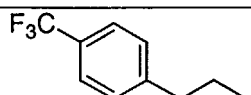
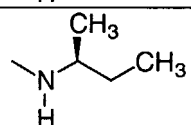
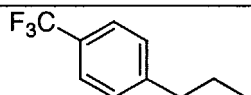
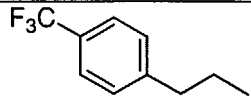
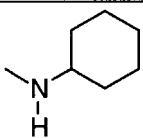
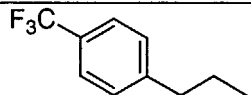
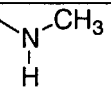
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		
50		
51		
52		
53		
54		
55		

10

20

30

40

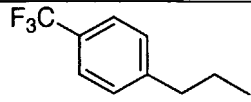
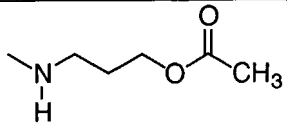
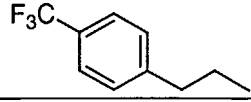
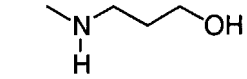
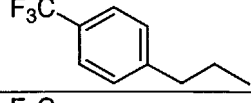
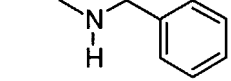
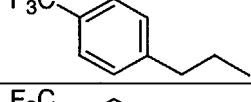
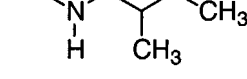
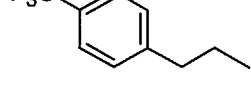
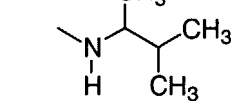
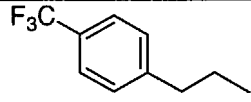
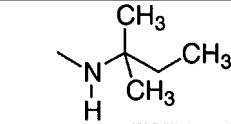
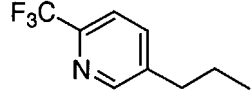
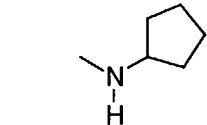
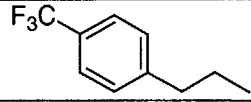
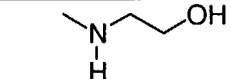
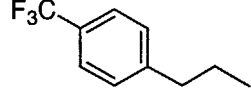
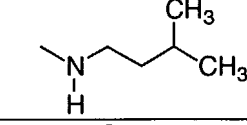
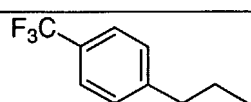
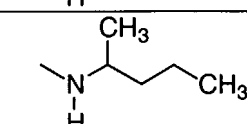
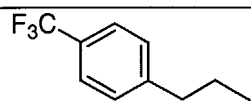
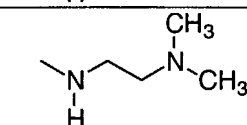
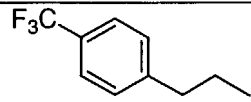
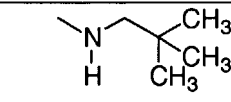
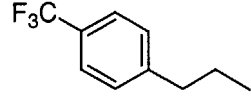
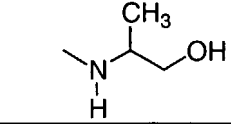
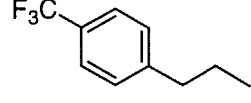
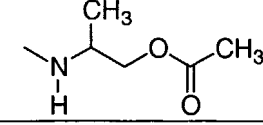
56		
57		
58		
59		
60		
61		
62		
63		
64		
65		
66		
67		
68		

10

20

30

40

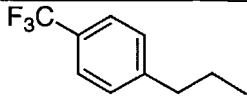
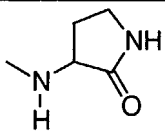
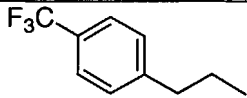
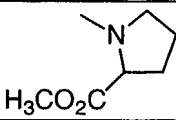
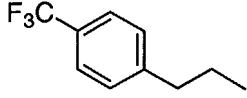
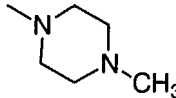
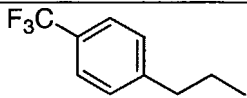
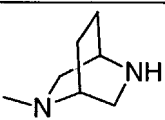
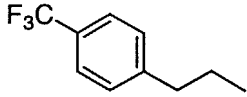
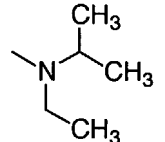
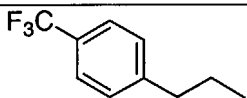
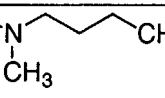
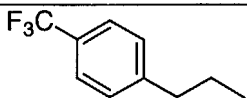
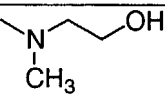
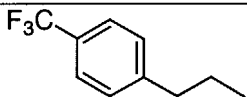
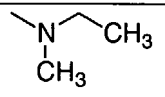
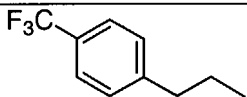
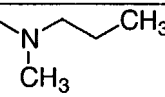
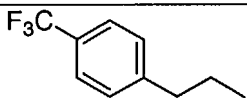
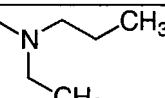
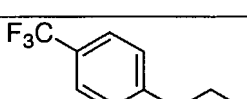
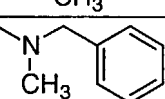
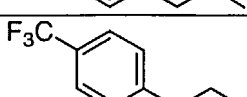
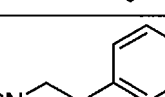
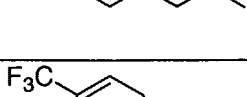
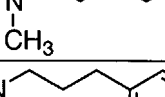
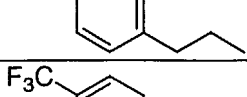
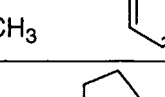
69		
70		
71		
72		
73		
74		
75		
76		
77		
78		
79		
80		
81		
82		

10

20

30

40

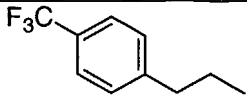
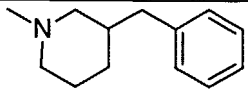
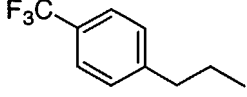
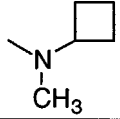
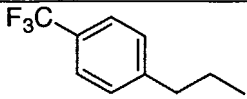
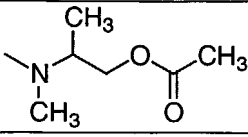
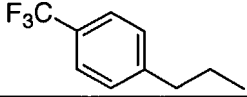
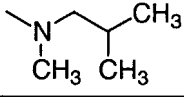
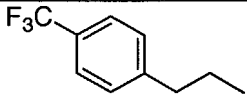
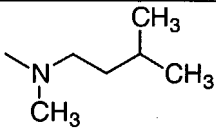
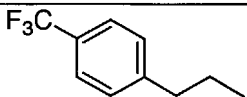
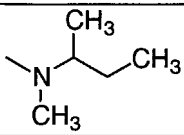
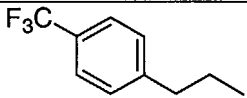
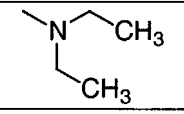
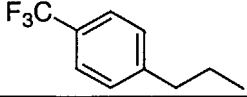
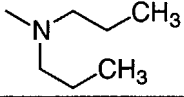
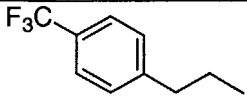
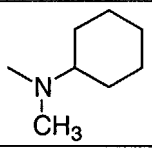
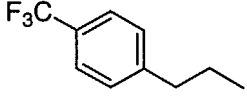
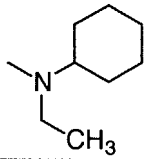
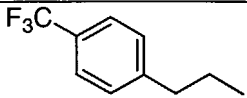
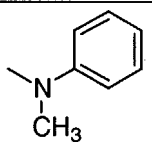
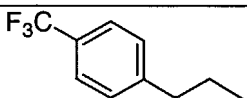
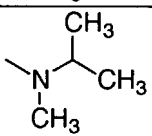
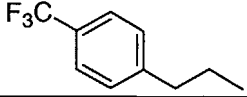
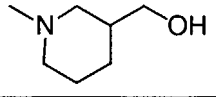
83		
84		
85		
86		
87		
88		
89		
90		
91		
92		
93		
94		
95		
96		

10

20

30

40

97		
98		
99		
100		
101		
102		
103		
104		
105		
106		
107		
108		
109		

10

20

30

40

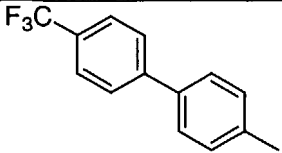
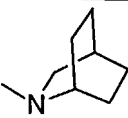
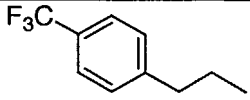
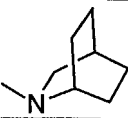
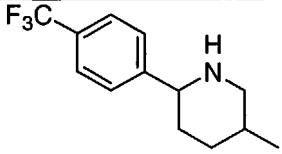
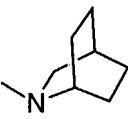
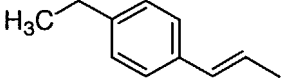
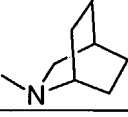
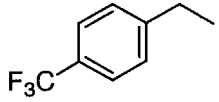
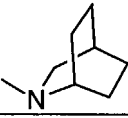
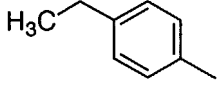
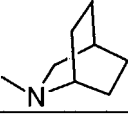
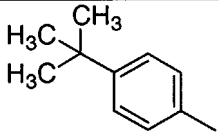
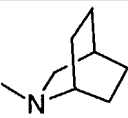
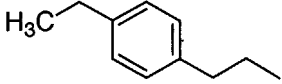
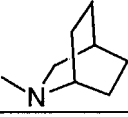
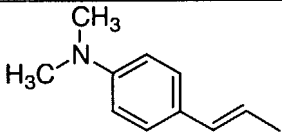
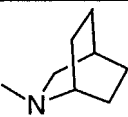
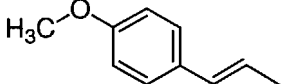
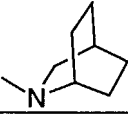
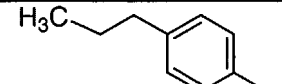
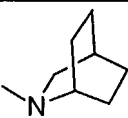
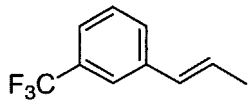
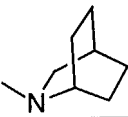
110		
111		
112		
113		
114		
115		
116		
117		
118		
119		
120		
121		
122		

10

20

30

40

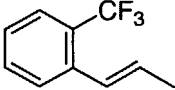
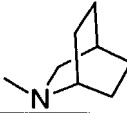
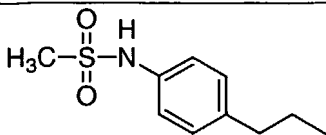
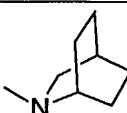
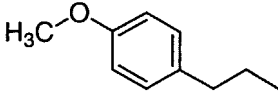
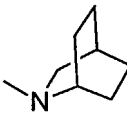
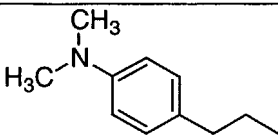
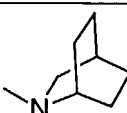
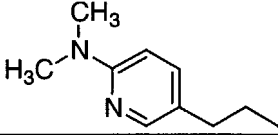
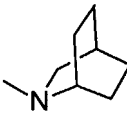
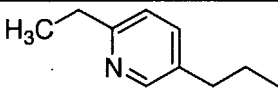
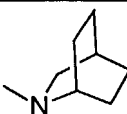
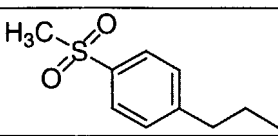
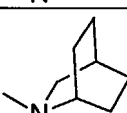
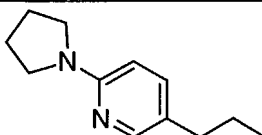
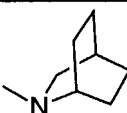
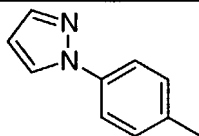
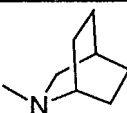
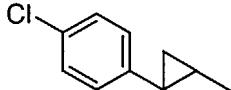
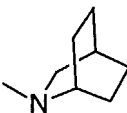
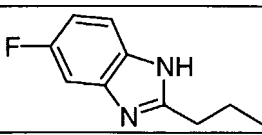
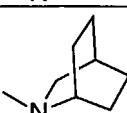
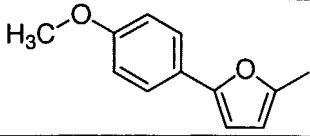
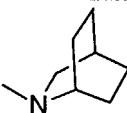
123		
124		
125		
126		
127		
128		
129		
130		
131		
132		
133		
134		

10

20

30

40

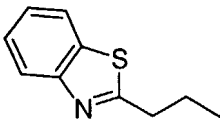
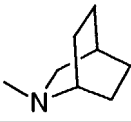
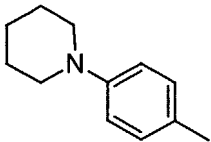
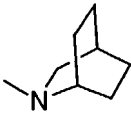
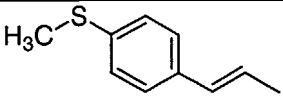
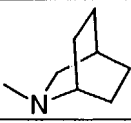
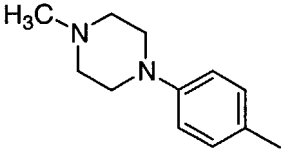
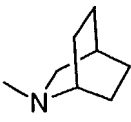
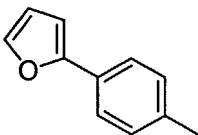
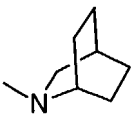
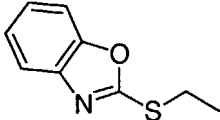
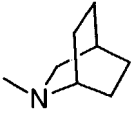
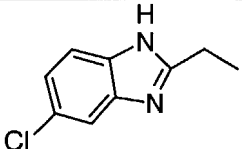
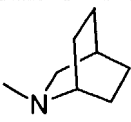
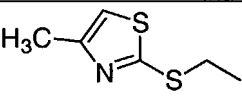
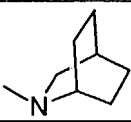
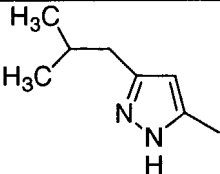
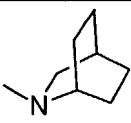
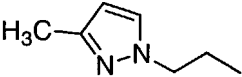
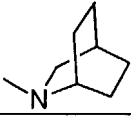
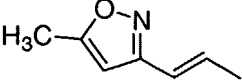
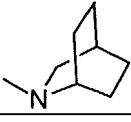
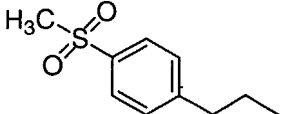
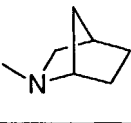
135		
136		
137		
138		
139		
140		
141		
142		
143		
144		
145		
146		

10

20

30

40

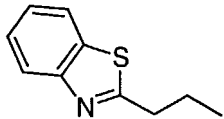
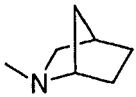
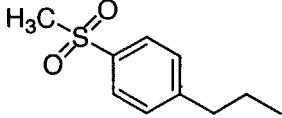
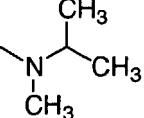
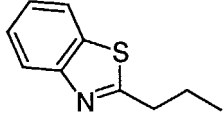
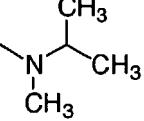
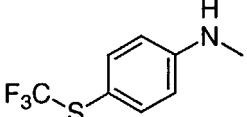
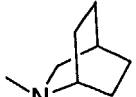
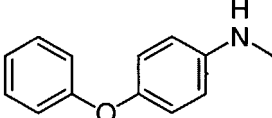
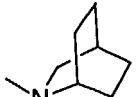
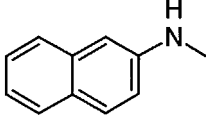
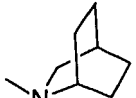
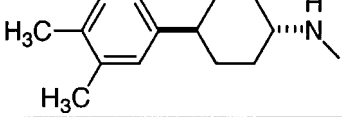
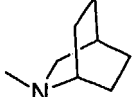
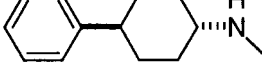
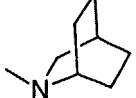
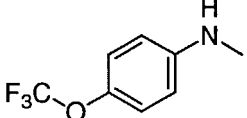
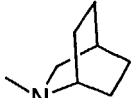
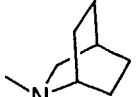
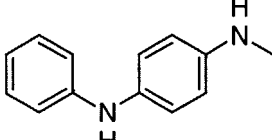
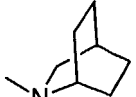
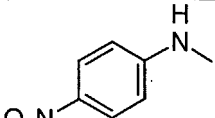
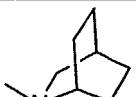
147		
148		
149		
150		
151		
152		
153		
154		
155		
156		
157		
158		

10

20

30

40

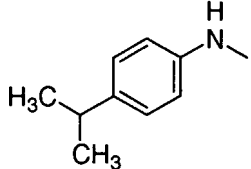
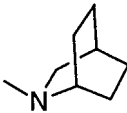
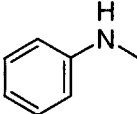
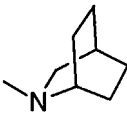
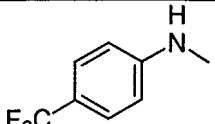
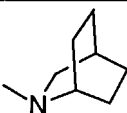
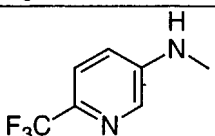
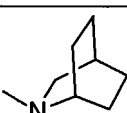
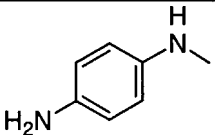
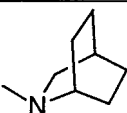
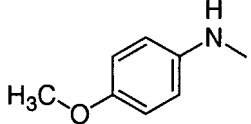
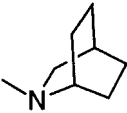
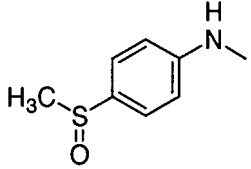
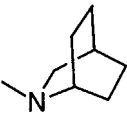
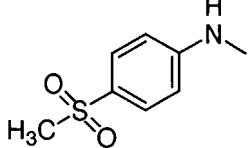
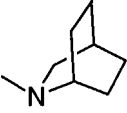
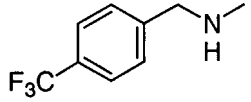
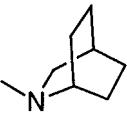
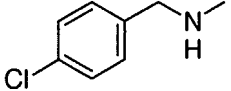
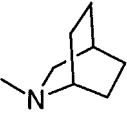
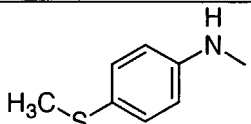
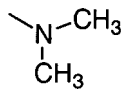
159		
160		
161		
162		
163		
164		
165		
166		
167		
168		
169		
170		

10

20

30

40

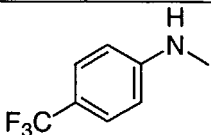
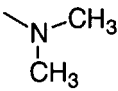
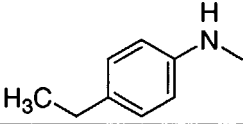
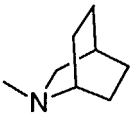
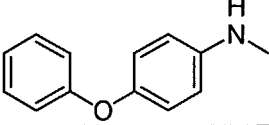
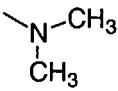
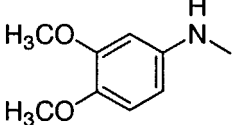
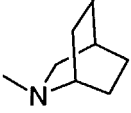
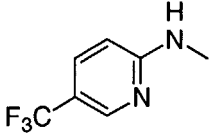
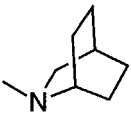
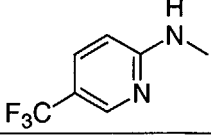
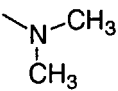
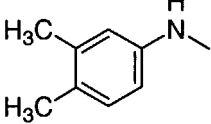
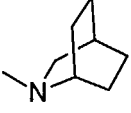
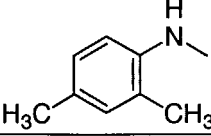
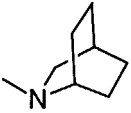
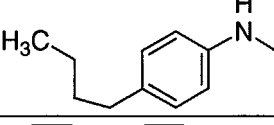
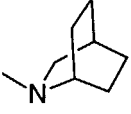
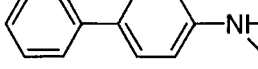
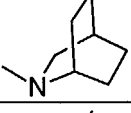
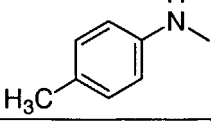
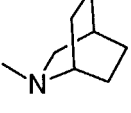
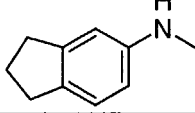
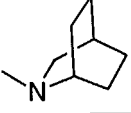
171		
172		
173		
174		
175		
176		
177		
178		
179		
180		
181		

10

20

30

40

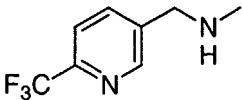
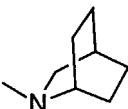
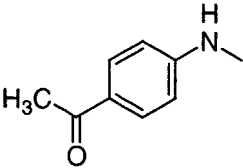
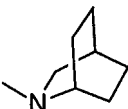
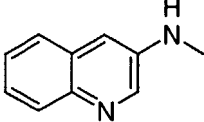
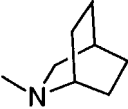
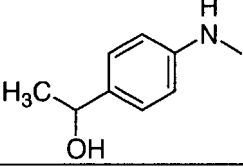
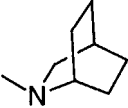
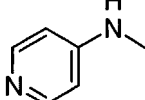
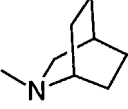
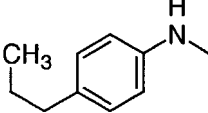
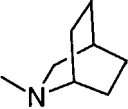
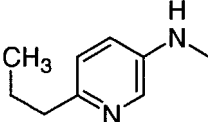
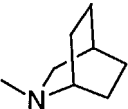
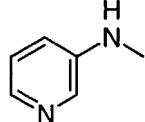
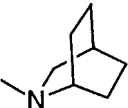
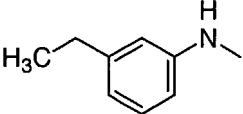
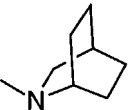
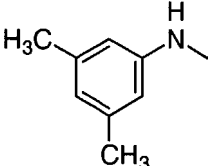
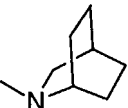
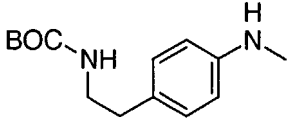
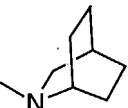
182		
183		
184		
185		
186		
185		
186		
187		
188		
189		
190		
191		

10

20

30

40

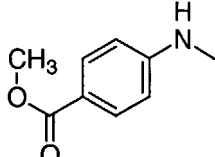
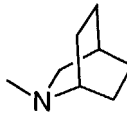
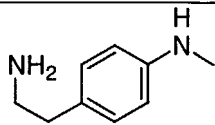
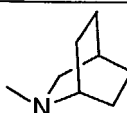
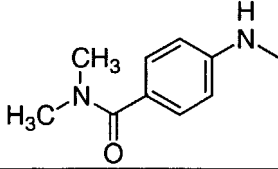
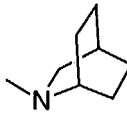
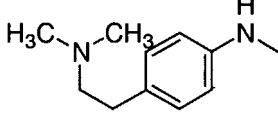
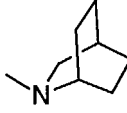
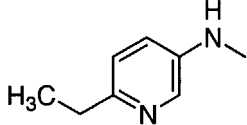
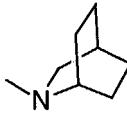
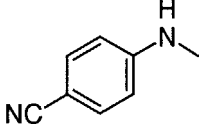
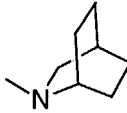
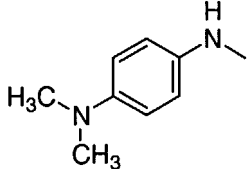
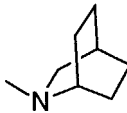
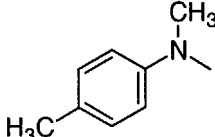
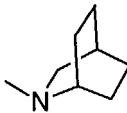
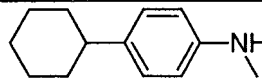
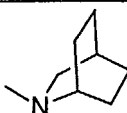
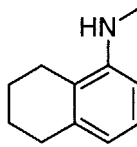
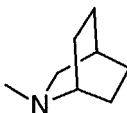
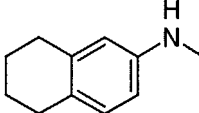
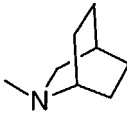
192		
193		
194		
195		
196		
197		
198		
199		
200		
201		
202		

10

20

30

40

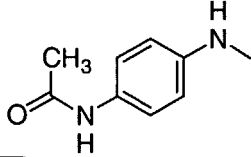
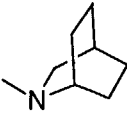
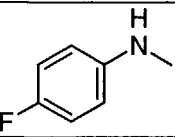
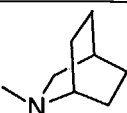
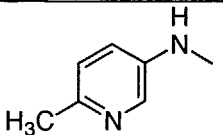
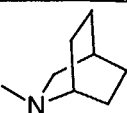
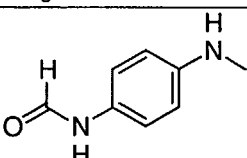
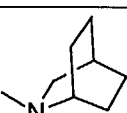
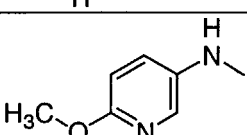
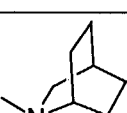
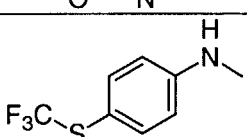
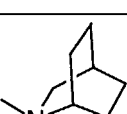
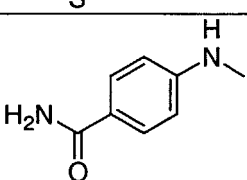
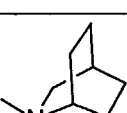
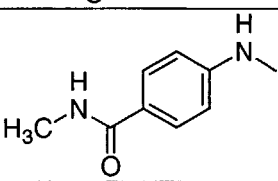
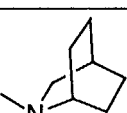
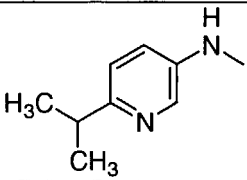
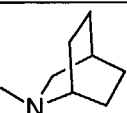
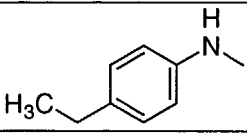
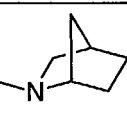
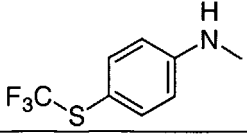
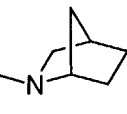
203		
204		
205		
206		
207		
208		
209		
210		
211		
212		
213		

10

20

30

40

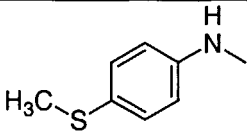
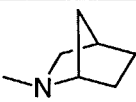
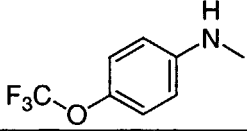
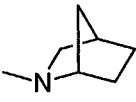
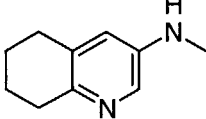
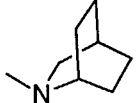
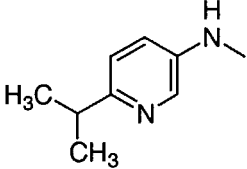
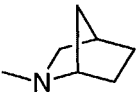
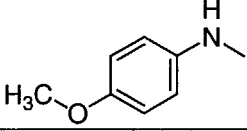
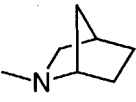
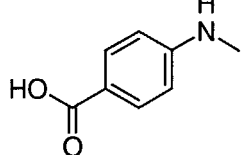
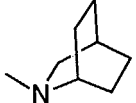
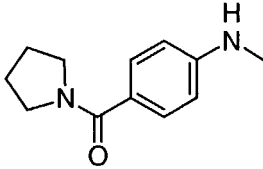
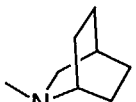
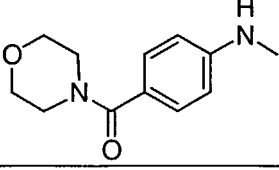
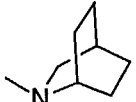
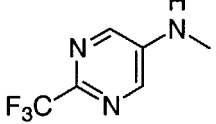
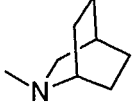
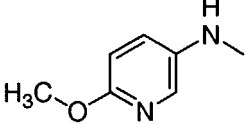
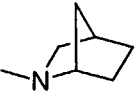
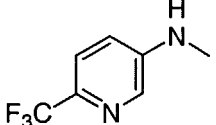
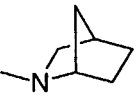
214	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(NC)cc1</chem>	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1CC2</chem>
215	 <chem>CN(C)c1ccc(F)cc1</chem>	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1CC2</chem>
216	 <chem>CN(C)c1cc(C)nc(C)cc1</chem>	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1CC2</chem>
217	 <chem>CN(C)c1ccc(NC=O)cc1</chem>	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1CC2</chem>
218	 <chem>CN(C)c1cc(OC)nc(C)cc1</chem>	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1CC2</chem>
219	 <chem>CN(C)c1ccc(SC(F)(F)F)cc1</chem>	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1CC2</chem>
220	 <chem>CN(C)c1ccc(NC(=O)N)cc1</chem>	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1CC2</chem>
221	 <chem>CN(C)c1ccc(NC(=O)NC)cc1</chem>	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1CC2</chem>
222	 <chem>CC(C)Nc1cc(C)nc(C)cc1</chem>	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1CC2</chem>
223	 <chem>CN(C)c1ccc(CCN)cc1</chem>	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1CC2</chem>
224	 <chem>CN(C)c1ccc(SC(F)(F)F)cc1</chem>	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1CC2</chem>

10

20

30

40

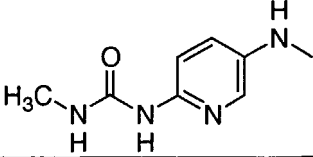
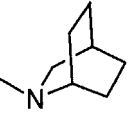
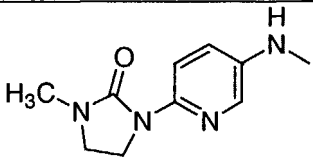
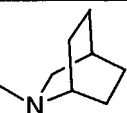
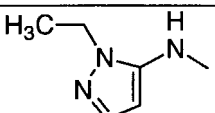
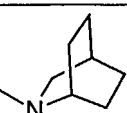
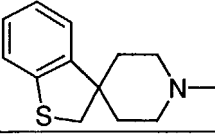
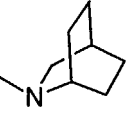
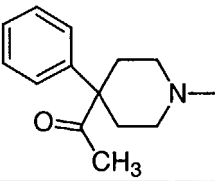
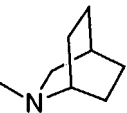
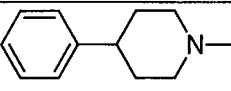
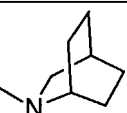
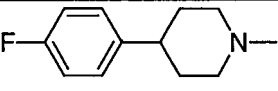
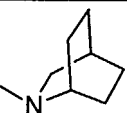
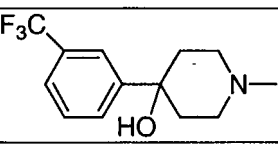
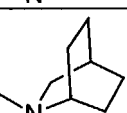
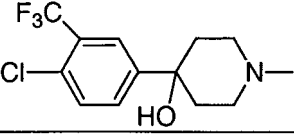
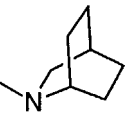
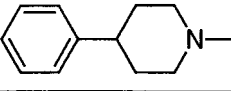
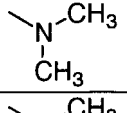
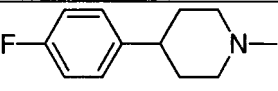
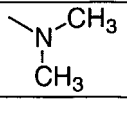
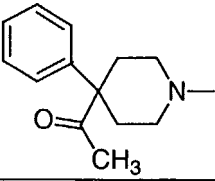
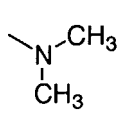
225		
226		
227		
228		
229		
230		
231		
232		
233		
234		
235		

10

20

30

40

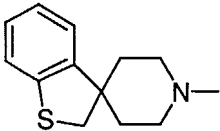
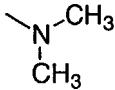
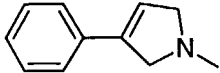
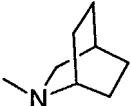
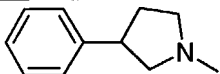
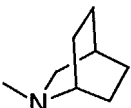
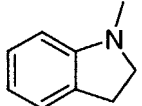
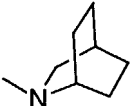
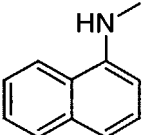
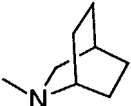
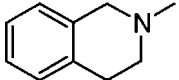
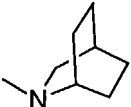
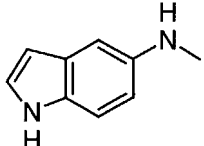
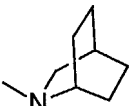
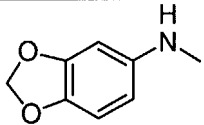
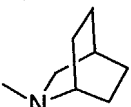
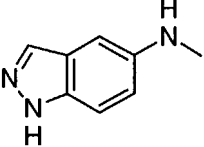
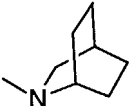
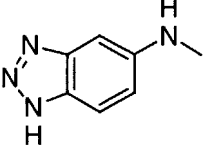
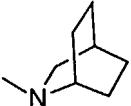
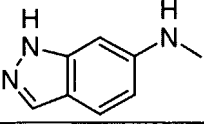
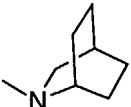
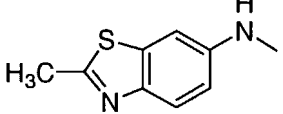
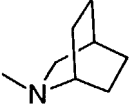
236		
237		
238		
239		
240		
241		
242		
243		
244		
245		
246		
247		

10

20

30

40

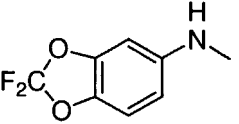
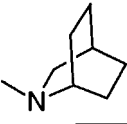
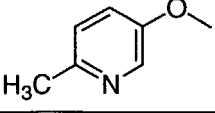
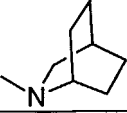
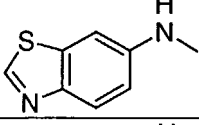
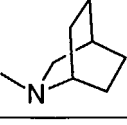
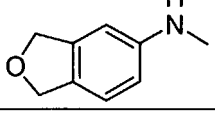
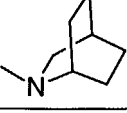
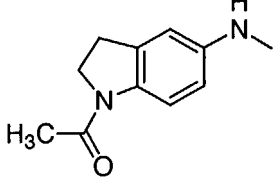
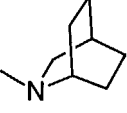
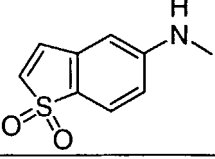
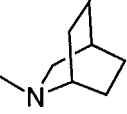
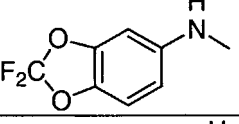
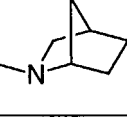
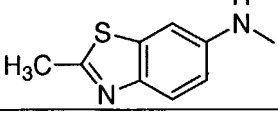
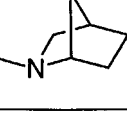
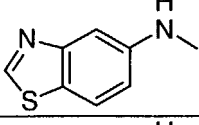
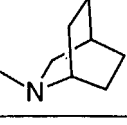
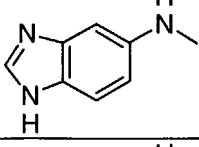
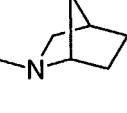
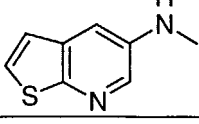
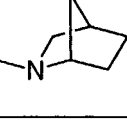
248		
249		
250		
251		
252		
253		
254		
255		
256		
257		
258		
259		

10

20

30

40

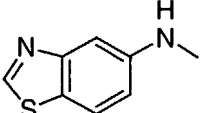
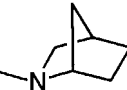
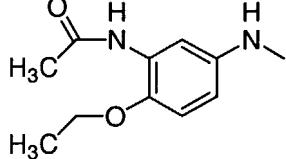
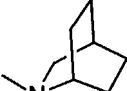
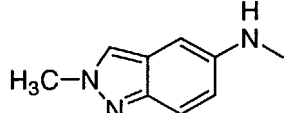
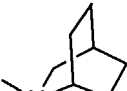
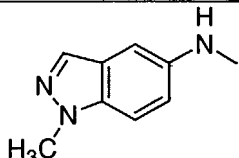
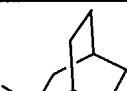
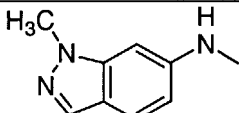
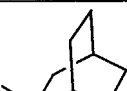
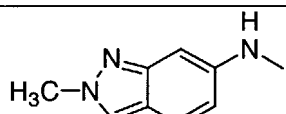
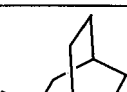
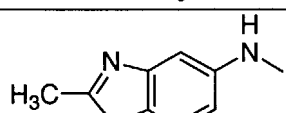
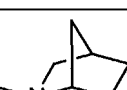
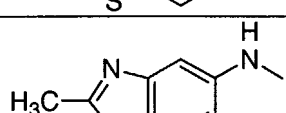
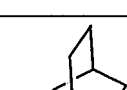
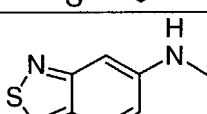
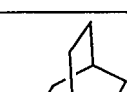
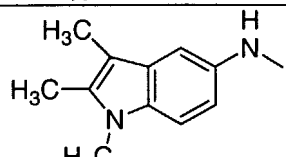
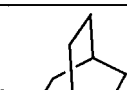
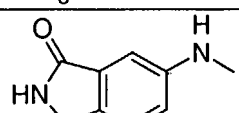
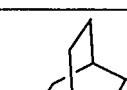
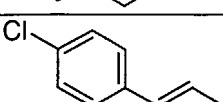
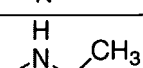
260		
261		
262		
263		
264		
265		
266		
267		
268		
269		
270		

10

20

30

40

271		
272		
273		
274		
275		
276		
277		
278		
279		
280		
281		
282		

10

20

30

40

321		
322		
323		
324		
325		
326		
327		
328		
329		
330		
331		
332		
333		
334		

10

20

30

40

335		
336		
337		
338		
339		
340		
341		
342		
343		
344		
345		
346		
347		
348		

10

20

30

40

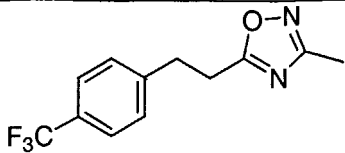
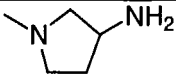
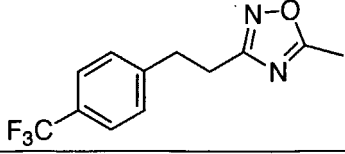
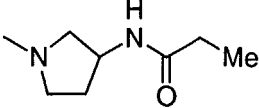
349		
350		
351		
352		
353		
354		
355		
356		
357		
358		
359		
360		

10

20

30

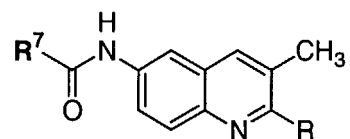
40

361		
362		

【請求項 7】

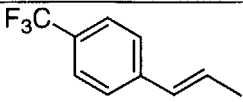
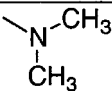
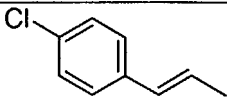
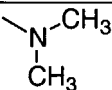
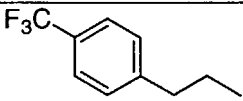
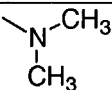
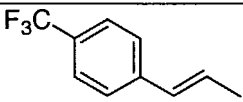
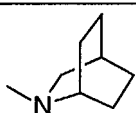
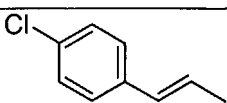
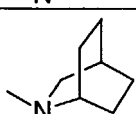
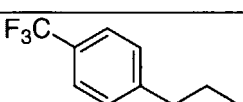
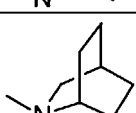
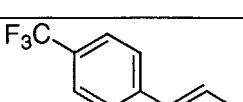
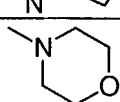
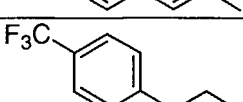
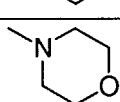
下記構造式を有する請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 3】



[式中、 R^7 および R は下記の表に示した通りである。]

【表 2】

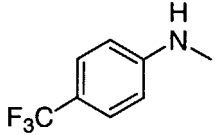
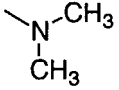
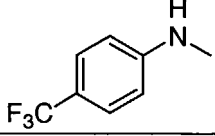
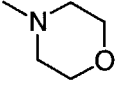
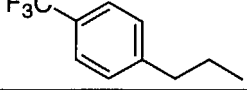
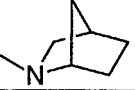
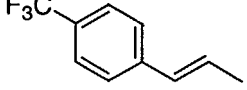
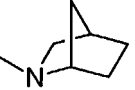
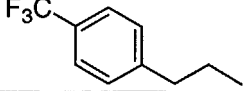
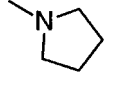
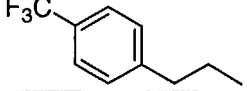
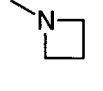
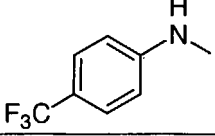
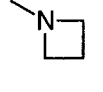
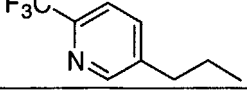
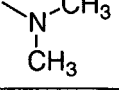
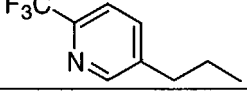
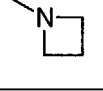
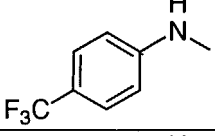
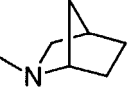
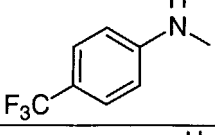
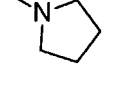
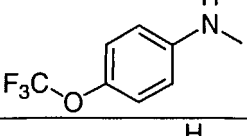
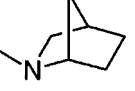
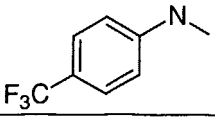
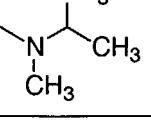
実施例番号	R^7	$R = NR^1R^2$
283		
284		
285		
286		
287		
288		
289		
290		

10

20

30

40

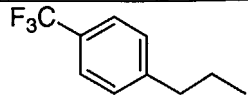
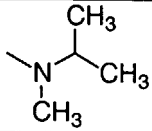
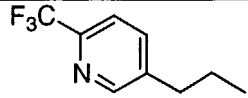
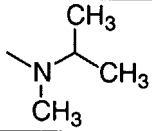
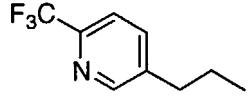
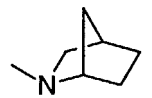
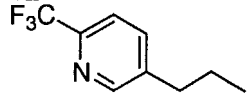
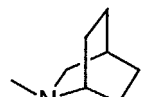
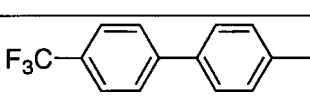
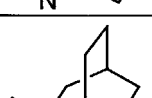
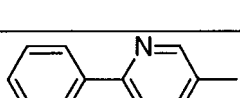
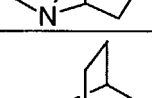
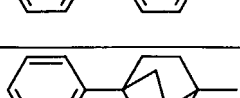
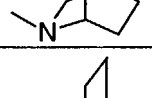
291		
292		
293		
294		
295		
296		
297		
298		
299		
300		
301		
302		
303		

10

20

30

40

304		
305		
306		
307		
308		
309		
310		

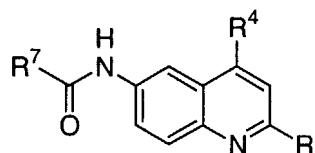
10

20

【請求項 8】

下記構造式を有する請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

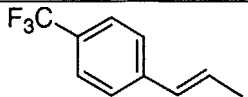
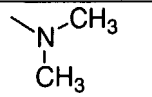
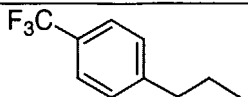
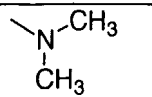
【化 4】



30

[式中、 R^7 、 R^4 および R は下記の表に示した通りである。]

【表 3】

実施例番号	R^7	R^4	$R = NR^1R^2$
311		-CH ₃	
312		-CH ₃	

40

313		-CH ₃	
314		-CH ₃	
315		-CH ₂ CH ₃	
316		-CH ₂ CH ₃	
317		-CH ₂ CH ₃	
318		-CH ₂ CH ₃	
319		-CO ₂ CH ₃	
320		-CO ₂ CH ₃	

10

20

30

40

50

【請求項 9】

(1) (2E)-3-(4-クロロフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)キノリン-6-イル]プロプ-2-エンアミド、

(2) (2E)-N-[2-(ジメチルアミノ)キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

(3) (2E)-3-(4-クロロフェニル)-N-[2-(エチルアミノ)キノリン-6-イル]プロプ-2-エンアミド、

(4) (2E)-N-[2-(エチルアミノ)キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

(5) (2E)-3-(4-クロロフェニル)-N-[2-(プロピルアミノ)キノリン-6-イル]プロプ-2-エンアミド、

(6) (2E)-N-[2-(プロピルアミノ)キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

(7) (2E)-3-(4-クロロフェニル)-N-[2-(イソプロピルアミノ)キノリン-6-イル]プロプ-2-エンアミド、

(8) (2E)-N-[2-(イソプロピルアミノ)キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

(9) (2E)-N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)キノリン-6-イル]-3-(4-クロロフェニル)プロプ-2-エンアミド、

(10) (2E)-N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

(11) (2E)-N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)-3-メチルキノリン-6-イル]-3-(4-クロロフェニル)プロプ-2-エンアミド、

(12) (2E) - N - [2 - (ジメチルアミノ) - 4 - メチルキノリン - 6 - イル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エンアミド、

(13) N - [2 - (ジメチルアミノ) - 4 - メチルキノリン - 6 - イル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(14) N - [2 - (2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 2 - イル) キノリン - 6 - イル] - N' - [4 - (メチルチオ) フェニル] 尿素、

(15) N - [2 - (2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 2 - イル) キノリン - 6 - イル] - 3 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] プロパンアミド、

(16) N - [2 - (2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 2 - イル) キノリン - 6 - イル] - N' - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] 尿素、

(17) (2E) - N - [2 - (2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 2 - イル) キノリン - 6 - イル] - 3 - (4 - エチルフェニル) プロプ - 2 - エンアミド、

(18) N - [2 - (2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 2 - イル) キノリン - 6 - イル] - N' - (4 - イソプロピルフェニル) 尿素、

(19) N - [2 - (2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 2 - イル) キノリン - 6 - イル] - 3 - (4 - エチルフェニル) プロパンアミド、

(20) N - [2 - (2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 2 - イル) キノリン - 6 - イル] - N' - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素、

(21) N - [2 - (2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 2 - イル) キノリン - 6 - イル] - N' - (4 - メトキシフェニル) 尿素、

(22) (2E) - N - [2 - (2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 2 - イル) キノリン - 6 - イル] - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロプ - 2 - エンアミド、

(23) N - [2 - (ジメチルアミノ) キノリン - 6 - イル] - N' - [4 - (メチルチオ) フェニル] 尿素、

(24) (2E) - N - [2 - (2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 2 - イル) - 4 - メチルキノリン - 6 - イル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エンアミド、

(25) N - [2 - (2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 2 - イル) - 4 - メチルキノリン - 6 - イル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(26) N - [2 - (2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 2 - イル) キノリン - 6 - イル] - N' - (4 - エチルフェニル) 尿素、

(27) N - (2 - ピロリジン - 1 - イルキノリン - 6 - イル) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(28) (2E) - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルキノリン - 6 - イル) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エンアミド、

(29) (2E) - N - (2 - アゼチジン - 1 - イルキノリン - 6 - イル) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エンアミド、

(30) N - [2 - (2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト - 2 - イル) キノリン - 6 - イル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(31) N - (2 - アゼチジン - 1 - イルキノリン - 6 - イル) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(32) (2E) - N - [2 - (ブチルアミノ) キノリン - 6 - イル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エンアミド、

(33) (2E) - N - [2 - (イソブチルアミノ) キノリン - 6 - イル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エンアミド、

(34) N - [2 - (イソブチルアミノ) キノリン - 6 - イル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(35) (2E) - N - [2 - (2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト - 2 - イル) キノリン - 6 - イル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ - 2 - エン

10

20

30

40

50

アミド、

(36) N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)キノリン-6-イル]-N'-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)尿素、

(37) (2E)-N-[2-(sec-ブチルアミノ)キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

(38) N-[2-(sec-ブチルアミノ)キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド、

(39) N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)キノリン-6-イル]-N'-(4-プロピルフェニル)尿素、

(40) N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-3-メチルキノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド、

(41) N-[2-(シクロペンチルアミノ)キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド、

(42) N-(2-{[(1R)-1-メチルプロピル]アミノ}キノリン-6-イル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド、

(43) (2E)-N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-3-メチルキノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

(44) N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]キノリン-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド、

(45) N-(2-{[(1S)-1-メチルプロピル]アミノ}キノリン-6-イル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド、

(46) N-(3-メチル-2-ピロリジン-1-イルキノリン-6-イル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド、

(47) (2E)-N-(4-エチル-2-ピロリジン-1-イルキノリン-6-イル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

(48) N-[2-(3-メチルピロリジン-1-イル)キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド、

(49) N-[2-(2-メチルピロリジン-1-イル)キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド、

(50) N-{2-[(1,2-ジメチルプロピル)アミノ]キノリン-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド、

(51) N-{2-[エチル(メチル)アミノ]キノリン-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド、

(52) N-{2-[メチル(プロピル)アミノ]キノリン-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド、

(53) N-(2-アゼチジン-1-イル-3-メチルキノリン-6-イル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド、

(54) N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)キノリン-6-イル]-N'-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)尿素、

(55) N-[2-(イソプロピルアミノ)キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド、

(56) N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]キノリン-6-イル}-3-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]プロパンアミド、

(57) N-(2-アゼチジン-1-イル-3-メチルキノリン-6-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素、

(58) N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-3-メチルキノリン-6-イル]-N'-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素、

- (59) N- (3-メチル-2-ピロリジン-1-イルキノリン-6-イル) -N' -
[4- (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素、
- (60) N- {2- [(1-メチルブチル) アミノ] キノリン-6-イル} -3- [4-
(トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (61) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-
6-イル] -N' - (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) 尿
素、
- (62) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-
6-イル] -N' - (2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル) 尿素、
- (63) N- {2- [シクロペンチル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} -3- 10
[4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (64) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) -3-メチ
ルキノリン-6-イル] -N' - [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 尿素、
- (65) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-
6-イル] -N' - {4- [(トリフルオロメチル) チオ] フェニル} 尿素、
- (66) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) -3-メチ
ルキノリン-6-イル] -3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] プロ
パンアミド、
- (67) N- {2- [シクロブチル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} -3- [20
4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (68) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-
6-イル] -3- (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) プロパンアミド、
- (69) N- {2- [(1R, 4S) -2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-
イル] キノリン-6-イル} -3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル]
プロパンアミド、
- (70) N- {2- [(1S, 4R) -2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-
イル] キノリン-6-イル} -3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル]
プロパンアミド、
- (71) (2E) -N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル
} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、 30
- (72) (2E) -3- (4-クロロフェニル) -N- {2- [イソプロピル (メチル
) アミノ] キノリン-6-イル} プロプ-2-エンアミド、
- (73) N- [2- (ピロリジン-3-イルアミノ) キノリン-6-イル] -3- [4-
(トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (74) N- {2- [3- (アセチルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-
イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (75) N- [2- (3- { [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ} ピロリジン-1-
イル) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパン
アミド、
- (76) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン- 40
6-イル] -N' - (4-エチルフェニル) 尿素、
- (77) (2E) -N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル)
キノリン-6-イル] -3- [4- (メチルチオ) フェニル] プロプ-2-エンアミド、
- (78) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-
6-イル] -N' - {4- [(トリフルオロメチル) チオ] フェニル} 尿素、
- (79) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-
6-イル] -N' - [4- (メチルチオ) フェニル] 尿素、
- (80) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-
6-イル] -N' - [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 尿素、
- (81) N- {2- [メチル (テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ] キノリン-6 50

- イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
 (82) N - (2 - {3 - [(メチルスルホニル) アミノ] ピロリジン-1-イル} キ
 ノリン-6-イル) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
 (83) N - [2 - (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-
 6-イル] - 3 - (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) プロパンアミド、
 (84) N - {2 - [sec-ブチル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} - 3 -
 [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
 (85) N - {2 - [3 - (プロピオニルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-
 6-イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
 (86) 酢酸 2 - {メチル [6 - ({3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プ
 ロパノイル} アミノ) キノリン-2-イル] アミノ} プロピル、 10
 (87) N - {2 - [メチル (1-テトラヒドロフラン-2-イルエチル) アミノ] キ
 ノリン-6-イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
 (88) N - [2 - (3 - {[(ジメチルアミノ) カルボニル] アミノ} ピロリジン-
 1-イル) キノリン-6-イル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパ
 ンアミド、
 (89) 2-メチル-N - {1 - [6 - ({3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニ
 ル] プロパノイル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミ
 ド、
 (90) N - {2 - [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6- 20
 イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
 (91) N - {1 - [6 - ({3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノ
 イル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} シクロヘキササンカルボキサ
 ミド、
 (92) N - (4-エチルフェニル) - N' - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ
] キノリン-6-イル} 尿素、
 (93) 2, 2-ジメチル-N - {1 - [6 - ({3 - [4 - (トリフルオロメチル)
 フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパ
 ンアミド、
 (94) (2E) - N - [2 - (3-アミノピロリジン-1-イル) キノリン-6-イ 30
 ル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、
 (95) N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} - N' -
 [4 - (メチルチオ) フェニル] 尿素、
 (96) N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} - N' -
 [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素、
 (97) N - {1 - [6 - ({[(4-エチルフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ
) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、
 (98) N - {2 - [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-
 イル} - N' - (4-エチルフェニル) 尿素、
 (99) tert-ブチルメチル {1 - [6 - ({3 - [4 - (トリフルオロメチル) 40
 フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} カーバ
 メート、
 (100) N - (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサソール-5-イル) - N
 ' - {2 - [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル} 尿素
 、
 (101) N - {2 - [(3S) - 3-アミノピロリジン-1-イル] キノリン-6-
 イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
 (102) N - {2 - [3 - (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-
 イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
 (103) 2, 2-ジメチル-N - {(3S) - 1 - [6 - ({3 - [4 - (トリフル 50

オロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、

(104) 2, 2-ジメチル-N-{(3R)-1-[6-(3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、

(105) N, 2, 2-トリメチル-N-{1-[6-(3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、

(106) N-{2-[(3S)-3-(プロピオニルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド 10

(107) (2E)-N-(2-{3-[(メチルスルホニル) アミノ] ピロリジン-1-イル} キノリン-6-イル)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(108) (2E)-N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル) キノリン-6-イル]-3-[4-(エチルチオ) フェニル] プロプ-2-エンアミド

(109) tert-ブチル1-(6-{[(2E)-3-(4-クロロフェニル) プロプ-2-エノイル] アミノ} キノリン-2-イル) ピロリジン-3-イルカーバメート 20

(110) (2E)-N-[2-(3-アミノピロリジン-1-イル) キノリン-6-イル]-3-(4-クロロフェニル) プロプ-2-エンアミド、

(111) N-{1-[6-(4-エチルフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} メタンスルホンアミド、

(112) N-{2-[3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル}-N'-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] 尿素、

(113) N-{2-[3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル}-N'-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] 尿素、

(114) N-{2-[(3R)-3-(プロピオニルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド 30

(115) N-[2-(7-メチル-2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノン-2-イル) キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

(116) N¹-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル) キノリン-6-イル]-N²-(4-エチルフェニル) エタン-1, 2-ジアミン、

(117) N-[2-(7-ベンジル-2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノン-2-イル) キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(118) N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-4-(ジメチルアミノ) キノリン-6-イル]-4'-(トリフルオロメチル)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキサミド、 40

(119) N-[2-(2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノン-2-イル) キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(120) N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ] キノリン-6-イル}-N'-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] 尿素、

(121) N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル) キノリン-6-イル]-N'-[6-(トリフルオロメチル) ピロリジン-3-イル] 尿素、

(122) N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル) キノリン-6-イル]-N'-(6-エチルピロリジン-3-イル) 尿素、 50

(123) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -3- [4- (メチルスルホニル) フェニル] プロパンアミド、

(124) 2, 2-ジメチル-N- {1- [6- (5- {2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、

(125) 1- [6- (5- {2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-アミン、

(126) N- {1- [6- (5- {2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、 10

(127) 2-メチル-N- {1- [6- (5- {2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、

(128) N- {1- [6- (3- {2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド

から選択される請求項1に記載の化合物および該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項10】

(1) (2E) -3- (4-クロロフェニル) -N- [2- (ジメチルアミノ) キノリン-6-イル] プロプ-2-エンアミド、 20

(2) (2E) -N- [2- (ジメチルアミノ) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(3) (2E) -N- [2- (エチルアミノ) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(4) (2E) -N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -3- (4-クロロフェニル) プロプ-2-エンアミド、

(5) (2E) -N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、 30

(6) (2E) -N- [2- (ジメチルアミノ) -4-メチルキノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(7) N- [2- (ジメチルアミノ) -4-メチルキノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(8) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - [4- (メチルチオ) フェニル] 尿素、

(9) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] プロパンアミド、

(10) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 尿素、 40

(11) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - (4-イソプロピルフェニル) 尿素、

(12) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -3- (4-エチルフェニル) プロパンアミド、

(13) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - [4- (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素、

(14) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - (4-メトキシフェニル) 尿素、

(15) (2E) -N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -3- (4-メトキシフェニル) プロプ-2-エンアミド、 50

- (16) N- [2- (ジメチルアミノ) キノリン-6-イル] -N' - [4- (メチルチオ) フェニル] 尿素、
- (17) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - (4-エチルフェニル) 尿素、
- (18) N- (2-ピロリジン-1-イルキノリン-6-イル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (19) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (20) N- (2-アゼチジン-1-イルキノリン-6-イル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、 10
- (21) N- [2- (イソブチルアミノ) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (22) (2E) -N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、
- (23) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) 尿素、
- (24) N- [2- (sec-ブチルアミノ) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (25) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - (4-プロピルフェニル) 尿素、 20
- (26) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) -3-メチルキノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (27) N- [2- (シクロペンチルアミノ) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (28) N- (2- { [(1R) -1-メチルプロピル] アミノ} キノリン-6-イル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (29) (2E) -N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) -3-メチルキノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロ 30
- (30) N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (31) N- [2- (3-メチルピロリジン-1-イル) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (32) N- [2- (2-メチルピロリジン-1-イル) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (33) N- (2-アゼチジン-1-イル-3-メチルキノリン-6-イル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (34) N- [2- (イソプロピルアミノ) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリ 40
- (35) N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} -3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] プロパンアミド、
- (36) N- (2-アゼチジン-1-イル-3-メチルキノリン-6-イル) -N' - [4- (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素、
- (37) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) -3-メチルキノリン-6-イル] -N' - [4- (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素、
- (38) N- (3-メチル-2-ピロリジン-1-イルキノリン-6-イル) -N' - [4- (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素、
- (39) N- {2- [シクロペンチル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} -3- 50

- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (40) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) -3-メチルキノリン-6-イル] -N' - [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 尿素、
- (41) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - {4- [(トリフルオロメチル) チオ] フェニル} 尿素、
- (42) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) -3-メチルキノリン-6-イル] -3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] プロパンアミド、
- (43) N- {2- [(1R, 4S) -2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル] キノリン-6-イル} -3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] プロパンアミド、 10
- (44) N- {2- [(1S, 4R) -2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル] キノリン-6-イル} -3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] プロパンアミド、
- (45) (2E) -N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、
- (46) (2E) -3- (4-クロロフェニル) -N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} プロプ-2-エンアミド、
- (47) N- [2- (ピロリジン-3-イルアミノ) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、 20
- (48) N- {2- [3- (アセチルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (49) N- [2- (3- { [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ} ピロリジン-1-イル) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (50) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - (4-エチルフェニル) 尿素、
- (51) (2E) -N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -3- [4- (メチルチオ) フェニル] プロプ-2-エンアミド、
- (52) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - {4- [(トリフルオロメチル) チオ] フェニル} 尿素、 30
- (53) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - [4- (メチルチオ) フェニル] 尿素、
- (54) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 尿素、
- (55) N- {2- [メチル (テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ] キノリン-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (56) N- (2- {3- [(メチルスルホニル) アミノ] ピロリジン-1-イル} キノリン-6-イル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (57) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-6-イル] -3- (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) プロパンアミド、 40
- (58) N- {2- [3- (プロピオニルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (59) N- [2- (3- { [(ジメチルアミノ) カルボニル] アミノ} ピロリジン-1-イル) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (60) 2-メチル-N- {1- [6- ({3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、
- (61) N- {2- [3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6- 50

イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(62) N - {1 - [6 - ({3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} シクロヘキサカルボキサミド、

(63) 2, 2-ジメチル-N - {1 - [6 - ({3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、

(64) (2E) - N - [2 - (3-アミノピロリジン-1-イル) キノリン-6-イル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(65) N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} - N' - [4 - (メチルチオ) フェニル] 尿素、 10

(66) N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} - N' - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素、

(67) N - {1 - [6 - ({ [(4-エチルフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(68) N - {2 - [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル} - N' - (4-エチルフェニル) 尿素、

(69) N - {2 - [(3S) - 3-アミノピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(70) N - {2 - [3 - (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、 20

(71) 2, 2-ジメチル-N - { (3S) - 1 - [6 - ({3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、

(72) 2, 2-ジメチル-N - { (3R) - 1 - [6 - ({3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、

(73) N, 2, 2-トリメチル-N - {1 - [6 - ({3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、 30

(74) N - {2 - [(3S) - 3 - (プロピオニルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(75) (2E) - N - (2 - {3 - [(メチルスルホニル) アミノ] ピロリジン-1-イル} キノリン-6-イル) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(76) (2E) - N - [2 - (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] - 3 - [4 - (エチルチオ) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(77) tert-ブチル 1 - (6 - { [(2E) - 3 - (4-クロロフェニル) プロプ-2-エノイル] アミノ} キノリン-2-イル) ピロリジン-3-イルカーバメート、

(78) (2E) - N - [2 - (3-アミノピロリジン-1-イル) キノリン-6-イル] - 3 - (4-クロロフェニル) プロプ-2-エンアミド、 40

(79) N - {1 - [6 - ({ [(4-エチルフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} メタンスルホンアミド、

(80) N - {2 - [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル} - N' - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素、

(81) N - {2 - [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル} - N' - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] 尿素、

(82) N - {2 - [(3R) - 3 - (プロピオニルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(83) N - [2 - (7-メチル-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノン-2-イル) 50

- キノリン-6-イル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
 (84) N¹ - [2 - (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] - N² - (4-エチルフェニル) エタン-1, 2-ジアミン、
 (85) N - [2 - (7-ベンジル-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノン-2-イル) キノリン-6-イル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
 (86) N - [2 - (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) - 4 - (ジメチルアミノ) キノリン-6-イル] - 4' - (トリフルオロメチル) - 1, 1' - ビフェニル-4-カルボキサミド、
 (87) N - [2 - (2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノン-2-イル) キノリン-6-イル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
 (88) N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} - N' - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] 尿素、
 (89) N - [2 - (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] - N' - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] 尿素、
 (90) N - [2 - (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] - N' - (6-エチルピリジン-3-イル) 尿素、
 (91) N - [2 - (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] プロパンアミド、
 (92) 2, 2-ジメチル-N - {1 - [6 - (5 - {2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、
 (93) 1 - [6 - (5 - {2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-アミン、
 (94) N - {1 - [6 - (5 - {2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、
 (95) 2-メチル-N - {1 - [6 - (5 - {2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、
 (96) N - {1 - [6 - (3 - {2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド

から選択される請求項9に記載の化合物およびそれらの製薬上許容される塩。

【請求項11】

処置を必要とする対象者におけるMCH受容体が介在する疾患の治療または抑制の方法であって、治療上有効量の請求項1に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項12】

前記疾患がMCH1R受容体の介在するものである請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記MCH受容体が介在する前記疾患が、肥満、糖尿病、食欲および摂食障害、心血管疾患、高血圧、異脂肪症、心筋梗塞、胆石、骨関節炎、ある種の癌、AIDS消耗、悪液質、脆弱（特に高齢者におけるもの）、過食症などの過食障害、食欲不振、躁鬱病、抑鬱、精神分裂病、気分障害、譫妄、痴呆、重度の知能発育不全、不安、ストレス、認識障害などの精神障害、性功能、生殖機能、腎機能、利尿、運動機能障害、注意欠陥障害、薬物乱用障害ならびにパーキンソン病、パーキンソン様症候群、トゥレット症候群、ハンチントン病、癲癇、記憶機能向上および脊髄性筋萎縮症などの運動異常から選択される請求項11に記載の方法。

【請求項14】

治療を必要とする対象者における肥満の治療方法であって、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 15】

治療上有効量の食欲抑制剤または選択的セロトニン再取り込み阻害薬を投与することをさらに含む請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記食欲抑制剤が、アミノレックス、アンフェクロラル、アンフェタミン、ベンズフェタミン、クロルフェンテルミン、クロベンゾレックス、クロフォレックス、クロミノレックス、クロルテルミン、シクレキセドリン、デクスフェンフルラミン、デキストロアンフェタミン、ジエチルプロピオン、ジフェメトキシジン、N-エチルアンフェタミン、フェンブトラゼート、フェンフルラミン、フェニソレックス、フェンプロポレックス、フルドレックス、フルミノレックス、フルフリルメチルアンフェタミン、レバムフェタミン、レボファセトペラン、マジンドール、メフェノレックス、メタンフェプラモン、メタンフェタミン、ノルブソイドエフェドリン、ペントレックス、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、ピシロレックスおよびシブトラミンから選択され；前記選択的セロトニン再取り込み阻害薬が、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンおよびセルトラリンから選択される請求項 15 に記載の方法。

10

【請求項 17】

肥満のリスクがある人物における肥満の予防方法であって、前記人物に対して約 0.01 mg ~ 約 100 mg / kg の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む方法。

20

【請求項 18】

請求項 1 に記載の化合物および製薬上許容される担体を含む組成物。

【請求項 19】

処置を必要とするヒト対象者での MCH 受容体介在疾患の治療もしくは予防または抑制に有用な医薬の製造における請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 20】

処置を必要とするヒト対象者での肥満の治療、予防または抑制に有用な医薬の製造における請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 21】

治療を必要とする対象者における精神分裂病、双極性障害および抑鬱から選択される状態の治療方法であって、前記対象者に対して有効量の MCH-1R 受容体拮抗薬化合物を投与することを含む方法。

30

【請求項 22】

治療を必要とする対象者における抑鬱を治療する方法であって、前記対象者に対して有効量の請求項 1 に記載の MCH-1R 受容体拮抗薬化合物を投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

ある身体の大きさに対する過剰脂肪症と定義される肥満は、エネルギー摂取とエネルギー消費との間の慢性的な不均衡の結果である。肥満指数 (BMI、kg / m²) が、過体重 (BMI 25 ~ 30) および肥満 (BMI > 30) の許容されている臨床的判定法である。BMI が 30 kg / m² を超えると、糖尿病、高血圧、異脂肪症および心血管疾患、胆石、骨関節炎ならびにある形態の癌のリスクが大幅に高くなり、期待余命が短くなる。

40

【0002】

大多数の肥満者において、過剰脂肪症の原因はただちに明らかなものではない。現在認められている作業仮説は、低価格 / 高エネルギー密度の食品の無制限入手可能性、ならびに坐りがちな生活などの環境負荷に対する生来の代謝応答の適応不良の結果であるというものである (Hill et al., Science 1998; 280: 1371)。自由に生活するヒトにおけるエネルギー摂取の研究は、限定的にしか成功しておらず、過食が大部分の形態のヒト肥満の原因であるという決定的な実験的証拠は得られていない。レプチンの発見後、食物摂取の

50

神経ホルモンの調節に対する関心が高まってきた。しかしながら、齧歯類および他の動物における食物摂取の調節について多くの知見が得られてきたが、ヒトにおける摂食行動の神経生理学についての理解は極めて限られたままである。

【0003】

視床下部に存在する神経ペプチドは、体重の制御の媒介において主要な役割を果たしている (Flier et al., 1998, Cell, 92, 437-440)。メラニン凝集ホルモン (MCH) は、より大きなプレプロホルモン前駆体 (これはまた、神経ペプチド NEI および NGE をコードする) の一部として視床下部で合成される 19 アミノ酸の環状神経ペプチドである (Nahon et al., 1990, Mol. Endocrinol. 4, 632-637)。MCH はサケ下垂体において最初に同定された。魚類では、MCH はメラニン凝集に影響を及ぼし、従って皮膚色素の沈着に影響を及ぼす。また、マスおよびウナギでは、MCH は、ストレスにより誘導される又は CRF により刺激される ACTH 放出に関与していることが示されている (Kawauchi et al., 1983, Nature 305, 321-323)。

10

【0004】

ヒトでは、脳内で発現される MCH をコードする 2 つの遺伝子が同定されている (Bretton et al., 1993, Mol. Brain Res. 18, 297-310)。哺乳類では、MCH は、主に、不活発帯 (zona inertia) および外側視床下部の細胞周核体を含む摂食制御に関与する視床下部のニューロン細胞体に局在化されている (Knigge et al., 1996, Peptides 17, 1063-1073)。

【0005】

薬理学的および遺伝学的証拠は、MCH の作用の主要様態が摂食を促進するもの (食欲増進) であると示唆している。MCH mRNA は、絶食マウスおよびラットにおいて、および ob/ob マウスにおいて、および神経ペプチド Y (NPY) 遺伝子が標的化破壊されたマウスにおいて上昇制御される (Qu et al., 1996, Nature 380, 243-247; および Erickson et al., 1996, Nature 381, 415-418)。MCH の中央脳室内 (ICV) 注射は摂食を刺激し、MCH は、 α メラニン細胞刺激ホルモン (α MSH) で認められる食欲不振 (hypophagic) 効果に拮抗する (Qu et al., 1996, Nature 380, 243-247)。MCH 欠損マウスは痩せて食欲不振であり、代謝率は上昇している (Shimada et al., 1998, Nature 396, 670-673)。

20

【0006】

MCH の作用は摂食の調節に限定されるものではない。なぜなら、視床下部-下垂体一軸に対する効果が報告されているからである (Nahon, 1994, Critical Rev. in Neurobiol., 8, 221-262)。MCH は、視床下部からの CRF の及び下垂体からの ACTH のストレス誘導性放出を調節し得るため、MCH はストレスに対する身体応答に関与している可能性がある。

30

【0007】

また、MCH 神経系は、生殖または母性機能に関与している可能性がある。MCH 転写物および MCH ペプチドが、成体ラットの睾丸における生殖細胞内で認められており、それは幹細胞の再生および/または初期精母細胞の分化に MCH が関与している可能性があることを示唆している (Hervieu et al., 1996)。内側視索前領域 (MPOA) または腹内側核 (VMN) に直接注射した MCH は、雌ラットにおける性行動を刺激した (Gonzalez et al., 1996)。エストラジオールで前刺激した卵巣切除ラットでは、MCH は黄体形成ホルモン (LH) 放出を刺激し、抗 MCH 抗血清は LH 放出を阻害した (Gonzalez et al., 1997)。これまでに、大きい MCH 細胞体群を有する不確帯は、排卵前 LH 急増の調節部位であることが確認されている (MacKenzie et al., 1984)。従って、MCH 受容体の調節剤は、生殖機能の予防および治療において有用である可能性がある。MCH は、ACTH およびオキシトシンなどの下垂体ホルモンの放出に影響することが報告されている。従って、MCH 受容体の調節剤は、肥満、クッシング病、性機能および食欲および摂食の障害、肥満、糖尿病、心血管疾患、高血圧、異脂肪症、心筋梗塞、胆石、骨関節炎、ある種の癌、AIDS 消耗、悪液質、脆弱 (特に高齢者におけるもの)、過食症などの

40

50

過食障害、食欲不振、腎機能、利尿、生殖機能および性機能の予防および治療において有用である可能性がある。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

ヒトにおいて、MCH-1RおよびMCH-2Rという2種類の受容体サブタイプが確認されている。両方の受容体ならびにMCHペプチドの遺伝子は、精神障害に関する感受性遺伝子を有すると以前に報告されている領域にマッピングされている。特に、MCH-1Rは染色体22q13.2にマッピングされた(Kolakowski et al., 1996)。この領域における精神分裂病感受性座に関連がある可能性が、2つの研究グループからの独立した研究によって示唆されている(Pulver et al., 1994; Coon et al., 1994)。その上、非体系精神分裂の臨床的サブタイプである周期性カタトニー患者からのサンプルについてのさらに最近の研究(Stoeber et al., 2000)で、22q13周囲の領域の関連性の可能性が示唆されている。ヒト遺伝学は、これらの座を精神分裂病だけでなく双極性障害にも関連付けている。第2のMCH受容体(MCH-2R)は、染色体6q16.2~16.3にマッピングされている(Sailer et al., 2001)。カオら(Cao et al., 1997)は、その領域における精神分裂病感受性座の証拠を最初に報告した。その最初の報告は、他の報告によって確認および展開された(Martinez et al., 1999; Kaufmann et al., 1998; Levinson et al., 2000)。精神分裂病は、情報処理における深部欠損および注意異常のある障害と認識されている。これらの種類の情報処理欠損を評価する上で利用できる可能性なくつかのパラダイムの一つは、一対の聴覚刺激を用いることで示すことができる選別プロセスである感覚ゲーティングである。ミラーら(Miller et al., 1993)は、同一トーンの対を500ms離して与えた場合に測定することができる2つのトーン誘発CNS電位の第2番目の振幅の低下に対するICV投与MCHの効果を調べた。彼らは、MCHを用いることで、そのパラダイムにおける感覚ゲーティングが低下することを見出した。病因および病態生理に基づいて(ルイスら(Lewis and Liebermann (2000)に総説がある)、視床、中脳、側坐核、側頭辺縁系および前部前頭葉皮質といういくつかの脳領域が精神分裂病に関連付けられ、そのいずれもMCH受容体に関して高い発現を示す。これらの研究および所見は、精神分裂病の治療および予防におけるMCH受容体調節剤の使用を支持するものである。

【0009】

ケルソーら(Kelsoe et al. (2001))は最近、ゲノム調査について報告しており、22qに同定された双極性障害に対する可能な感受性座を示している(Kelsoe et al., 2001)。MCHプロペプチドをコードするMCH遺伝子が、染色体12q23.1にマッピングされた。この領域は、ケベック地方の複数の家族における双極性障害の感受性座に関するゲノム広域走査でモリセットら(Morissette et al., 1999)によって確認されている。さらに、エワルドら(Ewald et al., 1998)は、双極性感情病を患うデンマークの家族における染色体12q23.1との有意な関連性を示している(最大ロッドスコア3.37)。さらにプレッセ(Presse et al., 1997)は、双極性障害の鬱期における「黄金標準(gold standard)」であり、かつ最も適切な初期治療であるリチウムが、mRNA安定性を高めることでNGF処理PC12細胞におけるMCH mRNAレベルを変えることが可能であることを示している。これらの研究および所見は、双極性障害および抑鬱の治療および予防におけるMCH受容体調節剤の使用を支持するものである。

【0010】

フィリップペら(Philippe and colleagues, 1999)は、自閉症感受性遺伝子についてゲノム全体のスクリーニングを行い、染色体6q16.2~16.3の領域に関連性が示唆されることを見出した(最大ロッドスコア2.23)。この所見は、自閉症の治療におけるMCH受容体調節剤の使用を支持するものである。

【0011】

これまで研究された全ての動物において、MCH細胞群のニューロンの主要な部分は、

10

20

30

40

50

外側視床下部および視床腹部のそれらが存在する領域においてかなり一定の位置を占有しており、いわゆる「錐体外路」運動回路のあるものの一部である可能性がある。これらには、視床および大脳皮質、視床下部領域が関与する実質線条体—および淡蒼球遠心性経路、ならびに視床下核、黒質および中脳中央との相互連絡が関与している (Bittencourt et al., 1992)。それらの位置においてMCH細胞群は、活動が適切かつ調整されている視床下部内臓活動を発現する架橋または機序を提供することができる。そこで、MCH受容体機能の調節剤は、錐体外路回路が関与することが知られているパーキンソン病、パーキンソン様症候群およびハンチントン舞蹈病などの運動障害の治療および予防において有用である可能性がある。

【0012】

10

ヒト遺伝学的連鎖試験により、真性のhMCH座が染色体12 (12q23~24) に、変異hMCH座が染色体5 (5q12~13) に位置決定された (Pedutour et al., 1994)。座12q23~24は、常染色体優性小脳性失調II型 (SCA2) がマッピングされた座と一致する (Auburger et al., 1992; Twells et al., 1992)。この疾患は、オリブ橋小脳萎縮などの神経変性性障害を含む。さらにダリエー病の遺伝子が、座12q23~24にマッピングされている (Craddock et al., 1993)。ダリエー病は、角質細胞の付着における異常、ならびに一部の家族での精神病を特徴とする。ラットおよびヒトの脳でのMCH神経システムの機能的および神経解剖学的パターンを考慮すると、MCH遺伝子はSCA2またはダリエー病についての優れた候補を代表し得る。従って、MCH受容体の調節剤は、躁鬱病、抑鬱、精神分裂病、気分障害、譫妄、痴呆、重度の知能発育不全、不安、ストレス、認識障害などの精神障害、ならびにパーキンソン病、トゥレット症候群、ハンチントン病、小脳性失調および発作などの運動異常の治療において有用である可能性がある。

20

【0013】

さらに、慢性または急性型の脊髄性筋萎縮症の原因となる遺伝子が、遺伝的連鎖分析を用いて染色体5q12~13に割り当てられた (Melki et al., 1990; Westbrook et al., 1992)。従って、MCH受容体の調節剤は、筋ジストロフィーならびにパーキンソン病、トゥレット症候群、ハンチントン病、小脳性失調、発作、運動機能障害、注意欠陥障害 (ADD) および薬物乱用障害などの運動異常の治療において有用となり得る。

【0014】

30

さらに、MCH受容体結合の調節剤は、癲癇の治療においても有用となり得る。PTZ発作モデルにおいて、発作誘発前のMCH注射によって、ラットおよびモルモットの両方で発作活動が防止され、それはMCH含有ニューロンが、PZT誘発発作の基礎となる神経回路に関与し得ることを示唆している (Knigge and Wagner, 1997)。MCHはまた、認識機能の行動相関性に影響を与えることも認められている。MCH治療によって、ラットにおいて受動回避応答の消滅が促進され (McBride et al., 1994)、MCH受容体拮抗薬が記憶貯蔵および／または保持において有用である可能性を高めている。

【0015】

疼痛の調節または知覚におけるMCHの役割は、MCH陽性繊維による水道周囲灰白質 (PAG) の高密度神経分布によって裏付けられる。MCH受容体調節剤は、特に神経病性疼痛の治療において、抗侵害受容剤または鎮痛剤として有用となり得る。

40

【0016】

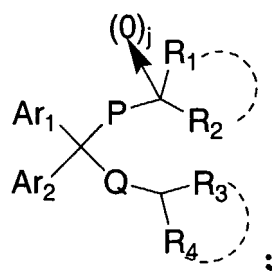
最後に、MCHは液取り込みの調節に関与する可能性がある。非麻酔ヒツジでのMCHのICV注入によって、血漿容積増加に应答して利尿、ナトリウム利尿およびカリウム利尿変化が生じた (Parkes, 1996)。脳の液調節領域におけるMCHの存在を報告する解剖データとともに、その結果は、MCHが哺乳動物における液恒常性の中枢制御に関与する重要なペプチドである可能性があることを示している。従って、MCH受容体の調節剤は、腎機能および利尿において有用となり得る。

【0017】

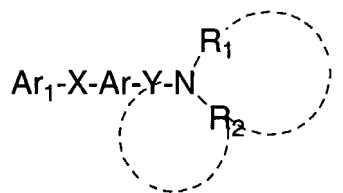
タケダ (Takeda) に対するPCT公開WO 01/21169には、下記に示した構造

50

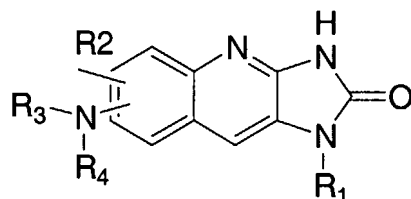
【化 1】



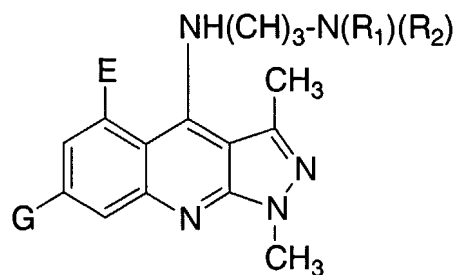
【化 2】



【化 3】

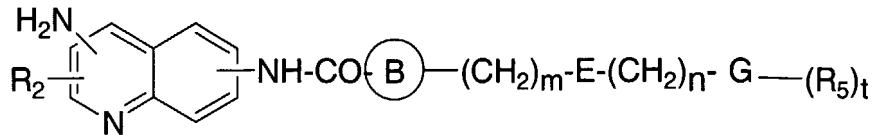


【化 4】



【 0 0 2 4 】

【化5】



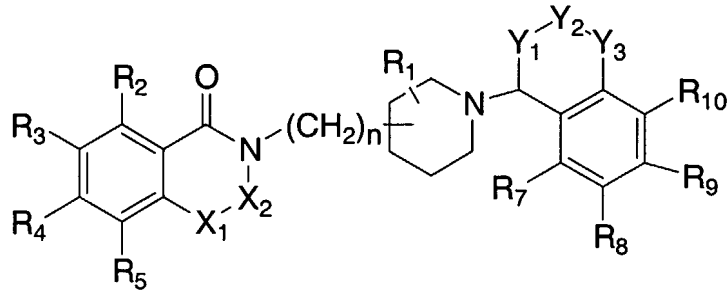
のノシセプチン拮抗薬が開示されている。

【0025】

PCT公開WO 99/53924には、下記式：

【0026】

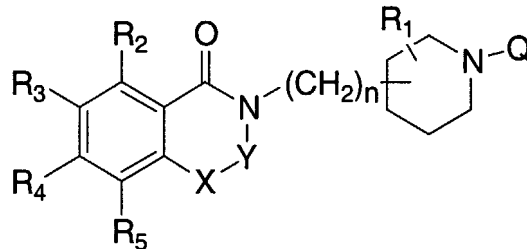
【化6】



の鎮痛剤が開示されており、PCT公開WO 99/19326には、下記式の化合物が開示されている。

【0027】

【化7】



【0028】

本発明の化合物は、MCH-1R受容体の調節剤であり、MCH-1R受容体が介在する疾患の治療、予防および抑制において有用である。本発明は、これら新規化合物を用いたMCH-1R受容体への選択的拮抗に関するものである。従って本発明の化合物は、肥満、糖尿病、食欲および摂食障害、心血管疾患、高血圧、異脂肪症、心筋梗塞、胆石、骨関節炎、ある種の癌、AIDS消耗、悪液質、脆弱（特に高齢者におけるもの）、過食症などの過食障害、食欲不振、躁鬱病、抑鬱、精神分裂病、気分障害、譫妄、痴呆、重度の知能発育不全、不安、ストレス、認識障害などの精神障害、性機能、生殖機能、腎機能、利尿、運動機能障害、注意欠陥障害（ADD）、薬物乱用障害ならびにパーキンソン病、パーキンソン様症候群、トゥレット症候群、ハンチントン病、癲癇、記憶機能向上および脊髄性筋萎縮症などの運動異常の治療または予防において有用である。

【課題を解決するための手段】

【0029】

本発明は、メラニン凝集ホルモン（MCH）受容体拮抗薬として有用な下記一般式Iの化合物およびその製薬上許容される塩に関する。

【0030】

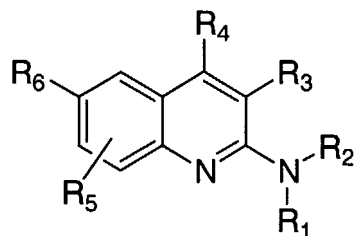
10

20

30

40

【化 8】



【0031】

メラニン凝集ホルモン受容体拮抗薬として本発明の化合物は、MCH受容体が介在する疾患の治療、予防および抑制において有用である。特に本発明のある種の化合物は、MCH-1Rサブタイプ受容体の選択的拮抗薬である。従って本発明の化合物は、肥満、糖尿病、食欲および摂食障害、心血管疾患、高血圧、異脂肪症、心筋梗塞、胆石、骨関節炎、ある種の癌、AIDS消耗、悪液質、脆弱（特に高齢者におけるもの）、過食症などの過食障害、食欲不振、躁鬱病、抑鬱、精神分裂病、気分障害、譫妄、痴呆、重度の知能発育不全、不安、ストレス、認識障害などの精神障害、性機能、生殖機能、腎機能、利尿、運動機能障害、注意欠陥障害（ADD）、薬物乱用障害ならびにパーキンソン病、パーキンソン様症候群、トゥレット症候群、ハンチントン病、癲癇、記憶機能向上および脊髄性筋萎縮症などの運動異常の治療または予防において有用である。

【0032】

本発明の1実施態様において、 R^1 は、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) C_{2-6} アルケニル、
- (4) C_{2-6} アルキニル、
- (5) シクロアルキル- C_{0-6} アルキル、
- (6) ヘテロシクロアルキル- C_{0-10} アルキル、
- (7) アリール- C_{0-10} アルキル、および
- (8) ヘテロアリール- C_{0-10} アルキル

から選択され；

上記のアルキル、アルケニルおよびアルキニル部分は、独立に R^a から選択される1～4個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分は、独立に R^b から選択される1～4個の置換基で置換されていても良く；含硫黄複素環は硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良い。

【0033】

本発明のこの実施態様の1群において R^1 は、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) C_{2-6} アルケニル、
- (4) シクロアルキル- C_{0-6} アルキル、
- (5) ヘテロシクロアルキル- C_{0-6} アルキル、
- (6) アリール- C_{0-6} アルキル、および
- (7) ヘテロアリール- C_{0-10} アルキル

から選択され；

上記のアルキルおよびアルケニル部分は、独立に R^a から選択される1～3個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分は、独立に R^b から選択される1～3個の置換基で置換されていても良い。

【0034】

本発明のこの群の 1 小群において R^1 は、水素または独立に R^a から選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されていても良い C_{1-6} アルキルである。

【0035】

この群の別の小群において R^1 は、

- (1) 水素、
- (2) メチル、
- (3) エチル、および
- (4) プロピル

から選択され、これらは独立に R^a から選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されていても良い。

10

【0036】

本発明の別の小群において R^1 は、

- (1) 水素および
 - (2) 独立に R^a から選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されていても良いメチル
- から選択される。

【0037】

本発明のさらに別の小群において R^1 は、

- (1) 水素および
- (2) メチル

から選択される。

20

【0038】

本発明の 1 実施態様において R^2 は、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) C_{2-6} アルケニル、
- (4) C_{2-6} アルキニル、
- (5) シクロアルキル- C_{0-6} アルキル、
- (6) ヘテロシクロアルキル- C_{0-10} アルキル、
- (7) アリール- C_{0-10} アルキルおよび
- (8) ヘテロアリール- C_{0-10} アルキル

から選択され；

30

上記のアルキル、アルケニルおよびアルキニル部分は独立に R^a から選択される 1 ～ 4 個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分は、独立に R^b から選択される 1 ～ 4 個の置換基で置換されていても良く；含硫黄複素環は、硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良い。

【0039】

本発明のこの実施態様の 1 群において R^2 は、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) C_{2-6} アルケニル、
- (4) シクロアルキル- C_{0-6} アルキル、
- (5) ヘテロシクロアルキル- C_{0-6} アルキル、
- (6) アリール- C_{0-6} アルキル、および
- (7) ヘテロアリール- C_{0-10} アルキル

から選択され；

40

上記のアルキルおよびアルケニル部分は独立に R^a から選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分は、独立に R^b から選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されていても良い。

50

【0040】

この群の1小群において R^2 は、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) シクロアルキル- C_{0-6} アルキル、
- (4) ヘテロシクロアルキル- C_{0-6} アルキル、
- (5) アリール- C_{0-6} アルキル、および
- (6) ヘテロアリール- C_{0-10} アルキル

から選択され；

上記のアルキル部分は独立に R^a から選択される1～3個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分は、独立に R^b から選択される1～3個の置換基で置換されていても良い。 10

【0041】

この群の別の小群において R^2 は、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) シクロアルキル- C_{0-6} アルキル、
- (4) ヘテロシクロアルキル- C_{0-6} アルキル、および
- (5) アリール- C_{0-6} アルキル

から選択され； 20

上記のアルキル部分は、独立に R^a から選択される1～3個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分は、独立に R^b から選択される1～3個の置換基で置換されていても良い。

【0042】

この群のさらに別の小群において R^2 は、

- (1) メチル、
- (2) エチル、
- (3) n-プロピル、
- (4) イソプロピル、
- (5) t-ブチル、
- (6) n-ブチル、
- (7) シクロプロピル、
- (8) シクロブチル、
- (9) シクロペンチル、
- (10) シクロヘキシル、

(11) ヘテロシクロアルキル- C_{0-6} アルキルであって、前記ヘテロシクロアルキル部分がアゼチジニル、ピロリジニルおよびピリジルから選択されるもの、および 30

- (12) フェニル- C_{0-6} アルキル

から選択され；

上記のアルキル部分は、独立に R^a から選択される1～3個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびアリール部分は、独立に R^b から選択される1～3個の置換基で置換されていても良い。 40

【0043】

本発明のさらに別の実施態様において、 R^1 が水素または2-ヒドロキシエチルである場合、 R^2 は4-メタンスルホンアミドフェネチル以外である。

【0044】

本発明の別の実施態様において R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素原子とともに、N、SおよびOから選択される1個もしくは2個の別のヘテロ原子を有していても良く、1以上の不飽和度を有していても良く、6員のヘテロ芳香環もしくは芳香環に縮合していても良く、未置換であるか独立に R^b から選択される1～4個の置換基で置換され 50

ている、4～11員の架橋もしくは非架橋もしくはスピロ環状の複素環を形成しており；含硫黄複素環は、硫黄原子上でモノ酸化もしくはジ酸化されていても良い。本発明のこの実施態様の1群において R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素原子とともに、N、SおよびOから選択される1個の別のヘテロ原子を有していても良く、1以上の不飽和度を有していても良く、6員のヘテロ芳香環もしくは芳香環に縮合していても良く、未置換であるか R^b 置換基で置換されている4～11員の架橋もしくは非架橋もしくはスピロ環状の複素環を形成している。この群の1小群において R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素原子とともに、N、SおよびOから選択される1個の別のヘテロ原子を有していても良く、未置換であるか R^b 置換基で置換された、4～11員の架橋もしくは非架橋もしくはスピロ環状の複素環を形成している。この群の別の小群では R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素原子とともに、未置換であるか R^b 置換基で置換された、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、1-チア-4-アザシクロヘキシル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタニル、アザシクロヘプチル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクチル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクチル、および3-アザビシクロ[3.2.2]ノニル、2,7-ジアザスピロ[4.4]ノニル、2,7-ジアザスピロ[4.5]デシル、2,7-ジアザスピロ[4.6]ウンデシル、1,7-ジアザスピロ[4.4]ノニル、2,6-ジアザスピロ[4.5]デシル、2,6-ジアザスピロ[4.6]ウンデシルから選択される4～11員の、架橋もしくは非架橋もしくはスピロ環状の複素環を形成している。

【0045】

本発明のさらに別の実施態様では R^3 は、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) C_{1-8} アルキル、
- (4) パーフルオロ C_{1-6} アルキル、
- (5) C_{2-6} アルケニル、
- (6) C_{2-6} アルキニル、
- (7) シクロアルキル、
- (8) シクロアルキル- C_{1-6} アルキル、
- (9) シクロヘテロアルキル、
- (10) シクロヘテロアルキル- C_{1-6} アルキル、
- (11) アリール、
- (12) アリール- C_{1-6} アルキル、
- (13) ヘテロアリール、
- (14) ヘテロアリール- C_{1-6} アルキル、
- (15) $-OR^7$ 、
- (16) $-NR^7R^7$ 、
- (17) $-CO_2R^7$ 、
- (18) シアノおよび
- (19) $-C(O)NR^7R^7$

から選択され；

上記のアルキル、アルケニルおよびアルキニル部分は、独立に R^a から選択される1～4個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分は、独立に R^b から選択される1～4個の置換基で置換されていても良く；含硫黄複素環は、硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良い。

【0046】

本発明のこの実施態様の1群において R^3 は、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) $C_1 - 8$ アルキル、
- (4) トリフルオロメチル、
- (5) $C_2 - 6$ アルケニル、
- (6) シクロアルキル、
- (7) シクロアルキル- $C_1 - 6$ アルキル、
- (8) シクロヘテロアルキル、
- (9) シクロヘテロアルキル- $C_1 - 6$ アルキル、
- (10) アリール、
- (11) アリール- $C_1 - 6$ アルキル、
- (12) ヘテロアリール、
- (13) ヘテロアリール- $C_1 - 6$ アルキル、
- (14) $-OR^7$ 、
- (15) $-NR^7R^7$ 、
- (16) $-CO_2R^7$ および
- (17) $-C(O)NR^7R^7$

10

から選択され；

上記のアルキルおよびアルケニル部分は、独立に R^a から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分は R^b 置換基で置換されていても良い。

20

【0047】

この群の 1 小群において R^3 は、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) $C_1 - 8$ アルキル、
- (4) トリフルオロメチル、
- (5) $-OH$ 、
- (6) $-OCH_3$ 、
- (7) $-NH_2$ 、
- (8) $-CO_2R^7$ および
- (9) $-C(O)NH_2$

30

から選択され；

上記のアルキル部分は、独立に R^a から選択される 1～2 個の置換基で置換されていても良い。

【0048】

この群の別の小群では R^3 は、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) $C_1 - 8$ アルキルおよび
- (4) トリフルオロメチル

40

から選択され；

上記のアルキル部分は、独立に R^a から選択される 1～2 個の置換基で置換されていても良い。

【0049】

この群のさらに別の小群では R^3 は、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) メチル、
- (4) エチル、

50

(5) プロピルおよび

(6) トリフルオロメチル

から選択され；

上記のアルキル部分は、独立に R^a から選択される 1 ～ 2 個の置換基で置換されていても良い。

【0050】

本発明のさらに別の実施態様では R^4 は、

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) C_{1-8} アルキル、

(4) パーフルオロ C_{1-6} アルキル、

(5) C_{2-6} アルケニル、

(6) C_{2-6} アルキニル、

(7) シクロアルキル、

(8) シクロアルキル- C_{1-6} アルキル、

(9) シクロヘテロアルキル、

(10) シクロヘテロアルキル- C_{1-6} アルキル、

(11) アリール、

(12) アリール- C_{1-6} アルキル、

(13) ヘテロアリール、

(14) ヘテロアリール- C_{1-6} アルキル、

(15) $-OR^7$ 、

(16) $-NR^7R^7$ 、

(17) $-CO_2R^7$ 、および

(18) $-C(O)NR^7R^7$

から選択され；

上記のアルキル、アルケニルおよびアルキニル部分は独立に R^a から選択される 1 ～ 4 個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分は、独立に R^b から選択される 1 ～ 4 個の置換基で置換されていても良く；含硫黄複素環は、硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良い。

【0051】

本発明のこの実施態様の 1 群において R^4 は、

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) C_{1-8} アルキル、

(4) トリフルオロメチル、

(5) C_{2-6} アルケニル、

(6) シクロアルキル、

(7) シクロアルキル- C_{1-6} アルキル、

(8) シクロヘテロアルキル、

(9) シクロヘテロアルキル- C_{1-6} アルキル、

(10) アリール、

(11) アリール- C_{1-6} アルキル、

(12) ヘテロアリール、

(13) ヘテロアリール- C_{1-6} アルキル、

(14) $-OR^7$ 、

(15) $-NR^7R^7$ 、

(16) $-CO_2R^7$ および

(17) $-C(O)NR^7R^7$

から選択され；

上記のアルキルおよびアルケニル部分は、独立に R^a から選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分は、 R^b 置換基で置換されていても良い。

【0052】

本発明のこの群の 1 小群において、 R^4 は

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) C_{1-8} アルキル、
- (4) トリフルオロメチル、
- (5) シクロアルキル、
- (6) シクロヘテロアルキル、
- (7) アリール、
- (8) アリール- C_{1-6} アルキル、
- (9) ヘテロアリール、
- (10) -OH、
- (11) -OCH₃、
- (12) -NH₂、
- (13) -CO₂R⁷ および
- (14) -C(O)NH₂

10

20

から選択され；

上記のアルキル部分は独立に R^a から選択される 1 ～ 4 個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分は R^b 置換基で置換されていても良い。

【0053】

本発明のこの群の別の小群において R^4 は、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-8} アルキル、
- (3) トリフルオロメチル、
- (4) シクロアルキル、
- (5) シクロヘテロアルキル、
- (6) アリール、
- (7) ヘテロアリール、
- (8) -NH₂、
- (9) -CO₂H、
- (10) -CO₂CH₃ および
- (11) -CO₂CH₂CH₃

30

から選択され；

上記のアルキル部分は独立に R^a から選択される 1 ～ 2 個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分は R^b 置換基で置換されていても良い。

40

【0054】

本発明のこの群のさらに別の小群では R^4 は、

- (1) 水素、
- (2) メチル、
- (3) エチル、
- (4) プロピル、
- (5) トリフルオロメチル、
- (6) -CO₂H、
- (7) -CO₂CH₃ および

50

(8) $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

から選択され；

上記のアルキル部分は独立に R^a から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良い。

【0055】

本発明のこの群のさらに別の小群では R^4 は、

- (1) 水素、
- (2) メチル、
- (3) エチル、
- (4) $-\text{CO}_2\text{H}$ および
- (5) $-\text{CO}_2\text{CH}_3$

から選択される。

10

【0056】

本発明の別の実施態様において R^3 および R^4 は、それらが結合している環炭素原子とともに、未置換であるか独立に R^b から選択される 1～4 個の置換基で置換されている、5～7 員のヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキル環を形成している。本発明のこの実施態様の 1 群において、 R^3 および R^4 はそれらが結合している環炭素原子とともに、未置換であるか R^b 置換基で置換されている、5～7 員のヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキル環を形成している。この群の 1 小群において、 R^3 および R^4 はそれらが結合している環炭素原子とともに、未置換であるか R^b 置換基で置換されているシクロヘキシル環を形成している。この群の別の小群において、 R^3 および R^4 は、それらが結合している環炭素原子とともに、未置換であるかオキソまたはヒドロキシで置換されているシクロヘキシル環を形成している。

20

【0057】

本発明の 1 実施態様において R^5 は、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) C_{1-6} アルキル、
- (4) パーフルオロ C_{1-6} アルキル、
- (5) $-\text{OR}^7$ 、および
- (6) $-\text{NR}^7\text{R}^7$

から選択される。

30

【0058】

本発明のこの実施態様の 1 群において R^5 は、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) メチル、
- (4) トリフルオロメチル、
- (5) ヒドロキシ、
- (6) メトキシ、
- (7) フェノキシ、
- (8) $-\text{NH}_2$ 、
- (9) $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、および
- (10) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

から選択される。

40

【0059】

本発明のこの実施態様の 1 群において R^5 は、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) メチル、

50

- (4) トリフルオロメチル、
- (5) ヒドロキシ、
- (6) メトキシ、
- (7) フェノキシ、
- (8) $-\text{NH}_2$ 、
- (9) $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、および
- (10) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

から選択される。

【0060】

この群の1小群において R^5 は、

10

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) メチル、
- (4) トリフルオロメチル、
- (5) ヒドロキシ、および
- (6) メトキシ

から選択される。

【0061】

この群の別の小群において、 R^5 は水素である。

【0062】

20

本発明の別の実施態様において R^6 は、

- (1) $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^7$ 、
- (2) $-(\text{CH}_2)_n-\text{アリール}-\text{R}^7$ 、
- (3) $-(\text{CH}_2)_n-\text{ヘテロアリール}-\text{R}^7$ 、
- (4) $-(\text{CH}_2)_n-\text{ヘテロシクロアルキル}-\text{R}^7$ 、
- (5) $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}\equiv\text{N}$ 、
- (6) $-(\text{CH}_2)_n-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、
- (7) $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、
- (8) $-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^7$ 、
- (9) $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、
- (10) $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{SR}^7$ 、
- (11) $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^7$ 、
- (12) $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、
- (13) $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$ 、
- (14) $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、
- (15) $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、
- (16) $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^7$ 、
- (17) $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$ 、
- (18) $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^7$ 、
- (19) $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、
- (20) $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、および
- (21) $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$

30

から選択され；

$(\text{CH}_2)_n$ における水素原子の1個もしくは2個が R^a で置換されていても良い。

【0063】

本発明のこの実施態様の1群において R^6 は、

- (1) $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^7$ 、
- (2) $-(\text{CH}_2)_n-\text{アリール}-\text{R}^7$ 、
- (3) $-(\text{CH}_2)_n-\text{ヘテロアリール}-\text{R}^7$ 、
- (4) $-(\text{CH}_2)_n-\text{ヘテロシクロアルキル}-\text{R}^7$ 、

50

- (5) $-(CH_2)_n CON(R^7)_2$ 、
 (6) $-(CH_2)_n NR^7 C(O)R^7$ 、
 (7) $-(CH_2)_n NR^7 C(O)(CH_2)_n SR^7$ 、
 (8) $-(CH_2)_n NR^7 C(O)N(R^7)_2$ 、
 (9) $-(CH_2)_n NH SO_2 R^7$ 、
 (10) $-(CH_2)_n N(R^7)_2$ 、および
 (11) $-(CH_2)_n NR^7 SO_2 N(R^7)_2$

から選択され；

$(CH_2)_n$ 中の水素原子の1個もしくは2個が R^a で置換されていても良い。

【0064】

10

この群の1小群において R^6 は、

- (1) $-R^7$ 、
 (2) $-\text{ヘテロアリール}-R^7$ 、
 (3) $-CON(R^7)(CH_3)$ 、
 (4) $-CH_2 CONHR^7$ 、
 (5) $-CH_2 CON(R^7)(CH_3)$ 、
 (6) $-CH_2 NHC(O)R^7$ 、
 (7) $-NHC(O)R^7$ 、
 (8) $-(CH_2)_n NHC(O)(CH_2)_n SR^7$ 、
 (9) $-(CH_2)_n NHC(O)N(CH_3)(R^7)$ 、
 (10) $-(CH_2)_n NHC(O)NH(R^7)$ 、
 (11) $-(CH_2)_n NH SO_2 R^7$ 、
 (12) $-NH(R^7)$ 、
 (13) $-N(COCH_3)(R^7)$ 、
 (14) $-(CH_2)_n NH(R^7)$ 、および
 (15) $-(CH_2)_n N(COCH_3)(R^7)$

20

から選択され；

$(CH_2)_n$ 中の水素原子の1個もしくは2個が R^a で置換されていても良い。

【0065】

30

本発明のさらに別の実施態様では R^7 は、各場合で独立に、

- (1) 水素、
 (2) C_{1-6} アルキル、
 (3) アリール、
 (4) ヘテロアリール、
 (5) シクロアルキル、
 (6) ヘテロシクロアルキル、
 (7) アリール C_{1-3} アルキル、
 (8) ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、
 (9) シクロアルキル C_{1-3} アルキル、
 (10) ヘテロシクロアルキル C_{1-3} アルキル、
 (11) アリール C_{2-3} アルケニル、
 (12) ヘテロアリール C_{2-3} アルケニル、
 (13) シクロアルキル C_{2-3} アルケニル、および
 (14) ヘテロシクロアルキル C_{2-3} アルケニル

40

から選択され；

前記アルキルおよびアルケニル部分は R^a から選択される1～4個の置換基で置換されていても良く；前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル部分が独立に、 R^b から選択される1～4個の置換基で置換されており；含硫黄複素環は、硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良い。

【0066】

50

本発明のこの実施態様の1群において、 R^7 における前記アルキルおよびアルケニル部分は、 R^a から選択される1～3個の置換基で置換されていても良く； R^7 における前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル部分は独立に、 R^b から選択される1～3個の置換基で置換されており；含硫黄複素環は、硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良い。

【0067】

本発明のこの実施態様の別の群において R^7 は、各場合において独立に、

(1) 水素、

(2) C_{1-6} アルキル、

(3) フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、インドリル、キナゾリニル、キノリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロインダニル、ベンゾイソジアゾリル、スピロシクロヘキシルインドリニル、スピロー（ジヒドロベンゾチオフェニル）ピペリジニル、スピローインドリニルピペリジニル、インドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾジオキサソリル、テトラヒドロナフチル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾピラニルおよび1, 4-ベンゾジオキサニルから選択されるアリール、

(4) ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、フロ[2, 3-b]ピリジル、キノリル、インドリル、イソキノリル、キナゾリニル、ベンゾイソジアゾリル、トリアゾロピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリニル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾリルおよびチエノピリジニルから選択されるヘテロアリール、

(5) シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、インダニル、ビシクロ[2. 2. 2]オクタニル、テトラヒドロナフチルおよびジヒドロインダニルから選択されるシクロアルキル、

(6) アゼチジニル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、1-チア-4-アザ-シクロヘキサン、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタニル、2, 3-ジヒドロフロ[2, 3-b]ピリジル、ベンゾオキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、ヘキサヒドロチエノピリジニル、チエノピリジニル、アザシクロヘプチル、4, 4-スピロ[2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-3, 3-イル]ピペリジニルおよび4, 4-スピロ[インドリ-3, 3-イル]ピペリジニルから選択されるヘテロシクロアルキル、

(7) アリール C_{1-3} アルキル（前記アリール部分は、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、インドリル、キナゾリニル、キノリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロインダニル、ベンゾイソジアゾリル、スピロシクロヘキシルインドリニル、スピロー（ジヒドロベンゾチオフェニル）ピペリジニル、スピローインドリニルピペリジニル、インドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾジオキサソリル、テトラヒドロナフチル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾピラニルおよび1, 4-ベンゾジオキサニルから選択される）

(8) ヘテロアリール C_{1-3} アルキル（前記ヘテロアリール部分は、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニ

ル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、フロ[2, 3-b]ピリジル、キノリル、インドリル、イソキノリル、キナゾリニル、ベンゾイソジアゾリル、トリアゾロピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリニル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾリルおよびチエノピリジニルから選択される)、

(9) シクロアルキル C_{1-3} アルキル(前記シクロアルキル部分は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、インダニル、ビシクロ[2. 2. 2]オクタニル、テトラヒドロナフチルおよびジヒドロインダニルから選択される)、

(10) ヘテロシクロアルキル C_{1-3} アルキル(前記ヘテロシクロアルキル部分は、アゼチジニル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、1-チア-4-アザ-シクロヘキサン、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタニル、2, 3-ジヒドロフロ[2, 3-b]ピリジル、ベンゾオキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、ヘキサヒドロチエノピリジニル、チエノピリジニル、アザシクロヘプチル、4, 4-スプロ[2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-3, 3-イル]ピペリジニルおよび4, 4-スプロ[インドリ-3, 3-イル]ピペリジニルから選択される)、

(11) アリール C_{2-3} アルケニル(前記アリール部分は、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、インドリル、キナゾリニル、キノリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロインダニル、ベンゾイソジアゾリル、スピロシクロヘキシルインドリニル、スピロ-(ジヒドロベンゾチオフェニル)ピペリジニル、スピロ-インドリニルピペリジニル、インドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾジオキサソリル、テトラヒドロナフチル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾピラニルおよび1, 4-ベンゾジオキサニルから選択される)、

(12) ヘテロアリール C_{2-3} アルケニル(前記ヘテロアリール部分は、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、フロ[2, 3-b]ピリジル、キノリル、インドリル、イソキノリル、キナゾリニル、ベンゾイソジアゾリル、トリアゾロピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリニル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾリルおよびチエノピリジニルから選択される)、

(13) シクロアルキル C_{2-3} アルケニル(前記シクロアルキル部分は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、インダニル、ビシクロ[2. 2. 2]オクタニル、テトラヒドロナフチルおよびジヒドロインダニルから選択される)、および

(14) ヘテロシクロアルキル C_{2-3} アルケニル(前記ヘテロシクロアルキル部分は、アゼチジニル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、1-チア-4-アザ-シクロヘキサン、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタニル、2, 3-ジヒドロフロ[2, 3-b]ピリジル、ベンゾオキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、ヘキサヒドロチエノピリジニル、チエノピリジニル、アザシクロヘプチル、4, 4-スプロ[2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-3, 3-イル]ピペリジニルおよび4, 4-スプロ[インドリ-3, 3-イル]ピペリジニルから選択される)から選択され;

前記アルキル部分は、 R^a から選択される1~3個の置換基で置換されていても良く;

前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル部分は独立に、 R^b から選択される 1～3 個の置換基で置換されており；含硫黄複素環は、硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良い。

【0068】

本発明の別の実施態様では、 R^a は各場合で独立に、

- (1) $-OR^d$ 、
- (2) $-NR^d S(O)_m R^d$ 、
- (3) $-NO_2$ 、
- (4) ハロゲン、
- (5) $-S(O)_m R^d$ 、
- (6) $-SR^d$ 、
- (7) $-S(O)_2 OR^d$ 、
- (8) $-S(O)_p N(R^d)_2$ 、
- (9) $-N(R^d)_2$ 、
- (10) $-O(CR^d R^d)_n N(R^d)_2$ 、
- (11) $-C(O)R^d$ 、
- (12) $-CO_2 R^d$ 、
- (13) $-CO_2 (CR^d R^d)_n CON(R^d)_2$ 、
- (14) $-OC(O)R^d$ 、
- (15) $-CN$ 、
- (16) $-C(O)N(R^d)_2$ 、
- (17) $-NR^d C(O)R^d$ 、
- (18) $-OC(O)N(R^d)_2$ 、
- (19) $-NR^d C(O)OR^d$ 、
- (20) $-NR^d C(O)N(R^d)_2$ 、
- (21) $-CR^d (N-OR^d)$ 、
- (22) $-CF_3$ 、
- (23) シクロアルキル、
- (24) シクロヘテロアルキル、および
- (25) オキソ

から選択される。

【0069】

本発明のこの実施態様の 1 群において、各 R^a は独立に、

- (1) $-OR^d$ 、
- (2) $-NH SO_2 CH_3$ 、
- (3) $-NO_2$ 、
- (4) ハロゲン、
- (5) $-S(O)_m CH_3$ 、
- (6) $-SCH_3$ 、
- (7) $-SCF_3$ 、
- (8) $-S(O)_2 OR^d$ 、
- (9) $-S(O)_p N(R^d)_2$ 、
- (10) $-N(CH_3)_2$ 、
- (11) $-NH_2$ 、
- (12) $-O(CR^d R^d)_n N(R^d)_2$ 、
- (13) $-C(O)R^d$ 、
- (14) $-CO_2 H$ 、
- (15) $-CO_2 CH_3$ 、
- (16) t -ブチルオキシカルボニル、
- (17) $-CO_2 (CR^d R^d)_n CON(R^d)_2$ 、

- (18) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{d}}$ 、
- (19) $-\text{CN}$ 、
- (20) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{d}})_2$ 、
- (21) $-\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{d}}$ 、
- (22) $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{d}})_2$ 、
- (23) $-\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{d}}$ 、
- (24) $-\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{d}})_2$ 、
- (25) $-\text{CR}^{\text{d}}(\text{N}-\text{OR}^{\text{d}})$ 、
- (26) $-\text{CF}_3$ 、
- (27) シクロアルキル、
- (28) シクロヘテロアルキル、および
- (29) オキソ

から選択される。

10

【0070】

本発明の別の実施態様において各 R^{b} は独立に、

- (1) R^{a} 、
- (2) $-\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$ 、
- (3) C_{1-10} アルキル、
- (4) C_{2-10} アルケニル、
- (5) C_{2-10} アルキニル、
- (6) ヘテロアリール、
- (7) アリール、および
- (8) アリール- C_{1-10} アルキル

から選択され；

20

アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールは、1～4個の R^{c} 置換基で置換されていても良い。

【0071】

本発明のこの実施態様の1群において各 R^{b} は独立に、

- (1) R^{a} 、
- (2) $-\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$ 、
- (3) C_{1-10} アルキル、
- (4) C_{2-10} アルケニル、
- (5) ヘテロアリール、
- (6) アリール、および
- (7) アリール- C_{1-10} アルキル

から選択され；

30

アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールは、独立に R^{c} から選択される群から選択される1～4個の置換基で置換されていても良い。

【0072】

40

この群の1小群において各 R^{b} は独立に、

- (1) R^{a} 、
- (2) $-\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$ 、
- (3) C_{1-6} アルキル、
- (4) C_{2-6} アルケニル、
- (5) ヘテロアリール、
- (6) アリール、および
- (7) アリール- C_{1-10} アルキル

から選択され；

R^{a} および R^{b} におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキ 50

ル、ヘテロアリールおよびアリール部分は、独立に R^c から選択される 1 ～ 4 個の置換基で置換されていても良い。

【0073】

本発明のさらに別の実施態様では各 R^c は独立に、

- (1) ハロゲン、
- (2) アミノ、
- (3) カルボキシ、
- (4) C_{1-4} アルキル、
- (5) C_{1-4} アルコキシ、
- (6) アリール、
- (7) アリール C_{1-4} アルキル、
- (8) ヒドロキシ、
- (9) $-CF_3$ 、
- (10) $-OC(O)C_{1-4}$ アルキル、
- (11) $-OC(O)N(R^d)_2$ 、および
- (12) アリールオキシ

から選択される。

10

【0074】

本発明のさらに別の実施態様では R^d は独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル； C_{2-6} アルキニル；シクロアルキル；シクロアルキル- C_{1-6} アルキル；シクロヘテロアルキル；シクロヘテロアルキル- C_{1-6} アルキル；アリール；ヘテロアリール；アリール- C_{1-6} アルキル；およびヘテロアリール- C_{1-6} アルキルから選択され； R^d における前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールは、独立に R^e から選択される 1 ～ 4 個の置換基で置換されていても良い。本発明のこの実施態様の 1 群において、 R^d における前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールは、独立に R^e から選択される 1 ～ 2 個の置換基で置換されていても良い。

20

【0075】

本発明の別の実施態様において各 R^e は、ハロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびヒドロキシから選択される。

30

【0076】

本発明のさらに別の実施態様において各 m は独立に、1 および 2 から選択される。この実施態様の 1 群において、 m は 1 である。この実施態様の別の群において、 m は 2 である。

【0077】

本発明のさらに別の実施態様において n は各場合で独立に、0、1、2、3、4 および 5 から選択される。この実施態様の 1 群において各 n は独立に、0、1、2、3 および 4 から選択される。この群の 1 小群において n は、0、1、2 および 3 から選択される。この群の別の小群において n は、0、1 および 2 から選択される。この群のさらに別の小群において、 n は 0 である。

40

【0078】

本発明のさらに別の実施態様において各 p は独立に、0、1 および 2 から選択される。この実施態様の 1 群において、 p は 0 である。この実施態様の別の群において、 p は 1 である。この実施態様のさらに別の群において、 p は 2 である。

【0079】

MCH-1R 拮抗薬として、本発明の化合物は、肥満、糖尿病、食欲および摂食障害、心血管疾患、高血圧、異脂肪症、心筋梗塞、胆石、骨関節炎、ある種の癌、AIDS 消耗、悪液質、脆弱（特に高齢者におけるもの）、過食症などの過食障害、食欲不振、躁鬱病、抑鬱、精神分裂病、気分障害、譫妄、痴呆、重度の知能発育不全、不安、ストレス、認

50

識障害などの精神障害、性機能、生殖機能、腎機能、利尿、運動機能障害、注意欠陥障害（ADD）、薬物乱用障害ならびにパーキンソン病、パーキンソン様症候群、トゥレット症候群、ハンチントン病、癲癇、記憶機能向上および脊髄性筋萎縮症などの運動異常という状態を治療する上で有用なものとなり得る。

【0080】

本発明は、これら状態の治療、ならびにそれら状態の治療において有用な医薬の製造における本発明の化合物の使用に関するものでもある。

【0081】

本発明は、有効成分として前記化合物のいずれかを含む医薬製剤に関するものでもある。

10

【0082】

本発明はさらに、本発明の化合物の製造方法に関するものでもある。

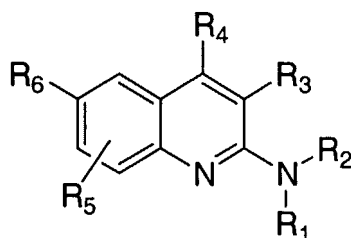
【発明を実施するための最良の形態】

【0083】

本発明の化合物は、下記構造式 I の化合物およびその製薬上許容される塩によって表される。

【0084】

【化9】



20

【0085】

「アルキル」ならびにアルコキシ、アルカノイルなどの接頭語「アルク」を有する他の基は、直鎖または分岐あるいはそれらの組合せであることができる炭素鎖を意味する。アルキル基の例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、tert-ブチル、n-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,2-ジメチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、3-エチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、n-ヘプチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-エチルペンチル、2-エチルペンチル、3-エチルペンチル、4-エチルペンチル、1-プロピルブチル、2-プロピルブチル、3-プロピルブチル、1,1-ジメチルペンチル、1,2-ジメチルペンチル、1,3-ジメチルペンチル、1,4-ジメチルペンチル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、2,4-ジメチルペンチル、3,3-ジメチルペンチル、3,4-ジメチルペンチル、4,4-ジメチルペンチル、1-メチル-1-エチルブチル、1-メチル-2-エチルブチル、2-メチル-2-エチルブチル、1-エチル-2-メチルブチル、1-エチル-3-メチルブチル、1,1-ジエチルプロピル、n-オクチル、n-ノニルなどがある。

30

40

【0086】

「アルケニル」とは、1以上の炭素-炭素二重結合を有し、直鎖または分岐あるいはそれらの組合せであることができる炭素鎖を意味する。アルケニルの例としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニルなどがある。

50

【0087】

「アルキニル」とは、1以上の炭素－炭素三重結合を有し、直鎖または分岐あるいはそれらの組合せであることができる炭素鎖を意味する。アルキニルの例としては、エチニル、プロパルギル、3－メチル－1－ペンチニル、2－ヘプチニルなどがある。

【0088】

「シクロアルキル」とは、各環の炭素原子数が3～10個である単環式または二環式の飽和炭素環を意味する。この用語には、結合箇所が非芳香族部分上にあるアリール基に縮合した単環式の環も含まれる。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、インダニル、ビシクロ〔2. 2. 2〕オクタニル、テトラヒドロナフチル、ジヒドロインダニル、3, 3－スピロヘキシルインドリン、5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリンなどがある。

10

【0089】

「アリール」とは、炭素原子のみを有する単環式または二環式の芳香環を意味する。この用語にはさらに、結合箇所が芳香族部分である単環式シクロアルキル基もしくは単環式ヘテロシクロアルキル基に縮合したアリール基も含まれる。アリールの例には、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、インドリル、キナゾリニル、キノリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロインダニル、ベンゾイソジアゾリル、スピロシクロヘキシルインドリニル、スピロー（ジヒドロベンゾチオフェニル）ピペリジニル、スピローインドリニルピペリジニル、インドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、1, 3－ジヒドロ－2－ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾジオキサソリル、テトラヒドロナフチル、2, 3－ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾピラニル、1, 4－ベンゾジオキサニルなどがある。

20

【0090】

「ヘテロアリール」とは、各環が5～6個の原子を有する、N、OおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を有する単環式もしくは二環式の芳香環を意味する。ヘテロアリールの例には、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、フロ〔2, 3－b〕ピリジル、キノリル、インドリル、イソキノリル、キナゾリニル、ベンゾイソジアゾリル、トリアゾロピリミジニル、5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリニル、2, 1, 3－ベンゾチアジアゾリル、チエノピリジニルなどがある。

30

【0091】

「ヘテロシクロアルキル」とは、N、SおよびOから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を有する単環式もしくは二環式飽和環であって、前記各環が3～14個の原子を有し、結合箇所が炭素または窒素であることができるものを意味する。その用語はまた、架橋環を指すものでもあり、結合箇所が非芳香族部分上であるアリールもしくはヘテロアリール基に縮合した単環式複素環を含み、さらには結合箇所が複素環を介したものであるスピロ環状環をも含むものである。「ヘテロシクロアルキル」の例には、アゼチジニル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、1－チア－4－アザ－シクロヘキサン、2, 5－ジアザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタニル、2, 3－ジヒドロフロ〔2, 3－b〕ピリジル、ベンゾオキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、1, 3－ジヒドロ－2－ベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、ヘキサヒドロチエノピリジニル、チエノピリジニル、アザシクロヘプチル、2－オキサ－5－アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチル、2, 5－ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチル、2－アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチル、7－アザビシクロ〔2. 2. 1〕

40

50

〕ヘプチル、2, 4-ジアザビシクロ〔2. 2. 2〕オクチル、2-アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクチル、3-アザビシクロ〔3, 2. 2〕ノニル、2H-ピロリル、4, 4-スピロ〔2, 3-ジヒドロベンゾチオフエン-3, 3-イル〕ピペリジニル、4, 4-スピロ〔インドリ-3, 3-イル〕ピペリジニル、2, 7-ジアザスピロ〔4. 4〕ノニル、2, 7-ジアザスピロ〔4. 5〕デシル、2, 7-ジアザスピロ〔4. 6〕ウンデシル、1, 7-ジアザスピロ〔4. 4〕ノニル、2, 6-ジアザスピロ〔4. 5〕デシル、2, 6-ジアザスピロ〔4. 6〕ウンデシルなどがある。この用語には、窒素を介して結合した2-または4-ピリドンなどの芳香族ではない部分不飽和単環式環またはN-置換- (1H, 3H)-ピリミジン-2, 4-ジオン類 (N-置換ウラシル類) も含まれる。

【0092】

10

「ハロゲン」には、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素などがある。

【0093】

式Iの化合物は1以上の不斉中心を有することから、ラセミ体およびラセミ混合物、単独のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして得られる場合がある。本発明は式Iの化合物のそのような全ての異性体を包含するものである。

【0094】

本明細書に記載の化合物の中には、オレフィン系二重結合を有するものもあり、別段の断りがない限り、EおよびZの両方の幾何異性体を含むものである。

【0095】

20

本明細書に記載の化合物の中には、互変異性体と称される水素の結合位置が異なって存在し得るものがある。そのような例には、ケト-エノール互変異性体と称されるケトンおよびそのエノール型があり得る。個々の互変異性体ならびにそれらの混合物は、式Iの化合物に包含される。

【0096】

式Iの化合物は、例えば好適な溶媒 (例えばMeOHまたは酢酸エチルあるいはそれらの混合物) からの分別結晶によって、エナンチオマーのジアステレオマー対に分離することができる。そうして得られたエナンチオマー対は、従来の手段によって、例えば分割剤として光学活性アミンを用いることで、あるいはキラルHPLCカラムを用いることで、個々の立体異性体に分離することができる。別法として、一般式Iの化合物のいずれかのエナンチオマーを、立体配置が既知である光学的に純粋な出発原料または試薬を用いる立体的特異的合成によって得ることができる。

30

【0097】

「製薬上許容される塩」という用語は、無機もしくは有機塩基および無機もしくは有機酸などの製薬上許容される無毒性の塩基または酸から製造される塩を指す。無機塩基から誘導される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩などがある。特に好ましいものは、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩およびナトリウム塩である。製薬上許容される有機無毒性塩基から誘導される塩には、1級、2級および3級アミン類、天然置換アミン類などの置換アミン類、環状アミン類および塩基性イオン交換樹脂の塩などがあり、例を挙げるとアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチル-モルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ペペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂類、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンの塩などがある。

40

【0098】

本発明の化合物が塩基性である場合、無機酸および有機酸などの製薬上許容される無毒

50

性酸から塩を製造することができる。そのような酸には、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などがある。特に好ましいものは、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸および酒石酸である。

【0099】

本明細書で使用する場合、式 I の化合物についての言及は、製薬上許容される塩をも含むものであることは理解されるであろう。

【0100】

本発明の化合物は、MCH受容体の拮抗薬であることから、MCH受容体に関連する障害または疾患の予防および治療において有用である。従って本発明の別の態様は、MCH受容体結合とそれに続く細胞活性化が介在する疾患または障害または症状の治療（予防、緩和、改善または抑制を含む）方法であって、哺乳動物に対して有効量の式 I の化合物を投与することを含む方法を提供する。そのような疾患、障害、状態または症状には例えば、肥満、糖尿病、食欲および摂食障害、心血管疾患、高血圧、異脂肪症、心筋梗塞、胆石、骨関節炎、ある種の癌、AIDS消耗、悪液質、脆弱（特に高齢者におけるもの）、過食症などの過食障害、食欲不振、躁鬱病、抑鬱、精神分裂病、気分障害、譫妄、痴呆、重度の知能発育不全、不安、ストレス、認識障害などの精神障害、性機能、生殖機能、腎機能、利尿、運動機能障害、注意欠陥障害（ADD）、薬物乱用障害ならびにパーキンソン病、パーキンソン様症候群、トゥレット症候群、ハンチントン病、癲癇、記憶機能向上および脊髄性筋萎縮症などの運動異常がある。

【0101】

これら疾患または障害における本発明の化合物の有用性は、文献に報告されている動物疾患モデルにおいて示すことができる。そのような動物疾患モデルの例には、a) ラットにおける飼料摂取の抑制と結果的に生じる体重減少（Life Sciences 1998, 63, 113-117）；b) マーモセットにおける甘い飼料の摂取の減少（Behavioural Pharm. 1998, 9, 179-181）；c) マウスにおけるショ糖およびエタノール摂取の低減（Psychopharm. 1997, 132, 104-106）；d) ラットにおける運動活動および場所条件付け（place conditioning）の増加（Psychopharm. 1998, 135, 324-332; Psychopharmacol. 2000, 151: 25-30）；e) マウスにおける自発運動活動（J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 586-594）。

【0102】

当然のことながら、式 I の化合物の予防的もしくは治療的用量の大きさは、治療対象の状態の重度の性質ならびに特定の式 I の化合物およびその投与経路に応じて変動し得る。それは、個々の患者の年齢、体重および応答によっても変動する。通常において1日用量範囲は、単回投与または分割投与で、哺乳動物の体重1kg当たり約0.001mg～約100mg、好ましくは0.01mg～約50mg/kg、最も好ましくは0.1～10mg/kgの範囲内である。他方、場合によってはこれらの範囲外の用量を用いる必要があることがある。

【0103】

静脈投与用の組成物を用いる用途においては、好適な用量範囲は式 I の化合物約0.001mg～約25mg（好ましくは0.01mg～約1mg）/kg体重/日であり、細胞保護用途の場合には式 I の化合物約0.1mg～約100mg（好ましくは約1mg～約100mg、より好ましくは約1mg～約10mg）/kg/日である。

【0104】

経口組成物を用いる場合、好適な用量範囲は例えば、式 I の化合物約0.01mg～約100mg/日、好ましくは約0.1mg～約10mg/日である。経口投与の場合、その組成物は好ましくは、治療を受ける患者に対する用量を症状に応じて調節するために有効成分を0.01～1000mg、好ましくは0.01、0.05、0.1、0.5、1、0、2.5、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、30.0、40.0

10

20

30

40

50

、50.0または1000.0mg含む錠剤の形態で提供される。

【0105】

本発明の別の態様は、式Iの化合物および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物の場合のような「組成物」という用語は、有効成分、および担体を構成する不活性成分（製薬上許容される賦形剤）を含む製造物、ならびにいずれか2種類以上の成分の組み合わせ、複合体化もしくは凝集から、または1以上の成分の解離から、または1以上の成分の他の種類の反応もしくは相互作用から直接または間接に得られる製造物を包含するものである。従って本発明の医薬組成物は、式Iの化合物、別の有効成分および製薬上許容される賦形剤を混合することで製造される組成物を包含するものである。

【0106】

哺乳動物、特にヒトに有効量の本発明の化合物を与えるのには、いかなる好適な投与経路も使用可能である。例えば経口、直腸、局所、非経口、眼球、肺、経鼻などの経路を用いることができる。製剤には、錠剤、トローチ、分散液、懸濁液、液剤、カプセル、クリーム、軟膏、エアロゾルなどがある。

【0107】

本発明の医薬組成物は、有効成分としての式Iの化合物またはその製薬上許容される塩を含み、製薬上許容される担体および適宜に他の治療成分をも含むことができる。「製薬上許容される塩」という用語は、無機塩基もしくは酸および有機塩基もしくは酸などの製薬上許容される無毒性塩基もしくは酸から製造される塩を指す。

【0108】

その組成物には、経口、直腸、局所、非経口（皮下、筋肉および静脈など）、眼球（眼科）、肺（エアロゾル吸入）または経鼻投与に好適な組成物などがある。ただし、ある場合に最も適した経路は、治療対象の状態の性質および重度ならびに有効成分の性質によって決まる。それらは簡便には単位製剤で提供され、製薬業界で公知のいずれかの方法によって調製することができる。

【0109】

吸入による投与の場合、本発明の化合物は簡便には、加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾル噴霧剤提供の形態で投与される。その化合物はまた、製剤化も可能な粉剤として投与することもでき、その粉剤組成物を通気粉剤吸入装置を用いて吸入することができる。吸入に好ましい投与系は、フルオロカーボン類または炭化水素などの好適な推進剤中での式Iの化合物の懸濁液または溶液として製剤可能である計量式吸入（MDI）エアロゾル、ならびに別の賦形剤を用いたりあるいはそれを用いずに式Iの化合物の乾燥粉末として製剤可能な乾燥粉末吸入（DPI）エアロゾルである。

【0110】

式Iの化合物の好適な局所製剤には、経皮機器、エアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、粉剤などがある。

【0111】

実際の使用においては式Iの化合物は、従来の医薬配合法に従って、医薬担体との直接混合で有効成分として組み合わせることができる。担体は、例えば経口または非経口（静脈投与など）などの投与に望ましい剤型に応じて、多様な形態を取ることができる。経口製剤用の組成物を得る場合、通常、医薬媒体を用いることができる。例えば、懸濁液、エリキシル剤および液剤などの経口液体製剤の場合には、水、グリコール類、オイル類、アルコール類、香味剤、保存剤、着色剤などを用いることができる。あるいは粉剤、カプセルおよび錠剤などの経口固体製剤の場合には、デンプン類、糖類、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの担体を用いることができ、液体製剤より固体経口製剤の方が好ましい。投与が容易であることから、錠剤およびカプセルが最も有利な経口単位製剤を代表するものであり、その場合には、固体医薬担体を用いることは明らかである。所望に応じて、錠剤を標準的な水系または非水系法によってコーティングすることができる。

【0112】

上記の一般的な製剤以外に、式 I の化合物は米国特許第 3 8 4 5 7 7 0 号；同 3 9 1 6 8 9 9 号；同 3 5 3 6 8 0 9 号；同 3 5 9 8 1 2 3 号；同 3 6 3 0 2 0 0 号；および同 4 0 0 8 7 1 9 号に記載のものなどの徐放手段および／または投薬機器によって投与することもできる。

【0113】

経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、それぞれが所定量の有効成分を含むカプセル、カシェ剤または錠剤などの個別の単位として；粉剤もしくは粒剤として；あるいは水系液体、非水系液体中の溶液または懸濁液、水中油型乳濁液もしくは油中水型乳濁液として提供することができる。そのような組成物は、いずれかの製薬方法によって調製可能であるが、全ての方法において、1 以上の必要な成分を構成する担体と有効成分とを組み合わせる段階がある。通常その組成物は、有効成分と液体担体もしくは微粉碎固体担体またはその両方とを均一かつ十分に混合し、そして必要に応じて所望の形態に製造物を成形することで製造される。例えば錠剤は、適宜に 1 以上の補助成分とともに、圧縮または成形によって製造することができる。圧縮錠は、好適な機械で、適宜に結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、界面活性剤または分散剤と混合して、粉末もしくは顆粒などの自由に流動する形の有効成分を圧縮することで製造することができる。成型錠は、好適な機械で、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することで製造することができる。望ましくは各錠剤には、有効成分約 1 mg ～ 約 5 0 0 mg を含有させ、各カシェ剤またはカプセルには、有効成分約 1 ～ 約 5 0 0 mg を含有させる。

【0114】

以下に、式 I の化合物についての代表的な医薬製剤の例を示す。

【0115】

【表 1】

注射用懸濁液 (I.M.)	mg/mL
式 I の化合物	10
メチルセルロース	5.0
Tween 80	0.5
ベンジルアルコール	9.0
塩化ベンザルニウム	1.0
注射用水	総量 1mL となるまでの残量

【0116】

【表 2】

錠剤	mg/錠
式 I の化合物	25
微結晶セルロース	415
ホピトソ	14.0
アルファでんぷん	43.5
ステアリン酸マグネシウム	2.5
	500

【0117】

【表 3】

カプセル	mg/カプセル
式 I の化合物	25
ラクトース粉末	573.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5
	600

【0118】

【表 4】

エゾゾル	缶当たり
式 I の化合物	24 mg
レシチン, NF 濃縮液	1.2 mg
トリクロロアルコメチン, NF	4.025 g
ジクロロジフルオロメチン, NF	12.15 g

【0119】

式 I の化合物は、式 I の化合物が有用な疾患または状態の治療／予防／抑制または改善で使用される他の薬剤と併用することができる。そのような他の薬剤は、それらに通常使用される経路および量で、式 I の化合物と同時にまたは該化合物と順次に投与することができる。式 I の化合物を 1 以上の他の薬剤と同時に使用する場合、式 I の化合物に加えてそのような他の薬剤を含有する医薬組成物が好ましい。従って、本発明の医薬組成物には、式 I の化合物以外に、1 以上の他の有効成分も含有するものが含まれる。肥満、神経性多食症および強迫摂食障害などの摂食障害の治療または予防において、本発明の化合物を他の食欲抑制剤と併用可能であることは理解されるであろう。

【0120】

本発明はまた、摂食障害の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して、併用している薬剤が有効な軽減を与えるような量の本発明の化合物およびそのような量の食欲抑制剤を投与することを含む方法も提供する。

【0121】

本発明の化合物との併用に好適な食欲抑制剤には、アミノレックス、アンフェクロラール、アンフェタミン、ベンズフェタミン、クロルフェンテルミン、クロベンゾレックス (clobenzorex)、クロフォレックス (cloforex)、クロミノレックス (clominorex)、クロルテルミン (clortermin)、シクレキセドリン (cyclexedrine)、デクスフェンフルラミン、デキストロアンフェタミン、ジエチルプロピオン、ジフェメトキシジン、N-エチルアンフェタミン、フェンブトラゼート (fenbutrazate)、フェンフルラミン、フェニソレックス (fenisorex)、フェンプロボレックス、フルドレックス (fludorex)、フルミノレックス (fluminorex)、フルフリルメチルアンフェタミン、レバムフェタミン (levamfetamine)、レボファセトペラン、マジンドール、メフェノレックス、メタンフェプラモン (metamfepramone)、メタンフェタミン、ノルブソイドエフェドリン、ペントレックス (pentorex)、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、ピシロレックス (picilorex) およびシブトラミン；ならびにこれらの製薬上許容される塩などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0122】

特に好適な食欲抑制剤群は、クロルフェンテルミン、クロフォレックス、クロルテルミン、デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、ピシロレックスおよびシブトラミン；ならびにこれらの製薬上許容される塩などのハロゲン化アンフェタミン誘導体である。

【0123】

本発明の化合物と併用される特に好ましいハロゲン化アンフェタミン誘導体には、フェンフルラミンおよびデクスフェンフルラミンならびにこれらの製薬上許容される塩などがある。

【0124】

肥満の治療または予防において本発明の化合物は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) と併用することも可能であることは理解されるであろう。

【0125】

本発明はさらに、肥満の治療または予防の方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して、併用している薬剤が有効な軽減を与えるような量の本発明の化合物およびそのような量の SSRI を投与することを含む方法も提供する。

【0126】

本発明の化合物と併用される好適な選択的セロトニン再取り込み阻害薬には、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンおよびセルトラリン、ならびにそれらの製薬上許容される塩などがある。

【0127】

本発明は、肥満の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して、併用している薬剤が効果的な軽減を与えるような量の本発明の化合物ならびにそのような量の米国特許第5536716号に開示および具体的に記載されているものなどの成長ホルモン分泌促進剤；メラノタンI Iなどのメラノコルチン作働薬；特許国際公開WO 94/18161、WO 95/29159、WO 97/46556、WO 98/04526およびWO 98/32753に開示および具体的に記載されているものなどのβ-3作働薬；5HT-2作働薬；オレキシン拮抗薬；メラニン凝集ホルモン拮抗薬；ガラニン拮抗薬；CCK作働薬；GLP-1作働薬；コルチコトロピン放出ホルモン作働薬；NPY-5拮抗薬；N-(1-ピペリジニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-(2, 4-ジクロロフェニル)-4-メチルピラゾール-3-カルボキサミド(SR141716A)、ならびに米国特許第5624941号および同6028084号、PCT出願WO 98/43636、WO 98/31227、WO 98/41519、WO 98/37061、WO 00/10967、WO 00/10968、WO 97/29079、WO 99/02499およびWO 98/43635、およびEPO出願EP-658546に記載のものなどのCB1調節剤；ならびにY1拮抗薬を投与することを含む方法も提供するものである。

【0128】

本明細書で使用される場合の「肥満」とは、哺乳動物が有する身長²の平方当たりの体重(kg/m²)として計算される肥満指数(BMI)が少なくとも25.9である状態を指す。通常、正常な体重を有する者において、BMIは19.9から25.9未満である。

【0129】

肥満の治療または予防において本発明の化合物を、ヒスタミン受容体-3(H3)調節剤、CB1カンナビノイド受容体拮抗薬または逆作働薬および/またはホスホジエステラーゼ-3B(PDE3B)阻害薬とも併用可能であることは理解されるであろう。

【0130】

本明細書に記載の肥満は、遺伝的または環境的を問わず、いかなる原因によるものも考えられる。肥満を生じ得るまたは肥満の原因となり得る障害の例には、多食および過食症、多嚢胞卵巣、頭蓋咽頭腫、プラダー-ウィリ症候群、フレーリッヒ症候群、II型糖尿病、GH欠乏対象者、ノーマルバリエーション低身長、ターナー症候群、ならびに代謝活性低下または総非脂肪重量のパーセントとしての休止時エネルギー消費における低下を示す他の病的状態などがあり、例えば急性リンパ芽球性白血病の小児などがある。

【0131】

(肥満の)「治療」とは、哺乳動物のBMIを約25.9未満まで減らし、その体重を少なくとも6ヶ月間維持することを指す。治療によって好適には、哺乳動物による食物またはカロリー摂取が減少する。

【0132】

(肥満の)「予防」とは、肥満状態の発症以前に処置を行った場合に肥満が生じるのを防ぐことを指す。さらに、すでに肥満の対象者において処置を開始した場合には、そのような処置は、例えば動脈硬化、II型糖尿病、多嚢胞卵巣、心血管疾患、骨関節炎、皮膚障害、高血圧、インシュリン耐性、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症および胆石症などの肥満の医学的続発症を予防またはそれらの進行を予防することが予想される。

【0133】

過剰体重は、高血圧、糖尿病、異脂肪症、心血管疾患、胆石、骨関節炎およびある形態の癌などの各種疾患に寄与する因子である。体重減少をもたらすことで、例えばそのよう

10

20

30

40

50

な疾患の可能性を低下させたり、そのような疾患に対する治療の一部とすることができる。体重減少は、MCH-1R受容体活性と拮抗して、例えば食欲低下、代謝速度上昇、脂肪取り込み減少または炭水化物渴望の低下という効果のうちの1以上を実現することで達成することができる。

【0134】

糖尿病および過剰体重の他の続発症の治療のために別個に投与するか同じ医薬組成物中で投与される式Iの化合物と併用可能な他の化合物には、

(a) (i) グリタゾン類 (例: トログリタゾン (troglitazone)、ピオグリタゾン (pioglitazone)、エングリタゾン (englitazone)、MCC-555、BRL49653 など) ならびにWO97/27857、97/28115、97/28137および97/27847に開示の化合物などのPPAR γ 作動薬; (ii) メトホルミンおよびフェンホルミンなどのビグアニド類などのインシュリン増感剤; 10

(b) インシュリンまたはインシュリン様薬;

(c) トルブタミドおよびグリピジドなどのスルホニル尿素類;

(d) α -グルコシダーゼ阻害薬 (アカルボースなど);

(e) (i) HMG-CoAレダクターゼ阻害薬 (ロバスタチン、シンバスタチン (simvastatin)、プラバスタチン (pravastatin)、フルバスタチン (fluvastatin)、アトルバスタチン (atorvastatin) および他のスタチン類)、(ii) 金属イオン封鎖剤 (コレステラミン、コレステポールおよび架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体)、(iii) ニコチンアルコール、ニコチン酸またはそれらの塩、(iiii) フェノフィブリン酸誘導体 (ゲムフィブロジル、クロフィブレート、フェノフィブレート (fenofibrate) およびベンザフィブレート) などの増殖剤-活性化剤受容体 α 作動薬、(iv) 例えば β -シトステロールなどのコレステロール吸収阻害薬および例えばメリナミドなどの (アシルCoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ) 阻害薬、(v) プロブコール、(vi) ビタミンE、および(vii) 甲状腺ホルモン作用剤 (thyromimetics) 20

(f) WO97/28149に開示のものなどのPPAR δ 作動薬;

(g) フェンフルラミン、デキスフェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、オルリスタット (orlistat) または β 3アドレナリン受容体作動薬などの抗肥満化合物;

(h) WO97/19682、WO97/20820、WO97/20821、WO97/20822およびWO97/20823に開示のものなどの神経ペプチドY拮抗薬 (例: 神経ペプチドY5) のような摂食行動改善剤; 30

(i) グラクソ (Glaxo) によるWO97/36579に記載のものなどのPPAR α 作動薬;

(j) WO97/10813に記載のようなPPAR γ 拮抗薬;

(k) フルオキセチンおよびセルトラリンなどのセロトニン再取り込み阻害薬;

(l) MK-0677などの成長ホルモン分泌促進剤

などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0135】

ストレスの治療または予防において本発明の化合物を、抗不安薬などの他の抗ストレス剤と併用することが可能であることは理解されるであろう。好適な抗不安薬の群には、ベンゾジアゼピン類および5-HT $_1A$ 作動薬もしくは拮抗薬、特に5-HT $_1A$ 部分作動薬、そしてコルチコトロピン放出因子 (CRF) 拮抗薬などがある。 40

【0136】

好適なベンゾジアゼピン類には、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼパート、ジアゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパムおよびプラゼパムならびにこれらの製薬上許容される塩などがある。

【0137】

好適な5-HT $_1A$ 受容体作動薬または拮抗薬には、特に5-HT $_1A$ 受容体部分作動薬であるブスピロン、フレシノキサン、ゲピロン (gepirone) およびイプサピロン (ipsa 50

pirone) ならびにそれらの製薬上許容される塩などがある。

【0138】

好適な C R F 拮抗薬には、米国特許第 6 1 8 7 7 8 1 号に開示の 4-テトラヒドロピリジルピリミジン誘導体；米国特許第 6 1 2 4 3 0 0 号に開示のアリールオキシおよびアリールチオ縮合ピリジンおよびピリミジン誘導体；米国特許第 6 1 0 7 3 0 0 号に開示のアリールアミノ縮合ピリミジン誘導体；米国特許第 5 7 0 5 6 4 6 号、米国特許第 5 7 1 2 3 0 3 号、米国特許第 5 9 6 8 9 4 4 号、米国特許第 5 9 5 8 9 4 8 号、米国特許第 6 1 0 3 9 0 0 号および米国特許第 6 0 0 5 1 0 9 号に開示のピラゾールおよびピラゾロピリミジン誘導体；米国特許第 6 0 8 3 9 4 8 号に開示のテトラヒドロプテリジン誘導体；米国特許第 5 8 6 1 3 9 8 号に開示のベンゾペリミジンカルボン酸誘導体；米国特許第 5 8 8 0 1 3 5 号に開示の置換 4-フェニルアミノチアゾール誘導体；米国特許第 5 4 9 3 0 0 6 号、米国特許第 5 6 6 3 2 9 2 号および米国特許第 5 8 7 4 2 2 7 号に開示の環状 C R F 類縁体；および米国特許第 5 0 6 3 2 4 5 号、米国特許第 5 2 4 5 0 0 9 号、米国特許第 5 5 1 0 4 5 8 号および米国特許第 5 1 0 9 1 1 1 号に開示の化合物；ならびに国際特許出願明細書 WO 94/13643、WO 94/13644、WO 94/13661、WO 94/13676 および WO 94/13677 に記載の化合物などがある。

【0139】

本明細書で使用される場合に「薬物乱用障害」という用語は、生理的依存性を伴うかまたはそれを伴わない物質依存性または物質乱用を含む。それらの障害に関連する物質は、アルコール、アンフェタミン（またはアンフェタミン様物質）、カフェイン、マリファナ、コカイン、幻覚剤、吸入剤、ニコチン、オピオイド類、フェンシクリジン（またはフェンシクリジン様化合物）、鎮静剤-睡眠薬またはベンゾジアゼピン類および他の（または未知の）物質ならびに上記のもの全ての組み合わせである。

【0140】

特に、「薬物乱用障害」という用語は、知覚障害を伴うかまたはそれを伴わないアルコール禁断症状；アルコール禁断譫妄；アンフェタミン禁断症状；コカイン禁断症状；ニコチン禁断症状；オピオイド禁断症状；知覚障害を伴うかまたはそれを伴わない鎮静剤、睡眠薬または不安緩解放禁断症状；鎮静剤、睡眠薬または不安緩解放禁断譫妄；ならびに他の物質が原因の禁断症状などの薬物禁断障害を含む。ニコチン禁断症状の治療についての言及は、禁煙に伴う症状の治療を含むことは理解されるであろう。

【0141】

他の「薬物乱用障害」には、禁断時に発症する物質誘発不安障害；禁断時に発症する物質誘発気分障害；および禁断時に発症する物質誘発睡眠障害などがある。

【0142】

同様に式 I の化合物は、現在は他の薬剤または成分と併用投与される製剤中の従来の疼痛緩和剤に対する部分的または完全な代替薬として有用であろう。そこでさらに別の態様において本発明は、無毒性で治療上有効量の上記で定義の式 I の化合物ならびにアセトアミノフェンもしくはフェナセチンまたはシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害薬などの別の疼痛緩和薬；カフェインなどの増強物質；ミソプロストール、エンプロスチル、リオプロスチル (rioprostil)、オルノプロスチル (ornoprostol) またはロサプロスチル (rosaprostol) などのプロスタグランジン；利尿剤；鎮静性または非鎮静性抗ヒスタミンなどの 1 以上の成分を含む疼痛の知覚を調節するための医薬組成物を包含するものである。シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬の例には、ロフェコキシブ (VIOXX (登録商標)、米国特許第 5 4 7 4 9 9 5 号参照)、エトリコキシブ (etoricoxib) (ARCOXIA (商標)、米国特許第 5 8 6 1 4 1 9 号参照)、セレコキシブ (CELEBREX (登録商標)、米国特許第 5 4 6 6 8 2 3 号参照)、バルデコキシブ (valdecoxib) (米国特許第 6 6 3 3 2 7 2 号参照)、パレコキシブ (parecoxib) (米国特許第 5 9 3 2 5 9 8 号参照)、COX-189 (Novartis)、BMS 3 4 7 0 7 0 (Bristol Myers Squibb)、チラコキシブ (JTE 5 2 2、日本たばこ)、ABT 9 6 3 (Abbott)

、C S 5 0 2（三共）およびG W 4 0 6 3 8 1（GlaxoSmithKline）などがある。シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬化合物の他の例が、米国特許第6 0 2 0 3 4 3号に開示されている。さらに本発明は、疼痛の治療方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して、無毒性で治療上有効量の式Iの化合物を投与することを含む方法を包含し、直前に挙げたような成分のうち1以上と併用投与しても良い。

【0 1 4 3】

精神分裂病の治療において本発明の化合物との併用に好適な抗精神病薬には、フェノチアジン、チオキサnten、複素環ジベンズアゼピン、ブチロフェノン、ジフェニルブチルピペリジンおよびインドロン類の抗精神病薬などがある。フェノチアジン類の好適な例には、クロルプロマジン、メソリダジン、チオリダジン、アセトフェナジン、フルフェナジン、ペルフェナジンおよびトリフルオペラジンなどがある。チオキサnten類の好適な例には、クロルプロチキセンおよびチオチキセンなどがある。ジベンズアゼピン類の好適な例には、クロザピンおよびオランザピンなどがある。ブチロフェノンの例は、ハロペリドールである。ジフェニルブチルピペリジンの例はピモジドである。インドロンの例は、モリンドロン（molindolone）である。他の抗精神病薬には、ロクサピン、スルピリドおよびリスペリドンなどがある。C B 1受容体調節剤と併用される場合の抗精神病薬は、例えば塩酸クロルプロマジン、ベシル酸メソリダジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸アセトフェナジン、塩酸フルフェナジン、エナント酸（enathate）フルフェナジン、デカン酸フルフェナジン、塩酸トリフルオペラジン、塩酸チオチキセン、デカン酸ハロペリドール、コハク酸ロキサピンおよび塩酸モリンドンなどの製薬上許容される塩の形態であることができることは理解されるであろう。ペルフェナジン、クロルプロチキセン、クロザピン、オランザピン、ハロペリドール、ピモジドおよびリスペリドンは一般的に、非塩型で使用する。

【0 1 4 4】

本発明の化合物と併用される他の種類の抗精神病薬には、ドーパミン受容体拮抗薬、特にD 2、D 3およびD 4ドーパミン受容体拮抗薬、およびムスカリンM 1受容体作働薬などがある。D 3ドーパミン受容体拮抗薬の例には、化合物P N U-9 9 1 9 4 Aがある。D 4ドーパミン受容体拮抗薬の例にはP N U-1 0 1 3 8 7がある。ムスカリンM 1受容体作働薬の例には、キサノメリン（xanomeline）がある。

【0 1 4 5】

C B 1受容体調節剤と併用される別の種類の抗精神病薬は5-H T₂ A受容体拮抗薬であり、その例にはM D L 1 0 0 9 0 7およびファナンセリン（fananserine）などがある。5-H T₂ A活性とドーパミン受容体拮抗薬活性を併せ持つと考えられているセロトニン系ドーパミン拮抗薬（S D A）も本発明の化合物との併用で有用であり、その例にはオランザピンおよびジペラシドン（ziperasidone）などがある。

【0 1 4 6】

抑鬱または不安の治療において、本発明の化合物を他の抗鬱薬または抗不安薬と併用できることは理解されるであろう。

【0 1 4 7】

好適な種類の抗鬱薬には、ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（S S R I類）、モノアミンオキシダーゼ阻害薬（M A O I類）、モノアミンオキシダーゼの可逆的阻害薬（R I M A類）、セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害薬（S N R I類）、コルチコトロピン放出因子（C R F）拮抗薬、α-アドレナリン受容体拮抗薬、ニューロキニン-1拮抗薬および非定型抗鬱薬などがある。

【0 1 4 8】

好適なノルエピネフリン再取り込み阻害薬には、3級アミン三環系抗鬱薬および2級アミン三環系抗鬱薬などがある。3級アミン三環系抗鬱薬の好適な例には、アミトリプチリン、クロミプラミン、ドキシペミン、イミプラミンおよびトリミプラミンならびにそれらの製薬上許容される塩などがある。2級アミン三環系抗鬱薬の好適な例には、アモキサピン、デシプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリンおよびプロトリプチリンならびにそれ

らの製薬上許容される塩などがある。

【0149】

好適な選択的セロトニン再取り込み阻害薬には、上記で記載のものなどがある。

【0150】

好適なモノアミノオキシダーゼ阻害薬には、イソカルボキサジド、フェネルジン、トラニルシプロミンおよびセレギリンおよびそれらの製薬上許容される塩などがある。

【0151】

好適なモノアミノオキシダーゼの可逆的阻害薬には、モクロベミドおよびその製薬上許容される塩などがある。

【0152】

本発明での使用に好適なセロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害薬には、ペンラファキシンおよびその製薬上許容される塩などがある。

【0153】

好適なCRF拮抗薬には、本明細書で前述のものなどがある。

【0154】

好適な非定型抗鬱薬には、ブプロピオン、リチウム、ネファゾドン、トラゾドンおよびビロキサジンおよびそれらの製薬上許容される塩などがある。

【0155】

ニューロキニン-1受容体拮抗薬は、ペプチド性または非ペプチド性であることができるが、非ペプチド性ニューロキニン-1受容体拮抗薬の使用が好ましい。好ましい実施態様では、ニューロキニン-1受容体拮抗薬はCNS浸透性ニューロキニン-1受容体拮抗薬である。さらに簡便のため、経口活性なニューロキニン-1受容体拮抗薬を用いることが好ましい。服用を促進するため、ニューロキニン-1受容体拮抗薬が長期作用性ニューロキニン-1受容体拮抗薬であることも好ましい。本発明での使用に特に好ましい種類のニューロキニン-1受容体拮抗薬は、経口活性で長期作用性の化合物である。

【0156】

本発明で使用されるニューロキニン-1受容体拮抗薬については、例えば米国特許第5162339号、同5232929号、同5242930号、同5373003号、同5387595号、同5459270号、同5494926号、同5496833号、同5637699号；欧州特許公開EP0360390、同0394989、同0428434、同0429366、同0430771、同0436334、同0443132、同0482539、同0498069、同0499313、同0512901、同0512902、同0514273、同0514274、同0514275、同0514276、同0515681、同0517589、同0520555、同0522808、同0528495、同0532456、同0533280、同0536817、同0545478、同0558156、同0577394、同0585913、同0590152、同0599538、同0610793、同0634402、同0686629、同0693489、同0694535、同0699655、同0699674、同0707006、同0708101、同0709375、同0709376、同0714891、同0723959、同0733632および同0776893；PCT国際特許公開WO 90/05525、同90/05729、同91/09844、同91/18899、同92/01688、同92/06079、同92/12151、同92/15585、同92/17449、同92/20661、同92/20676、同92/21677、同92/22569、同93/00330、同93/00331、同93/01159、同93/01165、同93/01169、同93/01170、同93/06099、同93/09116、同93/10073、同93/14084、同93/14113、同93/18023、同93/19064、同93/21155、同93/21181、同93/23380、同93/24465、同94/00440、同94/01402、同94/02461、同94/02595、同94/03429、同94/03445、同94/04494、同94/04496、同94/05625、同94/07843、同94/089

10

20

30

40

50

97、同94／10165、同94／10167、同94／10168、同94／101
 70、同94／11368、同94／13639、同94／13663、同94／147
 67、同94／15903、同94／19320、同94／19323、同94／205
 00、同94／26735、同94／26740、同94／29309、同95／025
 95、同95／04040、同95／04042、同95／06645、同95／078
 86、同95／07908、同95／08549、同95／11880、同95／140
 17、同95／15311、同95／16679、同95／17382、同95／181
 24、同95／18129、同95／19344、同95／20575、同95／218
 19、同95／22525、同95／23798、同95／26338、同95／284
 18、同95／30674、同95／30687、同95／33744、同96／051 10
 81、同96／05193、同96／05203、同96／06094、同96／076
 49、同96／10562、同96／16939、同96／18643、同96／201
 97、同96／21661、同96／29304、同96／29317、同96／293
 26、同96／29328、同96／31214、同96／32385、同96／374
 89、同97／01553、同97／01554、同97／03066、同97／081
 44、同97／14671、同97／17362、同97／18206、同97／190
 84、同97／19942、同97／21702および同97／49710；ならびに英
 国特許公開2266529、同2268931、同2269170、同2269590、
 同2271774、同2292144、同2293168、同2293169および同2
 302689に詳細に記載されている。 20

【0157】

本発明で使用する具体的なニューロキニン-1受容体拮抗薬には、

(±) - (2R3R, 2S3S) - N - { [2-シクロプロポキシ-5-(トリフルオロメトキシ)-フェニル] メチル } - 2-フェニルピペリジン-3-アミン；

2-(S) - (3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 3(S) - (4-フルオロフェニル) - 4-(3-(5-オキソ-1H, 4H-1, 2, 4-トリアゾロ)メチル)モルホリン；

2-(R) - (1-(R) - (3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ) - 4-(3-(5-オキソ-1H, 4H-1, 2, 4-トリアゾロ)メチル) - 3-(S) - フェニルモルホリン； 30

2-(S) - (3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 4-(3-(5-オキソ-1H, 4H-1, 2, 4-トリアゾロ)メチル) - 3-(S) - フェニルモルホリン；

2-(R) - (1-(R) - (3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ) - 3-(S) - (4-フルオロフェニル) - 4-(3-(5-オキソ-1H, 4H-1, 2, 4-トリアゾロ)メチル)モルホリン；

2-(R) - (1-(R) - (3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ) - 4-(5-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチル-3-(S) - フェニルモルホリン；

2-(R) - (1-(R) - (3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ) - 4-(5-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチル-3-(S) - (4-フルオロフェニル)モルホリン； 40

(3S, 5R, 6S) - 3-[2-シクロプロポキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル] - 6-フェニル-1-オキサ-7-アザースピロ[4.5]デカン；

(3R, 5R, 6S) - 3-[2-シクロプロポキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル] - 6-フェニル-1-オキサ-7-アザースピロ[4.5]デカン；

2-(R) - (1-(S) - (3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル) - 2-ヒドロキシエトキシ) - 3-(S) - (4-フルオロフェニル) - 4-(1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチルモルホリン；

2-(R) - (1-(R) - (3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ 50

シ) - 3 - (S) - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - (4 - モノホスホリル - 5 - オキシ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾロ) メチル) モルホリン;

2 - (R) - (1 - (R) - (3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) エトキシ) - 3 - (S) - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - (1 - モノホスホリル - 5 - オキシ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾロ) メチル) モルホリン;

2 - (R) - (1 - (R) - (3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) エトキシ) - 3 - (S) - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - (2 - モノホスホリル - 5 - オキシ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾロ) メチル) モルホリン;

2 - (R) - (1 - (R) - (3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) エトキシ) - 3 - (S) - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - (5 - オキシホスホリル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾロ) メチル) モルホリン;

2 - (S) - (1 - (R) - (3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) エトキシ) - 3 - (S) - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - (1 - モノホスホリル - 5 - オキシ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾロ) メチル) モルホリン;

2 - (R) - (1 - (R) - (3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) エトキシ) - 4 - (4 - N, N - ジメチルアミノブト - 2 - イン - イル) - 3 - (S) - (4 - フルオロフェニル) モルホリン;

あるいはこれらの製薬上許容される塩などがある。

【0158】

好適な種類の抗不安薬には、ベンゾジアゼピンおよび 5 - HT_{1A} 作働薬もしくは拮抗薬、特に 5 - HT_{1A} 部分作働薬、ならびにコルチコトロピン放出因子 (CRF) 拮抗薬などがある。

【0159】

好適なベンゾジアゼピンには、本明細書で前述したものなどがある。

【0160】

好適な受容体作働薬または拮抗薬には、特に上記のものなどがある。

【0161】

自閉症の治療には、本発明の化合物をブチロフェノン類と併用することができる。

【0162】

パーキンソン病およびパーキンソン様症候群の治療においては、本発明の化合物を、レボドーパ、カルビドーパ/レボドーパ、アマンタジン、ブロモクリプチンおよび他の麦角アルカロイド類、ベンズトロピンなどの抗コリン作用薬、トリヘキシフェニジル、ジフェンヒドラミンおよびルフェナドリンなどの抗ヒスタミン剤、温和な鎮静剤、アミトリプチリンおよび上記の他のものなどの三環系抗鬱薬ならびにプロパノロールと併用することができる。

【0163】

ハンチントン舞蹈病の治療では、本発明の化合物をフェノチアジン、クロルプロマジンならびにハロペリドールもしくはレセルピンなどのブチロフェノン系神経弛緩剤と併用することができる。

【0164】

癲癇の治療では、本発明の化合物をフェニトイン (penytoin)、フェノバルビタール、プリミドン、カルバマゼピン、トリメタジオン、クロナゼパム、バルプロエートおよびエトスクシミドなどの抗痙攣薬と併用することができる。

【0165】

男性または女性の性機能不全の治療用の組み合わせ剤の 1 実施態様においては、式 I の化合物と併用される第 2 の成分は、シルデナフィルおよび IC - 351 またはそれらの製薬上許容される塩などの V 型サイクリック GMP 特異的ホスホジエステラーゼ (PDE - V) 阻害薬; フェントラミンおよびヨヒンビンまたはそれらの製薬上許容される塩などの α - アドレナリン受容体拮抗薬; またはアポモルフィンまたはその製薬上許容される塩などのドーパミン受容体作働薬であることができる。

10

20

30

40

50

【0166】

「男性性機能障害」には、インポテンツ、性欲減退および勃起不全などがある「勃起不全」とは、雄哺乳動物による勃起、射精またはその両方の達成不首尾が関与する障害である。勃起不全の症状には、勃起の達成または維持の不能、射精不首尾、早漏またはオルガスム達成不能などがある。勃起不全および性機能不全の増加は、(1)加齢、(b)外傷、手術および末梢血管疾患などの基礎となる身体機能不全および(3)薬剤投与によって生じる副作用、抑鬱および他のCNS障害など(これらに限定されるものではない)の多くの基礎となる原因を有する可能性がある。「女性性機能不全」は、陰核、膣、尿道周囲陰核亀頭(glans)および他の性機能誘発点での障害に関連する性欲、性的刺激、性的感受性およびオルガスムにおける機能不全などの複数の要素から生じるものと認めることができる。特に、そのような誘発点の解剖学的および機能的変化によって、乳癌患者および婦人科癌患者においてオルガスム能力が低下する場合がある。MC-4受容体作働薬による女性性機能不全の治療によって、血流の改善、潤滑の改善、感覚の改善、オルガスム達成の促進、オルガスム間の不応期の短縮、ならびに刺激および性欲の改善を行うことができる。より広い意味において「女性性機能不全」には、性交痛、早産および月経困難症も含まれる。

【0167】

男性および女性の性機能不全の治療においては、本発明の化合物を、シルデナフィルおよびIC-351またはそれらの製薬上許容される塩などのV型サイクリックGMP特異的ホスホジエステラーゼ(PDE-V)阻害薬；フェントラミンおよびヨヒンビンまたはそれらの製薬上許容される塩などの α -アドレナリン受容体拮抗薬；またはアポモルフィンまたはその製薬上許容される塩などのドーパミン受容体作働薬から選択される化合物と併用することができる。

【0168】

MCH-1R拮抗薬化合物はキットで提供することができる。そのようなキットは代表的には、投与用の製剤とした活性化合物を含む。製剤は、1日以上経過中において例えば1日1～6回等の定期的間隔で患者に投与した場合に有益な効果を得ることができる十分な量の活性化合物を含む。好ましくはキットには、体重低減(例えば、肥満または過剰体重を治療するため)またはストレス軽減のための製剤の使用と所定期間にわたって服用される製剤の量を示した説明書が入っている。

【0169】

本発明の治療方法は、メラニン凝集ホルモン受容体介在疾患の治療方法であって、そのような治療を必要とする患者に対して、他のG蛋白結合受容体より優先的にMCH受容体を選択的に拮抗する無毒性で治療上有効量の本発明の化合物を投与することによって行う方法を含むものである。特に本発明は、MCR-1R受容体サブタイプ介在疾患の治療方法であって、そのような治療を必要とする患者に対して、MCH-1R受容体を選択的に拮抗する無毒性で治療上有効量の本発明の化合物を投与することで行う方法を含むものである。

【0170】

式Iの化合物の第2の有効成分に対する重量比は変動し得るものであり、各成分の有効用量によって決まる。一般に、それぞれの有効用量を用いる。そこで例えば、式Iの化合物を β -3作働薬と併用する場合、式Iの化合物/ β -3作働薬の重量比は、約1000:1～約1:1000、好ましくは約200:1～約1:200の範囲である。式Iの化合物と他の有効成分の組み合わせも通常は上記の範囲内であるが、各場合で各有効成分の有効用量を用いるべきである。

【0171】

本発明の式Iの化合物は、適切な材料を用いて下記の図式および実施例の手順に従って製造することができ、下記の具体的例によってさらに例示される。さらに、本明細書に含まれる開示内容で記載された手順を用いることで、当業者は本願で特許請求される別の本発明の化合物を容易に製造することができる。しかしながら、実施例で示した化合物は、

本発明であると思なされる唯一の属を形成するものと解釈されるべきではない。実施例はさらに、本発明の化合物の製造の詳細について説明するものである。当業者は、下記の製造手順の条件および工程に対して既知の変更を加えることで、これらの化合物を製造可能であると容易に理解するであろう。本発明の化合物は通常、上記ですでに述べたものなどの製薬上許容される塩の形で単離される。単離された塩に相当する遊離アミン塩基は、炭酸水素ナトリウム水溶液、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどの好適な塩基による中和、ならびに遊離したアミン遊離塩基の有機溶媒への抽出、それに続く溶媒留去によって得ることができる。このようにして単離されるアミン遊離塩基はさらに、有機溶媒に溶解させ、次に適切な酸を加え、そして溶媒留去、沈殿または結晶化を行うことで、別の製薬上許容される塩に変換することができる。温度はいずれも、別段の断りがない限り摂氏単位である。質量分析スペクトラム(MS)は、電子スプレーによって測定した。

【0172】

「標準的ペプチドカップリング反応条件」という表現は、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)もしくは1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)などの触媒の存在下に塩化メチレンなどの不活性溶媒中、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドHCl(EDC)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)などの酸活性化剤を用いてカルボン酸をアミンとカップリングさせることを意味する。アミン、カルボン酸その他の官能基に対する保護基を用いて所望の反応を促進したり、望ましくない反応を低減することについては十分に文献がある。保護基を脱離させる上で必要な条件は、標準的な教科書に記載されている(例えば、Greene, T. and Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991)。ベンジルオキシカルボニル(CBZ)およびt-ブチルオキシカルボニル(BOC)保護基が有機合成において一般的に使用される保護基であり、それらを脱離させる条件は当業者には公知である。例えばCBZは、メタノールもしくはエタノールなどのプロトン性溶媒中にてパラジウム/活性炭などの貴金属もしくはその酸化物の存在下での接触水素化によって脱離させることができる。他の潜在的に反応性の官能基の存在により接触水素化が禁忌である場合、CBZ基の脱離は、臭化水素の酢酸溶液による処理、あるいはトリフルオロ酢酸(TFA)およびジメチルスルフィドの混合物で処理することで行うこともできる。BOC保護基の脱離は、塩化メチレン、メタノールまたは酢酸エチルなどの溶媒中、トリフルオロ酢酸、塩酸または塩化水素ガスなどの強酸を用いて行う。

【0173】

本発明の化合物の製造および生物学的アッセイの説明で使用される略称

BOC (b o c) : t-ブチルオキシカルボニル

BOP : ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

BSA : ウシ血清アルブミン

Bu : ブチル

calc. : 計算値

CBZ (C b z) : ベンジルオキシカルボニル

DCC : 1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド

DEA : ジイソプロピルエチルアミン

DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

ECB緩衝液 : 細胞外緩衝液 : 140 nM NaCl, 20 nM KCl, 20 mM

HEPES-NaOH pH 7.4, 5 mM グルコース, 1 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 0.1 mg/mL BSA

EDC : 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドHCl

EDTA エチレンジアミン四酢酸

eq. : 当量

ES-MS : 電子スプレーイオン質量分析

Et : エチル

EtOAc : 酢酸エチル

HEPES : 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-エタンスルホン酸

HOAc : 酢酸

HOBT : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

HPLC : 高速液体クロマトグラフィー

h : 時間

Me : メチル

MF : 分子式

MS : 質量スペクトラム

Ms : メタンスルホニル

POCl₃ : オキシ塩化リン

Ph : フェニル

Pr : プロピル

prep. : 分取

r. t. : 室温

TEA : トリエチルアミン

TFA : トリフルオロ酢酸

THF : テトラヒドロフラン

TLC : 薄層クロマトグラフィー。

10

20

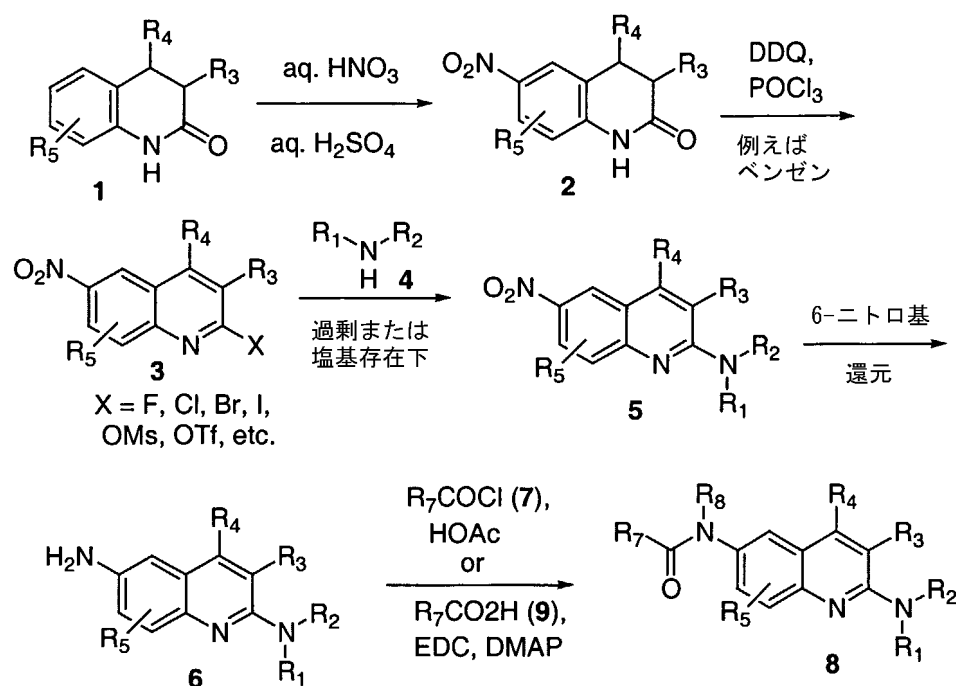
【0174】

N-2-(アミノキノリン-6-イル)カルボキサミド化合物8の一般的製造

【0175】

【化10】

図式A



30

40

当業者が利用可能なキノリンの製造が多く知られている。図式Aには、本発明に使用される置換キノリンの製造を示してあり、リーらの報告 (Lee et al., Heterocycles 1998, 48 (12), pp. 2637-2641) で発表されている手順に忠実に従うものである。置換3, 4

50

ージヒドロキノリン-2 (1H)-オン1を硝酸水溶液/硫酸水溶液で処理することで、6-ニトロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-オン中間体2を得る。これらの中間体2は、当業者には公知の各種方法によって、2位にハロゲン、メシレートまたはトリフレートなどの脱離基を有する置換キノリン中間体3に変換することができる。例えば、3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-オン2を還流ベンゼン中でオキシ塩化リンおよび2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノンで処理することで、X=C1を有する中間体3が得られる。無希釈であるいはアルコール系溶媒中にて過剰のアミンとともにの各種のアミン中間体4とともに、中間体3を加熱することで、2-アミノ-6-ニトロキノリン中間体5が得られる。別法として、過剰のアミン、3級アミン塩基または重炭酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下に、2-置換-6-ニトロキノリン中間体3をアミンまたはアミン塩4と反応させて、中間体5を得ることができる。アミン試薬4が揮発性である場合は、反応は封管中または当業者には公知の他の装置で行うことができる。6-ニトロキノリン中間体5は、当業者には公知の各種方法を用いて還元して、置換キノリン-2, 6-ジアミン中間体6とすることができる。例えばその還元は、メタノールもしくはエタノールなどのプロトン性溶媒中におけるパラジウム/活性炭などの貴金属またはその酸化物存在下での接触水素化によって行うことができる。別法として前記ニトロ基は、触媒の塩化鉄(III)・6水和物と炭素およびヒドラジン系またはアルコール系溶媒中での塩化スズ(II)-水和物などの当業者には公知の各種化学的方法によって還元することができる。3級アミン塩基存在下にて酢酸溶媒中または塩化メチレンなどの不活性溶媒中でキノリン-2, 6-ジアミン中間体6を各種のカルボン酸クロライド中間体7と反応させることで、本発明の所望の化合物8が得られる。別法として、塩化メチレンなどの不活性溶媒中での1-(3-ジメチルアミノプロピル)3-エチルカルボジイミドHCl(EDC)および4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)などの標準的なペプチドカップリング条件を用いて2, 6-キノリン-2, 6-ジアミン中間体6と各種のカルボン酸中間体9を反応させることで、カルボキサミド化合物8を製造することができる。

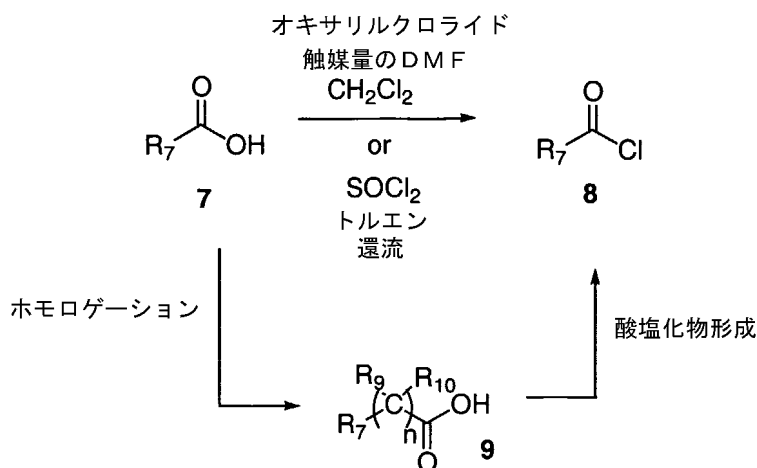
【0176】

不活性雰囲気下で塩化メチレンなどの不活性溶媒中、カルボン酸中間体9を触媒量のN, N-ジメチルホルムアミド(DMF)とともにオキサリルクロライドで処理することで、相当する酸塩化物中間体7が得られる(図式B)。同様に、還流下にトルエン中でカルボン酸中間体9を塩化チオニルで処理することで、酸塩化物中間体7が得られる。カルボン酸中間体9は、広範囲の商業的入手源から入手可能である。別法としてカルボン酸誘導体9は、他の官能基の酸化、カルボニル化反応、エステル中間体のケン化または保護カルボン酸の脱保護など(これらに限定されるものではない)の当業者に公知の各種方法によって製造することができる。ホモロゲーション化カルボン酸の製造を、カルボン酸9から、相当するカルボキシアルデヒド中間体に変換し(または入手可能なカルボキシアルデヒドから直接に)、次に安定化ウィティッヒもしくはホーナー-エモンズ試薬を用いるホモロゲーションによって行って、不飽和酸またはエステル中間体を得ることができる。これらの中間体は、カルボン酸誘導体9に直接変換することができる。別法として、得られたオレフィンを、官能基化するか、あるいはパラジウム/炭素もしくは酸化白金などの貴金属触媒存在下での接触水素化等の当業者には公知の各種条件によって飽和誘導体に還元することができる。それらの飽和中間体を次に、カルボン酸誘導体9に変換することができる。

【0177】

【化11】

図式B



10

アミン中間体 4 は商業的入手源から入手可能であるか、あるいは当業者には公知の各種中間体から製造することができる。例えばアミンは、当業者がカルボキサミド、ラクタム、ニトリルおよび含ニトロ化合物などの他の官能基の還元によって製造することができる。別法として、アミンは、アミン、アジドまたはカーバメートなどのアミン代替物との反応とそれに続く還元または脱保護によって、脱離基を有する化合物から製造することができる。さらに 1 級アミンを、カルボキシアルデヒドまたはカルボン酸もしくはその誘導体と反応させ、次に水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウムまたはボラン試薬などの各種試薬で還元することで、アミン中間体 4 を製造することができる。アミン中間体を製造する他の方法が、文献で多く知られており、それを用いて当業者はその化合物を製造することができる。

20

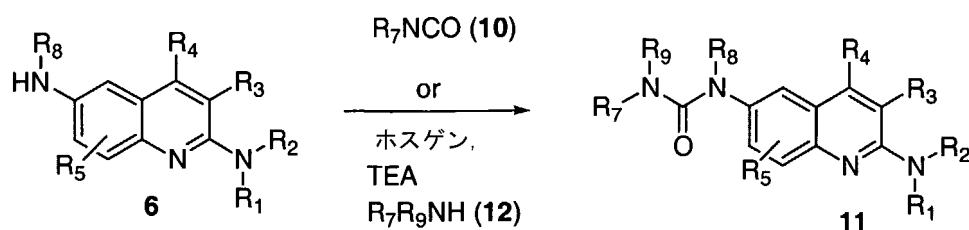
【0178】

N, N' - (2-アミノキノリン-6-イル) 尿素化合物 11 の一般的製造

【0179】

【化12】

図式C



30

不活性溶媒中でキノリン-2, 6-ジアミン中間体 6 をイソシアネート中間体 10 によって処理することで、置換 N, N' - (2-アミノキノリン-6-イル) 尿素化合物 11 が得られる。別法として、トリエチルアミンなどの 3 級アミン塩基存在下にアミン中間体 12 をホスゲンまたは等価な試薬で処理することで、イソシアネートまたはカルバモイルクロライド中間体を得て、それを次に中間体 6 と反応させて N, N' - (2-アミノキノリン-6-イル) 尿素化合物 11 を得ることができる。同様に、トリエチルアミンなどの 3 級アミン塩基存在下に、キノリン-2, 6-ジアミン中間体 6 をホスゲンまたは等価な試薬で処理することで、イソシアネートまたはカルバモイルクロライド中間体を得て、次にそれをアミン中間体 12 と反応させて、N, N' - (2-アミノキノリン-6-イル) 尿素化合物 11 を得ることができる。

40

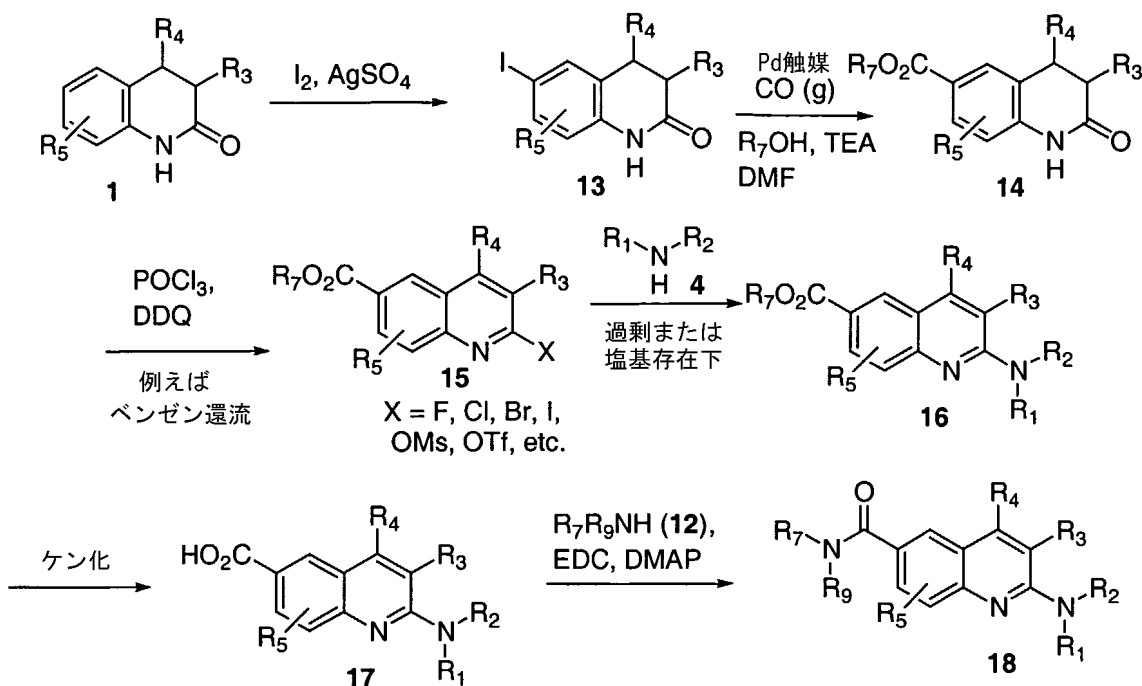
【0180】

2-アミノキノリン-6-カルボキサミドおよび関連誘導体の一般的製造

【0181】

【化 1 3】

図式 D



10

20

キノリン 6 位にカルボキサミドを有する本発明の化合物は、図式 D に示した方法に従って製造することができる。3, 4-ジヒドロキノリン中間体 **1** とヨウ素および硫酸銀との反応によって、6-ヨード中間体 **13** を得る。一酸化炭素 (CO) およびアルコール存在下での Pd 触媒の使用のような当業者には公知の各種手順下でヨウ化物をカルボニル化することで、2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸エステル中間体 **14** を得る。図式 A で上述した手順を用いる 2-クロロキノリン形成によって、2-クロロキノリン-6-カルボン酸エステル中間体 **15** ($X = Cl$) を得る。図式 A に示した条件下でのアミン中間体 **4** との 2-クロロ基の置き換え反応によって、2-アミノキノリン-6-カルボン酸中間体 **16** を得る。酸性または塩基性条件下でのカルボン酸中間体 **16** の加水分解またはケン化によって、カルボン酸中間体 **17** を製造する。同様に、加水分解によって脱離されない他のカルボン酸エステル保護基の脱離または上記の加水分解条件とは不適合である他の官能基を有する中間体についての脱離は、当業者に公知の条件を用いて行うことができる。例えば *tert*-ブチルエステルは、トリフルオロ酢酸で処理することで開裂させることができる。別法としてベンジルエステルは、パラジウム/活性炭などの貴金属触媒での接触水素化によって開裂させることができる。塩化メチレンなどの不活性溶媒中での EDC および DMAP などの標準的なペプチドカップリング条件下に、得られたカルボン酸中間体 **17** をアミン中間体 **12** で処理することで、所望のキノリン-6-カルボキサミド **18** を得る。

30

40

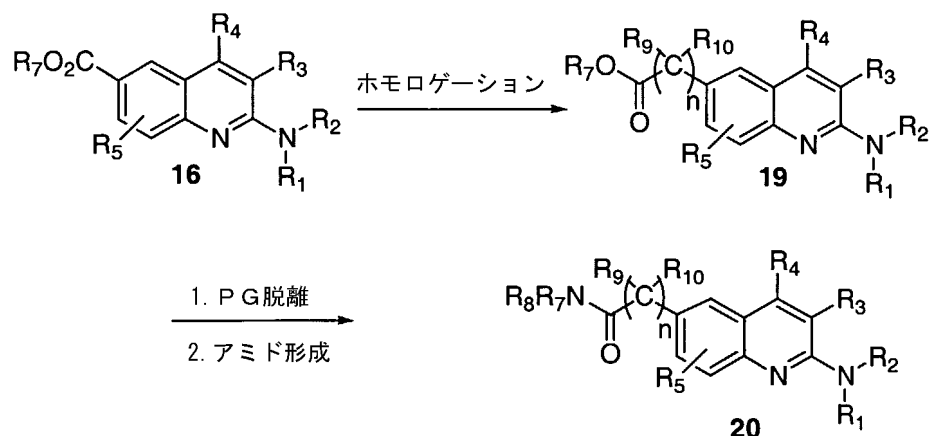
【0182】

ホモロゲーション化 2-アミノキノリン-6-カルボキサミドおよび関連誘導体の一般的製造

【0183】

【化 1 4】

図式 E



10

ホモロゲーション化カルボキサミド類縁体は、アルントーアイシュテルト (Arndt-Eistert) ホモロゲーションなどの（それに限定されるものではない）当業者には公知の方法を用いるカルボン酸中間体 16 またはそれから誘導される他の中間体のホモロゲーションによって、あるいは酸のアルコールへの変換、脱離基形成、シアニド置き換えとそれに続くホモロゲーション化カルボン酸中間体 19 への加水分解という手順によって製造することができる。同様に、カルボン酸中間体 16 は、カルボキシアルデヒド中間体に変換することができ、次に前述のようにウィティッヒまたはホーナー-エモンズホモロゲーションとそれに続く官能基操作を行うことができる。これらのホモロゲーション化カルボン酸中間体 19 は、各種アミンを用いて、図式 D に示した方法などの標準的なペプチドカップリング法によって、ホモロゲーション化カルボキサミド誘導体 20 に変換することができる。別法としてホモロゲーション化カルボン酸中間体 19 は、図式 A に示した反応手順を用いて、ホモロゲーション化カルボン酸官能基を有する 3, 4-ジヒドロキノリン-2-オン中間体から製造することができる。

20

【0184】

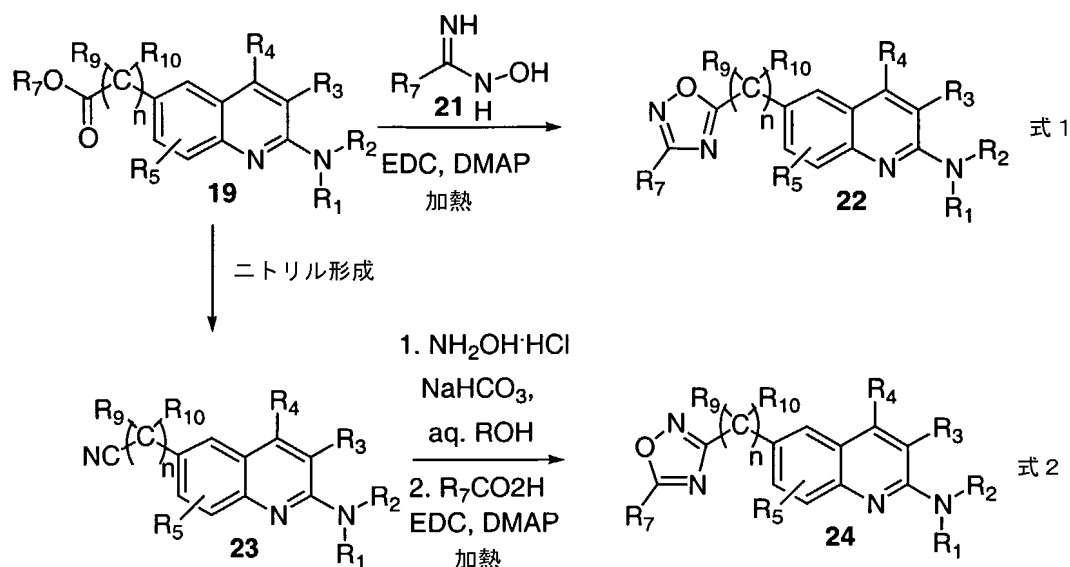
4-アミノ-6-複素環置換キノリン誘導体および関連類縁体の一般的製造

30

【0185】

【化 1 5】

図式 F



40

6-カルボキサミドまたは関連する類縁体に代えて、6 位に複素環基を有するキノリン

50

誘導体を、2-アミノキノリン-6-カルボン酸誘導体19または関連する同族体から図式Fに示した方法に従って製造することができる。1, 2, 4-オキサジアゾールまたは関連する複素環誘導体は、カルボキサミド、尿素、スルホンアミドおよび他の水素結合供与性官能基に対する有用な代替物であることが知られている。これらの水素結合基の脱離によって、水溶解性を変えることができ、水和の水を脱離させることができ、またはこれら化合物の経口吸収、経口生物学的利用能もしくは体内薬物動態などの薬物動態パラメータを改善することができる他の物理化学的特性を変えることができる。

【0186】

これらの複素環置換キノリン誘導体は、当業者に公知の各種方法によって製造することができる。例えば、アミドキシム誘導体21存在下にキノリン-6-カルボン酸中間体19をEDCおよびDMA Pで処理し、次に1, 4-ジオキササンまたは1, 2-ジメトキシエタンなどの不活性溶媒中で加熱還流することで、6-(3-置換-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)キノリン-2-アミン誘導体22を得る。同様に、ホモロゲーション化(2-アミノキノリン-6-イル)カルボン酸中間体19から、関連するホモロゲーション化6-(3-置換-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)キノリン-2-アミン類縁体22が得られる。アミドキシム中間体21は市販されているか、あるいはアルコール系溶媒中にて重炭酸ナトリウムなどの無機塩基存在下に、ヒドロキシルアミン塩酸塩で処理することでニトリル中間体から製造することができる。

10

【0187】

異性体の(5-置換-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)キノリン-2-アミン24は、2-アミノキノリン-6-ニトリル中間体23または関連する同族体から同様にして製造することができる。2-アミノキノリン-6-ニトリル中間体23は、ニトリル置換3, 4-ジヒドロキノリン-2-オン中間体から直接、図式Aに示した方法に従って製造することができる。別法として、キノリン-6-カルボン酸誘導体19は、前述の方法に従ってキノリン-6-カルボキサミド誘導体に変換することができ、次に当業者には公知の各種の方法を用いて脱水することができる。上記の方法に従ってニトリル中間体23をヒドロキシルアミンと反応させることで、相当するアミドキシム中間体を得る。EDCおよびDMA Pの存在下におけるアミドキシム中間体のカルボン酸誘導体7とのカップリングと、それに続く不活性溶媒中での加熱によって、異性体の6-(5-置換-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)キノリン-2-アミン類縁体24が得られる。同様に、ホモロゲーション化2-アミノキノリン-6-イル)カルボン酸中間体19を、関連する6-(5-置換-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)キノリン-4-アミン同族体24と同様にしてホモロゲーション化ニトリル中間体23に変換することができる。

20

30

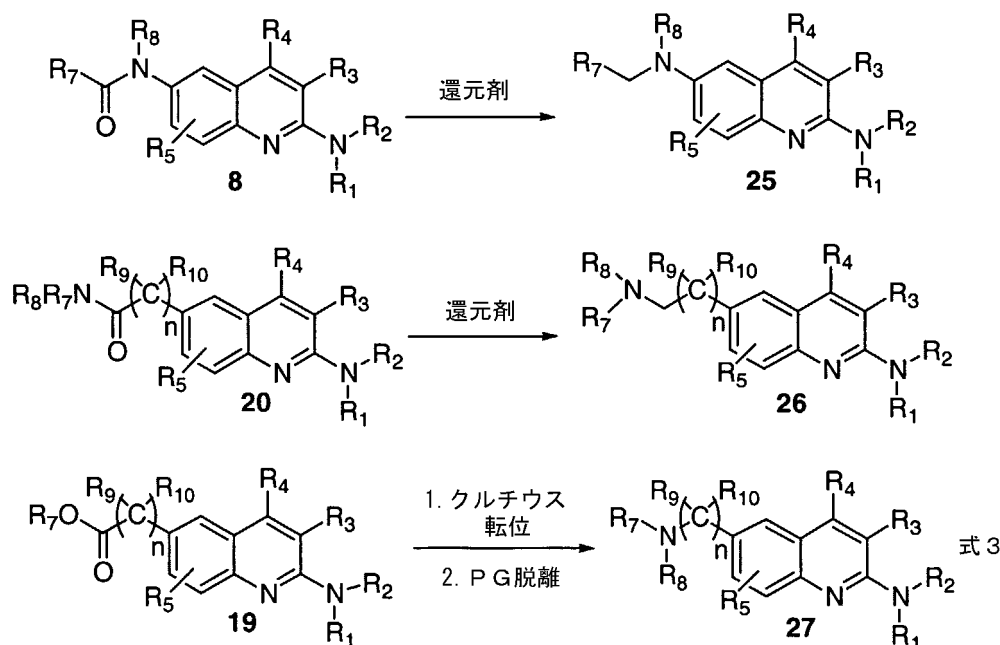
【0188】

6-置換キノリン-2, 6-ジアミン誘導体の製造

【0189】

【化 1 6】

図式 G



10

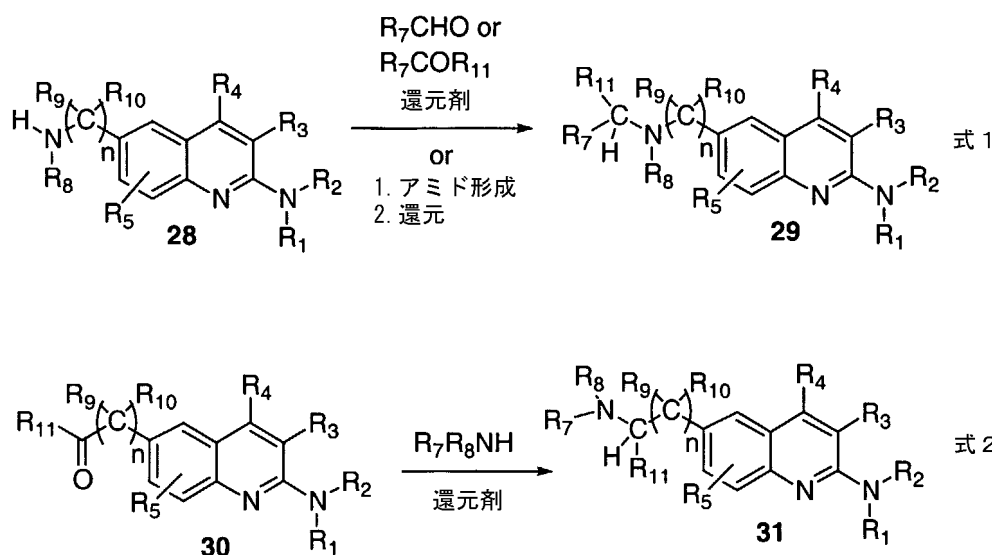
20

図式 G に、さらに別の 6-置換キノリン-2, 6-ジアミン誘導体の製造を示してある。ボラン誘導体または水素化リチウムアルミニウムなどの当業者には公知の各種還元剤による N-(2-アミノキノリン-6-イル)カルボキサミド中間体 8 (式 1) のカルボキサミド基の簡単な化学的還元によって、それぞれ 6-置換キノリン-2, 6-ジアミン誘導体 25 が得られる。別法として、クルチウス反応などの転位反応または当業者には公知の関連する転位反応によって、カルボン酸中間体 19 をアミン誘導体 25 に変換することができる。アミン中間体の加水分解または転位反応生成物から得られた保護基の脱離によって、所望のジアミノキノリン誘導体 27 を得ることができる。

【0190】

【化 1 7】

図式 H



30

40

同様に、カルボキシアルデヒドまたはケトン誘導体による還元的アミノ化 (図式 H、式 1) によって、あるいは最初にカルボキサミドを形成し、次にカルボキサミド中間体をキノリンジアミン誘導体 29 に還元することによって、キノリンジアミン誘導体 28 を他の

50

キノリンジアミン誘導体 29 に変換することができる。別法として、(2-アミノキノリン-6-イル)誘導カルボキシアルデヒド中間体 30 ($R_{11} = H$ 、式 2) または関連するケトン中間体 30 ($R_{11} = \text{アルキル}$ 、アリール、シクロアルキル、式 2) を、メタノールなどの適切な溶媒中で乾燥剤および酸緩衝剤の存在下にて、水素化シアノホウ素ナトリウムなどの当業者には公知の各種条件下での各種アミンによる還元的アミノ化によって、キノリンジアミン誘導体 31 に変換することができる。(2-アミノキノリン-6-カルボキシアルデヒド中間体 30 または関連するホモロゲーション化中間体は、当業者には公知の各種方法によって製造することができる。例えば、関連するアルコール誘導体の酸化またはカルボン酸もしくは関連するカルボキサミド、エステルもしくはニトリル誘導体の還元によって、所望の(2-アミノキノリン-6-カルボキシアルデヒド中間体 30 または関連する同族体を得ることができる。同様に、(2-アミノキノリン-6-イル)ケトン中間体 30 または関連する同族体を、当業者には公知の多くの方法によって、上記中間体から製造することができる。別法として、キノリンカルボキシアルデヒドまたはケトン中間体 30 を相当するアルコール中間体に還元し、次に脱離基を形成し、次に好適なアミンまたは代替のアミン求核剤で置き換えることができる。さらなる官能基操作または保護基脱離によって、キノリンジアミン誘導体 31 を得ることができる。

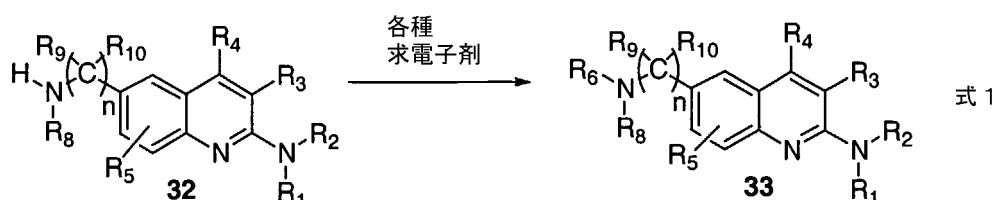
10

【0191】

【化18】

図式 I

20



カルボン酸もしくはその酸塩化物、イソシアネート、カルバモイルクロライド、ケテン、クロルギ酸エステル、スルホン酸もしくはそのスルホニルクロライドなどの各種求電子剤と前記アミンを反応させることで、キノリンジアミン中間体 32 のさらなる誘導体を製造して、一般構造 33 の本発明のさらなる誘導体を得ることができる(図式 I)。

30

【0192】

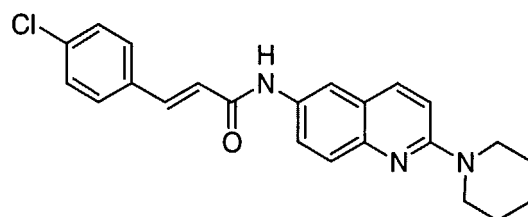
以下の実施例は本発明を例示することを目的として提供されるものであり、いかなる形でも本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。

【0193】

(実施例 1)

【0194】

【化19】



40

【0195】

(2E)-3-(4-クロロフェニル)-N-[2-(ピペリジン-1-イル)キノリン-6-イル]-プロパ-2-エンアミド塩酸塩

【0196】

段階 A: 6-ニトロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの製造

撹拌子を取り付けた 500 mL 丸底フラスコに、3,4-ジヒドロキノリン-2(1H

50

）－オン（5 g、34 mmol）を入れた。その固体に攪拌しながら、濃硫酸（100 mL）を加えた。固体が完全に溶解した後、反応混合物を氷／メタノール浴で冷却した。得られた溶液に水（25 mL）を加え、次に添加漏斗によって61%硝酸水溶液（4.6 mL、34 mmol；70%硝酸2.1 mLを水2.5 mLで希釈）を滴下した。得られた深赤色反応混合物を、氷／メタノール浴で冷却しながら0.25時間攪拌した。反応混合物を、攪拌および外部冷却しながら注意深く氷（250 g）上に注いだ。氷が溶けた後、得られた固体を濾過し、過剰の水（25 mLで2回）、次にエーテル（25 mLで2回）で洗浄した。得られた固体を風乾して、生成物をオフホワイトの固体として得た。MS：m/z 193（MH⁺）。それをそれ以上精製せずに次の反応で用いた。

【0197】

段階B：2-クロロ-6-ニトロキノリンの製造

段階Aからの粗生成物（3.0 g、15.6 mmol）および2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン（3.5 g、15.6 mmol）のベンゼン（50 mL）中の混合物に、オキシ塩化リン（7.1 mL、78 mmol）を添加漏斗によって滴下した。得られた反応混合物を5時間加熱還流し、その時点で氷浴で冷却した。冷却した混合物に、水（50 mL）を注意深く加えた。得られた混合物を5N水酸化ナトリウム水溶液（約60 mL）で中和し、濾過した。濾液をエーテル（200 mLで3回）で抽出した。エーテル抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して生成物を得た。MS：m/z 208（MH⁺）。それを次の段階で直接用いた。

【0198】

段階C：6-ニトロ-2-ピペリジン-1-イルキノリンの製造

段階Bからの生成物（208 mg、1.0 mmol）およびピペリジン（0.5 mL、5 mmol）を純粋エタノール（3 mL）中で混合し、4時間加熱還流させた。反応混合物を冷却して室温とし、溶媒を減圧下に除去した。固体をEtOAc（125 mL）中に取り込んだ。混合物を分液漏斗に移し、水（15 mLで3回）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、生成物を黄色固体として得た。MS：m/z 258（MH⁺）。それをそれ以上精製せずに用いた。

【0199】

段階D：2-ピペリジン-1-イルキノリン-6-アミンの製造

段階Cの生成物（204 mg、0.8 mmol）および水酸化パラジウム／炭素（約1000 mg）をメタノールに懸濁させた。得られた混合物を脱気し、次に黄色固体が全て溶けてしまうまで水素雰囲気（風船）下で攪拌した。反応混合物を濾過助剤を用いて濾過し、溶媒を減圧下に除去して、生成物を褐色固体として得た。MS：m/z 228（MH⁺）。それをそれ以上精製せずに用いた。

【0200】

段階E：（2E）-3-（4-クロロフェニル）プロプ-2-エノイルクロライドの製造

（2E）-3-（4-クロロフェニル）プロプ-2-エン酸（2.0 g、11 mmol）の塩化メチレン（50 mL）溶液に、オキサリルクロライド（1.05 mL、12.1 mmol）およびN,N-ジメチルホルムアミド（0.05 mL、0.6 mmol）を加えた。得られた混合物を室温で6時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。得られた固体をヘキサンで希釈し、溶媒を減圧下に除去してオフホワイトの固体を得た。それをそれ以上精製せずに用いた。

【0201】

段階F：（2E）-3-（4-クロロフェニル）-N-（2-ピペリジン-1-イルキノリン-6-イル）プロプ-2-エンアミド塩酸塩の製造

段階Dの生成物（91 mg、0.4 mmol）のHOAc（2 mL）溶液に、段階Eの生成物（64 mg、0.32 mmol）を加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、エーテル3 mLで希釈した。得られた混合物を濾過し、得られた固体をエーテルで洗浄した。固体を真空乾燥して生成物（MS：m/z 392（MH⁺））をオフホワイトの固

10

20

30

40

50

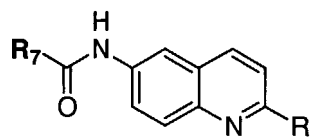
体として得た。

【0202】

適切な出発物質を用い、実施例1について前述した手順と同様の手順に従って、相当するキノリン-2,6-ジアミン中間体から下記の化合物を製造した。

【0203】

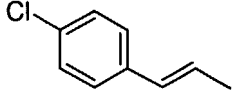
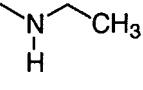
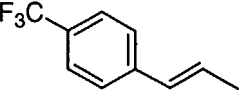
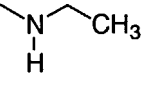
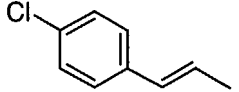
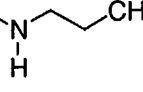
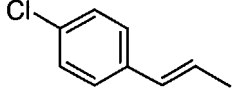
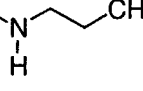
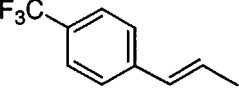
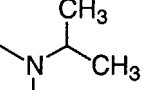
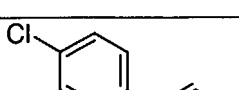
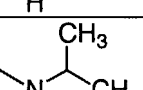
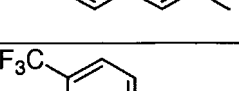
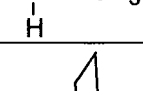
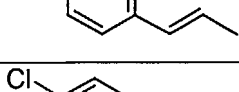
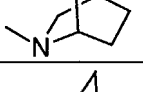
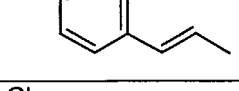
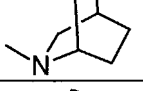
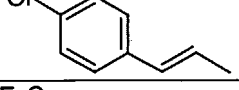
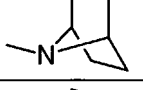
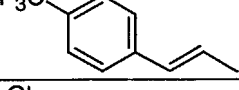
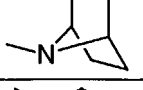
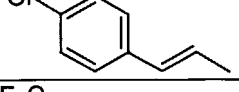
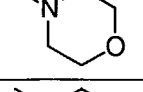
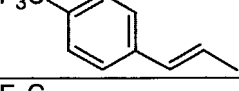
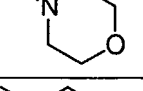
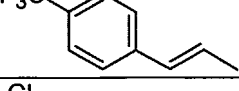
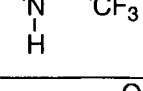
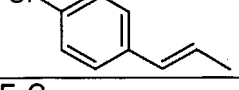
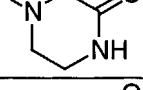
【表5】



10

実施例 番号	R_7	$R = NR_1R_2$	親イオン (MH^+) m/z
2			426
3			352
4			386

20

5			352
6			386
7			366
8			401
9			400
10			366
11			452
12			418
13			404
14			438
15			394
16			428
17			440
18			407
19			441

10

20

30

40

20			440
21			406
22			426
23			471 M-56
24			456
25			427
26			454
27			444
28			460
29			442
30			440
31			442
32			440
33			414

10

20

30

40

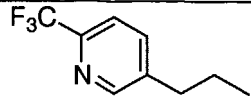
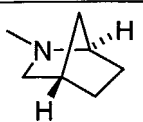
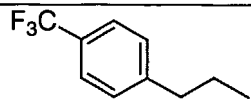
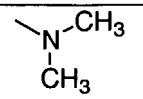
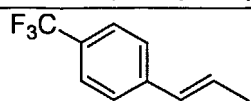
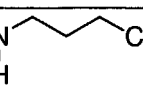
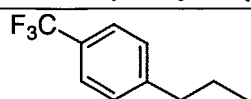
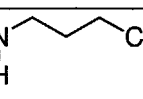
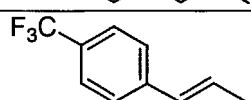
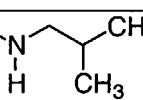
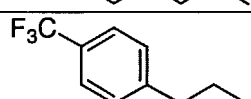
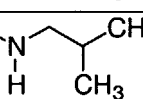
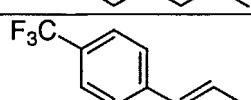
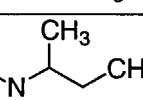
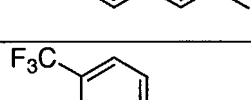
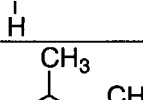
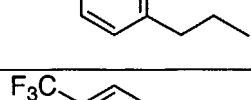
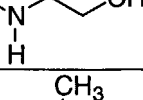
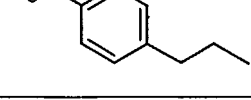
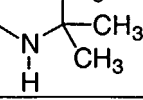
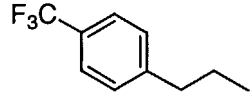
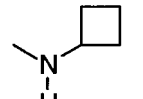
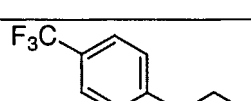
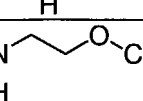
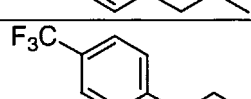
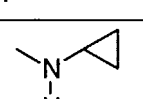
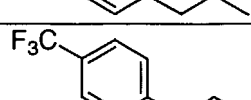
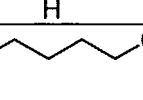
34			440
35			442
36			412
37			398
38			440
39			400
40			466
41			468
42			438
43			442
44			490
45			428
46			428
47			441
48			441

10

20

30

40

49			441
50			388
51			414
52			416
53			414
54			416
55			414
56			416
57			416
58			414
59			418
60			400
61			430
62			436

10

20

30

40

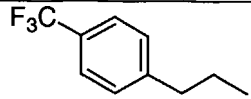
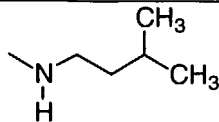
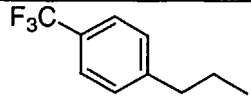
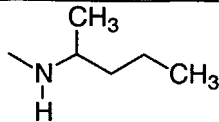
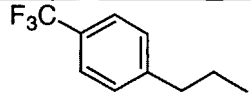
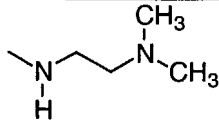
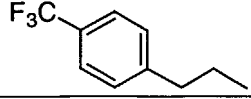
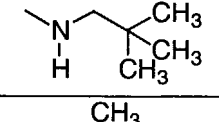
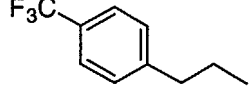
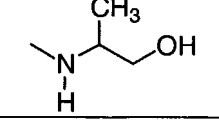
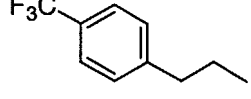
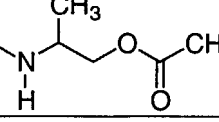
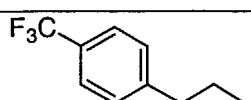
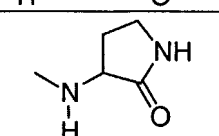
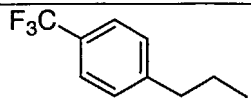
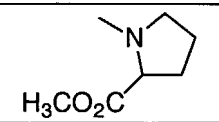
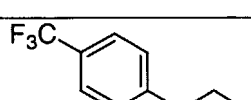
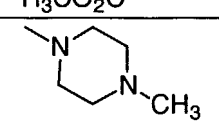
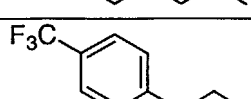
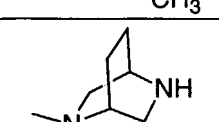
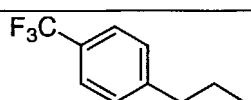
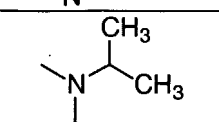
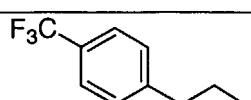
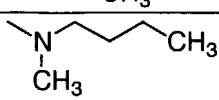
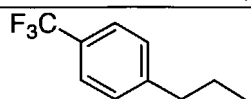
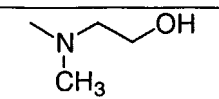
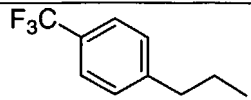
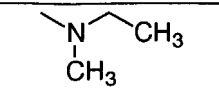
63			428
64			416
65			416
66			360
67			442
68			374
69			460
70			418
71			450
72			430
73			430
74			430
75			429
76			404

10

20

30

40

77			430
78			430
79			431
80			430
81			418
82			460
83			443
84			473 M-36
85			443
86			455
87			430
88			430
89			418
90			402

10

20

30

40

91			416
92			430
93			464
94			478
95			492
96			442
97			518
98			428
99			474
100			430
101			444
102			431
103			416
104			444

10

20

30

40

105			456
106			470
107			450
108			416
109			458
110			432
111			402
112			417
113			414
114			380
115			479
116			479
117			474
118			488

10

20

30

40

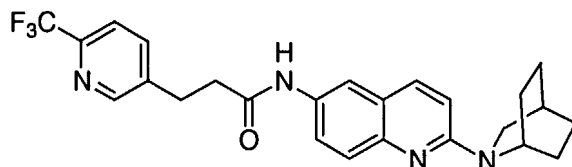
50

【0204】

(実施例119)

【0205】

【化 20】



【0206】

N-〔2-（2-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-2-イル）キノリン-6-イル〕-3-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕プロパンアミド

【0207】

段階A：2-（2-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-2-イル）-6-ニトロキノリンの製造

2-クロロ-6-ニトロキノリン（5.0 g、24 mmol、実施例1、段階B）、2-アザビシクロ〔2.2.2〕オクタンp-トルエンスルホン酸塩（10.2 g、36 mmol）および重炭酸ナトリウム（5.1 g、60 mmol）の混合物を、純粋エタノール（100 mL）中で混合し、24時間加熱還流した。反応混合物を冷却して室温とし、溶媒を減圧下に除去した。固体をEtOAc（750 mL）に取り込んだ。混合物を分液漏斗に移し、水（100 mLで3回）、次にブライン（100 mL）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して生成物を黄色固体として得た。MS：m/z 284（MH⁺）。それをそれ以上精製せずに用いた。

【0208】

段階B：2-（2-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-2-イル）キノリン-6-アミンの製造

段階Aの生成物および水酸化パラジウム／炭素（1.3 g、20重量%）をメタノール（100 mL）および酢酸エチル（100 mL）中に懸濁させた。得られた混合物を脱気し、水素雰囲気（風船）下に6時間攪拌した。反応混合物を濾過助剤を用いて濾過し、溶媒を減圧下に除去した。得られた油状物を酢酸エチルに溶かし、溶媒を減圧下に除去した。得られた油状物をエーテルに懸濁させ、結晶化が起こるまで磨砕した。固体を濾過し、氷冷エーテルで洗浄し、真空乾燥して生成物を褐色固体として得た。MS：m/z 254（MH⁺）。それをそれ以上精製せずに用いた。

【0209】

段階C：3-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕プロプ-2-エン酸tert-ブチルの製造

〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕メタノール（9.6 g、54 mmol）の塩化メチレン（200 mL）溶液に窒素雰囲気下で、（トリフェニルホスホラニリデン）酢酸tert-ブチル（24.6 g、65 mmol）およびMnO₂（47.3 g、544 mmol）を加えた。得られた混合物を室温で24時間攪拌し、シリカゲル層で濾過した。その層をヘキサン／EtOAc（7：1）で溶離し、溶媒を減圧下に除去して、生成物を白色固体として得た。MS：m/z 274（MH⁺）。

【0210】

段階D：3-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕プロパン酸tert-ブチルの製造

メタノール40 mL中の段階Cの生成物（2.2 g、8.1 mmol）および5%パラジウム／炭素（0.25 g）を、水素雰囲気（風船）下に1時間攪拌した。反応混合物を濾過助剤を用いて濾過し、溶媒を減圧下に除去して、生成物を固体として得た。MS：m/z 276（MH⁺）。

【0211】

段階E：3-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕プロパン酸の製造

段階Dの生成物（580 mg、2.1 mmol）の塩化メチレン（2 mL）溶液に、アニソール（2滴）およびトリフルオロ酢酸（1 mL）を加えた。混合物を40℃で数時間

10

20

30

40

50

加熱し、溶媒を減圧下に除去した。得られた油状物を真空乾燥機で40℃にて終夜乾燥させて、生成物を半固体として得た。MS：m/z 220 (MH⁺)。

【0212】

段階F：N-〔2-（2-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-2-イル）キノリン-6-イル〕-3-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕プロパンアミドの製造

段階Bの生成物（307mg、1.2mmol）、段階Eの生成物（404mg、1.2mmol）およびトリエチルアミン（0.17mL、1.2mmol）の塩化メチレン（10mL）溶液に、4-ジメチルアミノピリジン（222mg、1.8mmol）を加え、次に1-（3-ジメチルアミノプロピル）3-エチルカルボジイミドHCl（349mg、1.82mmol）を加えた。得られた混合物を室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をヘキサン／酢酸エチル／トリエチルアミン（1：7：0.1）を展開液とする分取薄層クロマトグラフィーによって精製して、生成物（MS：m/z 455 (MH⁺)）をオフホワイトの固体として得た。

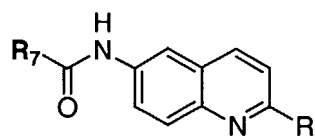
10

【0213】

適切な出発物質を用い、実施例119または実施例1について前述した手順と同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【0214】

【表 6】



実施例 番号	R_7	$R = NR_1R_2$	親イオン (MH ⁺) m/z
120			442
121			444
122			466
123			502
124			454
125			441
126			412
127			440
128			386
129			414

10

20

30

40

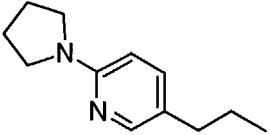
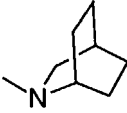
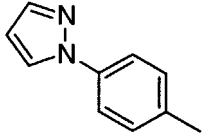
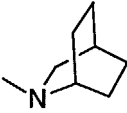
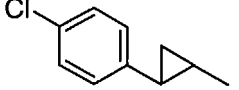
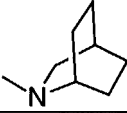
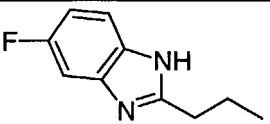
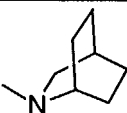
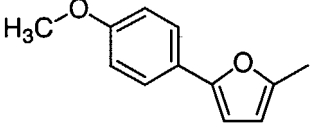
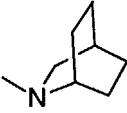
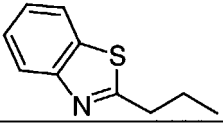
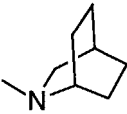
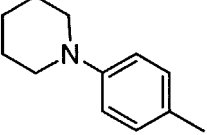
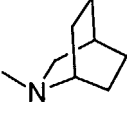
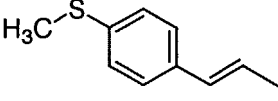
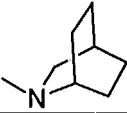
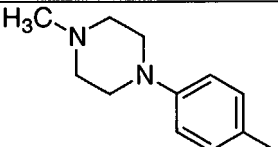
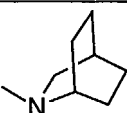
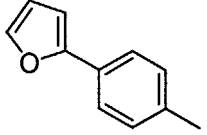
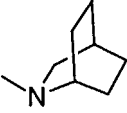
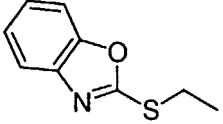
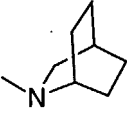
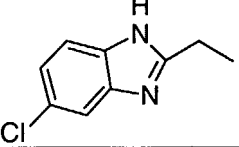
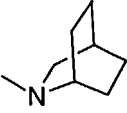
130			414
131			427
132			414
133			400
134			452
135			452
136			479
137			416
138			429
139			430
140			415
141			464

10

20

30

40

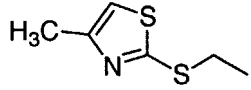
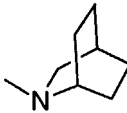
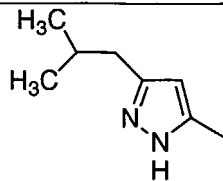
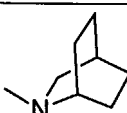
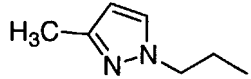
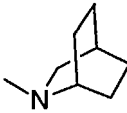
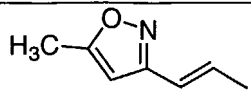
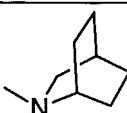
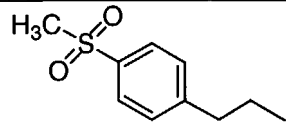
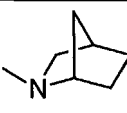
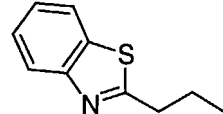
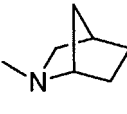
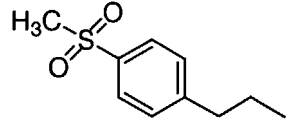
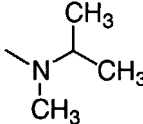
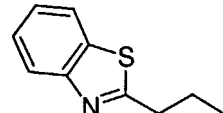
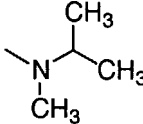
142			456
143			424
144			432
145			444
146			454
147			443
148			441
149			430
150			456
151			424
152			445
153			446

10

20

30

40

154			425
155			404
156			390
157			389
158			450
159			429
160			426
161			405

10

20

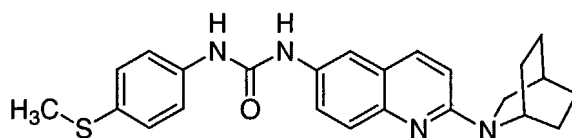
【0215】

(実施例162)

30

【0216】

【化21】



【0217】

N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)キノリン-6-イル]-N'-(4-(メチルチオ)フェニル)尿素

40

【0218】

段階A：N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)キノリン-6-イル]-N'-(4-(メチルチオ)フェニル)尿素の製造

2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)キノリン-6-アミン(21mg、0.08mmol、実施例119、段階B)、トリエチルアミン(0.013mL、0.09mmol)の塩化メチレン(1mL)溶液に、4-(メチルチオ)フェニルイソシアネート(15mg、0.09mmol)を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をヘキサン/酢酸エチル(1:1)を溶離液とする分取薄層クロマトグラフィーによって精製して、生成物(MS:m/z 419(MH⁺))をオフホワイトの固体として得た。

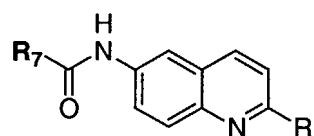
【0219】

50

適切な出発物質を用い、実施例 162 について前述した手順と同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【0220】

【表 7】

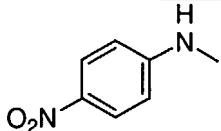
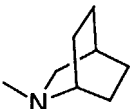
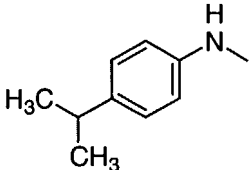
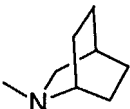
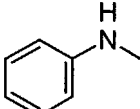
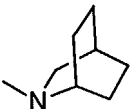
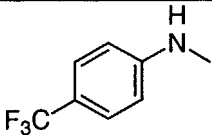
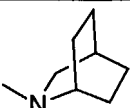
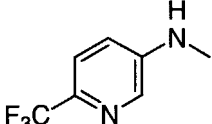
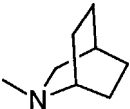
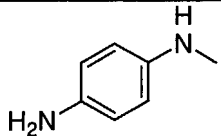
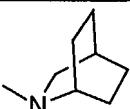
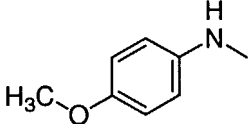
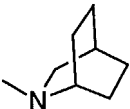
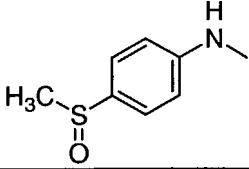
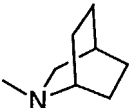
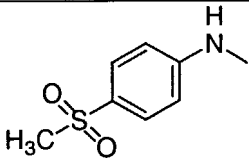
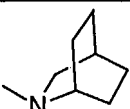
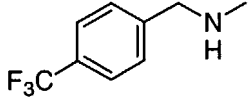
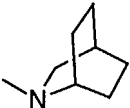
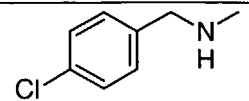
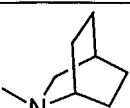


実施例 番号	R_7	$R = NR_1R_2$	親イオン (MH ⁺) m/z
163			465
164			423
165			483
166			455
167			457
168			417
169			464

10

20

30

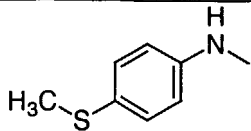
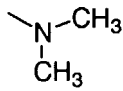
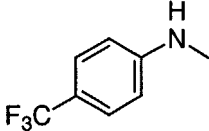
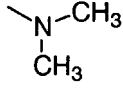
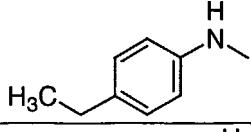
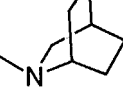
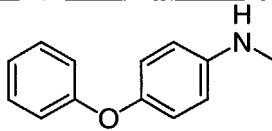
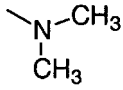
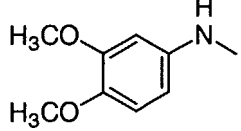
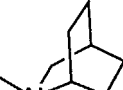
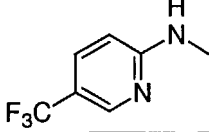
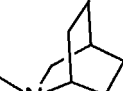
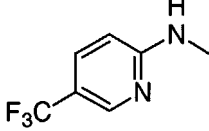
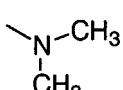
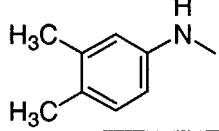
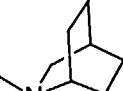
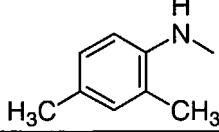
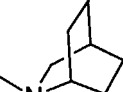
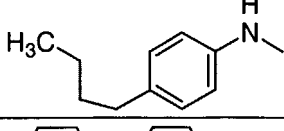
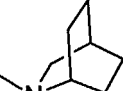
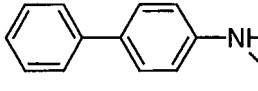
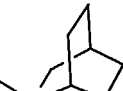
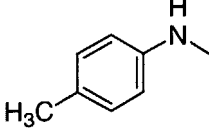
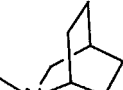
170			418
171			415
172			373
173			441
174			442
175			388
176			403
177			435
178			451
179			455
180			421

10

20

30

40

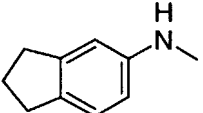
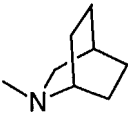
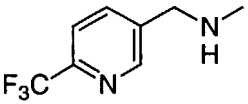
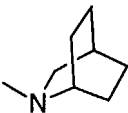
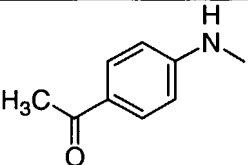
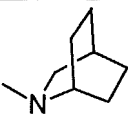
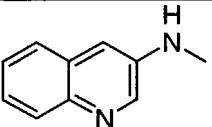
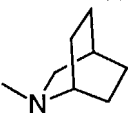
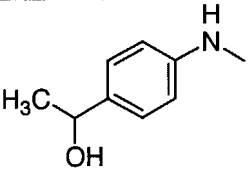
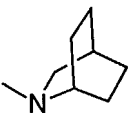
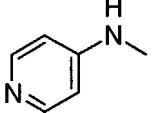
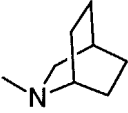
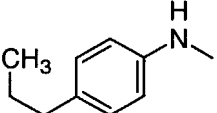
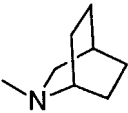
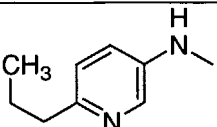
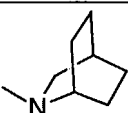
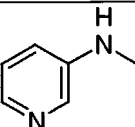
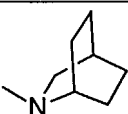
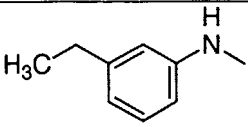
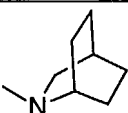
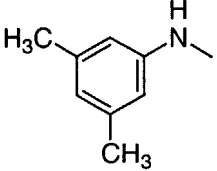
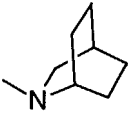
181			353
182			375
183			401
184			399
185			433
186			442
185			376
186			401
187			401
188			429
189			449
190			387

10

20

30

40

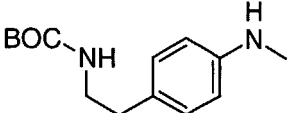
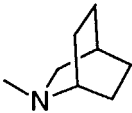
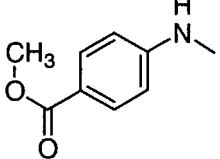
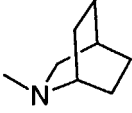
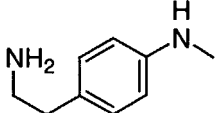
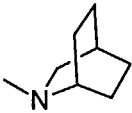
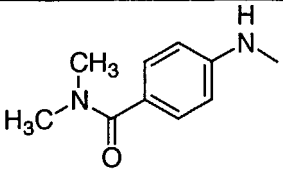
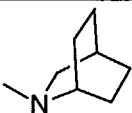
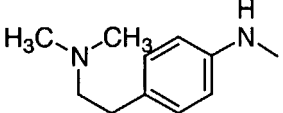
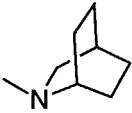
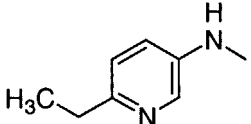
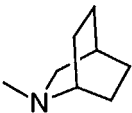
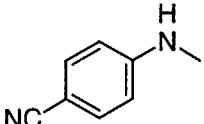
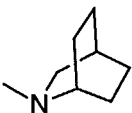
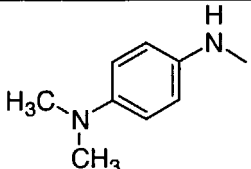
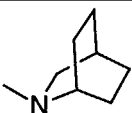
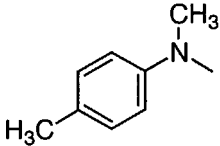
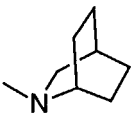
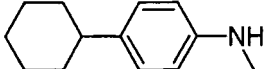
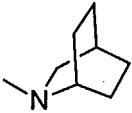
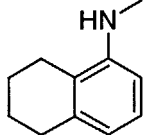
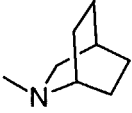
191			413
192			456
193			415
194			424
195			417
196			374
197			415
198			416
199			374
200			401
201			401

10

20

30

40

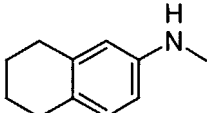
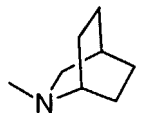
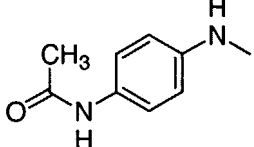
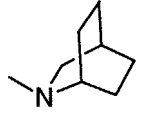
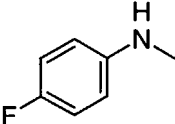
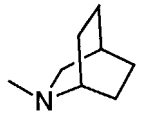
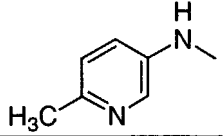
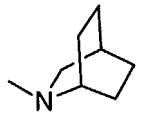
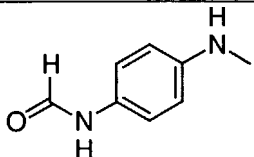
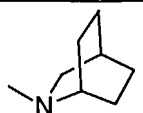
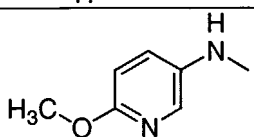
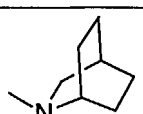
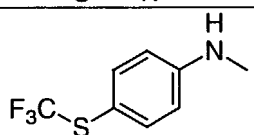
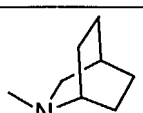
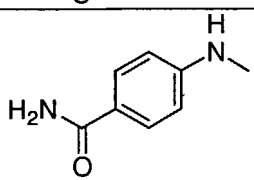
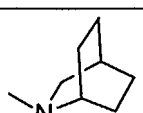
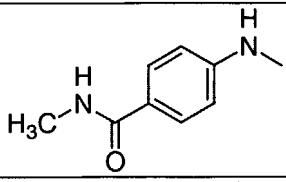
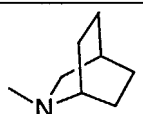
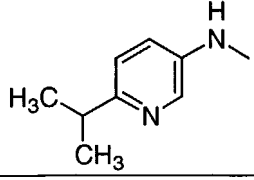
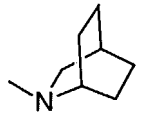
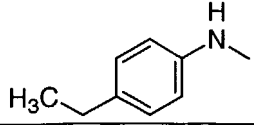
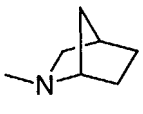
202			516
203			431
204			416
205			416
206			444
207			402
208			398
209			416
210			401
211			455
212			427

10

20

30

40

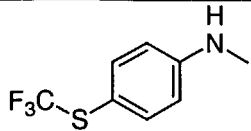
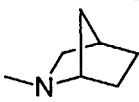
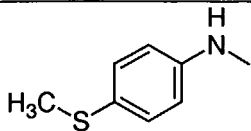
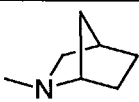
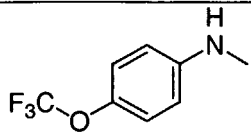
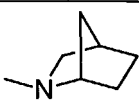
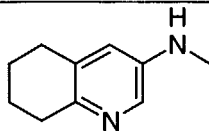
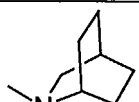
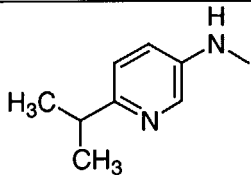
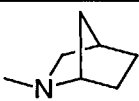
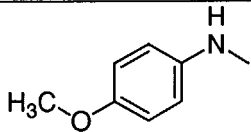
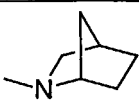
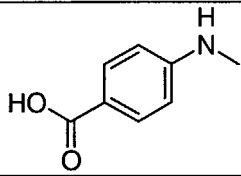
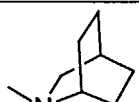
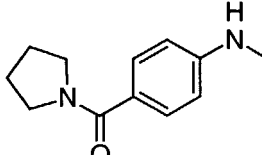
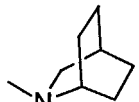
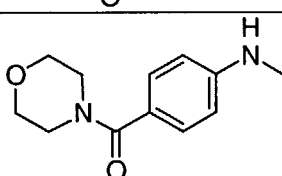
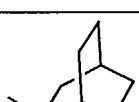
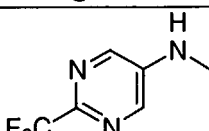
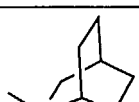
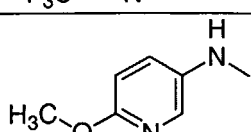
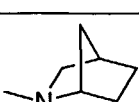
213			427
214			430
215			391
216			461
217			416
218			404
219			509
220			416
221			430
222			416
223			387

10

20

30

40

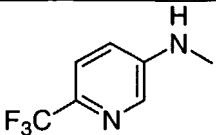
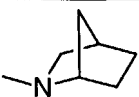
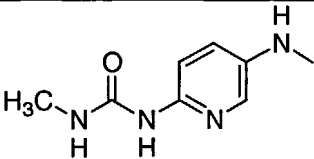
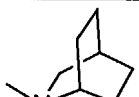
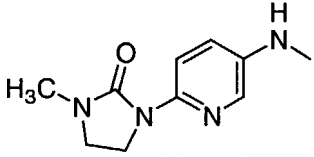
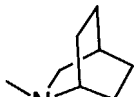
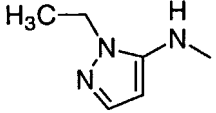
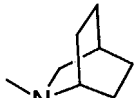
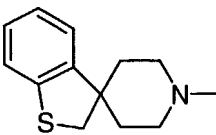
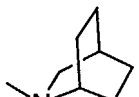
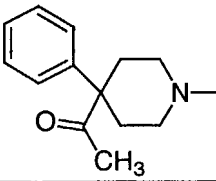
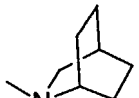
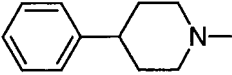
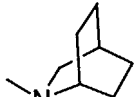
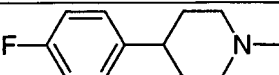
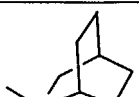
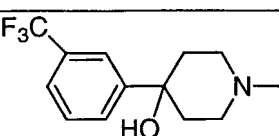
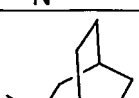
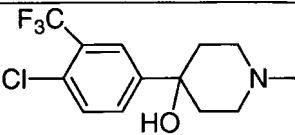
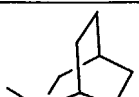
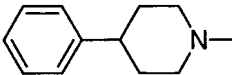
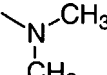
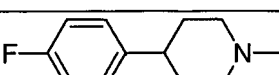
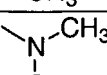
224			459
225			405
226			443
227			428
228			402
229			389
230			417
231			470
232			486
233			443
234			390

10

20

30

40

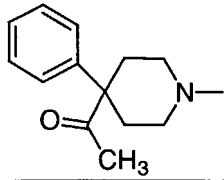
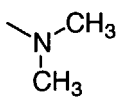
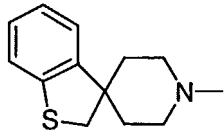
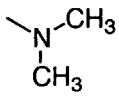
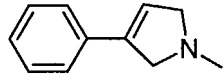
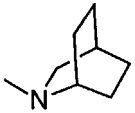
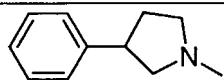
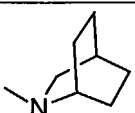
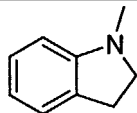
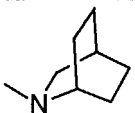
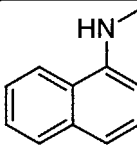
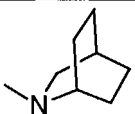
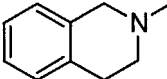
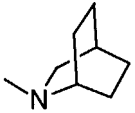
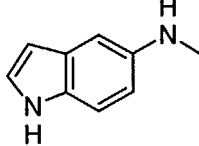
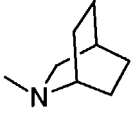
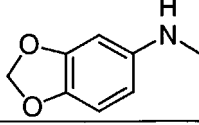
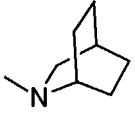
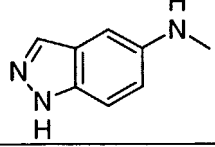
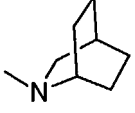
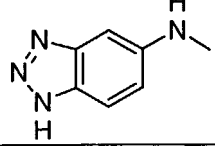
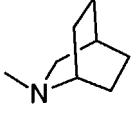
235			428
236			445
237			471
238			391
239			485
240			483
241			441
242			459
243			525
244			559
245			375
246			393

10

20

30

40

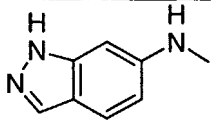
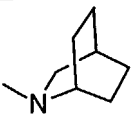
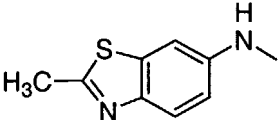
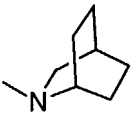
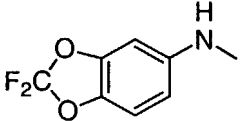
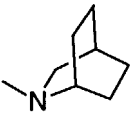
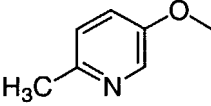
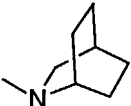
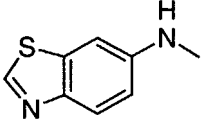
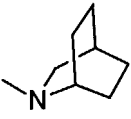
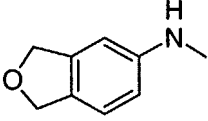
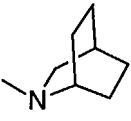
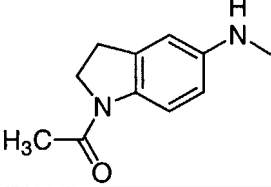
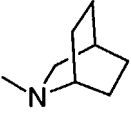
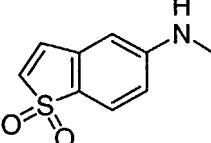
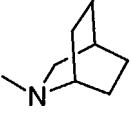
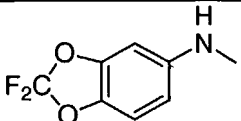
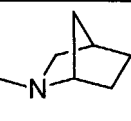
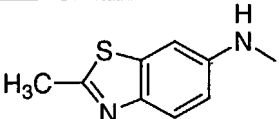
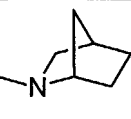
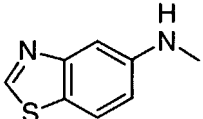
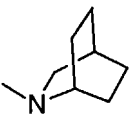
247			417
248			419
249			425
250			427
251			399
252			423
253			413
254			412
255			417
256			413
257			414

10

20

30

40

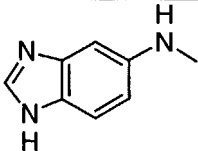
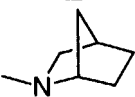
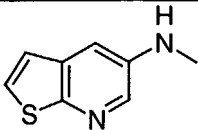
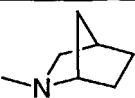
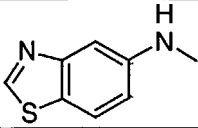
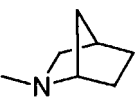
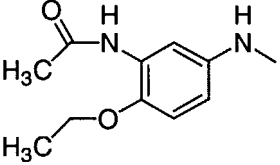
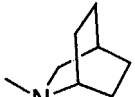
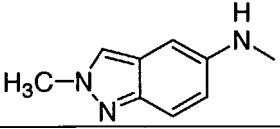
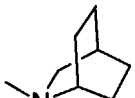
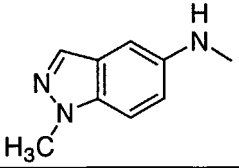
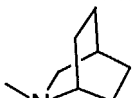
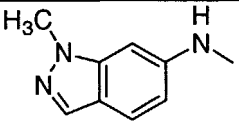
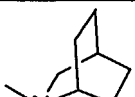
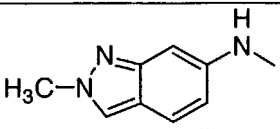
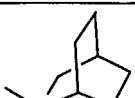
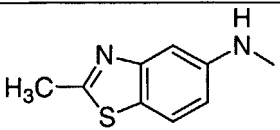
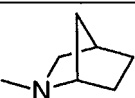
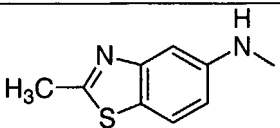
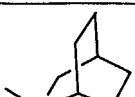
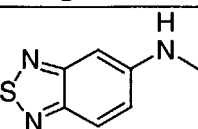
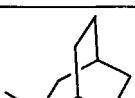
258			413
259			444
260			453
261			得られなかった
262			430
263			415
264			456
265			461
266			439
267			430
268			430

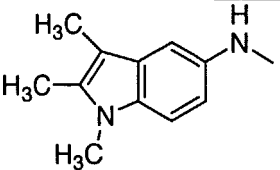
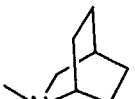
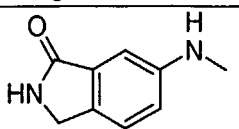
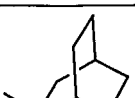
10

20

30

40

269			400
270			416
271			416
272			474
273			427
274			427
275			427
276			427
277			429
278			443
279			431

280			440
281			464

10

20

30

40

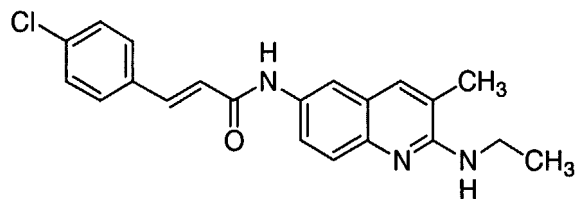
50

【0221】

(実施例282)

【0222】

【化22】



10

【0223】

(2E)-3-(4-クロロフェニル)-N-[2-(エチルアミノ)-3-メチルキノリン-6-イル]プロプ-2-エンアミド塩酸塩

【0224】

段階A：2-クロロ-3-メチル-6-ニトロキノリンの製造

4-ニトロアニリン(10g、72mmol)のクロロホルム溶液に0℃で、プロピオニルクロライド(7mL、80mmol)と次にトリエチルアミン(11.1mL)を加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、その時点で反応混合物を2N HCl水溶液で洗浄した。有機層を脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して固体を得た。オキシ塩化リン(25mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(4.5mL)の溶液を0℃で0.15時間攪拌し、そして上記固体を加えた。得られた反応混合物を75℃で12時間加熱し、その時点で揮発分を減圧下に除去した。残留物を氷浴で冷却した。その冷却した混合物に、水(50mL)を注意深く加えた。得られた固体を濾過し、水で洗浄した。固体をクロロホルムで抽出し、抽出液を合わせ、脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、生成物(MS:m/z 224(MH⁺))を得た。それを次の段階でそのまま用いた。

20

【0225】

段階B：N-エチル-3-メチル-6-ニトロキノリン-2-アミンの製造

実施例1、段階Cの手順に従って、段階Aからの生成物(1g、4.5mmol)と2Nエチルアミンのメタノール溶液(5mL、25mmol)を用いて生成物を製造した。

【0226】

段階C：N²-エチル-3-メチルキノリン-2,6-ジアミンの製造

段階Bの生成物(0.8g)および酸化白金/炭素(約80mg)をメタノールに懸濁させた。得られた混合物を約0.34MPa(50psi)で1時間水素化した。反応混合物を濾過助剤を用いて濾過し、溶媒を減圧下に除去して生成物を得た。それをそれ以上精製せずに用いた。

30

【0227】

段階D：(2E)-3-(4-クロロフェニル)-N-[2-(エチルアミノ)-3-メチルキノリン-6-イル]プロプ-2-エンアミド塩酸塩の製造

実施例1、段階Fについての手順に従って、段階Cの生成物(35mg、0.17mmol)および(2E)-3-(4-クロロフェニル)プロプ-2-エノイルクロライド(実施例1、段階E；38mg、0.19mmol)を用いて生成物(MS:m/z 367(MH⁺))をオフホワイトの固体として得た。

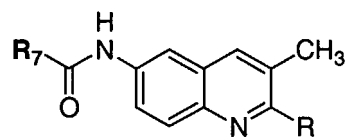
40

【0228】

適切な出発物質を用い、上記のものと同様の手順に従って、下記の化合物を相当するキノリン-2,6-ジアミン中間体から製造した。

【0229】

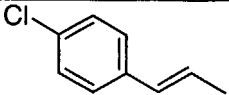
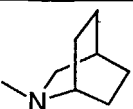
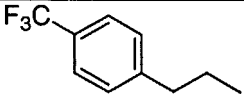
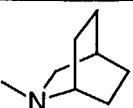
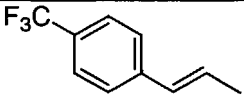
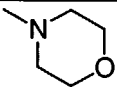
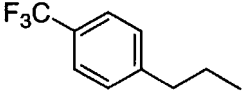
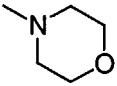
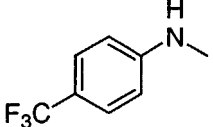
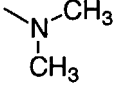
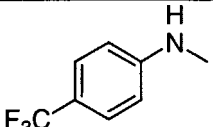
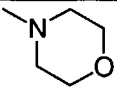
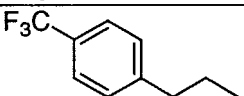
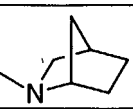
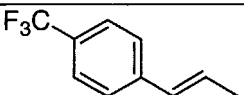
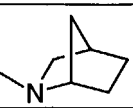
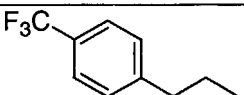
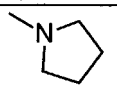
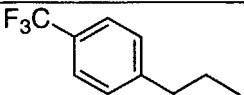
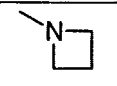
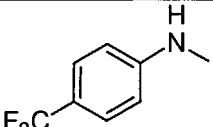
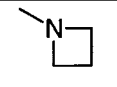
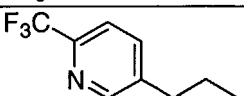
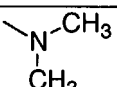
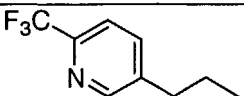
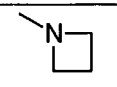
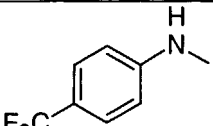
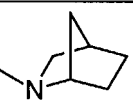
【表 8】



実施例 番号	R_7	$R = NR_1R_2$	親イオン (MH ⁺) m/z
283			400
284			366
285			402
286			466

10

20

287			432
288			468
289			442
290			444
291			389
292			431
293			454
294			452
295			428
296			414
297			401
298			403
299			415
300			441

10

20

30

40

301			415
302			457
303			417
304			430
305			431
306			455
307			469
308			516
309			449
310			480

10

20

30

40

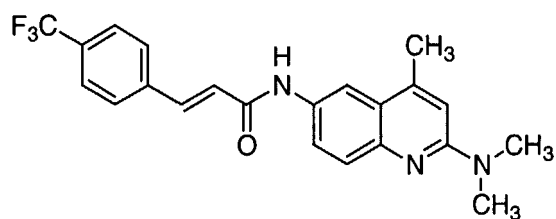
50

【0230】

(実施例311)

【0231】

【化23】



【0232】

(2E)-N-[2-(ジメチルアミノ)-4-メチルキノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド塩酸塩

【0233】

段階A：2-クロロ-4-メチル-6-ニトロキノリンの製造

4-メチルキノリン-2(1H)-オン(11g、69mmol)の濃硫酸(100mL)溶液に、発煙硝酸(2.7mL、80mmol)を加えた。得られた溶液の温度は約5

0 °まで上昇した。反応混合物を1時間加熱還流し、冷却して室温とし、氷上に注意深く注いだ。得られた沈殿を濾過し、氷冷水およびエーテルで洗浄し、真空乾燥して固体を得た。その固体(8.5 g)およびオキシ塩化リン(40 mL)の混合物を100 °で0.45時間加熱し、その時点で揮発分を減圧下に除去した。残留物を氷浴で冷却した。その冷却した混合物に、水(50 mL)を注意深く加えた。得られた固体を濾過し、水およびエーテルで洗浄し、真空乾燥して生成物(MS: m/z 224 (MH⁺))を得た。それを次の段階でそのまま用いた。

【0234】

段階B: N, N, 4-トリメチル-6-ニトロキノリン-2-アミンの製造

実施例1、段階Cの手順に従って、段階Aの生成物および2Nジメチルアミンのメタノール溶液(5 mL、25 mmol)から生成物を得た。 10

【0235】

段階C: N², N², 4-トリメチルキノリン-2, 6-ジアミンの製造

実施例282、段階Cの手順に従って、段階Bの生成物から生成物を得た。

【0236】

段階D: (2E)-N-[2-(ジメチルアミノ)-4-メチルキノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド塩酸塩の製造

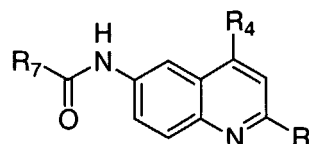
実施例1、段階Fについての手順に従って、段階Dの生成物(35 mg、0.17 mmol)および(2E)-3-((4-トリフルオロメチル)フェニル)プロプ-2-エノイルクロライドから生成物を得た。MS: m/z 400 (MH⁺)。 20

【0237】

適切な出発物質を用い、上記のものと同様の手順に従って、相当するキノリン-2, 6-ジアミン中間体から下記の化合物を製造した。

【0238】

【表9】



実施例 番号	R ₇	R ₄	R = NR ₁ R ₂	親イオン (MH ⁺) m/z
312		-CH ₃		402
313		-CH ₃		466
314		-CH ₃		468

30

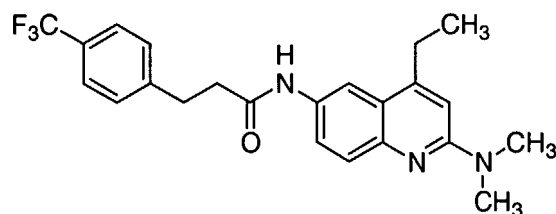
40

【0239】

(実施例315)

【0240】

【化 2 4】



【0 2 4 1】

N-[2-(ジメチルアミノ)-4-エチルキノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド塩酸塩

10

【0 2 4 2】

段階 A：4-エチルキノリン-2(1H)-オンの製造

4-メチルキノリン-2(1H)-オン(5 g、31 mmol)の脱水テトラヒドロフラン(100 mL)懸濁液を窒素雰囲気下でアセトン/ドライアイス浴で冷却し、それに注射器によって、1.6 N n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(49 mL、78 mmol)を滴下した。得られた溶液を昇温させて室温として2時間経過させ、その時点でヨウ化メチル(3 mL、47 mmol)を注射器によって加えた。反応混合物を室温で0.5時間攪拌し、氷浴で冷却した。2 N HCl水溶液を加えることで反応混合物を反応停止し、過剰のクロロホルムで抽出した。合わせた有機抽出液を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して固体を得た。

20

【0 2 4 3】

段階 B：2-クロロ-4-エチル-6-ニトロキノリンの製造

実施例 311、段階 A についての手順に従って、4-エチルキノリン-2(1H)-オン(段階 A)から生成物を得た。MS：m/z 237 (MH⁺)。それを次の段階でそのまま用いた。

【0 2 4 4】

段階 C：4-エチル-N², N²-ジメチル-6-ニトロキノリン-2-アミンの製造

実施例 1、段階 C の手順に従って、段階 B の生成物および 2 N ジメチルアミンのメタノール溶液(5 mL、25 mmol)から生成物を得た。

【0 2 4 5】

段階 D：4-エチル-N², N²-ジメチルキノリン-2, 6-ジアミンの製造

実施例 282、段階 C の手順に従って、段階 C の生成物から生成物を得た。

【0 2 4 6】

段階 E：3-[(4-トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイルクロライドの製造

実施例 1、段階 E についての手順に従って、3-[(4-トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸およびオキサリルクロライドから生成物を得た。

【0 2 4 7】

段階 F：N-[2-(ジメチルアミノ)-4-エチルキノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド塩酸塩の製造

実施例 1、段階 F についての手順に従って、段階 D の生成物(35 mg、0.17 mmol)および 3-[(4-トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイルクロライドから生成物を得た。MS：m/z 417 (MH⁺)。

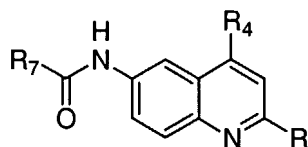
40

【0 2 4 8】

適切な出発物質を用い、上記のものと同様の手順に従って、相当するキノリン-2, 6-ジアミン中間体から下記の化合物を製造した。

【0 2 4 9】

【表 10】



実施例 番号	R_7	R_4	$R = NR_1R_2$	親イオン (MH^+) m/z
316		$-CH_2CH_3$		440
317		$-CH_2CH_3$		442
318		$-CH_2CH_3$		402

10

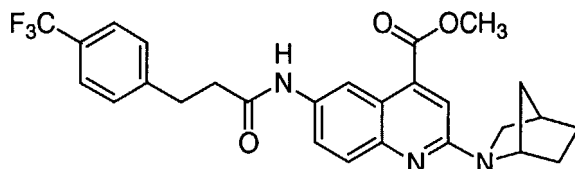
【0250】

(実施例 319)

20

【0251】

【化 25】



【0252】

2 - (2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト - 2 - イル) - 6 - ({ 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル } アミノ) キノリン - 4 - カルボン酸メチル

30

【0253】

段階 A : 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - カルボン酸メチルの製造

肉厚パイレックス (PYREX) 管中に、2 - ヨードアニリン (2. 84 g、13 mmol)、マレイン酸ジメチル (2. 44 g、17 mmol)、トリエチルアミン (1. 4 mL、10 mmol)、二酢酸パラジウム (31 mg、0. 14 mmol) およびアセトニトリル 6 mL を入れた。管に窒素を流し、封止した。封管を 100 ° で 3. 5 時間加熱し、冷却して室温とした。管を開け、得られた固体を濾過し、アセトニトリルで洗浄した。固体をクロロホルムに溶かし、溶媒を減圧下に除去して固体を得た。

【0254】

段階 B : 2 - クロロ - 6 - ニトロキノリン - 4 - カルボン酸メチルの製造

40

実施例 311、段階 A についての手順に従って、2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - カルボン酸メチル (段階 A) から生成物を得た。MS : m/z 267 (MH^+)。それを次の段階でそのまま用いた。

【0255】

段階 C : 2 - (2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト - 2 - イル) - 6 - ニトロキノリン - 4 - カルボン酸メチルの製造

実施例 1、段階 C についての手順に従って、2 - クロロ - 6 - ニトロキノリン - 4 - カルボン酸メチル (段階 B) および 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンから生成物を得た。

50

【0256】

段階D：6-アミノ-2-(2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)キノリン-4-カルボン酸メチルの製造

実施例282、段階Cについての手順に従って、2-(2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-6-ニトロキノリン-4-カルボン酸メチル(段階C)から生成物を得た。

【0257】

段階E：2-(2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-6-({ 3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイル} アミノ)キノリン-4-カルボン酸メチルの製造

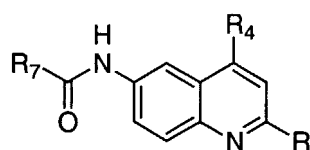
実施例1、段階Fについての手順に従って、6-アミノ-2-(2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)キノリン-4-カルボン酸メチル(段階D)(35mg、0.17mmol)および3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイルクロライド(実施例315、段階E)から生成物を得た。MS： m/z 498 (MH^+)。

【0258】

適切な出発物質を用い、上記のものと同様の手順に従って、相当するキノリン-2,6-ジアミン中間体から下記の化合物を製造した。

【0259】

【表11】



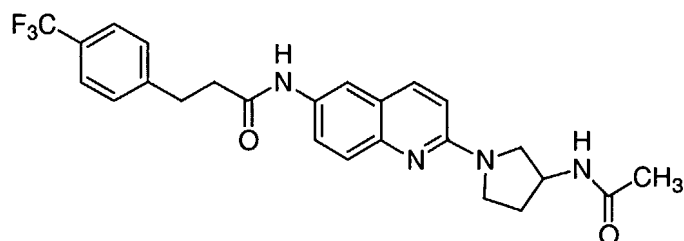
実施例 番号	R_7	R_4	$R = NR_1R_2$	親イオン (MH^+) m/z
320		$-CO_2CH_3$		485

【0260】

(実施例321)

【0261】

【化26】



【0262】

N-{2-[3-(アセチルアミノ)ピロリジン-1-イル]キノリン-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド塩酸塩

【0263】

段階A：tert-ブチル1-(6-ニトロキノリン-2-イル)ピロリジン-3-イルカーバメートの製造

実施例119、段階Aの手順に従って、2-クロロ-6-ニトロキノリン(実施例1、段階B)およびtert-ブチルピロリジン-3-イルカーバメートから生成物を得た。

MS : m/z 359 (MH⁺)。

【0264】

段階B : tert-ブチル 1-(6-アミノキノリン-2-イル)ピロリジン-3-イルカーバメートの製造

実施例1、段階Dについての手順に従って、tert-ブチル 1-(6-ニトロキノリン-2-イル)ピロリジン-3-イルカーバメート(段階A)から生成物を得た。MS : m/z 329 (MH⁺)。それを次の段階でそのまま用いた。

【0265】

段階C : tert-ブチル 1-[6-({3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイル} アミノ)キノリン-2-イル]ピロリジン-3-イルカーバメート塩酸塩

10

実施例1、段階Fについての手順に従って、tert-ブチル 1-(6-アミノキノリン-2-イル)ピロリジン-3-イルカーバメート(段階B)および3-[(4-トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイルクロライド(実施例319、段階E)から生成物を得た。MS : m/z 529 (MH⁺)。

【0266】

段階D : N-[2-(3-アミノピロリジン-1-イル)キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド・ビストリフルオロ酢酸塩の製造

tert-ブチル 1-[6-({3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイル} アミノ)キノリン-2-イル]ピロリジン-3-イルカーバメート塩酸塩(800 mg、1.42 mmol ; 段階C)の塩化メチレン(5 mL)溶液に、アニソール(0.77 mL、7.1 mmol)およびトリフルオロ酢酸(5 mL)を加えた。得られた溶液を室温で数時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去した。得られた油状物を室温で終夜放置した。残留物を酢酸エチルで磨砕し、得られた固体を濾過し、氷冷酢酸エチルで洗浄し、真空乾燥して生成物(MS : m/z 429 (MH⁺))をオフホワイトの固体として得た。

20

【0267】

段階E : N-{2-[3-(アセチルアミノ)ピロリジン-1-イル]キノリン-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド塩酸塩

N-[2-(3-アミノピロリジン-1-イル)キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド・ビストリフルオロ酢酸塩(100 mg、0.15 mmol ; 段階D)の塩化メチレン(1 mL)懸濁液に室温で窒素雰囲気下にて、注射器によってトリエチルアミン(0.07 mL、0.5 mmol)を加えた。得られた溶液に、注射器によって塩化アセチル(0.012 mL、0.16 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で数時間攪拌し、その間に沈殿が生成した。固体を濾過し、最少量の溶媒で洗浄した。固体をメタノール中に取り込み、2 N HClのエタノール溶液(0.2 mL)で処理した。溶媒を減圧下に除去して油状物を得て、それを酢酸エチルで磨砕することで結晶化させた。溶媒を減圧下に除去して、生成物(MS : m/z 471 (MH⁺))をオフホワイトの固体として得た。

30

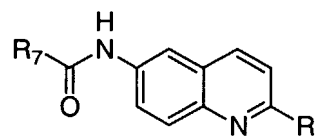
【0268】

適切な出発物質および試薬を用い、上記のものと同様の手順に従って、相当する中間体から下記の化合物を製造した。

40

【0269】

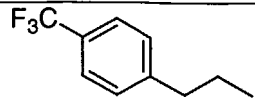
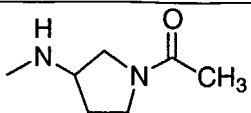
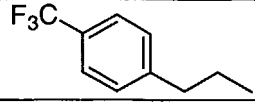
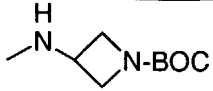
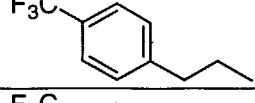
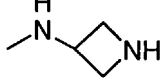
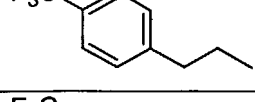
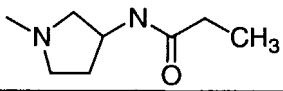
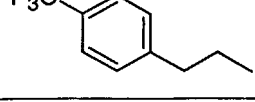
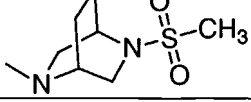
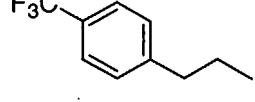
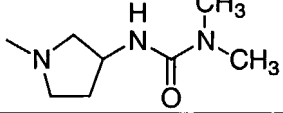
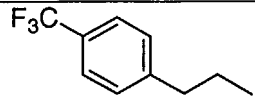
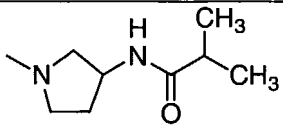
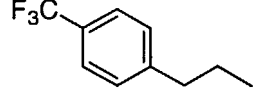
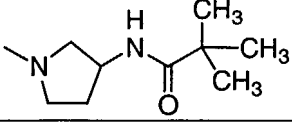
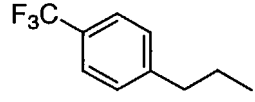
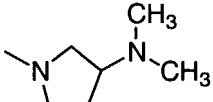
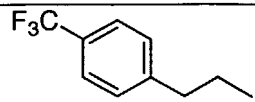
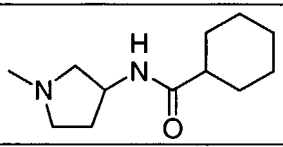
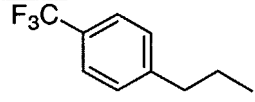
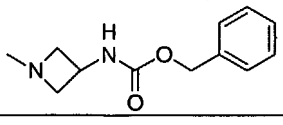
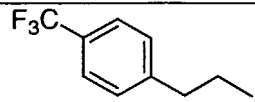
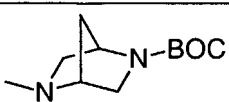
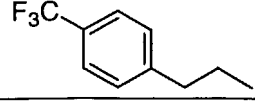
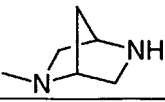
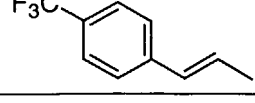
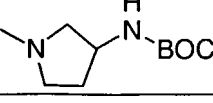
【表 1 2】



実施例 番号	R_7	$R = NR_1R_2$	親イオン (MH ⁺) m/z
322			486
323			472
324			507
325			529
326			429
327			486
328			525

10

20

329			471
330			459 M-56
331			415
332			485
333			533
334			500
335			499
336			513
337			457
338			540
339			549
340			541
341			441
342			527

10

20

30

40

343			427
344			533
345			529
346			543
347			427
348			513
349			427
350			513
351			376
352			476
353			456
354			483
355			559
356			469

10

20

30

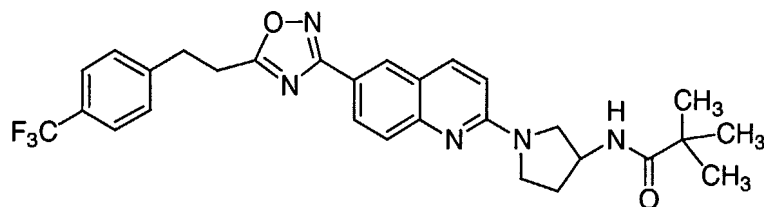
40

【 0 2 7 0 】

(実 施 例 3 5 7)

【 0 2 7 1 】

【化 27】



【0272】

2, 2-ジメチル-N- {1- [6- (5- {2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル}プロパンアミド

10

【0273】

段階A: 6-ヨード-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン

3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン (7.5 g; 51 mmol) および硫酸銀 (I) (17.5 g; 56.1 mmol) をエタノール (250 mL) に懸濁させた。ヨウ素のエタノール溶液 (250 mL) を反応液に1時間かけてゆっくり加えた。6時間後、反応液をセライト珪藻土で濾過し、多量のメタノールで洗浄した。揮発分を減圧下に除去し、粗残留物をエーテルで磨砕した。固体をフリット漏斗に回収し、真空乾燥した。それによって標題化合物を得た。

【0274】

20

段階B: 2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-カルボニトリル

6-ヨード-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン (1.50 g; 5.50 mmol)、シアン化ナトリウム (0.54 g; 11.0 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.105 g; 0.5 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.32 g; 0.3 mmol) を、還流冷却器を取り付けたフラスコ中で混合した。フラスコについて数回の排気-窒素パージのサイクルを行い、次にアセトニトリル (25 mL) を加えた。反応液を5時間加熱還流した。冷却後、反応液を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、セライト珪藻土で濾過し、多量の酢酸エチルで洗浄した。有機溶液をブライン (50 mL) で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、フリット漏斗で濾過し、揮発分を減圧下に除去した。粗残留物をメタノールから結晶化し、それによって標題化合物を得た。

30

【0275】

段階C: 2-クロロキノリン-6-カルボニトリル

実施例1、段階Bについての手順に従って、粗生成物を段階Bの生成物から製造した。それによって標題化合物を得た。

【0276】

段階D: N- [1- (6-シアノキノリン-2-イル) ピロリジン-3-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド

実施例119、段階Aについての手順に従って、段階Cの生成物および2, 2-ジメチル-N-ピロリジン-3-イルプロパンアミドから生成物を製造した。それによって標題化合物を得た。MS: m/z 323。

40

【0277】

段階E: N- (1- {6- [(ヒドロキシアミノ) (イミノ) メチル] キノリン-2-イル} ピロリジン-3-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド

段階Dの生成物 (60 mg; 0.1863 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (3当量)、炭酸ナトリウム (4当量) の水 (1.5 mL) およびエタノール (2.5 mL) 中の混合物を90℃で6時間加熱した。混合物を塩化メチレンで希釈し、ブラインで2回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、フリット漏斗で濾過し、揮発分を減圧下に除去した。それによって生成物 (MS: m/z 356) を得た。それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

50

【0278】

段階F：2，2-ジメチル-N- {1- [6- (5- {2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} -1，2，4-オキサジアゾール-3-イル) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド

段階Eの生成物 (66 mg) の脱水ジグライム (2 mL) 中混合物に、4-トリフルオロメチルフェニルプロピオン酸 (1.1 当量) およびEDC (2 当量) を加えた。反応混合物を50℃で終夜加熱した。約18時間後、混合物を110℃で2時間加熱した。混合物を冷却して室温とし、水で反応停止し、過剰のEtOAcで抽出した。合わせた抽出液を乾燥剤で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を、EtOAcを展開液とする分取TLCによって精製して生成物を得た。MS：m/z 538。

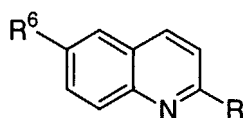
10

【0279】

適切な出発物質を用い、上記のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【0280】

【表13】



実施例 番号	R ⁶	R	親イオン (MH ⁺) m/z
-----------	----------------	---	--------------------------------

20

358			510
359			524
360			554
361			454
362			510

30

40

【0281】

生物学的アッセイ

MCH-1RおよびMCH-2R放射性リガンド結合アッセイ

プラスミドベクターpCI-neo (Promega, Madison, WI) からのヒトMCH-2Rを発現する一時トランスフェクションCOS-7細胞、プラスミドベクターpEF1/V5-HisB (Invitrogen, Carlsbad, CA) からのMCH-2Rを安定に発現するチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞系、あるいはpcDNA3.1からのヒトMCH-

50

1 Rを安定に発現するCHO細胞系について、膜結合アッセイを行った。一時発現のため、10%熱失活ウシ胎仔血清を含むダルベッコの調整イーグル培地 (Gibco BRL, Rockville, MD) 中でCOS-7細胞を培養した。COS-7細胞 7×10^6 個の懸濁液を、エレクトロポレーションによってpCI-neo/MCH-2Rプラスミド20 μ gでトランスフェクションし、60~72時間後に細胞を回収した。低張溶解によって一時的及び安定なトランスフェクタントから膜を作製し、液体窒素中で冷凍し、-80℃で保存した。シンチレーション近接アッセイ (SPA) を展開して、 $[^1\ ^2\ ^5\ \text{I}] - [\text{Phe}^{1\ ^3}\ \text{Tyr}^{1\ ^9}] - \text{hMCH}$ の特異的結合を測定した。SPAは、96ウェルのオプティ・プレート (OptiPlates; Packard, Meriden, CT) で、小麦麦芽アグルチニン-ポリビニルトルエンビーズ (Amersham Corp., Arlington Heights, IL) を用いて行った。各ウェルには、SPAビーズ0.25mg、膜蛋白1~10 μ g、および結合緩衝液 (50mM Tris pH7.4、10mM MgCl₂、2mM EDTA、12%グリセリン、0.1%BSA) 200 μ Lを入れた。結合緩衝液は、50mM Tris pH7.4、8mM MgCl₂、12%グリセリン、0.1%BSA (Sigma, St. Louis, MO) およびプロテアーゼ阻害薬:ロイペプチン4 μ g/mL (Sigma, St. Louis, MO)、40 μ g/mLのバシトラシン (Sigma, St. Louis, MO)、5 μ g/mLのアプロチニン (Roche Molecular Biochem., Indianapolis, IN)、0.05M AEBSF (Roche Molecular Biochem., Indianapolis, IN) および5mMホスホラミドン (Boehringer Mannheim) を含有していた。膜取得に関してアッセイを最適化した。CHO/MCH-1R膜の場合、膜1 μ g/ウェルによって>6×特異的結合ウィンドウを得て、COSまたはCHO/MCH-2R膜の場合、膜蛋白8 μ gによって約3×のウィンドウを得た。特異的結合は、500nMの未標識hMCH存在下で行った総結合と非特異的結合との間の差として定義される。ビーズを膜で20分間コーティングし、96ウェルに分配し、各種濃度の被験化合物のDMSO溶液を加え (最終DMSO濃度1%~2%)、次にウェルに25nCiの $[^1\ ^2\ ^5\ \text{I}] - [\text{Phe}^{1\ ^3}\ \text{Tyr}^{1\ ^9}] - \text{hMCH}$ (約2000Ci/mmol; NEN Life Sciences, Boston, MA) を加えた。室温で3時間平衡とした後、プレートをトップカウン

ト (TopCount; Packard, Meriden, CT) で読み取った。IC₅₀計算を、プリズム (Prism) 3.0 (GraphPad Software, San Diego, CA) を用いて行った。IC₅₀値は、3回の異なる実験で測定した。96ウェルプレートでのMCH-2Rについて、フィルターに基づくアッセイも用いた。結合アッセイ点当たりの総容量は200 μ Lとした。結合条件は、50mM Tris pH7.4、10mM MgCl₂、2mM EDTA、200 μ g/mLバシトラシン、1 μ Mホスホラミドン、蛋白2.5~5 μ g、(含有する場合と含有しない場合がある) 競合剤としての10 μ M MCH未標識ペプチドとした。用量応答曲線は、10 μ Mから5倍もしくは3倍連続希釈で11個の点とした。混合物をプラットホーム振盪機で5分間振盪し、室温で1時間インキュベートした。フィルタープレートを1%PEI中で予浸した。パッカード・フィルターメート (Packard Filtermate) 回収装置 (Meriden, CT) を用いて、結合反応物をフィルター上に回収した。次に、フィルターを50mM Tris pH7.4、10mM MgCl₂、2mM EDTA、0.04%Tween 20でプレート当たり6~8回洗浄した。プレートを55℃で20分間または室温で終夜乾燥させた。ウェル当たりマイクロシンチラント30 μ Lを加え、パッカード・トップカウント上の逆フォーマットで1.5~3分間カウンティングした。プリズム3.0 (GraphPad Software, San Diego, CA) を用いてIC₅₀計算を行った。

【0282】

MCH-1RおよびMCH-2Rについての機能アッセイ

エクオリン生物発光アッセイは、ホスホリパーゼCの活性化、細胞間カルシウムの移動および蛋白キナーゼCの活性化を生じるGqおよびG_iからなるG蛋白サブユニットファミリーを介して結合するG蛋白結合受容体を確認するための信頼性の高い試験である。MCH-1RまたはMCH-2Rならびにエクオリンレポーター蛋白を発現する安定な細胞系を用いた。マッキントッシュ・パワーPC6100用に作製された特注のソフトウェアによって制御されたルミノスキャン (Luminoskan) RT光度計 (Labsystems Inc., Gaithersburg, MD) を用いて、発光を測定した。

ersburg, MD) を用いて、アッセイを行った。293AEQ17/MCH-1R (または MCH-2R) 細胞を72時間培養し、細胞中のアポ-エクオリンに、ECB緩衝液 (140mM NaCl、20mM KCl、20mM HEPES-NaOH、pH7.4、5mMグルコース、1mM MgCl₂、1mM CaCl₂、0.1mg/mLウシ血清アルブミン) 中で還元条件下にて (300M還元グルタチオン)、セレンテラジン (10μM) を加えて1時間経過させた。細胞を回収し、ECB培地で1回洗浄し、細胞500000個/mLで再懸濁させた。試験リガンドを含む試験プレートに細胞懸濁液100μL (細胞5×10⁴個に相当) を注入し、積分発光量を0.5-s単位で30秒間にわたって記録した。溶解緩衝液 (最終Triton X-100濃度0.1%) 20μL を注入し、積分発光量を0.5-s単位で10秒間にわたって記録した。拮抗薬を検出するため、試験リガンドを各種濃度で約10分間にわたり前インキュベートしてから、MCH作働薬を含む試験リガンドプレートに注入した。各ウェルについての「部分応答」値を、初回負荷に対する積分応答/Triton X-100溶解応答を含む総積分発光の比を取ることで計算した。3回の別個のアッセイで、機能的EC₅₀値を計算した。

10

【0283】

本発明の選択的MCH-1R拮抗薬化合物は、MCH-1R受容体に対するIC₅₀アフィニティ0.1~10000nMを有し、MCH-2R受容体と比較してMCH-1R受容体に対して少なくとも20倍選択的であり、MCH-1R受容体で作働薬活性を持たない機能的拮抗薬である。

20

【0284】

参考文献

MCH-1R (ヒト) :

Lakaye et al., "Cloning of the rat brain cDNA encoding for the SLC-1 G protein-coupled receptor reveals the presence of an intron in the gene," Biochim. Biophys. Acta; 1401 (2): 216-20 (1998);

Saito et al., "Molecular characterization of the melanin-concentrating-hormone receptor", Nature; 400 (6741): 265-9 (1999);

Chambers et al., "Melanin-concentrating hormone is the cognate ligand for the orphan G-protein-coupled receptor SLC-1", Nature; 400 (6741): 261-5 (1999).

30

【0285】

MCH-2R (ヒト) :

Sailer et al., "Identification and characterization of a second melanin-concentrating hormone receptor, MCH-2R", Proc. Natl. Acad. Sci. U S A ; 98 (13): 7564-9 (2001).

【0286】

in vivo飼料摂取モデル

1) 終夜飼料摂取

スプレーグ・ドーリーラットに、被験化合物の50%プロピレングリコール/人工脳脊髄液 (400nL) 溶液を脳室内注射し、1時間後に暗サイクル (12時間) を開始する。各ラットの飼料をコンピュータでモニタリングした天秤上に乗せたコンピュータ化システムを用いて、飼料摂取を測定する。化合物投与後16時間における累積飼料摂取を測定する。

40

【0287】

2) 食餌誘発肥満マウスにおける飼料摂取

4週齢から6.5ヶ月間にわたって高脂肪飼料 (60%脂肪カロリー) に維持した雄C57/B16Jマウスに、被験化合物を腹腔内投与する。8日間にわたって、飼料摂取および体重を測定する。レプチン、インシュリン、トリグリセリド、遊離脂肪酸、コレステロールおよび血清グルコースレベルなどの肥満に関連する生化学パラメータを測定する。

【0288】

以上、ある種の好ましい実施態様を参照しながら、本発明について説明および例示した

50

が、当業者であれば、本発明の精神および範囲を逸脱することなく、各種の変更、修正および置き換えを行うことが可能であることは理解できよう。例えば、肥満、糖尿病あるいは上記で示した本発明の化合物における他の適応症の治療を受ける哺乳動物の応答性における変動の結果として、上記の明細書に記載の好ましい用量以外の有効な用量が適用可能となる場合がある。同様に、観察される具体的な薬理応答は、選択される特定の活性化合物または医薬担体が存在するか否か、ならびに用いられる製剤の種類および投与形態に応じて変動する可能性があり、そのような結果において予想される変動または差異は、本発明の目的および実務に従って予想されるものである。従って、本発明は添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるものであり、そのような特許請求の範囲は妥当な限り広く解釈されるべきものである。

10

【手続補正書】

【提出日】平成16年1月30日(2004.1.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

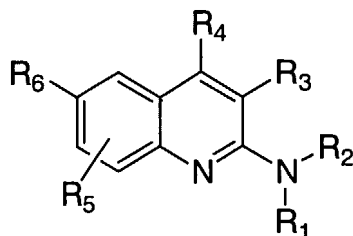
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(I)の化合物および該化合物の製薬上許容される塩。

【化1】



[式中、

R^1 および R^2 は独立に、

(1) 水素、

(2) $C_1 - 6$ アルキル、

(3) $C_2 - 6$ アルケニル、

(4) $C_2 - 6$ アルキニル、

(5) シクロアルキル- $C_0 - 6$ アルキル、

(6) ヘテロシクロアルキル- $C_0 - 10$ アルキル、

(7) アリール- $C_0 - 10$ アルキル、および

(8) ヘテロアリール- $C_0 - 10$ アルキル

からなる群から選択され；

上記のアルキル、アルケニルおよびアルキニル部分は、独立に R^a から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分は、独立に R^b から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；含硫黄複素環は硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良く；

あるいは R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素原子とともに、N、SおよびOから選択される 1 個もしくは 2 個の別のヘテロ原子を有していても良く、1 以上の不飽和度を有していても良く、6 員のヘテロ芳香環もしくは芳香環に縮合していても良く、未置換であるか独立に R^b から選択される 1～4 個の置換基で置換されている、4～11 員の架橋もしくは非架橋もしくはスピロ環状の複素環を形成しており；含硫黄複素環は、硫黄原子上でモノ酸化もしくはジ酸化されていても良く；

R^3 および R^4 は独立に、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) C_{1-8} アルキル、
- (4) パーフルオロ C_{1-6} アルキル、
- (5) C_{2-6} アルケニル、
- (6) C_{2-6} アルキニル、
- (7) シクロアルキル、
- (8) シクロアルキル- C_{1-6} アルキル、
- (9) シクロヘテロアルキル、
- (10) シクロヘテロアルキル- C_{1-6} アルキル、
- (11) アリール、
- (12) アリール- C_{1-6} アルキル、
- (13) ヘテロアリール、
- (14) ヘテロアリール- C_{1-6} アルキル、
- (15) $-OR^7$ 、
- (16) $-NR^7R^7$ 、
- (17) $-CO_2R^7$ 、
- (18) シアノおよび
- (19) $-C(O)NR^7R^7$

からなる群から選択され；

上記のアルキル、アルケニルおよびアルキニル部分は、独立に R^a から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分は、独立に R^b から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；含硫黄複素環は、硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良く；

あるいは R^3 および R^4 は、それらが結合している環炭素原子とともに、未置換であるか独立に R^b から選択される 1～4 個の置換基で置換されている、5～7 員のヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキル環を形成しており；

R^5 は、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) C_{1-6} アルキル、
- (4) パーフルオロ C_{1-6} アルキル、
- (5) $-OR^7$ 、および
- (6) $-NR^7R^7$

から選択され；

R^6 は、

- (1) $-(CH_2)_n$ -アリール- R^7 、
- (2) $-(CH_2)_n$ -ヘテロアリール- R^7 、
- (3) $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクロアルキル- R^7 、
- (4) $-(CH_2)_n$ $C \equiv N$ 、
- (5) $-(CH_2)_n$ $CON(R^7)_2$ 、
- (6) $-(CH_2)_n$ CO_2R^7 、
- (7) $-(CH_2)_n$ COR^7 、
- (8) $-(CH_2)_n$ $NR^7C(O)R^7$ 、
- (9) $-(CH_2)_n$ $NR^7C(O)(CH_2)_nSR^7$ 、
- (10) $-(CH_2)_n$ $NR^7CO_2R^7$ 、
- (11) $-(CH_2)_n$ $NR^7C(O)N(R^7)_2$ 、
- (12) $-(CH_2)_n$ $NR^7SO_2R^7$ 、

- (13) $-(CH_2)_n S(O)_p R^7$ 、
 (14) $-(CH_2)_n SO_2 N(R^7)_2$ 、
 (15) $-(CH_2)_n OR^7$ 、
 (16) $-(CH_2)_n OC(O)R^7$ 、
 (17) $-(CH_2)_n OC(O)OR^7$ 、
 (18) $-(CH_2)_n OC(O)N(R^7)_2$ 、
 (19) $-(CH_2)_n N(R^7)_2$ 、および
 (20) $-(CH_2)_n NR^7 SO_2 N(R^7)_2$

からなる群から選択され；

$(CH_2)_n$ における水素原子の1個もしくは2個が R^a で置換されていても良く；
 R^7 は、各場合で独立に、

- (1) 水素、
 (2) C_{1-6} アルキル、
 (3) アリール、
 (4) ヘテロアリール、
 (5) シクロアルキル、
 (6) ヘテロシクロアルキル、
 (7) アリール C_{1-3} アルキル、
 (8) ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、
 (9) シクロアルキル C_{1-3} アルキル、
 (10) ヘテロシクロアルキル C_{1-3} アルキル、
 (11) アリール C_{2-3} アルケニル、
 (12) ヘテロアリール C_{2-3} アルケニル、
 (13) シクロアルキル C_{2-3} アルケニル、および
 (14) ヘテロシクロアルキル C_{2-3} アルケニル

からなる群から選択され；

前記アルキルおよびアルケニル部分は R^a から選択される1～4個の置換基で置換されていても良く；前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル部分は独立に R^b から選択される1～4個の置換基で置換されており；含硫黄複素環は、硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良く；

各 R^a は独立に、

- (1) $-OR^d$ 、
 (2) $-NR^d S(O)_m R^d$ 、
 (3) $-NO_2$ 、
 (4) ハロゲン、
 (5) $-S(O)_m R^d$ 、
 (6) $-SR^d$ 、
 (7) $-S(O)_2 OR^d$ 、
 (8) $-S(O)_p N(R^d)_2$ 、
 (9) $-N(R^d)_2$ 、
 (10) $-O(CR^d R^d)_n N(R^d)_2$ 、
 (11) $-C(O)R^d$ 、
 (12) $-CO_2 R^d$ 、
 (13) $-CO_2 (CR^d R^d)_n CON(R^d)_2$ 、
 (14) $-OC(O)R^d$ 、
 (15) $-CN$ 、
 (16) $-C(O)N(R^d)_2$ 、
 (17) $-NR^d C(O)R^d$ 、
 (18) $-OC(O)N(R^d)_2$ 、
 (19) $-NR^d C(O)OR^d$ 、

- (20) $-NR^d C(O)N(R^d)_2$ 、
 (21) $-CR^d (N-OR^d)$ 、
 (22) $-CF_3$ 、
 (23) シクロアルキル、
 (24) シクロヘテロアルキル、および
 (25) オキソ

から選択され；

各 R^b は独立に、

- (1) R^a 、
 (2) $-Sn(CH_3)_3$ 、
 (3) C_{1-10} アルキル、
 (4) C_{2-10} アルケニル、
 (5) C_{2-10} アルキニル、
 (6) ヘテロアリール、
 (7) アリール、および
 (8) アリール- C_{1-10} アルキル

から選択され；

アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールは、独立に R^c から選択される群から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；

各 R^c は独立に、

- (1) ハロゲン、
 (2) アミノ、
 (3) カルボキシ、
 (4) C_{1-4} アルキル、
 (5) C_{1-4} アルコキシ、
 (6) アリール、
 (7) アリール C_{1-4} アルキル、
 (8) ヒドロキシ、
 (9) $-CF_3$ 、
 (10) $-OC(O)C_{1-4}$ アルキル、
 (11) $-OC(O)N(R^d)_2$ 、および
 (12) アリールオキシ

から選択され；

R^d は独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル； C_{2-6} アルキニル；シクロアルキル；シクロアルキル- C_{1-6} アルキル；シクロヘテロアルキル；シクロヘテロアルキル- C_{1-6} アルキル；アリール；ヘテロアリール；アリール- C_{1-6} アルキル；およびヘテロアリール- C_{1-6} アルキルから選択され； R^d における前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールは、独立に R^e から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；

各 R^e は、ハロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびヒドロキシから選択され；

m は 1 および 2 から選択され；

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

p は 0、1 および 2 から選択される。]

【請求項 2】

R^1 および R^2 が独立に、

- (1) 水素、
 (2) C_{1-6} アルキル、

- (3) C_{2-6} アルケニル、
- (4) シクロアルキル- C_{0-6} アルキル、
- (5) ヘテロシクロアルキル- C_{0-6} アルキル、
- (6) アリール- C_{0-6} アルキル、および
- (7) ヘテロアリール- C_{0-10} アルキル

からなる群から選択され；

上記のアルキルおよびアルケニル部分が、独立に R^a から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分が、独立に R^b から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良く；

あるいは R^1 および R^2 が、それらが結合している窒素原子とともに、N、S および O から選択される 1 個の別のヘテロ原子を有していても良く、1 以上の不飽和度を有していても良く、6 員のヘテロ芳香環もしくは芳香環に縮合していても良く、未置換であるか R^b 置換基で置換されている、4～11 員の架橋もしくは非架橋もしくはスピロ環状の複素環を形成しており；

R^3 および R^4 が独立に、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) C_{1-8} アルキル、
- (4) トリフルオロメチル、
- (5) C_{2-6} アルケニル、
- (6) シクロアルキル、
- (7) シクロアルキル- C_{1-6} アルキル、
- (8) シクロヘテロアルキル、
- (9) シクロヘテロアルキル- C_{1-6} アルキル、
- (10) アリール、
- (11) アリール- C_{1-6} アルキル、
- (12) ヘテロアリール、
- (13) ヘテロアリール- C_{1-6} アルキル、
- (14) $-OR^7$ 、
- (15) $-NR^7R^7$ 、
- (16) $-CO_2R^7$ および
- (17) $-C(O)NR^7R^7$

からなる群から選択され；

上記のアルキルおよびアルケニル部分が、独立に R^a から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分が R^b 置換基で置換されていても良く；

あるいは R^3 と R^4 が、それらが結合している環炭素原子とともに、未置換であるか R^b 置換基で置換されている、5～7 員のヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキル環を形成しており；

R^5 が、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) メチル、
- (4) トリフルオロメチル、
- (5) ヒドロキシ、
- (6) メトキシ、
- (7) フェノキシ、
- (8) $-NH_2$ 、
- (9) $-NH(CH_3)$ 、および

(10) - N(CH₃)₂

から選択され；

R⁶ が、

- (1) - (CH₂)_n - アリール - R⁷、
- (2) - (CH₂)_n - ヘテロアリール - R⁷、
- (3) - (CH₂)_n - ヘテロシクロアルキル - R⁷、
- (4) - (CH₂)_n C≡N、
- (5) - (CH₂)_n CON(R⁷)₂、
- (6) - (CH₂)_n CO₂R⁷、
- (7) - (CH₂)_n COR⁷、
- (8) - (CH₂)_n NR⁷C(O)R⁷、
- (9) - (CH₂)_n NR⁷C(O)(CH₂)_nSR⁷、
- (10) - (CH₂)_n NR⁷CO₂R⁷、
- (11) - (CH₂)_n NR⁷C(O)N(R⁷)₂、
- (12) - (CH₂)_n NR⁷SO₂R⁷、
- (13) - (CH₂)_n S(O)_pR⁷、
- (14) - (CH₂)_n SO₂N(R⁷)₂、
- (15) - (CH₂)_n OR⁷、
- (16) - (CH₂)_n OC(O)R⁷、
- (17) - (CH₂)_n OC(O)OR⁷、
- (18) - (CH₂)_n OC(O)N(R⁷)₂、
- (19) - (CH₂)_n N(R⁷)₂、および
- (20) - (CH₂)_n NR⁷SO₂N(R⁷)₂

からなる群から選択され；

(CH₂)_n における水素原子の1個もしくは2個が R^a で置換されていても良く；

R⁷ が、各場合で独立に、

- (1) 水素、
- (2) C₁₋₆ アルキル、
- (3) アリール、
- (4) ヘテロアリール、
- (5) シクロアルキル、
- (6) ヘテロシクロアルキル、
- (7) アリール C₁₋₃ アルキル、
- (8) ヘテロアリール C₁₋₃ アルキル、
- (9) シクロアルキル C₁₋₃ アルキル、
- (10) ヘテロシクロアルキル C₁₋₃ アルキル、
- (11) アリール C₂₋₃ アルケニル、
- (12) ヘテロアリール C₂₋₃ アルケニル、
- (13) シクロアルキル C₂₋₃ アルケニル、および
- (14) ヘテロシクロアルキル C₂₋₃ アルケニル

からなる群から選択され；

前記アルキルおよびアルケニル部分が、R^a から選択される1～4個の置換基で置換されていても良く；前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル部分が独立に、R^b から選択される1～4個の置換基で置換されており；含硫黄複素環が、硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良く；

各 R^a が独立に、

- (1) - OR^d、
- (2) - NR^dS(O)_mR^d、
- (3) - NO₂、
- (4) ハロゲン、

- (5) $-S(O)_m R^d$ 、
- (6) $-SR^d$ 、
- (7) $-S(O)_2 OR^d$ 、
- (8) $-S(O)_p N(R^d)_2$ 、
- (9) $-N(R^d)_2$ 、
- (10) $-O(CR^d R^d)_n N(R^d)_2$ 、
- (11) $-C(O)R^d$ 、
- (12) $-CO_2 R^d$ 、
- (13) $-CO_2 (CR^d R^d)_n CON(R^d)_2$ 、
- (14) $-OC(O)R^d$ 、
- (15) $-CN$ 、
- (16) $-C(O)N(R^d)_2$ 、
- (17) $-NR^d C(O)R^d$ 、
- (18) $-OC(O)N(R^d)_2$ 、
- (19) $-NR^d C(O)OR^d$ 、
- (20) $-NR^d C(O)N(R^d)_2$ 、
- (21) $-CR^d (N-OR^d)$ 、
- (22) $-CF_3$ 、
- (23) シクロアルキル、
- (24) シクロヘテロアルキル、および
- (25) オキソ

から選択され；

各 R^b が独立に、

- (1) R^a 、
- (2) $-Sn(CH_3)_3$ 、
- (3) C_{1-10} アルキル、
- (4) C_{2-10} アルケニル、
- (5) ヘテロアリール、
- (6) アリール、および
- (7) アリール- C_{1-10} アルキル

から選択され；

アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールが、1～4個の R^c 置換基で置換されていても良く；

各 R^c が独立に、

- (1) ハロゲン、
- (2) アミノ、
- (3) カルボキシ、
- (4) C_{1-4} アルキル、
- (5) C_{1-4} アルコキシ、
- (6) アリール、
- (7) アリール- C_{1-4} アルキル、
- (8) ヒドロキシ、
- (9) $-CF_3$ 、
- (10) $-OC(O)C_{1-4}$ アルキル、
- (11) $-OC(O)N(R^d)_2$ 、および
- (12) アリールオキシ

から選択され；

各 R^d が独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル； C_{2-6} アルキニル；シクロアルキル；シクロアルキル- C_{1-6} アルキル；シクロヘテロアルキル；シクロヘテロアルキル- C_{1-6} アルキル；アリール；ヘテロアリール；アリール- C_{1-6} ア

ルキル；およびヘテロアリール- C_{1-6} アルキルから選択され； R^d における前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールが、独立に R^e から選択される1～2個の置換基で置換されていても良く；

各 R^e が、ハロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびヒドロキシから選択され；

m が1および2から選択され；

n が0、1、2、3、4および5から選択され；

p が0、1および2から選択される、請求項1に記載の化合物および該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項3】

R^1 が、

(1) 水素および

(2) 独立に R^a から選択される1～3個の置換基で置換されていても良い C_{1-6} アルキル

からなる群から選択され；

R^2 が、

(1) 水素、

(2) C_{1-6} アルキル、

(3) シクロアルキル- C_{0-6} アルキル、

(4) ヘテロシクロアルキル- C_{0-6} アルキル、

(5) アリール- C_{0-6} アルキル、および

(6) ヘテロアリール- C_{0-10} アルキル

からなる群から選択され；

上記のアルキル部分が独立に R^a から選択される1～3個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分が、独立に R^b から選択される1～3個の置換基で置換されていても良く；

あるいは R^1 と R^2 が、それらが結合している窒素原子とともに、N、SおよびOから選択される1個の別のヘテロ原子を有していても良く、未置換であるか R^b 置換基で置換された、4～11員の架橋もしくは非架橋もしくはスピロ環状の複素環を形成しており；

R^3 が、

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) C_{1-8} アルキル、

(4) トリフルオロメチル、

(5) -OH、

(6) -OCH₃、

(7) -NH₂、

(8) -CO₂R⁷ および

(9) -C(O)NH₂

からなる群から選択され；

上記のアルキル部分が、独立に R^a から選択される1～2個の置換基で置換されていても良く；

R^4 が

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) C_{1-8} アルキル、

(4) トリフルオロメチル、

(5) シクロアルキル、

(6) シクロヘテロアルキル、

- (7) アリール、
- (8) アリール- C_{1-6} アルキル、
- (9) ヘテロアリール、
- (10) -OH、
- (11) -OCH、
- (12) -NH₂、
- (13) -CO₂R⁷ および
- (14) -C(O)NH₂

からなる群から選択され；

上記のアルキル部分が独立に R^a から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分が R^b 置換基で置換されていても良く；

あるいは R³ および R⁴ が、それらが結合している環炭素原子とともに、未置換であるか R^b 置換基で置換されている、5～7 員のシクロアルキル環を形成しており；

R⁵ が、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) メチル、
- (4) トリフルオロメチル、
- (5) ヒドロキシ、
- (6) メトキシ、
- (7) フェノキシ、
- (8) -NH₂、
- (9) -NH(CH₃)、および
- (10) -N(CH₃)₂

から選択され；

R⁶ が、

- (1) -(CH₂)_n-アリール-R⁷、
- (2) -(CH₂)_n-ヘテロアリール-R⁷、
- (3) -(CH₂)_n-ヘテロシクロアルキル-R⁷、
- (4) -(CH₂)_nC≡N、
- (5) -(CH₂)_nCON(R⁷)₂、
- (6) -(CH₂)_nCO₂R⁷、
- (7) -(CH₂)_nCOR⁷、
- (8) -(CH₂)_nNR⁷C(O)R⁷、
- (9) -(CH₂)_nNR⁷C(O)(CH₂)_nSR⁷、
- (10) -(CH₂)_nNR⁷CO₂R⁷、
- (11) -(CH₂)_nNR⁷C(O)N(R⁷)₂、
- (12) -(CH₂)_nNR⁷SO₂R⁷、
- (13) -(CH₂)_nS(O)_pR⁷、
- (14) -(CH₂)_nSO₂N(R⁷)₂、
- (15) -(CH₂)_nOR⁷、
- (16) -(CH₂)_nOC(O)R⁷、
- (17) -(CH₂)_nOC(O)OR⁷、
- (18) -(CH₂)_nOC(O)N(R⁷)₂、
- (19) -(CH₂)_nN(R⁷)₂、および
- (20) -(CH₂)_nNR⁷SO₂N(R⁷)₂

からなる群から選択され；

(CH₂)_nにおける水素原子の 1 個もしくは 2 個が R^a で置換されていても良く；

R⁷ が、各場合で独立に、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) アリール、
- (4) ヘテロアリール、
- (5) シクロアルキル、
- (6) ヘテロシクロアルキル、
- (7) アリール C_{1-3} アルキル、
- (8) ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、
- (9) シクロアルキル C_{1-3} アルキル、
- (10) ヘテロシクロアルキル C_{1-3} アルキル、
- (11) アリール C_{2-3} アルケニル、
- (12) ヘテロアリール C_{2-3} アルケニル、
- (13) シクロアルキル C_{2-3} アルケニル、および
- (14) ヘテロシクロアルキル C_{2-3} アルケニル

からなる群から選択され；

前記アルキルおよびアルケニル部分が R^a から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良く；前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル部分が独立に、 R^b から選択される 1～3 個の置換基で置換されており；含硫黄複素環が、硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良く；

各 R^a が独立に、

- (1) $-OR^d$ 、
- (2) $-NR^d S(O)_m R^d$ 、
- (3) $-NO_2$ 、
- (4) ハロゲン、
- (5) $-S(O)_m R^d$ 、
- (6) $-SR^d$ 、
- (7) $-S(O)_2 OR^d$ 、
- (8) $-S(O)_p N(R^d)_2$ 、
- (9) $-N(R^d)_2$ 、
- (10) $-O(CR^d R^d)_n N(R^d)_2$ 、
- (11) $-C(O)R^d$ 、
- (12) $-CO_2 R^d$ 、
- (13) $-CO_2 (CR^d R^d)_n CON(R^d)_2$ 、
- (14) $-OC(O)R^d$ 、
- (15) $-CN$ 、
- (16) $-C(O)N(R^d)_2$ 、
- (17) $-NR^d C(O)R^d$ 、
- (18) $-OC(O)N(R^d)_2$ 、
- (19) $-NR^d C(O)OR^d$ 、
- (20) $-NR^d C(O)N(R^d)_2$ 、
- (21) $-CR^d (N-OR^d)$ 、
- (22) $-CF_3$ 、
- (23) シクロアルキル、
- (24) シクロヘテロアルキル、および
- (25) オキソ

から選択され；

各 R^b が独立に、

- (1) R^a 、
- (2) $-Sn(CH_3)_3$ 、
- (3) C_{1-10} アルキル、

- (4) C_{2-10} アルケニル、
- (5) ヘテロアリール、
- (6) アリール、および
- (7) アリール- C_{1-10} アルキル

から選択され；

R^a および R^b におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリール部分が、1～4個の R^c 置換基で置換されていても良く；

各 R^c が独立に、

- (1) ハロゲン、
- (2) アミノ、
- (3) カルボキシ、
- (4) C_{1-4} アルキル、
- (5) C_{1-4} アルコキシ、
- (6) アリール、
- (7) アリール- C_{1-4} アルキル、
- (8) ヒドロキシ、
- (9) $-CF_3$ 、
- (10) $-OC(O)C_{1-4}$ アルキル、
- (11) $-OC(O)N(R^d)_2$ 、および
- (12) アリールオキシ

から選択され；

R^d が独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル； C_{2-6} アルキニル；シクロアルキル；シクロアルキル- C_{1-6} アルキル；シクロヘテロアルキル；シクロヘテロアルキル- C_{1-6} アルキル；アリール；ヘテロアリール；アリール- C_{1-6} アルキル；およびヘテロアリール- C_{1-6} アルキルから選択され；

R^d における前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールが、独立に R^e から選択される1～2個の置換基で置換されていても良く；

各 R^e が、ハロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびヒドロキシから選択され；

mが1および2から選択され；

nが0、1、2、3および4から選択され；

pが0、1および2から選択される、請求項2に記載の化合物および該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項4】

R^1 が、

- (1) 水素、
- (2) メチル、
- (3) エチル、および
- (4) プロピル

からなる群から選択され、これらが独立に R^a から選択される1～3個の置換基で置換されていても良く；

R^2 が、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) シクロアルキル- C_{0-6} アルキル、
- (4) ヘテロシクロアルキル- C_{0-6} アルキル、および
- (5) アリール- C_{0-6} アルキル

からなる群から選択され；

上記のアルキル部分が、独立に R^a から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分が、独立に R^b から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良く；

あるいは R^1 および R^2 が、それらが結合している窒素原子とともに、N、S および O から選択される 1 個の別のヘテロ原子を有していても良く、未置換であるか R^b 置換基で置換された、4～11 員の架橋もしくは非架橋もしくはスピロ環状の複素環を形成しており；

R^3 が、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) C_{1-8} アルキルおよび
- (4) トリフルオロメチル

からなる群から選択され；

上記のアルキル部分が、独立に R^a から選択される 1～2 個の置換基で置換されていても良く；

R^4 が、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-8} アルキル、
- (3) トリフルオロメチル、
- (4) シクロアルキル、
- (5) シクロヘテロアルキル、
- (6) アリール、
- (7) ヘテロアリール、
- (8) $-NH_2$ 、
- (9) $-CO_2H$ 、
- (10) $-CO_2CH_3$ および
- (11) $-CO_2CH_2CH_3$

からなる群から選択され；

上記のアルキル部分が独立に R^a から選択される 1～2 個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分が R^b 置換基で置換されていても良く；

あるいは R^3 および R^4 が、それらが結合している環炭素原子とともに、未置換であるか R^b 置換基で置換されているシクロヘキシル環を形成しており；

R^5 が、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) メチル、
- (4) トリフルオロメチル、
- (5) ヒドロキシ、および
- (6) メトキシ

から選択され；

R^6 が、

- (1) $-(CH_2)_n$ - アリール - R^7 、
- (2) $-(CH_2)_n$ - ヘテロアリール - R^7 、
- (3) $-(CH_2)_n$ - ヘテロシクロアルキル - R^7 、
- (4) $-(CH_2)_n$ $CON(R^7)_2$ 、
- (5) $-(CH_2)_n$ $NR^7C(O)R^7$ 、
- (6) $-(CH_2)_n$ $NR^7C(O)(CH_2)_nSR^7$ 、
- (7) $-(CH_2)_n$ $NR^7C(O)N(R^7)_2$ 、
- (8) $-(CH_2)_n$ $NHSO_2R^7$ 、

(9) $-(CH_2)_n N(R^7)_2$ 、および
 (10) $-(CH_2)_n NR^7 SO_2 N(R^7)_2$

からなる群から選択され；

$(CH_2)_n$ 中の水素原子の 1 個もしくは 2 個が R^a で置換されていても良く；
 R^7 が、各場合で独立に、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) アリール、
- (4) ヘテロアリール、
- (5) シクロアルキル、
- (6) ヘテロシクロアルキル、
- (7) アリール C_{1-3} アルキル、
- (8) ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、
- (9) シクロアルキル C_{1-3} アルキル、
- (10) ヘテロシクロアルキル C_{1-3} アルキル、
- (11) アリール C_{2-3} アルケニル、
- (12) ヘテロアリール C_{2-3} アルケニル、
- (13) シクロアルキル C_{2-3} アルケニル、および
- (14) ヘテロシクロアルキル C_{2-3} アルケニル

からなる群から選択され；

前記アルキルおよびアルケニル部分が R^a から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良く；前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル部分が独立に、 R^b から選択される 1～3 個の置換基で置換されており；含硫黄複素環が、硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良く；

各 R^a が独立に、

- (1) $-OR^d$ 、
- (2) $-NH SO_2 CH_3$ 、
- (3) $-NO_2$ 、
- (4) ハロゲン、
- (5) $-S(O)_m CH_3$ 、
- (6) $-SR^d$ 、
- (7) $-S(O)_2 OR^d$ 、
- (8) $-S(O)_p N(R^d)_2$ 、
- (9) $-N(R^d)_2$ 、
- (10) $-O(CR^d R^d)_n N(R^d)_2$ 、
- (11) $-C(O)R^d$ 、
- (12) $-CO_2 R^d$ 、
- (13) $-CO_2 (CR^d R^d)_n CON(R^d)_2$ 、
- (14) $-OC(O)R^d$ 、
- (15) $-CN$ 、
- (16) $-C(O)N(R^d)_2$ 、
- (17) $-NR^d C(O)R^d$ 、
- (18) $-OC(O)N(R^d)_2$ 、
- (19) $-NR^d C(O)OR^d$ 、
- (20) $-NR^d C(O)N(R^d)_2$ 、
- (21) $-CR^d (N-OR^d)$ 、
- (22) $-CF_3$ 、
- (23) シクロアルキル、
- (24) シクロヘテロアルキル、および
- (25) オキソ

から選択され；

各 R^b が独立に、

- (1) R^a 、
- (2) $-Sn(CH_3)_3$ 、
- (3) C_{1-6} アルキル、
- (4) C_{2-6} アルケニル、
- (5) ヘテロアリール、
- (6) アリール、および
- (7) アリール- C_{1-10} アルキル

から選択され；

R^a および R^b におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリール部分が、1～4個の R^c 置換基で置換されていても良く；

各 R^c が独立に、

- (1) ハロゲン、
- (2) アミノ、
- (3) カルボキシ、
- (4) C_{1-4} アルキル、
- (5) C_{1-4} アルコキシ、
- (6) アリール、
- (7) アリール- C_{1-4} アルキル、
- (8) ヒドロキシ、
- (9) $-CF_3$ 、
- (10) $-OC(O)C_{1-4}$ アルキル、
- (11) $-OC(O)N(R^d)_2$ 、および
- (12) アリールオキシ

から選択され；

R^d が独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル； C_{2-6} アルキニル；シクロアルキル；シクロアルキル- C_{1-6} アルキル；シクロヘテロアルキル；シクロヘテロアルキル- C_{1-6} アルキル；アリール；ヘテロアリール；アリール- C_{1-6} アルキル；およびヘテロアリール- C_{1-6} アルキルから選択され； R^d における前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールが、独立に R^e から選択される1～2個の置換基で置換されていても良く；

各 R^e が、ハロゲン、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびヒドロキシから選択され；

m が1および2から選択され；

n が0、1、2、3および4から選択され；

p が0、1および2から選択される、請求項3に記載の化合物および該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項5】

R^1 が、

- (1) 水素および
 - (2) 独立に R^a から選択される1～3個の置換基で置換されていても良いメチル
- からなる群から選択され；

R^2 が、

- (1) メチル、
- (2) エチル、
- (3) n -プロピル、
- (4) イソプロピル、

- (5) t-ブチル、
- (6) n-ブチル、
- (7) シクロプロピル、
- (8) シクロブチル、
- (9) シクロペンチル、
- (10) シクロヘキシル、

(11) ヘテロシクロアルキル- C_{0-6} アルキルであって、前記ヘテロシクロアルキル部分がアゼチジニル、ピロリジニルおよびピリジルから選択されるもの、および

- (12) フェニル- C_{0-6} アルキル

からなる群から選択され；

上記のアルキル部分が、独立に R^a から選択される 1～3 個の置換基で置換されているも良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびアリール部分が、独立に R^b から選択される 1～3 個の置換基で置換されているも良く；

あるいは R^1 および R^2 が、それらが結合している窒素原子とともに、未置換であるか R^b 置換基で置換されたアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、1-チア-4-アザシクロヘキシル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、アザシクロヘブチル、2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘブチル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘブチル、2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘブチル、7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘブチル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、および 3-アザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノニル、2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デシル、2, 7-ジアザスピロ [4. 6] ウンデシル、1, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノニル、2, 6-ジアザスピロ [4. 5] デシル、2, 6-ジアザスピロ [4. 6] -ウンデシルから選択される 4～11 員の複素環を形成しており；

R^3 が、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) メチル、
- (4) エチル、
- (5) プロピルおよび
- (6) トリフルオロメチル

からなる群から選択され；

上記のアルキル部分が、独立に R^a から選択される 1～2 個の置換基で置換されているも良く；

R^4 が、

- (1) 水素、
- (2) メチル、
- (3) エチル、
- (4) プロピル、
- (5) トリフルオロメチル、
- (6) $-CO_2H$ 、
- (7) $-CO_2CH_3$ および
- (8) $-CO_2CH_2CH_3$

からなる群から選択され；

上記のアルキル部分が独立に R^a から選択される 1～3 個の置換基で置換されているも良く；

あるいは R^3 および R^4 が、それらが結合している環炭素原子とともに、未置換であるかオキソまたはヒドロキシで置換されているシクロヘキシル環を形成しており；

R^5 が水素であり；

R^6 が、

- (1) -ヘテロアリール- R^7 、
- (2) -CON(R^7)(CH_3)、
- (3) -CH₂CONHR⁷、
- (4) -CH₂CON(R^7)(CH_3)、
- (5) -CH₂NHC(O) R^7 、
- (6) -NHC(O) R^7 、
- (7) -(CH₂)_nNHC(O)(CH₂)_nSR⁷、
- (8) -(CH₂)_nNHC(O)N(CH₃)(R^7)、
- (9) -(CH₂)_nNHC(O)NH(R^7)、
- (10) -(CH₂)_nNHSO₂ R^7 、
- (11) -NH(R^7)、
- (12) -N(COCH₃)(R^7)、
- (13) -(CH₂)_nNH(R^7)、および
- (14) -(CH₂)_nN(COCH₃)(R^7)

からなる群から選択され；

(CH₂)_n中の水素原子の1個もしくは2個が R^a で置換されていても良く；

R^7 が、各場合において独立に、

(1) 水素、

(2) C₁-₆アルキル、

(3) フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、インドリル、キナゾリニル、キノリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロインダニル、ベンゾイソジアゾリル、スピロシクロヘキシルインドリニル、スピロ-(ジヒドロベンゾチオフェニル)ピペリジニル、スピロインドリニルピペリジニル、インドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾジオキサソリル、テトラヒドロナフチル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾピラニルおよび1,4-ベンゾジオキサニルから選択されるアリール、

(4) ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、フロ[2,3-b]ピリジル、キノリル、インドリル、イソキノリル、キナゾリニル、ベンゾイソジアゾリル、トリアゾロピリミジニル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリニル、2,1,3-ベンゾチアジアゾリルおよびチエノピリジニルから選択されるヘテロアリール、

(5) シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、インダニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、テトラヒドロナフチルおよびジヒドロインダニルから選択されるシクロアルキル、

(6) アゼチジニル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、1-チア-4-アザ-シクロヘキサン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタニル、2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジル、ベンゾオキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、ヘキサヒドロチエノピリジニル、チエノピリジニル、アザシクロヘプチル、4,4-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-3,3-イル]ピペリジニルおよび4,4-スピロ[インドリ-3,3-イル]ピペリジニルから選択されるヘテロシクロアルキル、

(7) アリールC₁-₃アルキル(前記アリール部分は、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、インドリル、キナゾリニル、キノリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾ

オキサゾリル、ジヒドロインダニル、ベンゾイソジアゾリル、スピロシクロヘキシルイン
ドリニル、スピロー（ジヒドロベンゾチオフェニル）ピペリジニル、スピローインドリ
ニルピペリジニル、インドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、ベン
ゾチアジャゾリル、ベンゾトリアゾリル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベン
ゾチオフェニル、ベンゾジオキサソリル、テトラヒドロナフチル、2, 3-ジヒドロベン
ゾフラニル、ジヒドロベンゾピラニルおよび1, 4-ベンゾジオキサニルから選択される）

（8）ヘテロアリール C_{1-3} アルキル（前記ヘテロアリール部分は、ピロリル、イソ
オキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリ
ル、チアジャゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニ
ル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾオキサ
ゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、
フロ[2, 3-b]ピリジル、キノリル、インドリル、イソキノリル、キナゾリニル、ベ
ンゾイソジアゾリル、トリアゾロピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリニ
ル、2, 1, 3-ベンゾチアジャゾリルおよびチエノピリジニルから選択される）、

（9）シクロアルキル C_{1-3} アルキル（前記シクロアルキル部分は、シクロプロピル
、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフ
チル、デカヒドロナフチル、インダニル、ビシクロ[2. 2. 2]オクタニル、テトラヒ
ドロナフチルおよびジヒドロインダニルから選択される）、

（10）ヘテロシクロアルキル C_{1-3} アルキル（前記ヘテロシクロアルキル部分は、
アゼチジニル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニ
ル、モルホリニル、1-チア-4-アザ-シクロヘキサン、2, 5-ジアザビシクロ[2
. 2. 2]オクタニル、2, 3-ジヒドロフロ[2, 3-b]ピリジル、ベンゾオキサジ
ニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリル、イ
ンドリル、インドリニル、イソインドリニル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、
ベンゾジオキサソリル、ヘキサヒドロチエノピリジニル、チエノピリジニル、アザシクロヘ
プチル、4, 4-スピロ[2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-3, 3-イル]ピペリジ
ニルおよび4, 4-スピロ[インドリ-3, 3-イル]ピペリジニルから選択される）、

（11）アリール C_{2-3} アルケニル（前記アリール部分は、フェニル、ナフチル、イ
ンダニル、インデニル、インドリル、キナゾリニル、キノリニル、ベンゾチアゾリル、ベ
ンゾオキサゾリル、ジヒドロインダニル、ベンゾイソジアゾリル、スピロシクロヘキシル
インドリニル、スピロー（ジヒドロベンゾチオフェニル）ピペリジニル、スピローインド
リニルピペリジニル、インドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、
ベンゾチアジャゾリル、ベンゾトリアゾリル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、
ベンゾチオフェニル、ベンゾジオキサソリル、テトラヒドロナフチル、2, 3-ジヒドロベ
ンゾフラニル、ジヒドロベンゾピラニルおよび1, 4-ベンゾジオキサニルから選択され
る）、

（12）ヘテロアリール C_{2-3} アルケニル（前記ヘテロアリール部分は、ピロリル、
イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジア
ゾリル、チアジャゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フ
ラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾオキ
サゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニ
ル、フロ[2, 3-b]ピリジル、キノリル、インドリル、イソキノリル、キナゾリニル
、ベンゾイソジアゾリル、トリアゾロピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノ
リニル、2, 1, 3-ベンゾチアジャゾリルおよびチエノピリジニルから選択される）、

（13）シクロアルキル C_{2-3} アルケニル（前記シクロアルキル部分は、シクロプロ
ピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロ
ナフチル、デカヒドロナフチル、インダニル、ビシクロ[2. 2. 2]オクタニル、テト
ラヒドロナフチルおよびジヒドロインダニルから選択される）、および

（14）ヘテロシクロアルキル C_{2-3} アルケニル（前記ヘテロシクロアルキル部分は

、アゼチジニル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、1-チア-4-アザ-シクロヘキサン、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタニル、2, 3-ジヒドロフロ[2, 3-b]ピリジル、ベンゾオキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、ヘキサヒドロチエノピリジニル、チエノピリジニル、アザシクロヘプチル、4, 4-スピロ[2, 3-ジヒドロベンゾチオフエン-3, 3-イル]ピペリジニルおよび4, 4-スピロ[インドリ-3, 3-イル]ピペリジニルから選択される) かなる群から選択され；

前記アルキル部分が、 R^a から選択される1～3個の置換基で置換されていても良く；前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル部分が独立に、 R^b から選択される1～3個の置換基で置換されており；含硫黄複素環が、硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良く；

各 R^a が独立に、

- (1) $-OR^d$ 、
- (2) $-NH SO_2 CH_3$ 、
- (3) $-NO_2$ 、
- (4) ハロゲン、
- (5) $-S(O)_m CH_3$ 、
- (6) $-SCH_3$ 、
- (7) $-SCF_3$ 、
- (8) $-S(O)_2 OR^d$ 、
- (9) $-S(O)_p N(R^d)_2$ 、
- (10) $-N(CH_3)_2$ 、
- (11) $-NH_2$ 、
- (12) $-O(CR^d R^d)_n N(R^d)_2$ 、
- (13) $-C(O)R^d$ 、
- (14) $-CO_2H$ 、
- (15) $-CO_2CH_3$ 、
- (16) t -ブチルオキシカルボニル、
- (17) $-CO_2(CR^d R^d)_n CON(R^d)_2$ 、
- (18) $-OC(O)R^d$ 、
- (19) $-CN$ 、
- (20) $-C(O)N(R^d)_2$ 、
- (21) $-NR^d C(O)R^d$ 、
- (22) $-OC(O)N(R^d)_2$ 、
- (23) $-NR^d C(O)OR^d$ 、
- (24) $-NR^d C(O)N(R^d)_2$ 、
- (25) $-CR^d(N-OR^d)$ 、
- (26) $-CF_3$ 、
- (27) シクロアルキル、
- (28) シクロヘテロアルキル、および
- (29) オキソ

から選択され；

各 R^b が独立に、

- (1) R^a 、
- (2) $-Sn(CH_3)_3$ 、
- (3) C_{1-6} アルキル、
- (4) C_{2-6} アルケニル、
- (5) ヘテロアリール、

(6) アリール、および

(7) アリール-C₁₋₁₀ アルキル

から選択され；

R^a および R^b におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリール部分が、1～4個の R^c 置換基で置換されていても良く；

各 R^c が独立に、

(1) ハロゲン、

(2) アミノ、

(3) カルボキシ、

(4) C₁₋₄ アルキル、

(5) C₁₋₄ アルコキシ、

(6) アリール、

(7) アリール C₁₋₄ アルキル、

(8) ヒドロキシ、

(9) -CF₃、

(10) -OC(O) C₁₋₄ アルキル、

(11) -OC(O) N(R^d)₂、および

(12) アリールオキシ

から選択され

R^d が独立に、水素、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル；C₂₋₆ アルキニル；シクロアルキル；シクロアルキル-C₁₋₆ アルキル；シクロヘテロアルキル；シクロヘテロアルキル-C₁₋₆ アルキル；アリール；ヘテロアリール；アリール-C₁₋₆ アルキル；およびヘテロアリール-C₁₋₆ アルキルから選択され；R^d における前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールが、独立に R^e から選択される 1～2 個の置換基で置換されていても良く；

各 R^e が、ハロゲン、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびヒドロキシから選択され；

m が 1 および 2 から選択され；

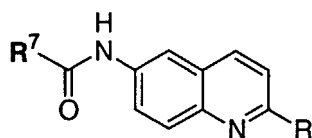
n が 0、1、2、3 および 4 から選択され；

p が 0、1 および 2 から選択される、請求項 4 に記載の化合物および該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項 6】

下記構造式を有する請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

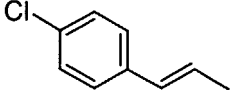
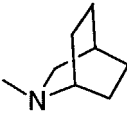
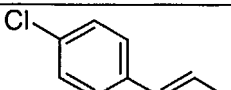
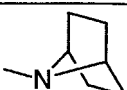
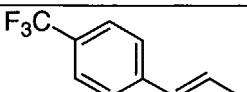
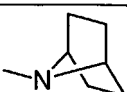
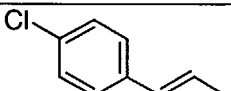
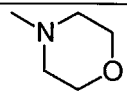
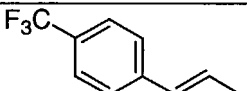
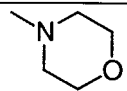
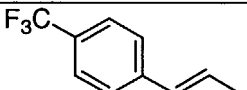
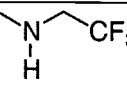
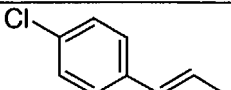
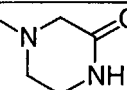
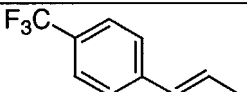
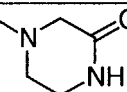
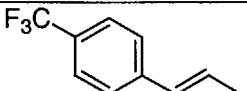
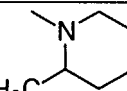
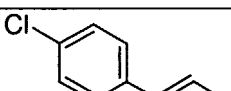
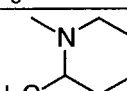
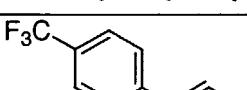
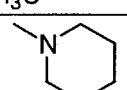
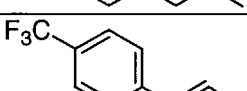
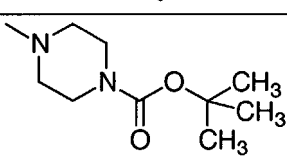
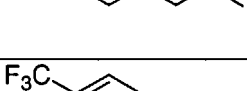
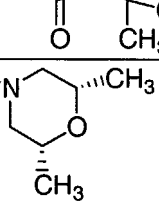
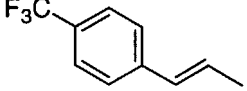
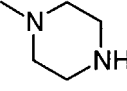
【化 2】

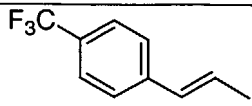
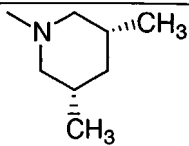
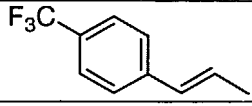
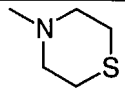
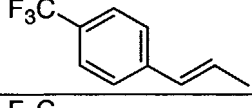
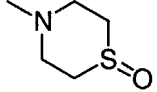
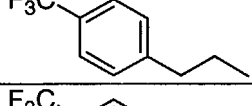
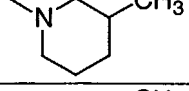
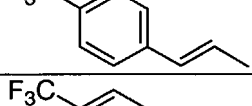
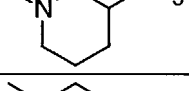
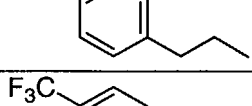
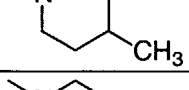
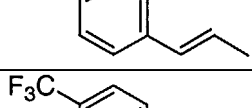
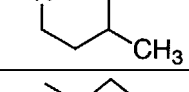
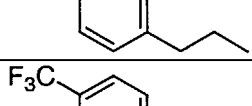
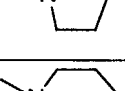
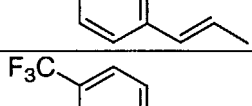
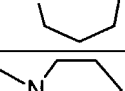
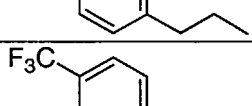
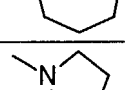
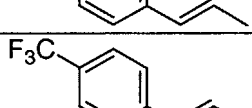
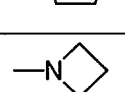
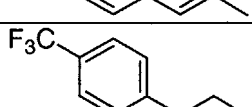
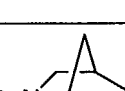
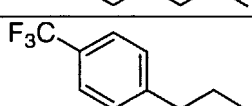
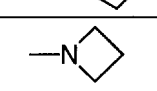
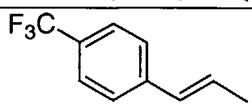
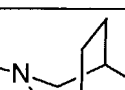
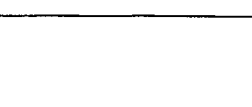
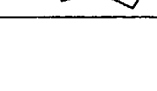


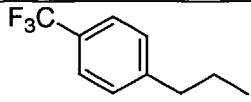
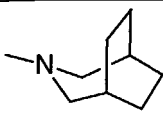
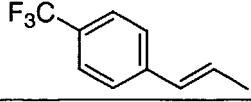
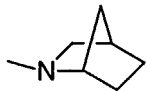
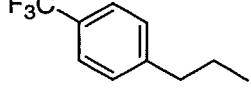
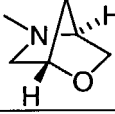
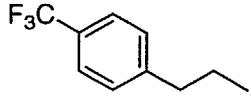
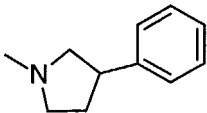
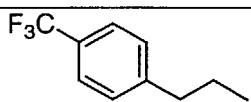
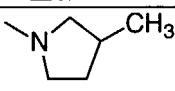
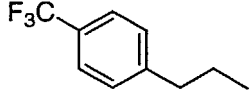
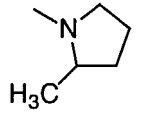
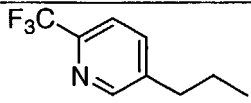
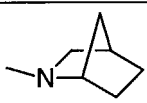
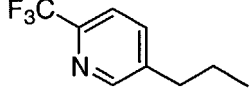
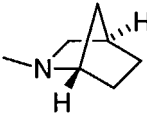
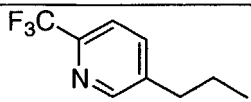
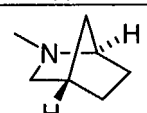
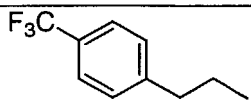
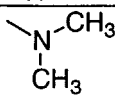
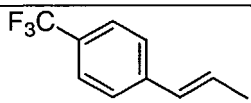
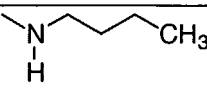
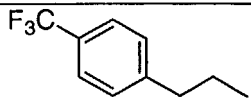
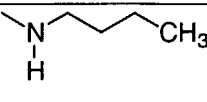
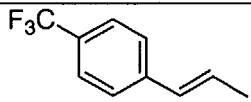
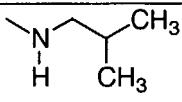
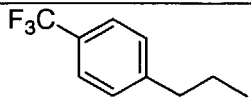
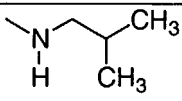
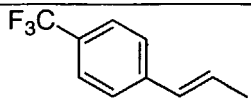
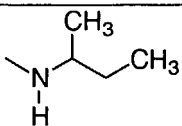
[式中、R⁷ および R は下記の表に示した通りである。]

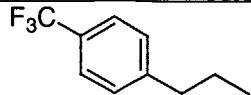
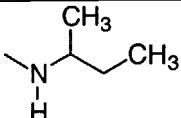
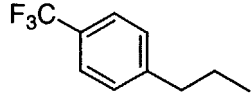
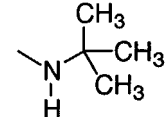
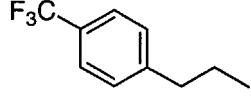
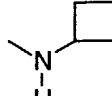
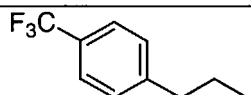
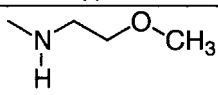
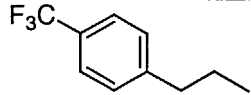
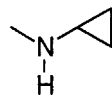
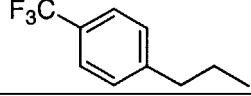
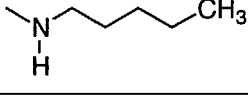
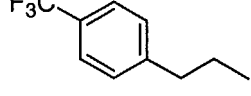
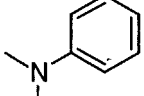
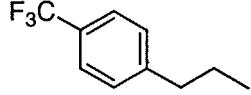
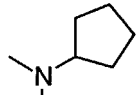
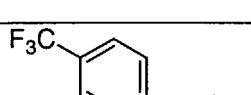
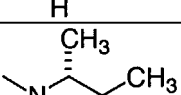
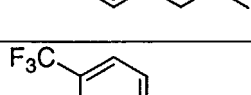
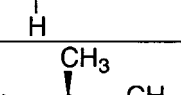
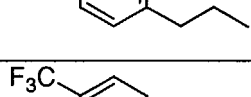
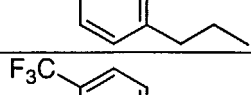
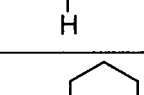
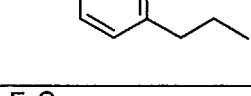
【表 1】

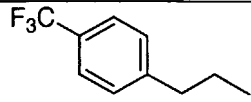
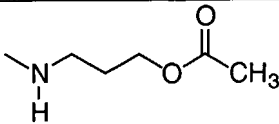
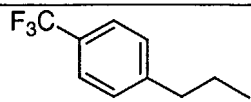
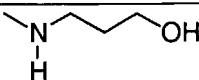
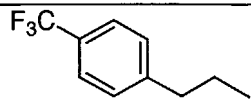
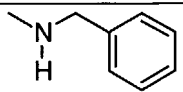
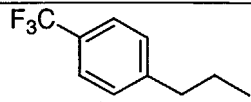
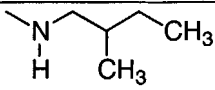
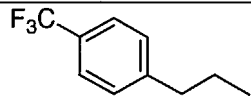
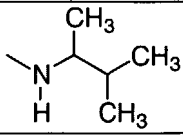
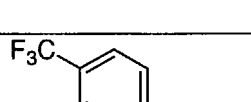
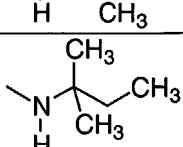
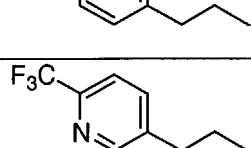
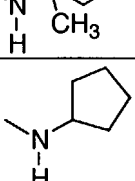
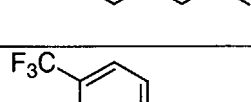
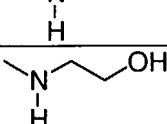
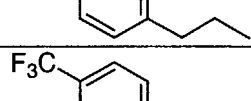
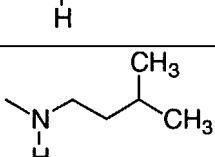
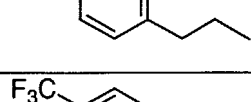
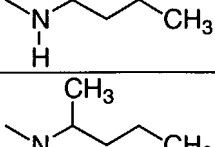
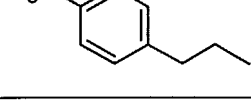
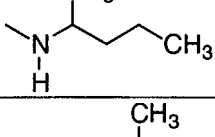
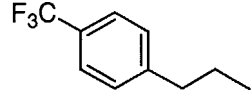
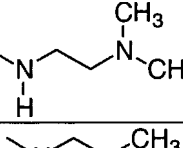
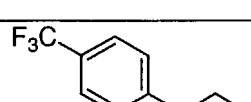
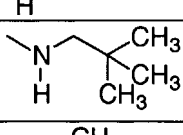
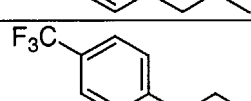
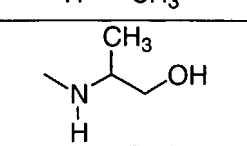
実施例番号	<u>R</u> ⁷	R = NR ¹ R ²
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

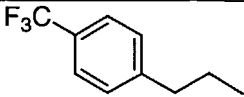
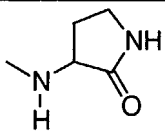
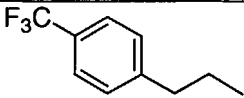
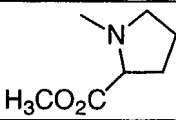
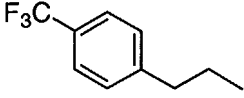
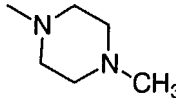
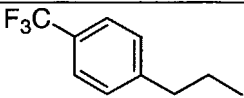
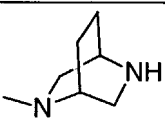
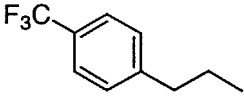
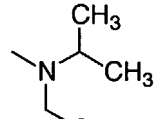
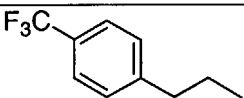
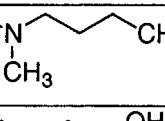
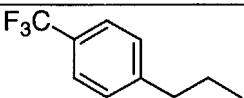
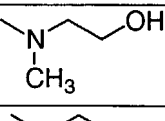
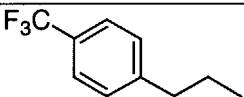
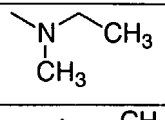
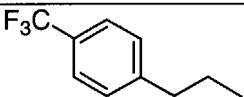
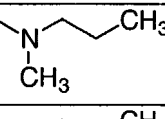
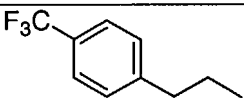
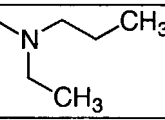
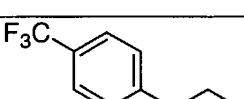
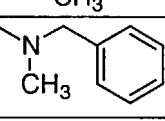
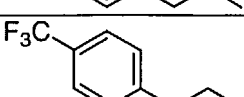
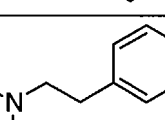
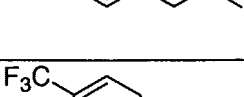
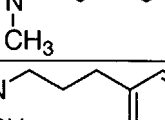
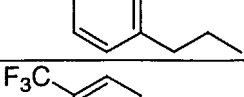
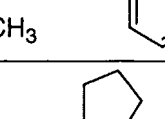
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		

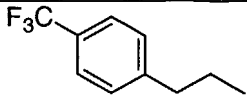
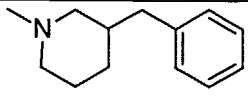
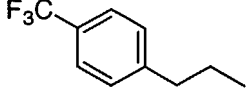
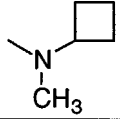
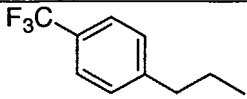
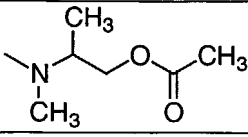
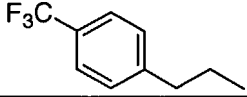
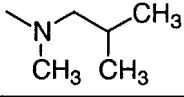
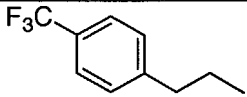
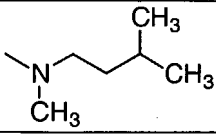
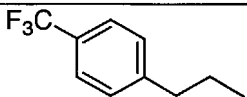
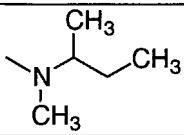
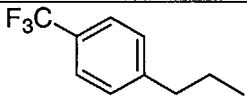
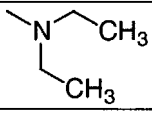
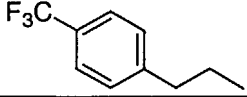
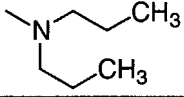
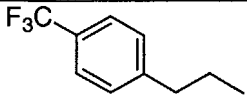
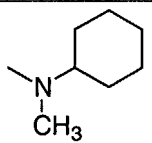
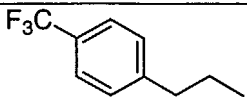
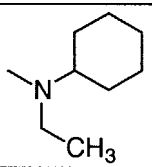
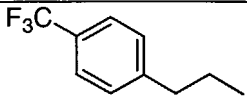
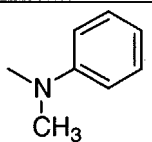
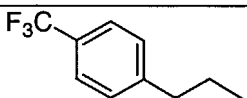
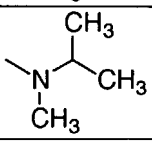
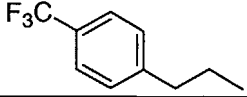
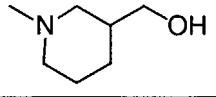
26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		

41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		
50		
51		
52		
53		
54		
55		

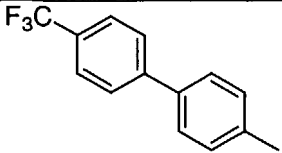
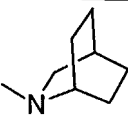
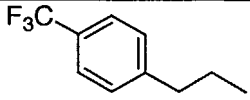
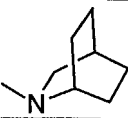
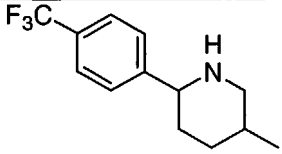
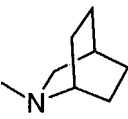
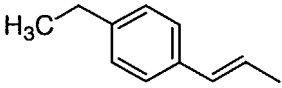
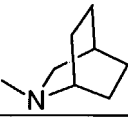
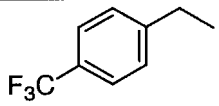
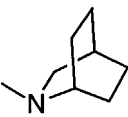
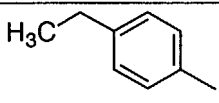
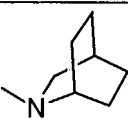
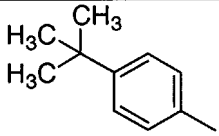
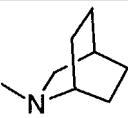
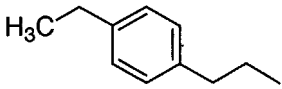
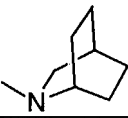
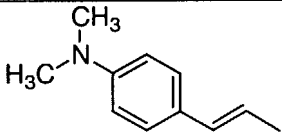
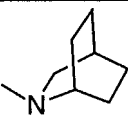
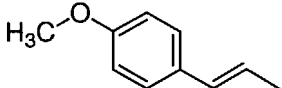
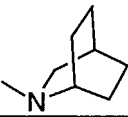
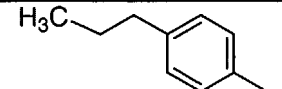
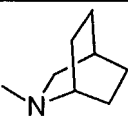
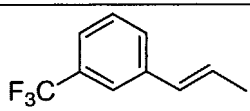
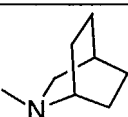
56		
57		
58		
59		
60		
61		
62		
63		
64		
65		
66		
67		
68		

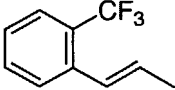
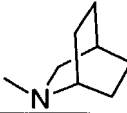
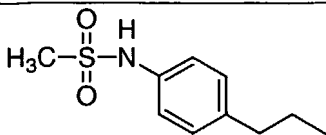
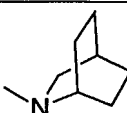
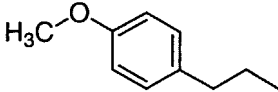
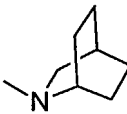
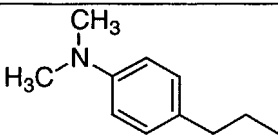
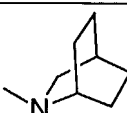
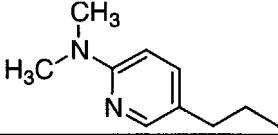
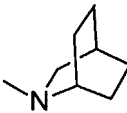
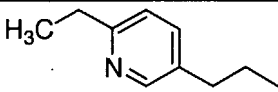
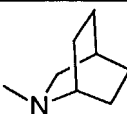
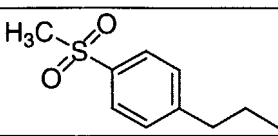
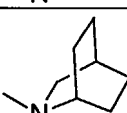
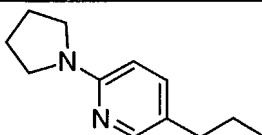
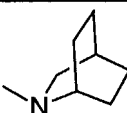
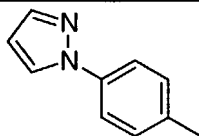
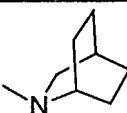
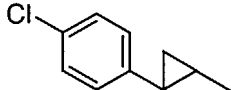
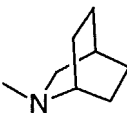
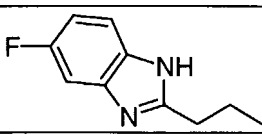
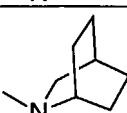
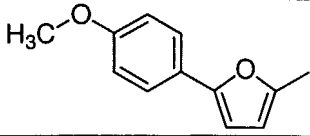
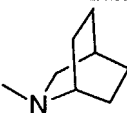
69		
70		
71		
72		
73		
74		
75		
76		
77		
78		
79		
80		
81		
82		

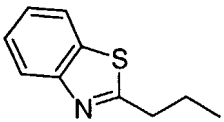
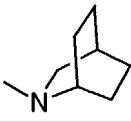
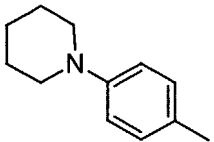
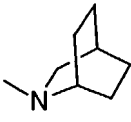
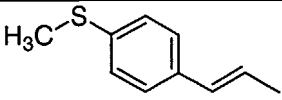
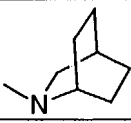
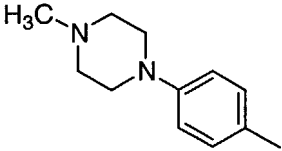
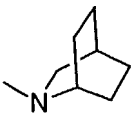
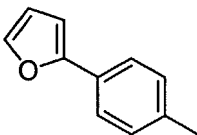
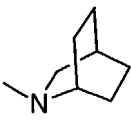
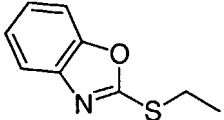
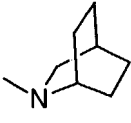
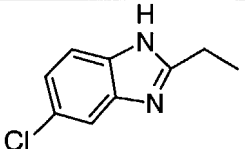
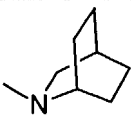
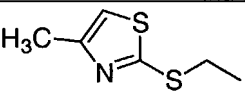
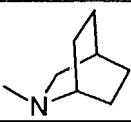
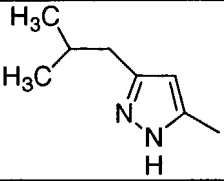
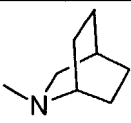
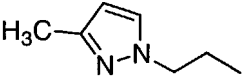
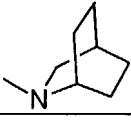
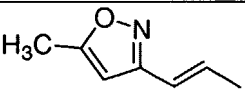
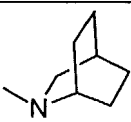
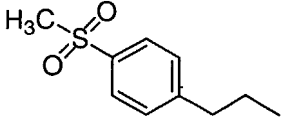
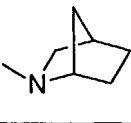
83		
84		
85		
86		
87		
88		
89		
90		
91		
92		
93		
94		
95		
96		

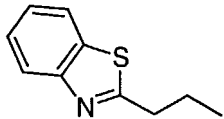
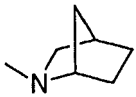
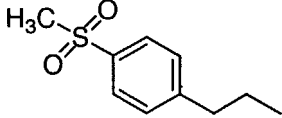
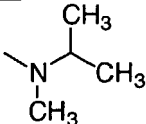
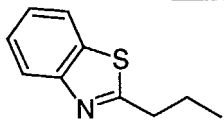
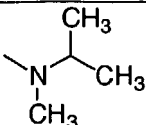
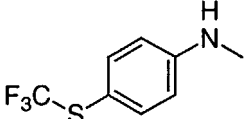
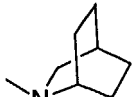
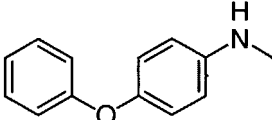
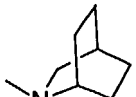
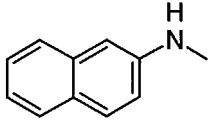
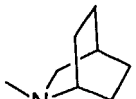
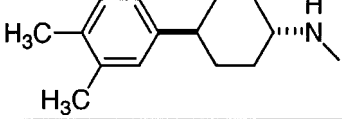
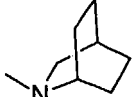
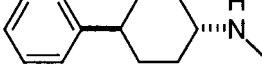
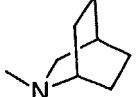
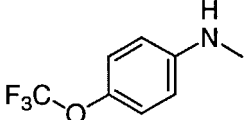
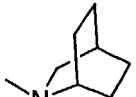
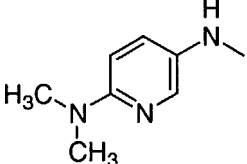
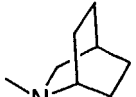
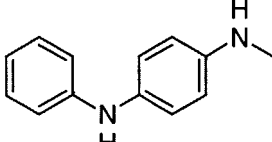
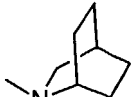
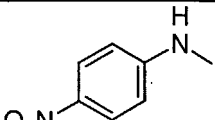
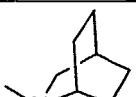
97		
98		
99		
100		
101		
102		
103		
104		
105		
106		
107		
108		
109		

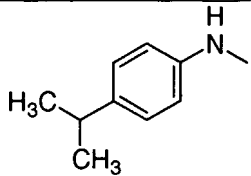
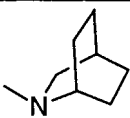
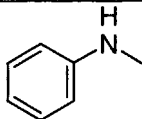
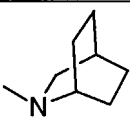
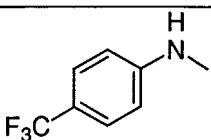
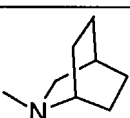
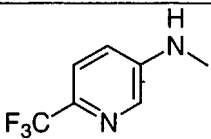
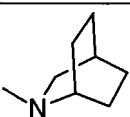
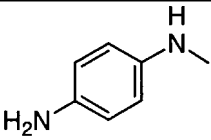
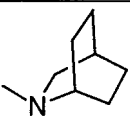
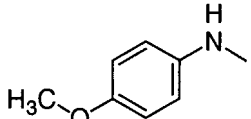
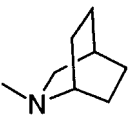
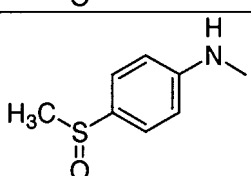
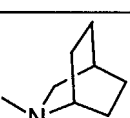
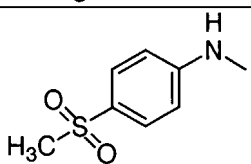
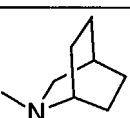
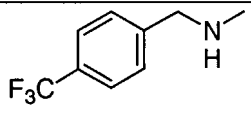
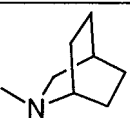
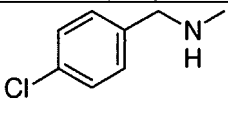
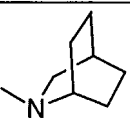
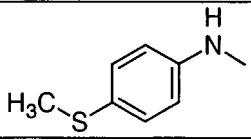
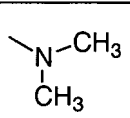
110		
111		
112		
113		
114		
115		
116		
117		
118		
119		
120		
121		
122		

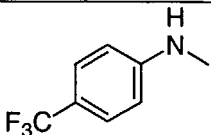
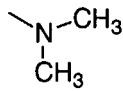
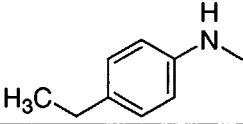
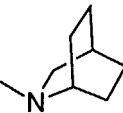
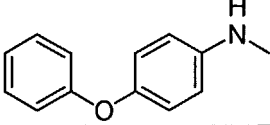
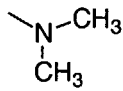
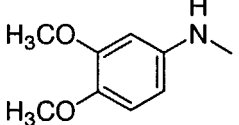
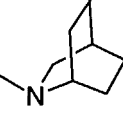
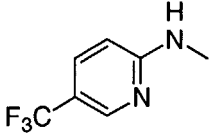
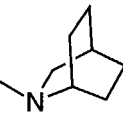
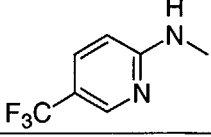
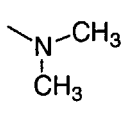
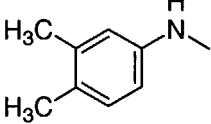
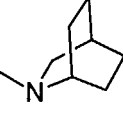
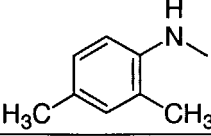
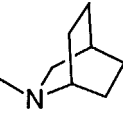
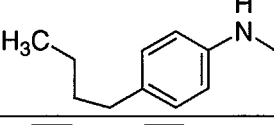
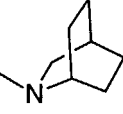
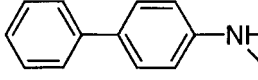
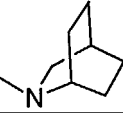
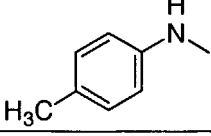
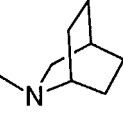
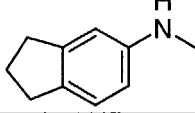
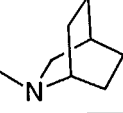
123		
124		
125		
126		
127		
128		
129		
130		
131		
132		
133		
134		

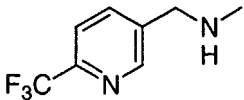
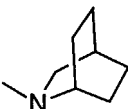
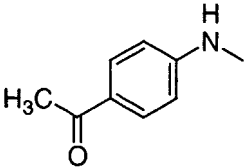
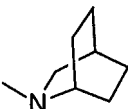
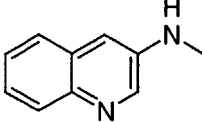
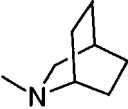
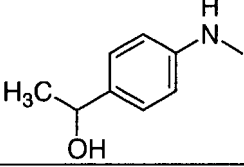
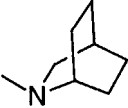
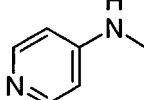
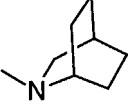
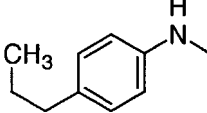
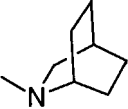
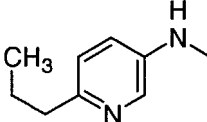
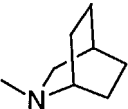
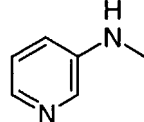
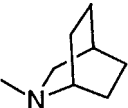
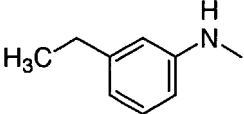
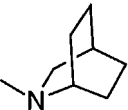
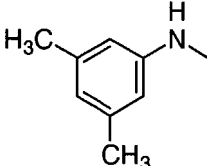
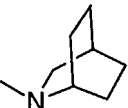
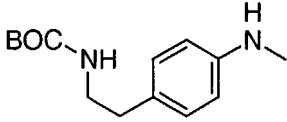
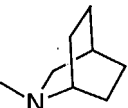
135		
136		
137		
138		
139		
140		
141		
142		
143		
144		
145		
146		

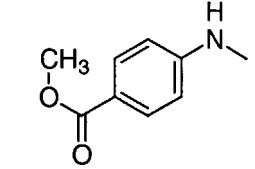
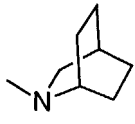
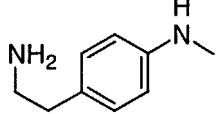
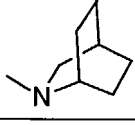
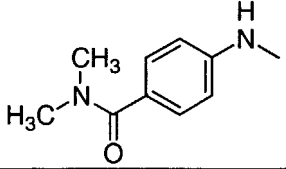
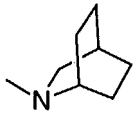
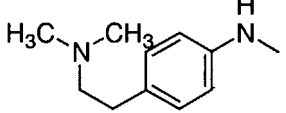
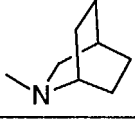
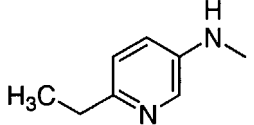
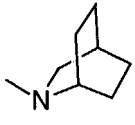
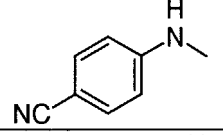
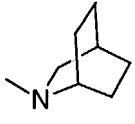
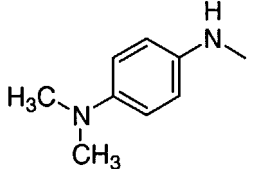
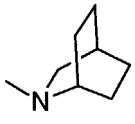
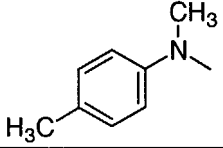
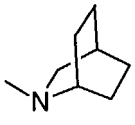
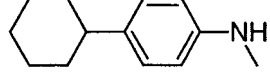
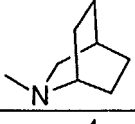
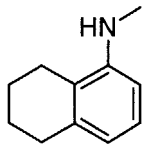
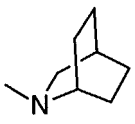
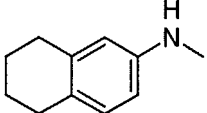
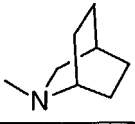
147		
148		
149		
150		
151		
152		
153		
154		
155		
156		
157		
158		

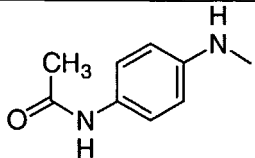
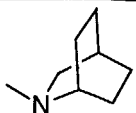
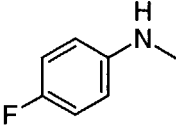
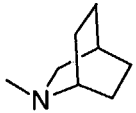
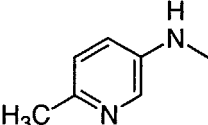
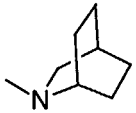
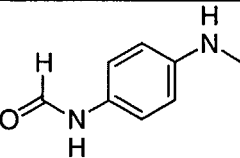
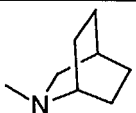
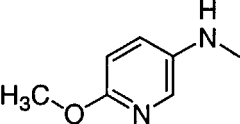
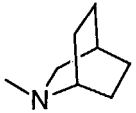
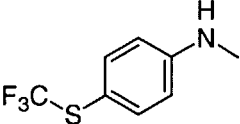
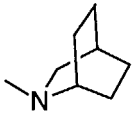
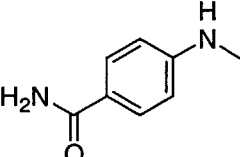
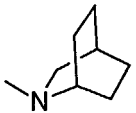
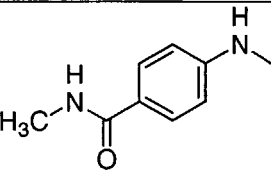
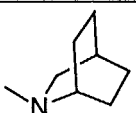
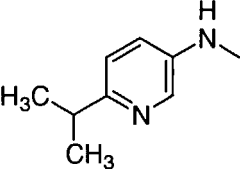
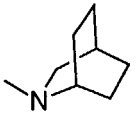
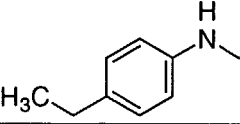
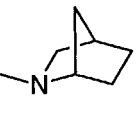
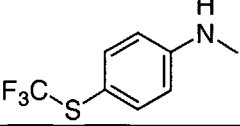
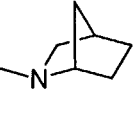
159		
160		
161		
162		
163		
164		
165		
166		
167		
168		
169		
170		

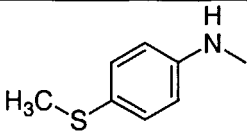
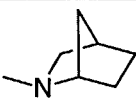
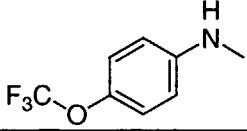
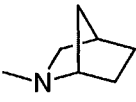
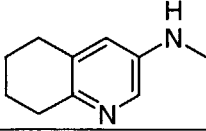
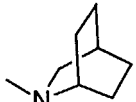
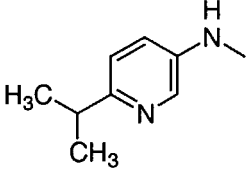
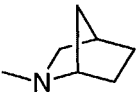
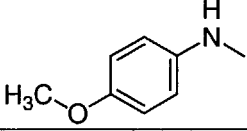
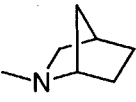
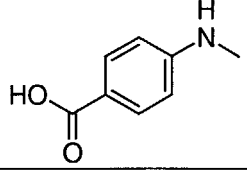
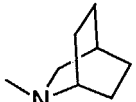
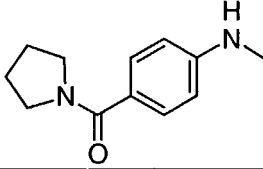
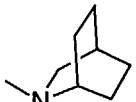
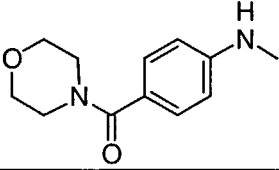
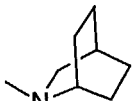
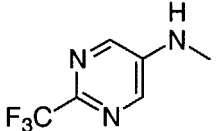
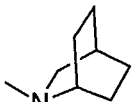
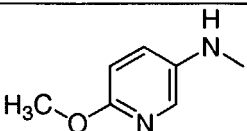
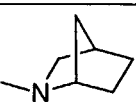
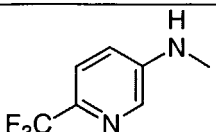
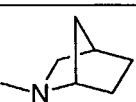
171		
172		
173		
174		
175		
176		
177		
178		
179		
180		
181		

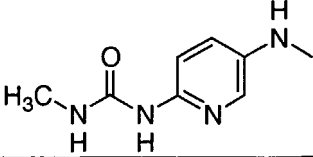
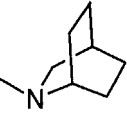
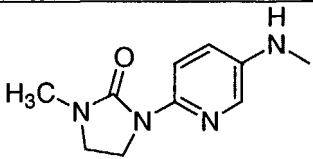
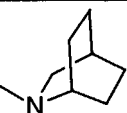
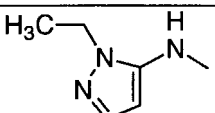
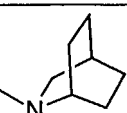
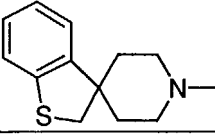
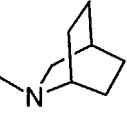
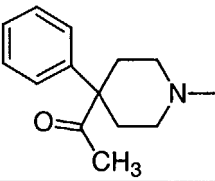
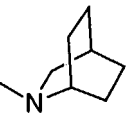
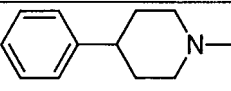
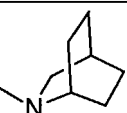
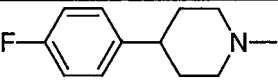
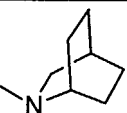
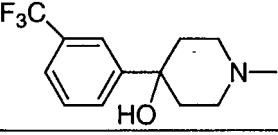
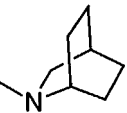
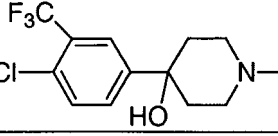
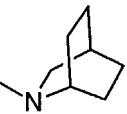
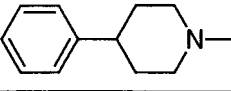
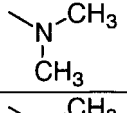
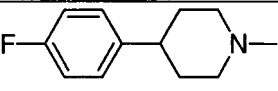
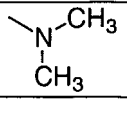
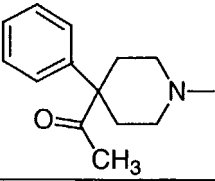
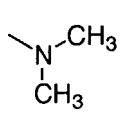
182		
183		
184		
185		
186		
185		
186		
187		
188		
189		
190		
191		

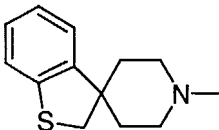
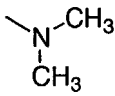
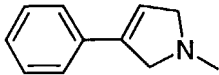
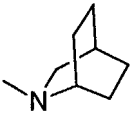
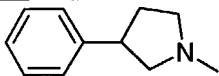
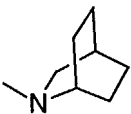
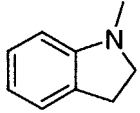
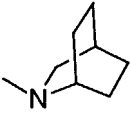
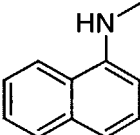
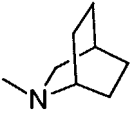
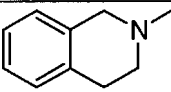
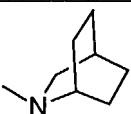
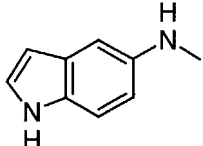
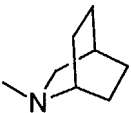
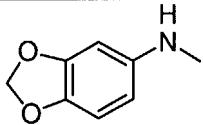
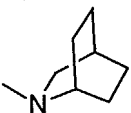
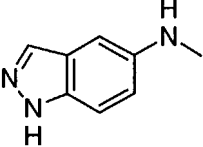
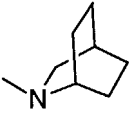
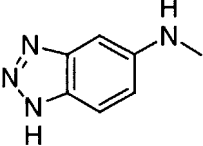
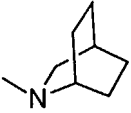
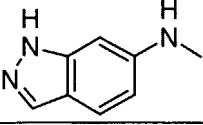
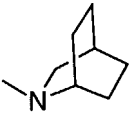
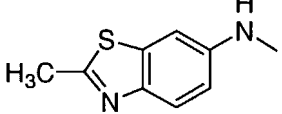
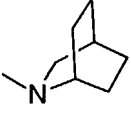
192	 <chem>CN(C)Cc1cc(C(F)(F)F)nc1</chem>	 <chem>CN1CCC2CCCC12</chem>
193	 <chem>CC(=O)c1ccc(NC)cc1</chem>	 <chem>CN1CCC2CCCC12</chem>
194	 <chem>CN(C)c1ccc2ccccc2n1</chem>	 <chem>CN1CCC2CCCC12</chem>
195	 <chem>CC(O)(c1ccc(NC)cc1)C</chem>	 <chem>CN1CCC2CCCC12</chem>
196	 <chem>CN(C)c1ccncc1</chem>	 <chem>CN1CCC2CCCC12</chem>
197	 <chem>CC(C)CCc1ccc(NC)cc1</chem>	 <chem>CN1CCC2CCCC12</chem>
198	 <chem>CC(C)CCc1ccncc1NC</chem>	 <chem>CN1CCC2CCCC12</chem>
199	 <chem>CN(C)c1ccncc1</chem>	 <chem>CN1CCC2CCCC12</chem>
200	 <chem>CC(C)CCc1ccc(NC)cc1</chem>	 <chem>CN1CCC2CCCC12</chem>
201	 <chem>Cc1cc(C)c(NC)cc1</chem>	 <chem>CN1CCC2CCCC12</chem>
202	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCCc1ccc(NC)cc1</chem>	 <chem>CN1CCC2CCCC12</chem>

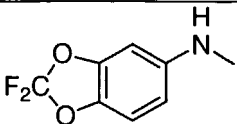
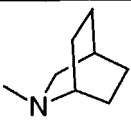
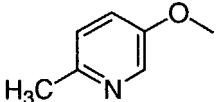
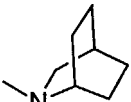
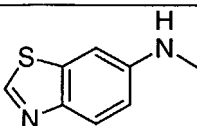
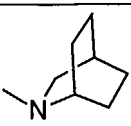
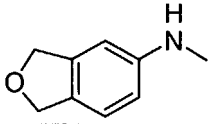
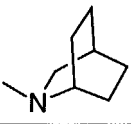
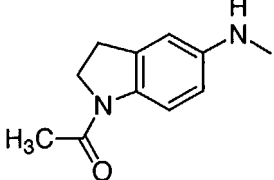
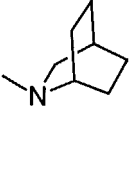
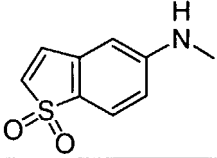
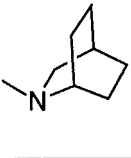
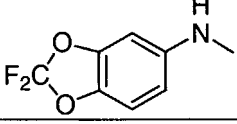
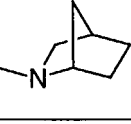
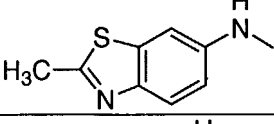
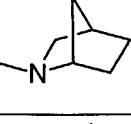
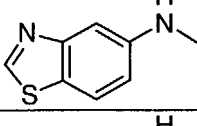
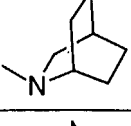
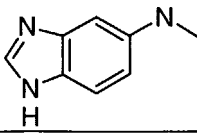
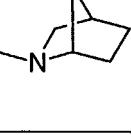
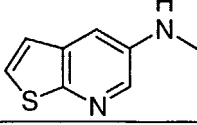
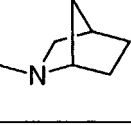
203		
204		
205		
206		
207		
208		
209		
210		
211		
212		
213		

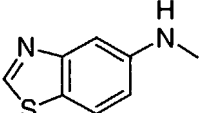
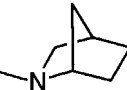
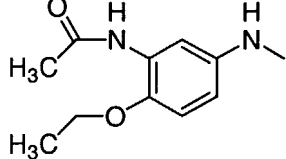
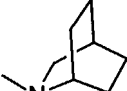
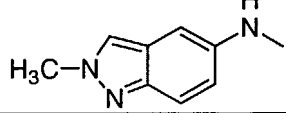
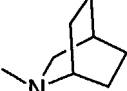
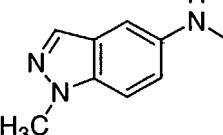
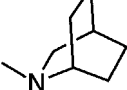
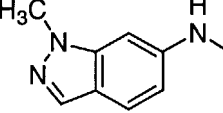
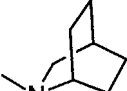
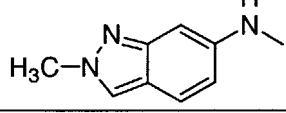
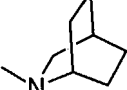
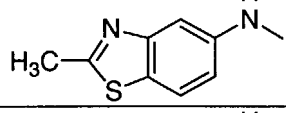
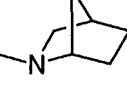
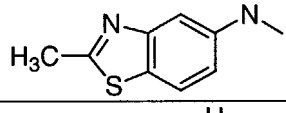
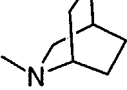
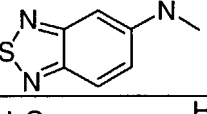
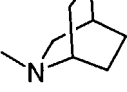
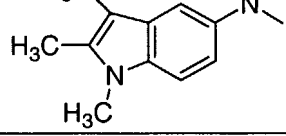
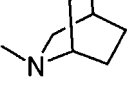
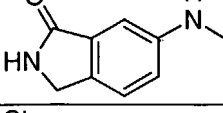
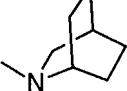
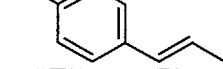
214	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(NC)cc1</chem>	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1CC2</chem>
215	 <chem>CN(C)c1ccc(F)cc1</chem>	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1CC2</chem>
216	 <chem>CN(C)c1ccn(C)c1</chem>	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1CC2</chem>
217	 <chem>CN(C)c1ccc(NC=O)cc1</chem>	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1CC2</chem>
218	 <chem>CN(C)c1cc(OC)cn1</chem>	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1CC2</chem>
219	 <chem>CN(C)c1ccc(SC(F)(F)F)cc1</chem>	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1CC2</chem>
220	 <chem>CN(C)c1ccc(NC(=O)N)cc1</chem>	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1CC2</chem>
221	 <chem>CN(C)c1ccc(NC(=O)NC)cc1</chem>	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1CC2</chem>
222	 <chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1N(C)C)N</chem>	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1CC2</chem>
223	 <chem>CN(C)c1ccc(CN)cc1</chem>	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1CC2</chem>
224	 <chem>CN(C)c1ccc(SC(F)(F)F)cc1</chem>	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1CC2</chem>

225		
226		
227		
228		
229		
230		
231		
232		
233		
234		
235		

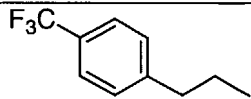
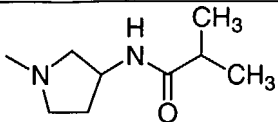
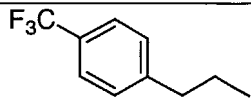
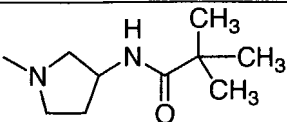
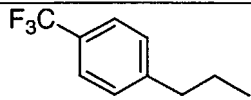
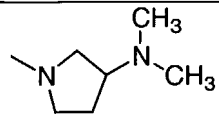
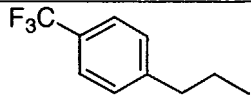
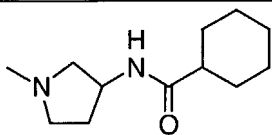
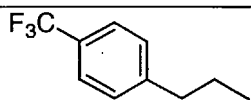
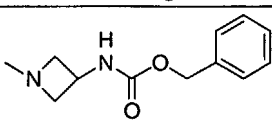
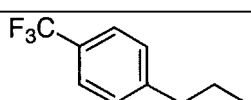
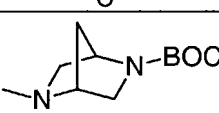
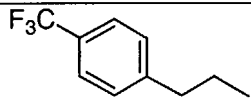
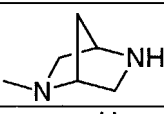
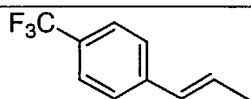
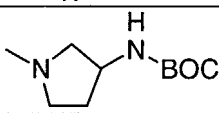
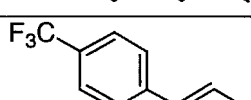
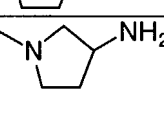
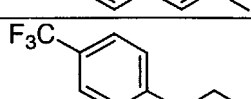
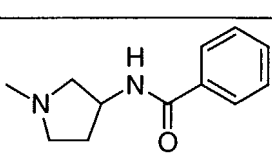
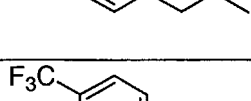
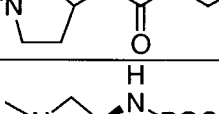
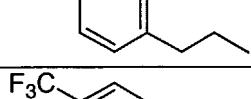
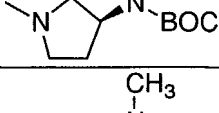
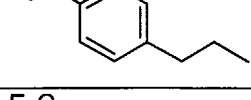
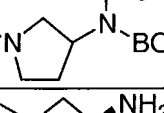
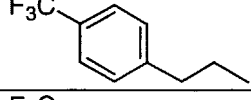
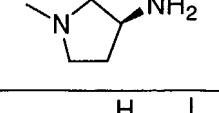
236	 <chem>CNC(=S)NC</chem>	 <chem>CN1CCC2CCCC12</chem>
237	 <chem>CNC(=O)Nc1ccc(NC)cc1</chem>	 <chem>CN1CCC2CCCC12</chem>
238	 <chem>CNC(=O)Nc1ccc(NC)cc1</chem>	 <chem>CN1CCC2CCCC12</chem>
239	 <chem>CNC(=O)Nc1ccc(NC)cc1</chem>	 <chem>CN1CCC2CCCC12</chem>
240	 <chem>CNC(=O)Nc1ccc(NC)cc1</chem>	 <chem>CN1CCC2CCCC12</chem>
241	 <chem>CNC(=O)Nc1ccc(NC)cc1</chem>	 <chem>CN1CCC2CCCC12</chem>
242	 <chem>CNC(=O)Nc1ccc(NC)cc1</chem>	 <chem>CN1CCC2CCCC12</chem>
243	 <chem>CNC(=O)Nc1ccc(NC)cc1</chem>	 <chem>CN1CCC2CCCC12</chem>
244	 <chem>CNC(=O)Nc1ccc(NC)cc1</chem>	 <chem>CN1CCC2CCCC12</chem>
245	 <chem>CNC(=O)Nc1ccc(NC)cc1</chem>	 <chem>CN(C)C1CCC2CCCC12</chem>
246	 <chem>CNC(=O)Nc1ccc(NC)cc1</chem>	 <chem>CN(C)C1CCC2CCCC12</chem>
247	 <chem>CNC(=O)Nc1ccc(NC)cc1</chem>	 <chem>CN(C)C1CCC2CCCC12</chem>

248		
249		
250		
251		
252		
253		
254		
255		
256		
257		
258		
259		

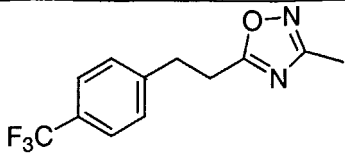
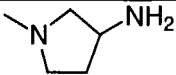
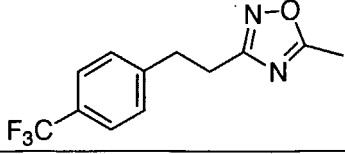
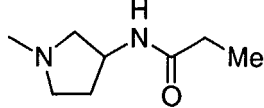
260	 <chem>CN(C)c1ccc(OC(F)F)cc1</chem>	
261	 <chem>COc1cc(C)ncn1</chem>	
262	 <chem>CN(C)c1ccc2ncsc2c1</chem>	
263	 <chem>CN(C)c1ccc2c(c1)OCO2</chem>	
264	 <chem>CC(=O)N1Cc2ccc(NC)cc21</chem>	
265	 <chem>CN(C)c1ccc2c(c1)cc(S(=O)(=O)c3ccccc32)</chem>	
266	 <chem>CN(C)c1ccc(OC(F)F)cc1</chem>	
267	 <chem>CN(C)c1ccc2nc(C)s2c1</chem>	
268	 <chem>CN(C)c1ccc2ncsc2c1</chem>	
269	 <chem>CN(C)c1ccc2c(c1)nc[nH]2</chem>	
270	 <chem>CN(C)c1ccc2c(c1)ncn2</chem>	

271		
272		
273		
274		
275		
276		
277		
278		
279		
280		
281		
282		

321		
322		
323		
324		
325		
326		
327		
328		
329		
330		
331		
332		
333		
334		

335		
336		
337		
338		
339		
340		
341		
342		
343		
344		
345		
346		
347		
348		

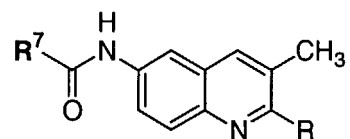
349		
350		
351		
352		
353		
354		
355		
356		
357		
358		
359		
360		

361		
362		

【請求項 7】

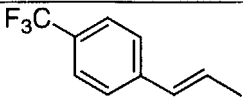
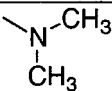
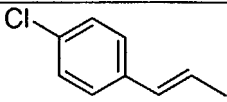
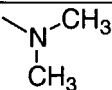
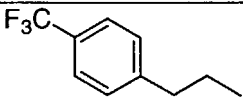
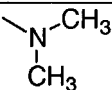
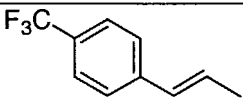
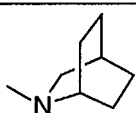
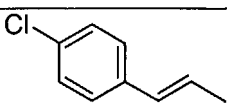
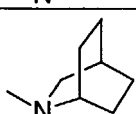
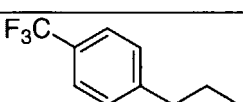
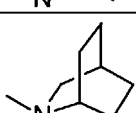
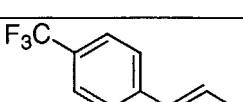
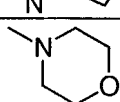
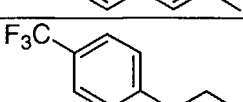
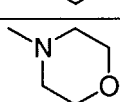
下記構造式を有する請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

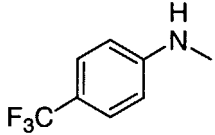
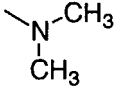
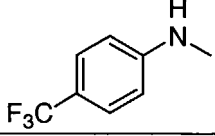
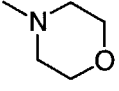
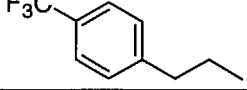
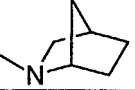
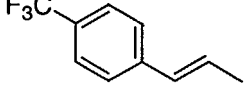
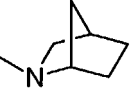
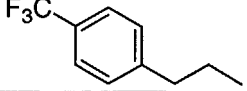
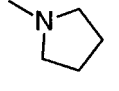
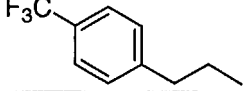
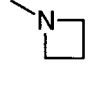
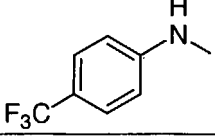
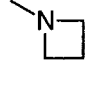
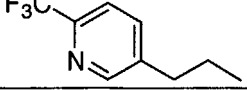
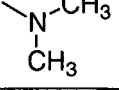
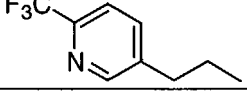
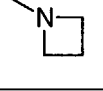
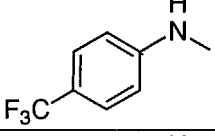
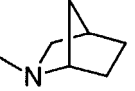
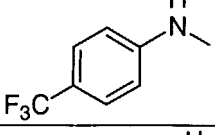
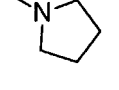
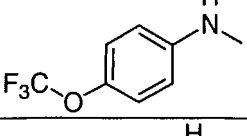
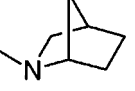
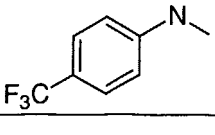
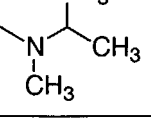
【化 3】

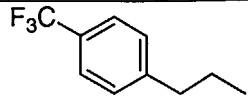
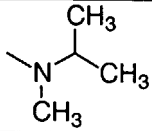
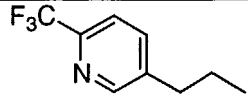
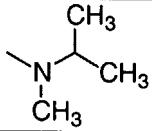
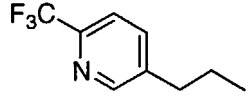
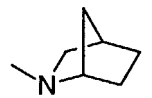
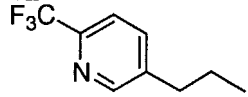
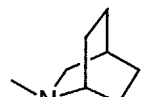
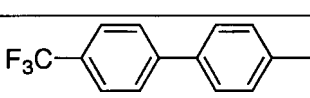
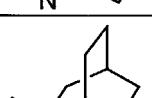
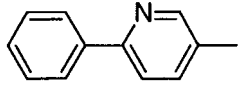
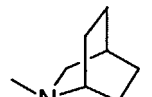
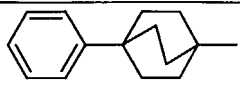
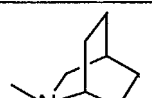


[式中、 R^7 および R は下記の表に示した通りである。]

【表 2】

実施例番号	R^7	$R = NR^1R^2$
283		
284		
285		
286		
287		
288		
289		
290		

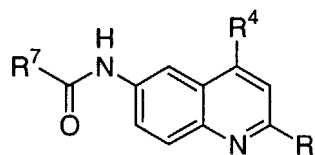
291	 <chem>CN(C)c1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>	 <chem>CN(C)C</chem>
292	 <chem>CN(C)c1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>	 <chem>CN1CCOCC1</chem>
293	 <chem>CCCC1=CC=C(C(F)(F)F)C=C1</chem>	 <chem>CN1CCC2(C1)CC2</chem>
294	 <chem>C=CC1=CC=C(C(F)(F)F)C=C1</chem>	 <chem>CN1CCC2(C1)CC2</chem>
295	 <chem>CCCC1=CC=C(C(F)(F)F)C=C1</chem>	 <chem>CN1CCCC1</chem>
296	 <chem>CCCC1=CC=C(C(F)(F)F)C=C1</chem>	 <chem>CN1CC1</chem>
297	 <chem>CN(C)c1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>	 <chem>CN1CC1</chem>
298	 <chem>CCCC1=CC=NC=C1C(F)(F)F</chem>	 <chem>CN(C)C</chem>
299	 <chem>CCCC1=CC=NC=C1C(F)(F)F</chem>	 <chem>CN1CC1</chem>
300	 <chem>CN(C)c1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>	 <chem>CN1CCC2(C1)CC2</chem>
301	 <chem>CN(C)c1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>	 <chem>CN1CCCC1</chem>
302	 <chem>CN(C)c1ccc(OC(F)(F)F)cc1</chem>	 <chem>CN1CCC2(C1)CC2</chem>
303	 <chem>CN(C)c1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>	 <chem>CC(C)(C)N(C)C</chem>

304		
305		
306		
307		
308		
309		
310		

【請求項 8】

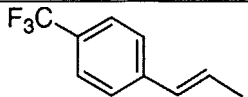
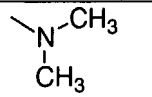
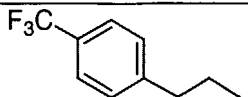
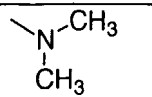
下記構造式を有する請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 4】



[式中、 R^7 、 R^4 および R は下記の表に示した通りである。]

【表 3】

実施例番号	R^7	R^4	$R = NR^1R^2$
311		-CH ₃	
312		-CH ₃	

313		-CH ₃	
314		-CH ₃	
315		-CH ₂ CH ₃	
316		-CH ₂ CH ₃	
317		-CH ₂ CH ₃	
318		-CH ₂ CH ₃	
319		-CO ₂ CH ₃	
320		-CO ₂ CH ₃	

【請求項 9】

(1) (2E)-3-(4-クロロフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)キノリン-6-イル]プロプ-2-エンアミド、

(2) (2E)-N-[2-(ジメチルアミノ)キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

(3) (2E)-3-(4-クロロフェニル)-N-[2-(エチルアミノ)キノリン-6-イル]プロプ-2-エンアミド、

(4) (2E)-N-[2-(エチルアミノ)キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

(5) (2E)-3-(4-クロロフェニル)-N-[2-(プロピルアミノ)キノリン-6-イル]プロプ-2-エンアミド、

(6) (2E)-N-[2-(プロピルアミノ)キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

(7) (2E)-3-(4-クロロフェニル)-N-[2-(イソプロピルアミノ)キノリン-6-イル]プロプ-2-エンアミド、

(8) (2E)-N-[2-(イソプロピルアミノ)キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

(9) (2E)-N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)キノリン-6-イル]-3-(4-クロロフェニル)プロプ-2-エンアミド、

(10) (2E)-N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

(11) (2E)-N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)-3-メチルキノリン-6-イル]-3-(4-クロロフェニル)プロプ-2-エンアミド、

(12) (2E) -N- [2-(ジメチルアミノ) -4-メチルキノリン-6-イル] -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(13) N- [2-(ジメチルアミノ) -4-メチルキノリン-6-イル] -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(14) N- [2-(2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N'- [4-(メチルチオ) フェニル] 尿素、

(15) N- [2-(2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -3-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] プロパンアミド、

(16) N- [2-(2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N'- [4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] 尿素、

(17) (2E) -N- [2-(2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -3-(4-エチルフェニル) プロプ-2-エンアミド、

(18) N- [2-(2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N'- (4-イソプロピルフェニル) 尿素、

(19) N- [2-(2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -3-(4-エチルフェニル) プロパンアミド、

(20) N- [2-(2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N'- [4-(トリフルオロメチル) フェニル] 尿素、

(21) N- [2-(2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N'- (4-メトキシフェニル) 尿素、

(22) (2E) -N- [2-(2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -3-(4-メトキシフェニル) プロプ-2-エンアミド、

(23) N- [2-(ジメチルアミノ) キノリン-6-イル] -N'- [4-(メチルチオ) フェニル] 尿素、

(24) (2E) -N- [2-(2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) -4-メチルキノリン-6-イル] -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(25) N- [2-(2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) -4-メチルキノリン-6-イル] -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(26) N- [2-(2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N'- (4-エチルフェニル) 尿素、

(27) N- (2-ピロリジン-1-イルキノリン-6-イル) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(28) (2E) -N- (2-ピロリジン-1-イルキノリン-6-イル) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(29) (2E) -N- (2-アゼチジン-1-イルキノリン-6-イル) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(30) N- [2-(2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-6-イル] -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(31) N- (2-アゼチジン-1-イルキノリン-6-イル) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(32) (2E) -N- [2-(ブチルアミノ) キノリン-6-イル] -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(33) (2E) -N- [2-(イソブチルアミノ) キノリン-6-イル] -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(34) N- [2-(イソブチルアミノ) キノリン-6-イル] -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(35) (2E) -N- [2-(2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-6-イル] -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エン

アミド、

(36) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) 尿素、

(37) (2E) -N- [2- (sec-ブチルアミノ) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(38) N- [2- (sec-ブチルアミノ) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(39) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - (4-プロピルフェニル) 尿素、

(40) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) -3-メチルキノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(41) N- [2- (シクロペンチルアミノ) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(42) N- (2- { [(1R) -1-メチルプロピル] アミノ} キノリン-6-イル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(43) (2E) -N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) -3-メチルキノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(44) N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(45) N- (2- { [(1S) -1-メチルプロピル] アミノ} キノリン-6-イル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(46) N- (3-メチル-2-ピロリジン-1-イルキノリン-6-イル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(47) (2E) -N- (4-エチル-2-ピロリジン-1-イルキノリン-6-イル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(48) N- [2- (3-メチルピロリジン-1-イル) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(49) N- [2- (2-メチルピロリジン-1-イル) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(50) N- {2- [(1, 2-ジメチルプロピル) アミノ] キノリン-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(51) N- {2- [エチル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(52) N- {2- [メチル (プロピル) アミノ] キノリン-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(53) N- (2-アゼチジン-1-イル-3-メチルキノリン-6-イル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(54) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) 尿素、

(55) N- [2- (イソプロピルアミノ) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(56) N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} -3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] プロパンアミド、

(57) N- (2-アゼチジン-1-イル-3-メチルキノリン-6-イル) -N' - [4- (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素、

(58) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) -3-メチルキノリン-6-イル] -N' - [4- (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素、

(59) N- (3-メチル-2-ピロリジン-1-イルキノリン-6-イル) -N' - [4- (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素、

(60) N- {2- [(1-メチルブチル) アミノ] キノリン-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(61) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) 尿素、

(62) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - (2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル) 尿素、

(63) N- {2- [シクロペンチル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(64) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) -3-メチルキノリン-6-イル] -N' - [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 尿素、

(65) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - {4- [(トリフルオロメチル) チオ] フェニル} 尿素、

(66) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) -3-メチルキノリン-6-イル] -3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] プロパンアミド、

(67) N- {2- [シクロブチル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(68) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -3- (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) プロパンアミド、

(69) N- {2- [(1R, 4S) -2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル] キノリン-6-イル} -3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] プロパンアミド、

(70) N- {2- [(1S, 4R) -2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル] キノリン-6-イル} -3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] プロパンアミド、

(71) (2E) -N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(72) (2E) -3- (4-クロロフェニル) -N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} プロプ-2-エンアミド、

(73) N- [2- (ピロリジン-3-イルアミノ) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(74) N- {2- [3- (アセチルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(75) N- [2- (3- { [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ} ピロリジン-1-イル) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(76) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - (4-エチルフェニル) 尿素、

(77) (2E) -N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -3- [4- (メチルチオ) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(78) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - {4- [(トリフルオロメチル) チオ] フェニル} 尿素、

(79) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - [4- (メチルチオ) フェニル] 尿素、

(80) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-6-イル] -N' - [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 尿素、

(81) N- {2- [メチル (テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ] キノリン-6

－イル} －3－ [4－ (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(82) N－ (2－ {3－ [(メチルスルホニル) アミノ] ピロリジン－1－イル} キノリン－6－イル) －3－ [4－ (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(83) N－ [2－ (2－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト－2－イル) キノリン－6－イル] －3－ (1, 3－ベンゾチアゾール－2－イル) プロパンアミド、

(84) N－ {2－ [sec－ブチル (メチル) アミノ] キノリン－6－イル} －3－ [4－ (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(85) N－ {2－ [3－ (プロピオニルアミノ) ピロリジン－1－イル] キノリン－6－イル} －3－ [4－ (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(86) 酢酸 2－ {メチル [6－ ({3－ [4－ (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン－2－イル] アミノ} プロピル、

(87) N－ {2－ [メチル (1－テトラヒドロフラン－2－イルエチル) アミノ] キノリン－6－イル} －3－ [4－ (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(88) N－ [2－ (3－ { [(ジメチルアミノ) カルボニル] アミノ} ピロリジン－1－イル) キノリン－6－イル] －3－ [4－ (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(89) 2－メチル－N－ {1－ [6－ ({3－ [4－ (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン－2－イル] ピロリジン－3－イル} プロパンアミド、

(90) N－ {2－ [3－ (ジメチルアミノ) ピロリジン－1－イル] キノリン－6－イル} －3－ [4－ (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(91) N－ {1－ [6－ ({3－ [4－ (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン－2－イル] ピロリジン－3－イル} シクロヘキサカルボキサミド、

(92) N－ (4－エチルフェニル) －N'－ {2－ [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン－6－イル} 尿素、

(93) 2, 2－ジメチル－N－ {1－ [6－ ({3－ [4－ (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン－2－イル] ピロリジン－3－イル} プロパンアミド、

(94) (2E)－N－ [2－ (3－アミノピロリジン－1－イル) キノリン－6－イル] －3－ [4－ (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ－2－エンアミド、

(95) N－ {2－ [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン－6－イル} －N'－ [4－ (メチルチオ) フェニル] 尿素、

(96) N－ {2－ [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン－6－イル} －N'－ [4－ (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素、

(97) N－ {1－ [6－ ({ [(4－エチルフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) キノリン－2－イル] ピロリジン－3－イル} －2, 2－ジメチルプロパンアミド、

(98) N－ {2－ [3－ (ジメチルアミノ) ピロリジン－1－イル] キノリン－6－イル} －N'－ (4－エチルフェニル) 尿素、

(99) tert－ブチルメチル {1－ [6－ ({3－ [4－ (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン－2－イル] ピロリジン－3－イル} カーバメート、

(100) N－ (2, 2－ジフルオロ－1, 3－ベンゾジオキサール－5－イル) －N'－ {2－ [3－ (ジメチルアミノ) ピロリジン－1－イル] キノリン－6－イル} 尿素、

(101) N－ {2－ [(3S)－3－アミノピロリジン－1－イル] キノリン－6－イル} －3－ [4－ (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(102) N－ {2－ [3－ (メチルアミノ) ピロリジン－1－イル] キノリン－6－イル} －3－ [4－ (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(103) 2, 2－ジメチル－N－ { (3S)－1－ [6－ ({3－ [4－ (トリフル

オロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、

(104) 2, 2-ジメチル-N-{(3R)-1-[6-(3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、

(105) N, 2, 2-トリメチル-N-{1-[6-(3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、

(106) N-{2-[(3S)-3-(プロピオニルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(107) (2E)-N-(2-{3-[(メチルスルホニル) アミノ] ピロリジン-1-イル} キノリン-6-イル)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(108) (2E)-N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル) キノリン-6-イル]-3-[4-(エチルチオ) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(109) tert-ブチル1-(6-{[(2E)-3-(4-クロロフェニル) プロプ-2-エノイル] アミノ} キノリン-2-イル) ピロリジン-3-イルカーバメート、

(110) (2E)-N-[2-(3-アミノピロリジン-1-イル) キノリン-6-イル]-3-(4-クロロフェニル) プロプ-2-エンアミド、

(111) N-{1-[6-(4-エチルフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} メタンスルホンアミド、

(112) N-{2-[3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル}-N'-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] 尿素、

(113) N-{2-[3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル}-N'-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] 尿素、

(114) N-{2-[(3R)-3-(プロピオニルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(115) N-[2-(7-メチル-2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノン-2-イル) キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(116) N¹-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル) キノリン-6-イル]-N²-(4-エチルフェニル) エタン-1, 2-ジアミン、

(117) N-[2-(7-ベンジル-2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノン-2-イル) キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(118) N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-4-(ジメチルアミノ) キノリン-6-イル]-4'-(トリフルオロメチル)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキサミド、

(119) N-[2-(2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノン-2-イル) キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(120) N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ] キノリン-6-イル}-N'-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] 尿素、

(121) N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル) キノリン-6-イル]-N'-[6-(トリフルオロメチル) ピロリジン-3-イル] 尿素、

(122) N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル) キノリン-6-イル]-N'-(6-エチルピロリジン-3-イル) 尿素、

(123) N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)キノリン-6-イル]-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパンアミド、

(124) 2,2-ジメチル-N-{1-[6-(5-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キノリン-2-イル]ピロリジン-3-イル}プロパンアミド、

(125) 1-[6-(5-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キノリン-2-イル]ピロリジン-3-アミン、

(126) N-{1-[6-(5-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キノリン-2-イル]ピロリジン-3-イル}プロパンアミド、

(127) 2-メチル-N-{1-[6-(5-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キノリン-2-イル]ピロリジン-3-イル}プロパンアミド、

(128) N-{1-[6-(3-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)キノリン-2-イル]ピロリジン-3-イル}プロパンアミド

から選択される請求項1に記載の化合物および該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項10】

(1) (2E)-3-(4-クロロフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)キノリン-6-イル]プロプ-2-エンアミド、

(2) (2E)-N-[2-(ジメチルアミノ)キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

(3) (2E)-N-[2-(エチルアミノ)キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

(4) (2E)-N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)キノリン-6-イル]-3-(4-クロロフェニル)プロプ-2-エンアミド、

(5) (2E)-N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)キノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

(6) (2E)-N-[2-(ジメチルアミノ)-4-メチルキノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

(7) N-[2-(ジメチルアミノ)-4-メチルキノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド、

(8) N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)キノリン-6-イル]-N'-[4-(メチルチオ)フェニル]尿素、

(9) N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)キノリン-6-イル]-3-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]プロパンアミド、

(10) N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)キノリン-6-イル]-N'-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]尿素、

(11) N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)キノリン-6-イル]-N'-(4-イソプロピルフェニル)尿素、

(12) N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)キノリン-6-イル]-3-(4-エチルフェニル)プロパンアミド、

(13) N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)キノリン-6-イル]-N'-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素、

(14) N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)キノリン-6-イル]-N'-(4-メトキシフェニル)尿素、

(15) (2E)-N-[2-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)キノリン-6-イル]-3-(4-メトキシフェニル)プロプ-2-エンアミド、

(16) N- [2- (ジメチルアミノ) キノリン-6-イル] -N'- [4- (メチルチオ) フェニル] 尿素、

(17) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N'- (4-エチルフェニル) 尿素、

(18) N- (2-ピロリジン-1-イルキノリン-6-イル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(19) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(20) N- (2-アゼチジン-1-イルキノリン-6-イル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(21) N- [2- (イソブチルアミノ) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(22) (2E) -N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(23) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N'- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) 尿素、

(24) N- [2- (sec-ブチルアミノ) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(25) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N'- (4-プロピルフェニル) 尿素、

(26) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) -3-メチルキノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(27) N- [2- (シクロペンチルアミノ) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(28) N- (2- { [(1R) -1-メチルプロピル] アミノ} キノリン-6-イル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(29) (2E) -N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) -3-メチルキノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(30) N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(31) N- [2- (3-メチルピロリジン-1-イル) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(32) N- [2- (2-メチルピロリジン-1-イル) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(33) N- (2-アゼチジン-1-イル-3-メチルキノリン-6-イル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(34) N- [2- (イソプロピルアミノ) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(35) N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} -3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] プロパンアミド、

(36) N- (2-アゼチジン-1-イル-3-メチルキノリン-6-イル) -N'- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素、

(37) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) -3-メチルキノリン-6-イル] -N'- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素、

(38) N- (3-メチル-2-ピロリジン-1-イルキノリン-6-イル) -N'- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素、

(39) N- {2- [シクロペンチル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} -3-

- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (40) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) -3-メチルキノリン-6-イル] -N'- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 尿素、
- (41) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -N'- {4- [(トリフルオロメチル) チオ] フェニル} 尿素、
- (42) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) -3-メチルキノリン-6-イル] -3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] プロパンアミド、
- (43) N- {2- [(1R, 4S) -2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル] キノリン-6-イル} -3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] プロパンアミド、
- (44) N- {2- [(1S, 4R) -2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル] キノリン-6-イル} -3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] プロパンアミド、
- (45) (2E) -N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、
- (46) (2E) -3- (4-クロロフェニル) -N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} プロプ-2-エンアミド、
- (47) N- [2- (ピロリジン-3-イルアミノ) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (48) N- {2- [3- (アセチルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (49) N- [2- (3- { [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ} ピロリジン-1-イル) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (50) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-6-イル] -N'- (4-エチルフェニル) 尿素、
- (51) (2E) -N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] -3- [4- (メチルチオ) フェニル] プロプ-2-エンアミド、
- (52) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-6-イル] -N'- {4- [(トリフルオロメチル) チオ] フェニル} 尿素、
- (53) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-6-イル] -N'- [4- (メチルチオ) フェニル] 尿素、
- (54) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-6-イル] -N'- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 尿素、
- (55) N- {2- [メチル (テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ] キノリン-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (56) N- (2- {3- [(メチルスルホニル) アミノ] ピロリジン-1-イル} キノリン-6-イル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (57) N- [2- (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) キノリン-6-イル] -3- (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) プロパンアミド、
- (58) N- {2- [3- (プロピオニルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (59) N- [2- (3- { [(ジメチルアミノ) カルボニル] アミノ} ピロリジン-1-イル) キノリン-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (60) 2-メチル-N- {1- [6- ({3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、
- (61) N- {2- [3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル}

イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(62) N - {1 - [6 - ({3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} シクロヘキサカルボキサミド、

(63) 2, 2-ジメチル-N - {1 - [6 - ({3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、

(64) (2E) - N - [2 - (3-アミノピロリジン-1-イル) キノリン-6-イル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(65) N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} - N' - [4 - (メチルチオ) フェニル] 尿素、

(66) N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} - N' - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素、

(67) N - {1 - [6 - ({ [(4-エチルフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(68) N - {2 - [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル} - N' - (4-エチルフェニル) 尿素、

(69) N - {2 - [(3S) - 3-アミノピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(70) N - {2 - [3 - (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(71) 2, 2-ジメチル-N - { (3S) - 1 - [6 - ({3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、

(72) 2, 2-ジメチル-N - { (3R) - 1 - [6 - ({3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、

(73) N, 2, 2-トリメチル-N - {1 - [6 - ({3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、

(74) N - {2 - [(3S) - 3 - (プロピオニルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(75) (2E) - N - (2 - {3 - [(メチルスルホニル) アミノ] ピロリジン-1-イル} キノリン-6-イル) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(76) (2E) - N - [2 - (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] - 3 - [4 - (エチルチオ) フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(77) tert-ブチル 1 - (6 - { [(2E) - 3 - (4-クロロフェニル) プロプ-2-エノイル] アミノ} キノリン-2-イル) ピロリジン-3-イルカーバメート、

(78) (2E) - N - [2 - (3-アミノピロリジン-1-イル) キノリン-6-イル] - 3 - (4-クロロフェニル) プロプ-2-エンアミド、

(79) N - {1 - [6 - ({ [(4-エチルフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} メタンスルホンアミド、

(80) N - {2 - [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル} - N' - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素、

(81) N - {2 - [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル} - N' - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] 尿素、

(82) N - {2 - [(3R) - 3 - (プロピオニルアミノ) ピロリジン-1-イル] キノリン-6-イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

(83) N - [2 - (7-メチル-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノン-2-イル)

- キノリン-6-イル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
(84) N¹ - [2 - (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] - N² - (4-エチルフェニル) エタン-1, 2-ジアミン、
(85) N - [2 - (7-ベンジル-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノン-2-イル) キノリン-6-イル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
(86) N - [2 - (2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) - 4 - (ジメチルアミノ) キノリン-6-イル] - 4' - (トリフルオロメチル) - 1, 1' - ビフェニル-4-カルボキサミド、
(87) N - [2 - (2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノン-2-イル) キノリン-6-イル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
(88) N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] キノリン-6-イル} - N' - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] 尿素、
(89) N - [2 - (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] - N' - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] 尿素、
(90) N - [2 - (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] - N' - (6-エチルピリジン-3-イル) 尿素、
(91) N - [2 - (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル) キノリン-6-イル] - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] プロパンアミド、
(92) 2, 2-ジメチル-N - {1 - [6 - (5 - {2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、
(93) 1 - [6 - (5 - {2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-アミン、
(94) N - {1 - [6 - (5 - {2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、
(95) 2-メチル-N - {1 - [6 - (5 - {2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド、
(96) N - {1 - [6 - (3 - {2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) キノリン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド

から選択される請求項9に記載の化合物およびそれらの製薬上許容される塩。

【請求項11】

処置を必要とする対象者におけるMCH受容体が介在する疾患の治療または抑制の方法であって、治療上有効量の請求項1に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項12】

前記疾患がMCH1R受容体の介在するものである請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記MCH受容体が介在する前記疾患が、肥満、糖尿病、食欲および摂食障害、心血管疾患、高血圧、異脂肪症、心筋梗塞、胆石、骨関節炎、ある種の癌、AIDS消耗、悪液質、脆弱（特に高齢者におけるもの）、過食症などの過食障害、食欲不振、躁鬱病、抑鬱、精神分裂病、気分障害、譫妄、痴呆、重度の知能発育不全、不安、ストレス、認識障害などの精神障害、性機能、生殖機能、腎機能、利尿、運動機能障害、注意欠陥障害、薬物乱用障害ならびにパーキンソン病、パーキンソン様症候群、トゥレット症候群、ハンチントン病、癲癇、記憶機能向上および脊髄性筋萎縮症などの運動異常から選択される請求項11に記載の方法。

【請求項14】

治療を必要とする対象者における肥満の治療方法であって、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 15】

治療上有効量の食欲抑制剤または選択的セロトニン再取り込み阻害薬を投与することをさらに含む請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記食欲抑制剤が、アミノレックス、アンフェクロラール、アンフェタミン、ベンズフェタミン、クロルフェンテルミン、クロベンゾレックス、クロフォレックス、クロミノレックス、クロルテルミン、シクレキセドリン、デクスフェンフルラミン、デキストロアンフェタミン、ジエチルプロピオン、ジフェメトキシジン、N-エチルアンフェタミン、フェンブトラゼート、フェンフルラミン、フェニソレックス、フェンプロポレックス、フルドレックス、フルミノレックス、フルフリルメチルアンフェタミン、レバムフェタミン、レボファセトペラン、マジンドール、メフェノレックス、メタンフェプラモン、メタンフェタミン、ノルブソイドエフェドリン、ペントレックス、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、ピシロレックスおよびシブトラミンから選択され；前記選択的セロトニン再取り込み阻害薬が、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンおよびセルトラリンから選択される請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

肥満のリスクがある人物における肥満の予防方法であって、前記人物に対して約 0.01 mg ~ 約 100 mg / kg の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 18】

請求項 1 に記載の化合物および製薬上許容される担体を含む組成物。

【請求項 19】

処置を必要とするヒト対象者での MCH 受容体介在疾患の治療もしくは予防または抑制に有用な医薬の製造における請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 20】

処置を必要とするヒト対象者での肥満の治療、予防または抑制に有用な医薬の製造における請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 21】

治療を必要とする対象者における精神分裂病、双極性障害および抑鬱から選択される状態の治療方法であって、前記対象者に対して有効量の請求項 1 に記載の MCH-1R 受容体拮抗薬化合物を投与することを含む方法。

【請求項 22】

治療を必要とする対象者における抑鬱を治療する方法であって、前記対象者に対して有効量の請求項 1 に記載の MCH-1R 受容体拮抗薬化合物を投与することを含む方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US02/37556

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/47; C07D 215/38, 215/44

US CL : 514/313; 546/159, 160, 161

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)

U.S. : 514/313; 546/159, 160, 161

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EAST, Cas Online, Registry Online**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 02/070522 A1 (NEUROSEARCH A/S) 12 September 2002, page 2.	1-22
X	WO 00/64877 A1 (NEUROGEN CORPORATION) 26 April 2000, entire document.	1-22
X	Database CA on STN, Chemical Abstracts, (Columbus, OH, USA), No. 134:266103, KATO, K. 'Preparation of N-tetrahydronaphthalenyl carboxamides as melanin concentrating hormone antagonists', abstract, WO 2001021577, 29 March 2001.	1-22
X	Database CA on STN, Chemical Abstracts, (Columbus, OH, USA), No. 91:68543, ANTELMAN, S.A. 'The importance of stress in assessing the effects of anorectic drugs', abstract, Current Medical Research and Opinion, 6(suppl. 1), pages 73-82, 1979.	1-22
X	Database CA on STN, Chemical Abstracts, (Columbus, OH, USA), No. 138:4532, MUELLER, W. 'Preparation of quinolines as ligands for the neuropeptide Y receptor useful against arthritis, cardiovascular diseases, diabetes, renal failure, eating disorders and obesity', abstract, WO 2002094789, 28 November 2002.	1-22



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	"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
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

30 January 2003 (30.01.2003)

Date of mailing of the international search report

12 JUN 2003

Name and mailing address of the ISA/US

Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer

D. Margaret Seaman

Telephone No. 703-308-1235

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/4709	A 6 1 K 31/4709	4 C 0 7 1
A 6 1 K 31/496	A 6 1 K 31/496	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4995	A 6 1 K 31/4995	
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/54	A 6 1 K 31/54	
A 6 1 K 31/55	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 1/14	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 1/16	A 6 1 P 1/16	1 0 5
A 6 1 P 3/00	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 7/00	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 7/10	A 6 1 P 7/10	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/02	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/30	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/04	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/14	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 405/04	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 413/14	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 417/12	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 453/00	C 0 7 D 453/00	
C 0 7 D 471/08	C 0 7 D 471/08	
C 0 7 D 487/08	C 0 7 D 487/08	
C 0 7 D 487/10	C 0 7 D 487/10	
C 0 7 D 491/08	C 0 7 D 491/08	
C 0 7 D 495/10	C 0 7 D 495/10	
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国

AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

P Y R E X

パイレックス

マッキントッシュ

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 デビータ, ロバート・ジエイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 チヤン, ルーホワ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 チヤウン, ダニー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ホアン, ミレー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ジャン, ジンロン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 リン, ピーター

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ザイラー, アンドレアス・ダブリュー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ヤング, ジョナサン・アール

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

F ターム(参考) 4C031 JA01 JA02 JA05

4C050 AA04 BB04 CC04 CC16 EE01 EE02 FF01 GG01 HH04

4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB09 CC14 CC34 CC54 CC58 CC62

DD02 DD03 DD10 DD12 DD14 EE01

4C064 AA08 CC01 DD01 EE01 FF10 GG19

4C065 AA09 BB09 CC01 DD02 EE02 HH01 HH09 JJ01 KK01 PP19

4C071 AA04 BB01 BB05 CC01 CC21 EE13 FF06 GG03 JJ05 LL01

4C086 AA01 AA03 BC28 BC31 BC50 BC71 BC73 BC84 BC88 CB03

CB09 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02

ZA05 ZA06 ZA12 ZA15 ZA18 ZA22 ZA36 ZA40 ZA42 ZA69

ZA70 ZA77 ZA81 ZA96 ZB26 ZC21 ZC35 ZC39 ZC42 ZC54