

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年6月18日(18.06.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/122092 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/437 (2006.01) C07D 217/24 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) C07D 237/28 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) C07D 237/32 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01) C07D 401/10 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) C07D 403/10 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01) C07D 405/10 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) C07D 417/10 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) C07D 455/02 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
A61P 25/26 (2006.01) C07D 498/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) C07D 239/90 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/048384

(22) 国際出願日: 2019年12月11日(11.12.2019)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2018-232992 2018年12月12日(12.12.2018) JP

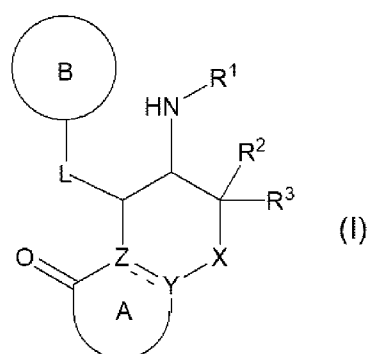
(71) 出願人: 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 宮野 鼻 悠平 (MIYANO HANA, Yuhei); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 梶田 雄一 (KAJITA, Yuichi); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 小池 竜樹 (KOIKE, Tatsuki); 〒2510012 神奈川県藤沢市

村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 帆足 保孝 (HOASHI, Yasutaka); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 服部 靖志 (HATTORI, Yasushi); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). ▲徳 ▼永 礼仁 (TOKUNAGA, Norihito); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 小田 恒夫 (ODA, Tsuneo); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 宮▲崎 ▼徹 (MIYAZAKI, Tohru); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). アニワル デリホルマル (AINIWAER, Dilihumaer); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 伊藤 吉輝 (ITO, Yoshiteru); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 竹内 公平 (TAKEUCHI, Kohei); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 今村 圭佑 (IMAMURA, Keisuke); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 杉本 貴裕 (SUGIMOTO, Takahiro); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 福田 耕一朗 (FUKUDA, Koichiro); 〒2510012 神奈川県藤

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 複素環化合物



(57) Abstract: The present invention provides a heterocyclic compound having orexin receptor type 2 agonist activity. A compound represented by formula (I) [in the formula, each symbol is as described in the description] or a salt thereof has orexin receptor type 2 agonist activity and is useful as a prophylactic or therapeutic agent for narcolepsy.

(57) 要約: 本発明は、オレキシン2型受容体作動活性を有する複素環化合物を提供する。式(I): [式中、各記号は明細書記載のとおりである。] で表される化合物またはその塩は、オレキシン2型受容体作動活性を有し、ナルコレプシーの予防または治療剤として有用である。

沢市村岡東二丁目26番地の1 Axcel
lead Drug Discovery Partners株式会社内 Kanagawa (JP). 小原
康久(KOHARA, Yasuhisa); 〒2510012 神奈川県
藤沢市村岡東二丁目26番地の1 Axcel
lead Drug Discovery Partners株式会社内 Kanagawa (JP). 岡
本 玲(OKAMOTO, Rei); 〒2510012 神奈川県藤
沢市村岡東二丁目26番地の1 Axcel
lead Drug Discovery Partners株式会社内 Kanagawa (JP). 邑
楽 泰一(OHRA, Taiichi); 〒2510012 神奈川県
藤沢市村岡東二丁目26番地の1 Axcel
lead Drug Discovery Partners株式会社内 Kanagawa (JP). 宮
本 直樹(MIYAMOTO, Naoki); 〒2510012 神奈
川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 Axcel
lead Drug Discovery Partners株式会社内 Kanagawa (JP). 千
葉 淳(CHIBA, Jun); 〒2510012 神奈川県藤沢市
村岡東二丁目26番地の1 Axcel
lead Drug Discovery Partners株式会社内 Kanagawa (JP). 寺尾 嘉人
(TERAO, Yoshito); 〒2510012 神奈川県藤沢市
村岡東二丁目26番地の1 Axcel
lead Drug Discovery Partners株式会社内 Kanagawa (JP). 川崎 昌紀
(KAWASAKI, Masanori); 〒2510012 神奈川県
藤沢市村岡東二丁目26番地の1 Axcel
lead Drug Discovery Partners株式会社内 Kanagawa (JP).

LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

— 国際調査報告（条約第21条(3)）

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

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

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

明 細 書

発明の名称：複素環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、複素環化合物、特にオレキシン2型受容体作動活性を有する複素環化合物に関する。

[0002] (発明の背景)

オレキシンは、脳視床下部外側野及びその周辺領域に散在する特定の神経細胞で特異的に産生される神経ペプチドであり、オレキシンAとオレキシンBの二つのサブタイプからなる。オレキシンAとオレキシンBは、ともに主として脳内に存在するGタンパク質共役受容体であるオレキシン受容体の内在性リガンドで、オレキシン受容体には1型と2型の2種類のサブタイプが知られている（非特許文献1）。

[0003] オレキシンを産生する神経細胞(オレキシン神経細胞)は摂食中枢近傍に局在し、オレキシンペプチドを脳室内投与すると摂食量の増加が認められることから、発見当初、オレキシンは摂食調節作用を有する神経ペプチドとして注目されたが、その後、イヌ・ナルコレプシーの原因がオレキシン2型受容体の遺伝子変異であることが報告され（非特許文献2）、オレキシンの睡眠・覚醒制御における役割にも注目が集まっている。

[0004] オレキシン神経細胞を変性させたトランスジェニックマウスと、このマウスとオレキシン過剰発現トランスジェニックマウスとを掛け合わせたダブルトランスジェニックマウスを用いた研究等から、オレキシン神経細胞の変性によって出現するナルコレプシー様の症状がオレキシンの持続的な発現により消失することが明らかとなった。同様にオレキシン神経細胞を変性させたトランスジェニックマウスにオレキシンペプチドを脳室内投与した場合にもナルコレプシー様の症状の改善が認められた（非特許文献3）。また、オレキシン2型受容体ノックアウトマウスの研究により、オレキシン2型受容体が覚醒を維持するために重要である事が示唆されている（非特許文献4、非特許文献5）。このような背景から、オレキシン2型受容体作動薬は、ナルコ

レプシー治療薬やその他の過眠を呈する睡眠障害の治療薬になる事が示唆されている（非特許文献6）。

[0005] また、オレキシン2型受容体に選択的に作用するペプチド性の作動薬はマウスの高脂肪食負荷による肥満を改善する事が示唆されている（非特許文献7）。

また、オレキシンペプチドの脳室内投与が、ラットの全身麻酔時間を短縮させる事が示唆されている（非特許文献8）。

また、睡眠時無呼吸症候群患者は、血漿中のオレキシンA濃度レベルが低い事が示唆されている（非特許文献9）。

また、オレキシンペプチドの脳室内投与が、認知機能障害を持つ老化促進モデルマウス（SAMP8）の記憶保持を改善する事が示唆されている（非特許文献10）。

また、オレキシン2型受容体作動薬は、心不全治療薬になる事が示唆されている（特許文献1、非特許文献11）。

また、パーキンソン病患者の日中の眠気が、オレキシン神経の脱落が原因である事が示唆されている（非特許文献12）。

また、オレキシンが骨形成や骨減少を制御しており、オレキシン2型受容体作動薬は、骨粗鬆症、関節リュウマチなどの骨量減少に関わる疾患の治療薬になる事が示唆されている（特許文献2）。

また、敗血症性ショックモデルマウスにおいてオレキシンを末梢から持続投与するだけで有意に死亡率の改善が認められたことから、オレキシン受容体作動薬は敗血症、重症敗血症、敗血症ショックの予防または治療に有用である事が示唆されている（特許文献3）。

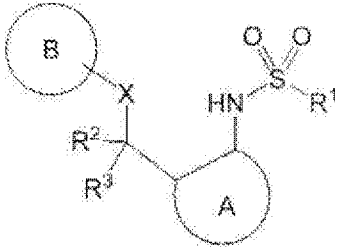
[0006] したがってオレキシン2型受容体作動活性を有する化合物は、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、昏睡などの意識障害、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、日中の過眠を伴う過眠症候群（たとえば、パーキンソン病、ギランバレー症候群やクライネレヴィン症候群）、アルツハイマー、肥満、インスリン抵抗性症候群、心不全、

骨量減少に関わる疾患、敗血症などの治療薬、さらに麻酔拮抗薬、麻酔による副作用や合併症の予防または治療薬として有用であると期待される。

[0007] 一方、スルホンアミド誘導体として、

式

[0008] [化1]



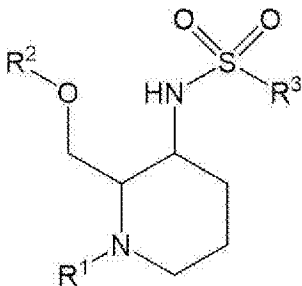
[0009] (式中の各記号は文献に記載された通りである。)

で表される化合物(特許文献4)が報告されている。

[0010] また、オレキシン2型受容体作動活性を有する化合物としては、以下の化合物が報告されている。

式

[0011] [化2]

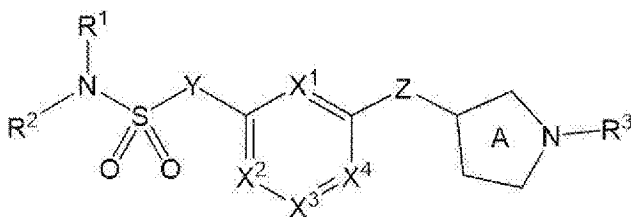


[0012] (式中の各記号は文献に記載された通りである。)

で表される化合物(特許文献5)。

式

[0013] [化3]

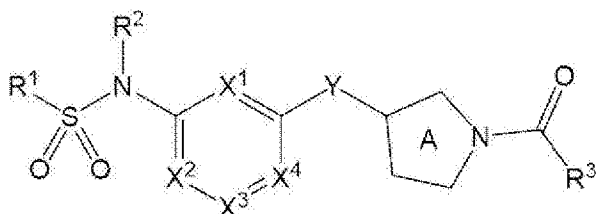


[0014] (式中の各記号は文献に記載された通りである。)

で表される化合物(特許文献6)。

式

[0015] [化4]

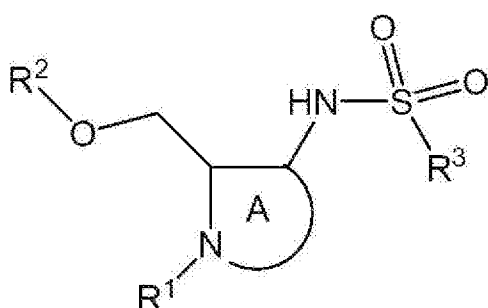


[0016] (式中の各記号は文献に記載された通りである。)

で表される化合物(特許文献7)。

式

[0017] [化5]

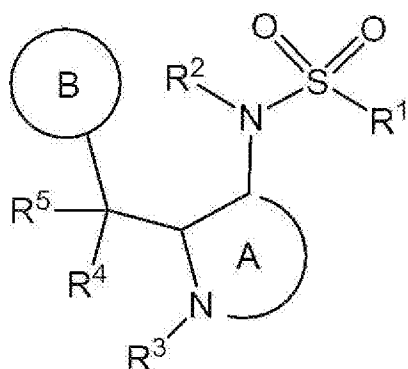


[0018] (式中の各記号は文献に記載された通りである。)

で表される化合物(特許文献8)。

式

[0019] [化6]



[0020] (式中の各記号は文献に記載された通りである。)

で表される化合物（特許文献9）。

[0021] しかし、これらの化合物は活性、薬物動態または安全性の面で十分なものではないと考えられ、なお、オレキシン2型受容体作動活性を有する化合物の開発が望まれている。

先行技術文献

特許文献

- [0022] 特許文献1：W0 2015/073707 A1
特許文献2：W0 2015/048091 A1
特許文献3：W0 2015/147240 A1
特許文献4：W0 2012/137982 A9
特許文献5：W0 2017/135306 A1
特許文献6：W0 2018/164191 A1
特許文献7：W0 2018/164192 A1
特許文献8：W0 2019/027003 A1
特許文献9：W0 2019/027058 A1

非特許文献

- [0023] 非特許文献1：セル、第92巻、573－585頁、1998年（Cell, Vol. 92, 573-585, 1998）
非特許文献2：セル、第98巻、365－376頁、1999年（Cell, Vol. 98, 365-376, 1999）
非特許文献3：プロシーディングズ オブ ナショナル アカデミー オブ サイエンス オブ ユナイテッド ステイツ オブ アメリカ、第101巻、4649－4654頁、2004年（Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 101, 4649-4654, 2004）
非特許文献4：セル、第98巻、437－451頁、1999年（Cell, Vol. 98, 437-451, 1999）
非特許文献5：ニューロン、第38巻、715－730頁、2003年（Neuron, Vol. 38, 715-730, 2003）

非特許文献6：シーエヌエス ドラッグス、第27巻、83-90頁、2013年 (CNS Drugs, Vol.27, 83-90, 2013)

非特許文献7：セル メタボリズム 第9巻、64-76頁、2009年 (Cell Metabolism, Vol.9, 64-76, 2009)

非特許文献8：ニューロサイエンス、第121巻、855-863頁、2003年 (Neuroscience, Vol.121, 855-863, 2003)

非特許文献9：リスピレーション、第71巻、575-579頁、2004年 (Respiration, Vol.71, 575-579, 2004)

非特許文献10：ペプタイズ、第23巻、1683-1688頁、2002年 (Peptides, Vol.23, 1683-1688, 2002)

非特許文献11：ジャーナル オブ ザ アメリカン コリグ オブ カルディオロジー、第66巻、2522-2533頁、2015年 (Journal of the American College of Cardiology. Vol. 66, 2015, Pages 2522-2533)

非特許文献12：ブレイン、第130巻、1586-1595頁、2007年 (Brain. Vol. 130, 2007, Pages 1586-1595)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0024] 本発明は、オレキシン2型受容体作動活性を有する複素環化合物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0025] 本発明者らは、下記の式(1)で表される化合物またはその塩（本明細書中、化合物(1)と称する場合がある。）が、オレキシン2型受容体作動活性を有することを見出し、更なる研究の結果、本発明を完成するに至った。

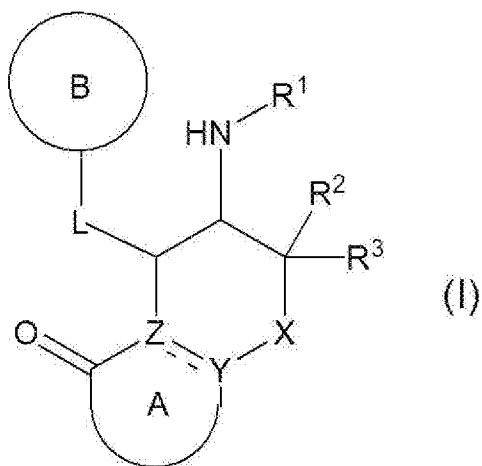
[0026] 即ち、本発明は、以下に関する。

[1]

式：

[0027]

[化7]



[0028] [式中、

R^1 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、置換されていてもよい3ないし6員環スルホニル基、ホルミルカルボニル基、カルボキシカルボニル基、カルバモイルカルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル-カルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル-カルボニル基、置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル-カルボニル基または置換されていてもよい3ないし6員環カルボニル基を示し；

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、またはハロゲン原子を示し；

Xは、置換されていてもよいメチレン基、 NR^a または酸素原子を示し；

R^a は、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し；

YおよびZは、それぞれ独立して、炭素原子、CHまたは窒素原子を示し；

[0029] [化8]



[0030] は、 $Z-Y$ または $Z=Y$ を示し；

環Aは、さらに置換されていてもよい5または6員含窒素非芳香族複素環を示し；

Lは、置換されていてもよいメチレン基、酸素原子、 $-O-L^1-$ 、 $-L^1-O-$ または $-L^1-L^2-$ を示し；

L^1 および L^2 は、それぞれ独立して、置換されていてもよいメチレン基を示し；

環Bは、さらに置換されていてもよい4ないし7員環を示す。]

で表される化合物またはその塩。

[0031] [2]

Lが、置換されていてもよいメチレン基または酸素原子である、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[0032] [3]

R^1 が、

- (1) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、
 - (2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、
 - (3) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル-カルボニル基、
 - (4) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル基、または
 - (5) 3ないし6員非芳香族複素環カルボニル基
- であり；

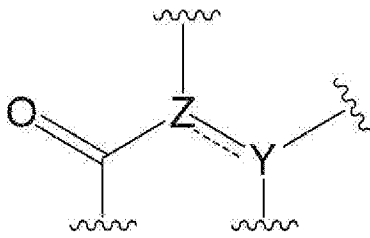
R^2 が、水素原子またはハロゲン原子であり；

R^3 が、水素原子またはハロゲン原子であり；

Xが、

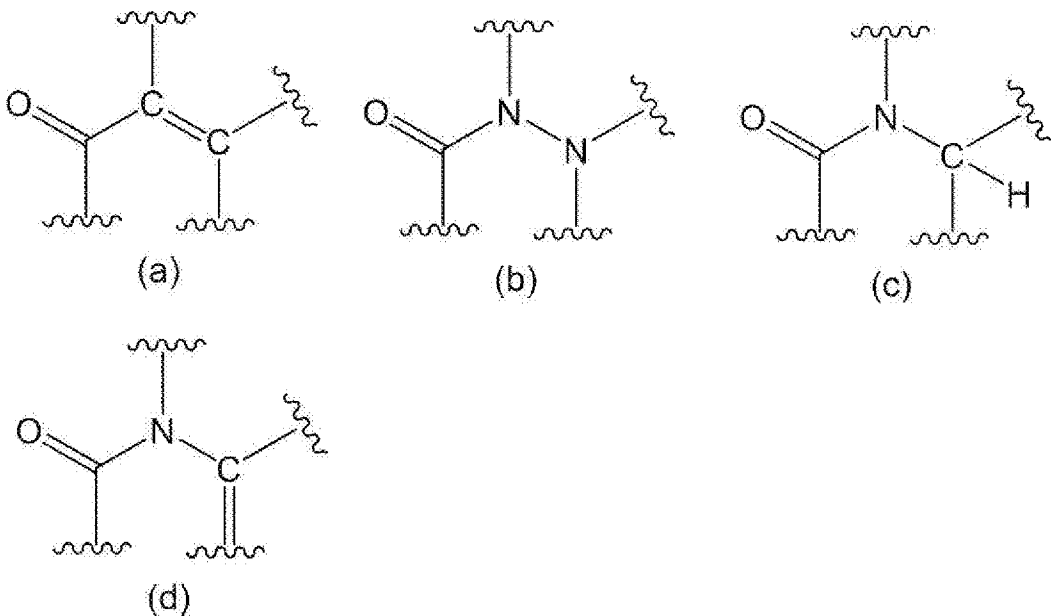
- (1) C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいメチレン基、または
 - (2)カルボニル基
- であり；

[0033] [化9]



[0034] で表される部分構造が、

[0035] [化10]



[0036] で表される部分構造であり；

環 A が、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) シアノ基、
- (c) (i) ハロゲン原子、
- (ii) ヒドロキシ基、および
- (iii) C₃₋₁₀シクロアルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基(当該 C₁₋₆アルキル基は重水素化されていてもよい)、

- (d) C₁₋₆アルコキシ基、
- (e) C₃₋₁₀シクロアルキル基、

(f) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および

(g) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよく、かつZの隣接する炭素原子上に1個のオキソ基を有する5または6員含窒素非芳香族複素環であり；

Lが、メチレン基であり；かつ

環Bが、

(a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル基、

(c) C_{3-10} シクロアルキル基、

(d)(i) ハロゲン原子、

(ii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および

(iii) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（当該 C_{6-14} アリール基は3ないし8員単環式非芳香族複素環と縮合していてもよい）、

(e) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基、

(f)(i) オキソ基、および

(ii) C_{1-6} アルキル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環基、

(g) C_{6-14} アリールオキシ基、

(h) C_{7-16} アラルキルオキシ基、および

(i) C_{2-6} アルケニル基

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換された4ないし7員環である、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[0037] [4]

R^1 が、

(1) C_{1-6} アルキルスルホニル基、または

(2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基

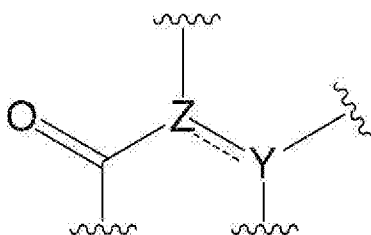
であり；

R^2 が、水素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；

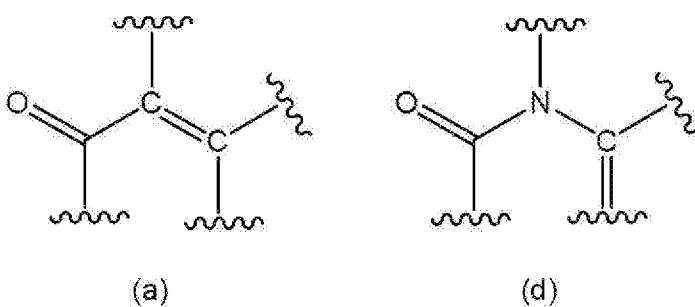
Xが、メチレン基であり；

[0038] [化11]



[0039] で表される部分構造が、

[0040] [化12]



[0041] で表される部分構造であり；

環Aが、

(1) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよく、かつZの隣接する炭素原子上に1個のオキシ基を有するジヒドロピリジン環、または

(2) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよく、かつZの隣接する炭素原子上に1個のオキシ基を有するジヒドロピリミジン環

であり；

Lが、メチレン基であり；かつ

環 B が、

(1)(a) ハロゲン原子、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基

から選ばれる 1 または 2 個の置換基でさらに置換されたベンゼン環、または

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基でさらに置換されたチアゾール環

である、

上記 [1] 記載の化合物またはその塩。

[0042] [5]

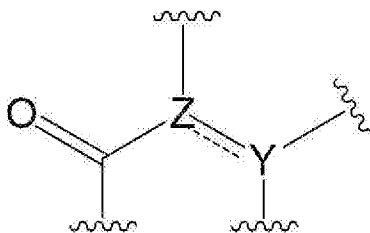
R^1 が、1 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル
スルホン基であり；

R^2 が、水素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；

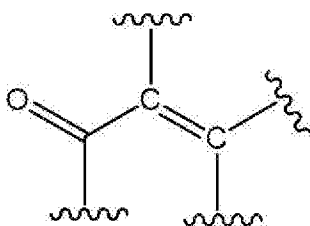
X が、メチレン基であり；

[0043] [化13]



[0044] で表される部分構造が、

[0045] [化14]



(a)

[0046] で表される部分構造であり；

環 A が、1 個の C_{1-6} アルキル基で置換され、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキソ基を有するジヒドロピリミジン環であり；

L が、メチレン基であり；かつ

環 B が、

(a) ハロゲン原子、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基でさらに置換されたベンゼン環である、上記 [1] 記載の化合物またはその塩。

[0047] [6]

N-[(5R, 6S)-5-[(2-フルオロ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミドまたはその塩。

[7]

1-フルオロ-N-[(5R, 6S)-5-[(2-フルオロ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパン-1-スルホンアミドまたはその塩。

[8]

N-{(5R, 6S)-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-5-[(2, 3', 5'-トリフルオロ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル}シクロプロパンスルホンアミドまたはその塩。

[0048] [9]

上記 [1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有する医薬。

[10]

オレキシン 2 型受容体作動薬である、上記 [9] 記載の医薬。

[11]

ナルコレプシーの予防または治療剤である、上記 [9] 記載の医薬。

[12]

ナルコレプシーの予防または治療に使用するための、上記 [1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[13]

上記 [1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるオレキシン2型受容体作動方法。

[14]

上記 [1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるナルコレプシーの予防または治療方法。

[15]

ナルコレプシーの予防または治療剤を製造するための、上記 [1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物またはその塩の使用。

発明の効果

[0049] 本発明化合物は、オレキシン2型受容体作動活性を有し、ナルコレプシーの予防または治療剤として有用である。

[0050] (発明の詳細な説明)

以下、本明細書中で用いられる各置換基の定義について詳述する。特記しない限り各置換基は以下の定義を有する。

本明細書中、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

本明細書中、「C₁₋₆アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有してい

てもよい C_{1-6} アルキル基が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、2, 2-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{2-6} アルケニル基」としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{2-6} アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[2, 2, 1]ヘプチル、ビスクロ[2, 2, 2]オクチル、ビスクロ[3, 2, 1]オクチル、アダマンチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{3-10} シクロアルキル基が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、2, 2-ジフルオロシクロプロピル、2, 3-ジフルオロ

シクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルケニル基」としては、例えば、シクロプロピニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{6-14} アリール基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{7-16} アラルキル基」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、フェニルプロピルが挙げられる。

[0051] 本明細書中、「 C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基が挙げられる。具体例としては、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ基が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「C₁₋₆アルキル-カルボニル基」としては、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、3-メチルブタノイル、2-メチルブタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基が挙げられる。具体例としては、アセチル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルが挙げられる。

本明細書中、「C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「C₆₋₁₄アリール-カルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルが挙げられる。

本明細書中、「C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル基」としては、例えば、フェニルアセチル、フェニルプロピオニルが挙げられる。

本明細書中、「5ないし14員芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイルが挙げられる。

本明細書中、「3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、ホルホルニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニルが挙げられる。

[0052] 本明細書中、「モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルバモイル基」としては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「モノーまたはジーC₇₋₁₆アラルキルカルバモイル基」としては、例えば、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「C₁₋₆アルキルスルホニル基」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基が挙げられる。具体例としては、メチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4,4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「C₆₋₁₄アリールスルホニル基」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルが挙げられる。

[0053] 本明細書中、「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよ

いスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル（SH）基、置換されていてもよいシリル基が挙げられる。

本明細書中、「炭化水素基」（「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」を含む）としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基が挙げられる。

[0054] 本明細書中、「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、下記の置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げられる。

[置換基群A]

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキソ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (7) C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフトキシ）、
- (8) C_{7-16} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基（例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ）、
- (11) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基（例、アセトキシ、プロパノイルオキシ）、
- (12) C_{6-14} アリールカルボニルオキシ基（例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシ）、
- (13) C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ基（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシ

カルボニルオキシ)、

(14) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、

(15) C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ基(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ)、

(16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基(例、ニコチノイルオキシ)、

(17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基(例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ)、

(18) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基(例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、

(19) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基(例、フェニルスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ)、

(20) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、

(21) 5ないし14員芳香族複素環基、

(22) 3ないし14員非芳香族複素環基、

(23) ホルミル基、

(24) カルボキシ基、

(25) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、

(26) C_{6-14} アリール-カルボニル基、

(27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、

(28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、

(29) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(30) C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基(例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル)、

(31) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基(例、ベンジルオキシカル

ボニル、フェネチルオキシカルボニル)、

(32) カルバモイル基、

(33) チオカルバモイル基、

(34) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、

(35) C_{6-14} アリール-カルバモイル基(例、フェニルカルバモイル)、

(36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基(例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル)、

(37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基(例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル)、

(38) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、

(39) C_{6-14} アリールスルホニル基、

(40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基(例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル)、

(41) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基、

(42) C_{6-14} アリールスルフィニル基(例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル)、

(43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基(例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル)、

(44) アミノ基、

(45) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ)、

(46) モノーまたはジ- C_{6-14} アリールアミノ基(例、フェニルアミノ)、

(47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基(例、ピリジルアミノ)、

(48) C_{7-16} アルキルアミノ基(例、ベンジルアミノ)、

(49) ホルミルアミノ基、

- (50) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ)、
- (51) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル-カルボニル) アミノ基 (例、N-アセチル-N-メチルアミノ)、
- (52) C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基 (例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ)、
- (53) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、
- (54) C_{7-16} アラキルオキシ-カルボニルアミノ基 (例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)、
- (55) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、
- (56) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基 (例、フェニルスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ)、
- (57) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (58) C_{2-6} アルケニル基、
- (59) C_{2-6} アルキニル基、
- (60) C_{3-10} シクロアルキル基、
- (61) C_{3-10} シクロアルケニル基、及び
- (62) C_{6-14} アリール基。

[0055] 「置換されていてもよい炭化水素基」における上記置換基の数は、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

本明細書中、「複素環基」(「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」を含む)としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子

をそれぞれ含有する、(i) 芳香族複素環基、(ii) 非芳香族複素環基および (iii) 7 ないし 10 員複素架橋環基が挙げられる。

[0056] 本明細書中、「芳香族複素環基」（「5 ないし 14 員芳香族複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ないし 14 員（好ましくは 5 ないし 10 員）の芳香族複素環基が挙げられる。

該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルなどの 5 または 6 員単環式芳香族複素環基；

ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト[2, 3-b]チエニル、フェノキサチニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルなどの 8 ないし 14 員縮合多環式（好ましくは 2 または 3 環式）芳香族複素環基が挙げられる。

[0057] 本明細書中、「非芳香族複素環基」（「3 ないし 14 員非芳香族複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、

硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含有する 3 ないし 14 員（好ましくは 4 ないし 10 員）の非芳香族複素環基が挙げられる。

該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾカニルなどの 3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環基；

ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、ジヒドロナフト [2, 3-b] チエニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、4 H-キノリジニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジニル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ- β -カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサンテニル、オクタヒドロイソキノリルなどの 9 ないし 14 員縮合多環式（好ましくは 2 または 3 環式）非芳香族複素環基が挙げられる。

[0058] 本明細書中、「7 ないし 10 員複素架橋環基」の好適な例としては、キヌクリジニル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルが挙げられる。

本明細書中、「含窒素複素環基」としては、「複素環基」のうち、環構成原子として少なくとも 1 個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、前記した置換基群 A から選ばれる置換基を有していてもよい複素環基が挙げられる。

「置換されていてもよい複素環基」における置換基の数は、例えば、1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0059] 本明細書中、「アシル基」としては、例えば、「ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基および 3 ないし 14 員非芳香族複素環基から選ばれる 1 または 2 個の置換基」をそれぞれ有していてもよい、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルフィノ基、スルホ基、スルファモイル基、ホスホノ基が挙げられる。

また、「アシル基」としては、炭化水素-スルホニル基、複素環-スルホニル基、炭化水素-スルフィニル基、複素環-スルフィニル基も挙げられる。

ここで、炭化水素-スルホニル基とは、炭化水素基が結合したスルホニル基を、複素環-スルホニル基とは、複素環基が結合したスルホニル基を、炭化水素-スルフィニル基とは、炭化水素基が結合したスルフィニル基を、複素環-スルフィニル基とは、複素環基が結合したスルフィニル基を、それぞれ意味する。

「アシル基」の好適な例としては、ホルミル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アル

キルーカルボニル基、 C_{2-6} アルケニルーカルボニル基（例、クロトノイル）、 C_{3-10} シクロアルキルーカルボニル基（例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル）、 C_{3-10} シクロアルケニルーカルボニル基（例、2-シクロヘキセンカルボニル）、 C_{6-14} アリールーカルボニル基、 C_{7-16} アラルキルーカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニルーカルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキルーカルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリールーカルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルーカルバモイル基、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルーチオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、N-エチル-N-メチルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニルーチオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキルーチオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリールーチオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルーチオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環チオカルバモイル基（例、ピリジルチオカルバモイル）、スルフィノ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル）、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{6-14} アリールスルホニル基、ホスホノ基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルホス

ホノ基（例、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ）が挙げられる。

[0060] 本明細書中、「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいアミノ基が挙げられる。

置換されていてもよいアミノ基の好適な例としては、アミノ基、モノーまたはジ-（ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル）アミノ基（例、メチルアミノ、トリフルオロメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ）、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニルアミノ基（例、ジアリルアミノ）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキルアミノ基（例、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリールアミノ基（例、フェニルアミノ）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルアミノ基（例、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ）、モノーまたはジ-（ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル）-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基（例、ベンゾイルアミノ）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルボニルアミノ基（例、ベンジルカルボニルアミノ）、モノーまたはジ-5ないし14員芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ニコチノイルアミノ、イソニコチノイルアミノ）、モノーまたはジ-3ないし14員非芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ピ

ペリジニルカルボニルアミノ)、モノーまたはジ- C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基(例、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、5ないし14員芳香族複素環アミノ基(例、ピリジルアミノ)、カルバモイルアミノ基、(モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル)アミノ基(例、メチルカルバモイルアミノ)、(モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル)アミノ基(例、ベンジルカルバモイルアミノ)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基(例、フェニルスルホニルアミノ)、(C_{1-6} アルキル)(C_{1-6} アルキル-カルボニル)アミノ基(例、N-アセチル-N-メチルアミノ)、(C_{1-6} アルキル)(C_{6-14} アリール-カルボニル)アミノ基(例、N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)が挙げられる。

[0061] 本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基およびモノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいカルバモイル基の好適な例としては、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-カルバモイル基(例、ジアリルカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキル-カルバモイル基(例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基(例、フェニルカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニル

ーカルバモイル基（例、アセチルカルバモイル、プロピオニルカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリールーカルボニルーカルバモイル基（例、ベンゾイルカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）が挙げられる。

[0062] 本明細書中、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキルーカルボニル基、 C_{6-14} アリールーカルボニル基、 C_{7-16} アラルキルーカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシーカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル基およびモノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルーカルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいチオカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいチオカルバモイル基の好適な例としては、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルーチオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル、N-エチル-N-メチルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニルーチオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキルーチオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリールーチオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルーチオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルーカルボニルーチオカルバモイル基（例、アセチルチオカルバモイル、プロピオニルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリールーカルボニルーチオカルバモイル基（例、ベンゾイルチオカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環チオカルバモイル基

(例、ピリジルチオカルバモイル) が挙げられる。

[0063] 本明細書中、「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基およびモノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいスルファモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファモイル基の好適な例としては、スルファモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基(例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、N-エチル-N-メチルスルファモイル)、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-スルファモイル基(例、ジアリルスルファモイル)、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキル-スルファモイル基(例、シクロプロピルスルファモイル、シクロヘキシルスルファモイル)、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基(例、フェニルスルファモイル)、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-スルファモイル基(例、ベンジルスルファモイル、フェネチルスルファモイル)、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニル-スルファモイル基(例、アセチルスルファモイル、プロピオニルスルファモイル)、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルボニル-スルファモイル基(例、ベンゾイルスルファモイル)、5ないし14員芳香族複素環スルファモイル基(例、ピリジルスルファモイル)が挙げられる。

[0064] 本明細書中、「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_6

C_{1-4} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキルーカルボニル基、 C_{6-14} アリールーカルボニル基、 C_{7-16} アラルキルーカルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシーカルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジー C_{1-6} アルキルーカルバモイル基、モノーまたはジー C_{7-16} アラルキルーカルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる置換基」を有していてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

置換されていてもよいヒドロキシ基の好適な例としては、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基（例、アリルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ）、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ基（例、シクロヘキシルオキシ）、 C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフチルオキシ）、 C_{7-16} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ）、 C_{1-6} アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ピバロイルオキシ）、 C_{6-14} アリールーカルボニルオキシ基（例、ベンゾイルオキシ）、 C_{7-16} アラルキルーカルボニルオキシ基（例、ベンジルカルボニルオキシ）、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ニコチノイルオキシ）、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ピペリジニルカルボニルオキシ）、 C_{1-6} アルコキシーカルボニルオキシ基（例、tert-ブトキシカルボニルオキシ）、5 ないし 14 員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、カルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキルーカルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ）、 C_{7-16} アラルキルーカルバモイルオキシ基（例、ベンジルカルバモイルオキシ）、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ）、 C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基（例、フェニルスルホニルオキシ）が挙げられる。

[0065] 本明細書中、「置換されていてもよいスルファニル基」としては、例えば

、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基および5ないし14員芳香族複素環基から選ばれる置換基」を有していてもよいスルファニル基、ハロゲン化されたスルファニル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファニル基の好適な例としては、スルファニル(−SH)基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基(例、アリルチオ、2-ブテニルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ)、 C_{3-10} シクロアルキルチオ基(例、シクロヘキシルチオ)、 C_{6-14} アリールチオ基(例、フェニルチオ、ナフチルチオ)、 C_{7-16} アラルキルチオ基(例、ベンジルチオ、フェネチルチオ)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルチオ基(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ、ピバロイルチオ)、 C_{6-14} アリール-カルボニルチオ基(例、ベンゾイルチオ)、5ないし14員芳香族複素環チオ基(例、ピリジルチオ)、ハロゲン化チオ基(例、ペンタフルオロチオ)が挙げられる。

[0066] 本明細書中、「置換されていてもよいシリル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基および C_{7-16} アラルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基」を有していてもよいシリル基が挙げられる。

置換されていてもよいシリル基の好適な例としては、トリ- C_{1-6} アルキルシリル基(例、トリメチルシリル、tert-ブチル(ジメチル)シリル)が挙げられる。

[0067] 本明細書中、「炭化水素環」としては、例えば、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環、 C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンが挙げられる。

本明細書中、「 C_{6-14} 芳香族炭化水素環」としては、例えば、ベンゼン、ナフタレンが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルカン」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルケン」としては、例えば、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンが挙げられる。

本明細書中、「複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、芳香族複素環および非芳香族複素環が挙げられる。

[0068] 本明細書中、「芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環が挙げられる。該「芳香族複素環」の好適な例としては、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、トリアジンなどの5または6員単環式芳香族複素環；

ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾトリアゾール、イミダゾピリジン、チエノピリジン、フロピリジン、ピロロピリジン、ピラゾロピリジン、オキサゾロピリジン、チアゾロピリジン、イミダゾピラジン、イミダゾピリミジン、チエノピリミジン、フロピリミジン、ピロロピリミジン、ピラゾロピリミジン、オキサゾロピリミジン、チアゾロピリミジン、ピラゾロピリミジン、ピラゾロトリアジン、ナフト [2, 3-b] チオフェン、フェノキサチン、インドール、イソインドール

、1H-インダゾール、プリン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジンなどの8ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環が挙げられる。

[0069] 本明細書中、「非芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する3ないし14員（好ましくは4ないし10員）の非芳香族複素環が挙げられる。該「非芳香族複素環」の好適な例としては、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、チアゾリン、チアゾリジン、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパン、ジアゼパン、アゼピン、アゾカン、ジアゾカン、オキセパンなどの3ないし8員単環式非芳香族複素環；

ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイソチアゾール、ジヒドロナフト[2, 3-b]チオフェン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、4H-キノリジン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン、テトラヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロフェナントリジン、ヘキサヒドロフェノチアジン、ヘキサヒドロフェノキサジン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロカルバゾール、テトラヒドロ β -カルボリン、テトラヒ

ドロアクリジン、テトラヒドロフェナジン、テトラヒドロチオキサンテン、オクタヒドロイソキノリンなどの9ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）非芳香族複素環が挙げられる。

本明細書中、「含窒素複素環」としては、「複素環」のうち、環構成原子として少なくとも1個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

[0070] 本明細書中、「5または6員含窒素非芳香族複素環」としては、「3ないし8員単環式非芳香族複素環」のうち、環構成原子として少なくとも1個以上の窒素原子を含有し、かつ5または6員のものが挙げられる。

本明細書中、「4ないし7員環」としては、 C_{4-7} シクロアルカン、ベンゼン、5または6員単環式芳香族複素環および4ないし7員単環式非芳香族複素環が挙げられる。

本明細書中、「 C_{4-7} シクロアルカン」としては、「 C_{3-10} シクロアルカン」のうち、4ないし7員のものが挙げられる。

本明細書中、「4ないし7員単環式非芳香族複素環」としては、「3ないし8員単環式非芳香族複素環」のうち、4ないし7員のものが挙げられる。

[0071] 本明細書中、「3ないし6員環基」としては、 C_{3-6} シクロアルキル基、フェニル、5または6員単環式芳香族複素環基および3ないし6員単環式非芳香族複素環基が挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-6} シクロアルキル基」としては、「 C_{3-10} シクロアルキル基」のうち、3ないし6員のものが挙げられる。

本明細書中、「3ないし6員単環式非芳香族複素環基」としては、「3ないし8員単環式非芳香族複素環基」のうち、3ないし6員のものが挙げられる。

[0072] 本明細書中、「モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基」は、「モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基」が結合したスルホニル基を意味する。

本明細書中、「3ないし6員環スルホニル基」は、「3ないし6員環基」が結合したスルホニル基を意味する。

本明細書中、「C₁₋₆アルキル-カルボニル-カルボニル基」は、「C₁₋₆アルキル-カルボニル基」が結合したカルボニル基を意味する。

本明細書中、「C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-カルボニル基」は、「C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基」が結合したカルボニル基を意味する。

本明細書中、「モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル-カルボニル基」は、「モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルボニル基」が結合したカルボニル基を意味する。

本明細書中、「3ないし6員環カルボニル基」は、「3ないし6員環基」が結合したカルボニル基を意味する。

[0073] 以下に、式(1)中の各記号の定義について詳述する。

R¹は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、置換されていてもよいモノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノスルホニル基、置換されていてもよい3ないし6員環スルホニル基、ホルミルカルボニル基、カルボキシカルボニル基、カルバモイルカルボニル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、置換されていてもよいモノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル-カルボニル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ-カルボニル-カルボニル基、置換されていてもよいモノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル-カルボニル基または置換されていてもよい3ないし6員環カルボニル基を示す。

上記「置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基」、「置換されていてもよいモノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノスルホニル基」、「置換されていてもよい3ないし6員環スルホニル基」、「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基」、「置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基」、「置換されていてもよいモノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基」、「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル-カルボニル基」、「置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ-カルボニル-カルボニル基」、「置換されていてもよいモノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバ

モイルーカルボニル基」および「置換されていてもよい3ないし6員環カルボニル基」における置換基としては、置換基群Aから選択される置換基が挙げられる。これら置換基の数は、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0074] R¹は、好ましくは、

- (1) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、
 - (2) 置換されていてもよい3ないし6員環スルホニル基（好ましくはC₃₋₆シクロアルキルスルホニル基）、
 - (3) 置換されていてもよいモノーまたはジーC₁₋₆アルキルーカルバモイルーカルボニル基、または
 - (4) 置換されていてもよい3ないし6員環カルボニル基（好ましくはC₃₋₆シクロアルキルーカルボニル基または3ないし6員非芳香族複素環カルボニル基）
- である。

[0075] R¹は、より好ましくは、

- (1) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、フルオロメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル）、
 - (2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキルスルホニル基（例、シクロプロピルスルホニル）、
 - (3) モノーまたはジーC₁₋₆アルキルーカルバモイルーカルボニル基（例、ジメチルカルバモイルカルボニル）、
 - (4) 1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキルーカルボニル基（例、シクロプロピルカルボニル）、または
 - (5) 3ないし6員非芳香族複素環カルボニル基（例、テトラヒドロフリルカルボニル）
- である。

[0076] R^1 は、さらに好ましくは、

- (1) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、または
- (2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基（例、シクロプロピルスルホニル）である。

[0077] R^1 は、さらにより好ましくは、

- (1) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、または
- (2) 1個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基（例、シクロプロピルスルホニル）である。

[0078] R^1 は、特に好ましくは、1個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基（例、シクロプロピルスルホニル）である。

[0079] R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、またはハロゲン原子を示す。

R^2 または R^3 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」における置換基としては、置換基群Aから選択される置換基が挙げられる。これら置換基の数は、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

R^2 は、好ましくは、水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子）である。

R^2 は、より好ましくは、水素原子である。

[0080] R^3 は、好ましくは、水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子）である。

R^3 は、より好ましくは、水素原子である。

[0081] Xは、置換されていてもよいメチレン基、 NR^a または酸素原子を示す。 R^a は、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。

Xで示される「置換されていてもよいメチレン基」および R^a で示される「

置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」における置換基としては、置換基群Aから選択される置換基が挙げられる。これら置換基の数は、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0082] Xは、好ましくは、置換されていてもよいメチレン基である。

Xは、より好ましくは、

(1) C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）およびハロゲン原子（例、フッ素原子）から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいメチレン基、または

(2) カルボニル基

である。

Xは、特に好ましくは、メチレン基である。

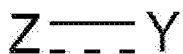
[0083] YおよびZは、それぞれ独立して、炭素原子、CHまたは窒素原子を示す。

[0084] [化15]



[0085] は、Z-YまたはZ=Yを示す。

[0086] [化16]



[0087] がZ=Yのとき、YおよびZは、共に炭素原子を示し、

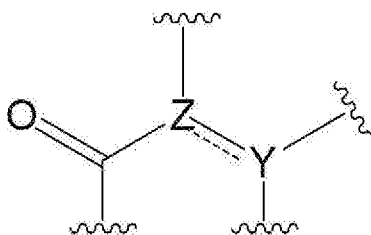
[0088] [化17]



[0089] がZ-Yのとき、Yは炭素原子、CHまたは窒素原子を示し、かつZはCHまたは窒素原子を示す。すなわち、

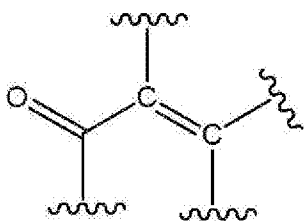
[0090]

[化18]

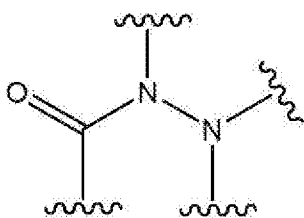


[0091] で表される部分構造は、

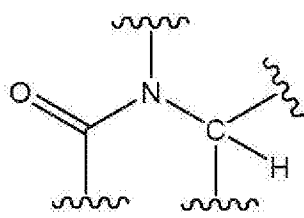
[0092] [化19]



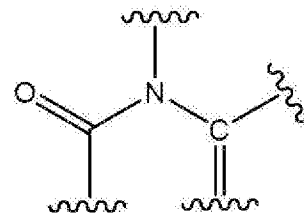
(a)



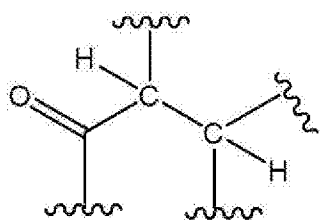
(b)



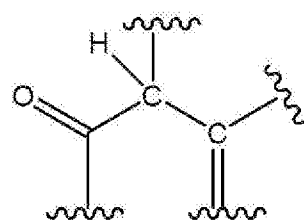
(c)



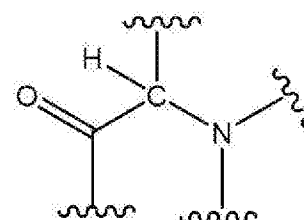
(d)



(e)



(f)



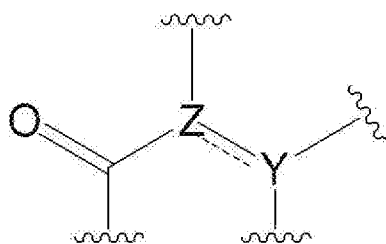
(g)

[0093] で表される部分構造である。

[0094] 好ましくは、Yが、炭素原子、CHまたは窒素原子であり、かつZが、炭素原子または窒素原子である。すなわち、

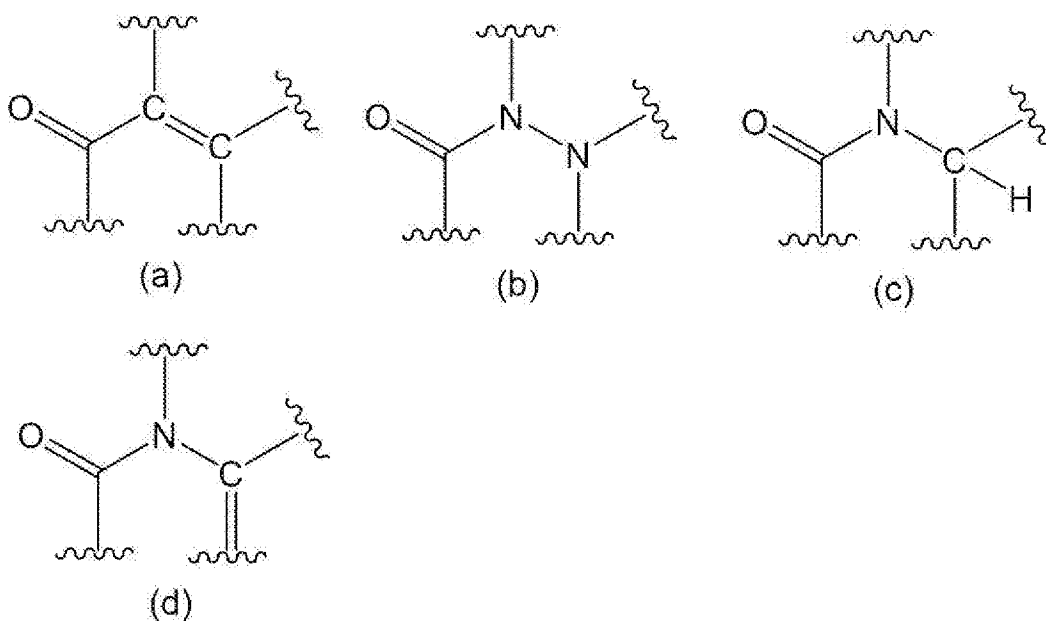
[0095]

[化20]



[0096] で表される部分構造は、好ましくは、

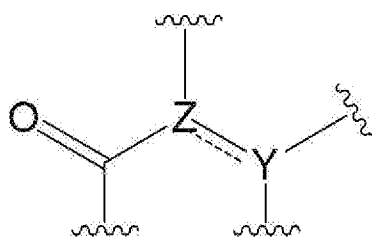
[化21]



[0097] で表される部分構造である。

[0098] より好ましくは、Yが、炭素原子またはCHであり、かつZが、炭素原子または窒素原子である。すなわち、

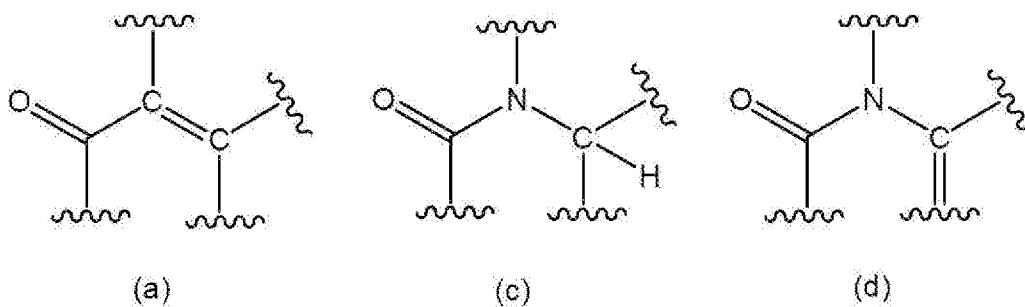
[0099] [化22]



[0100] で表される部分構造は、より好ましくは、

[0101]

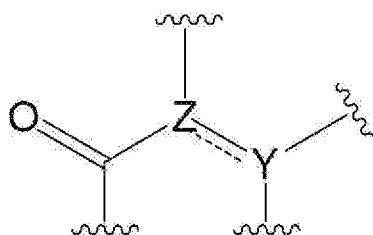
[化23]



[0102] で表される部分構造である。

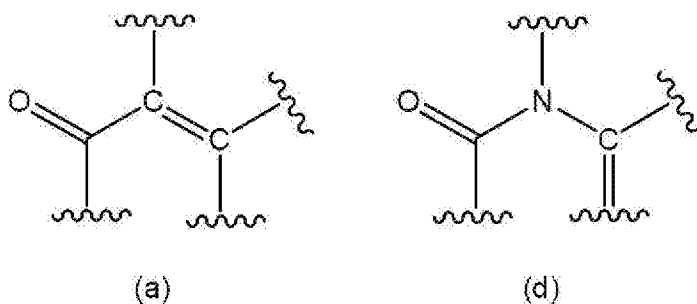
[0103] さらに好ましくは、Yが、炭素原子であり、かつZが、炭素原子または窒素原子である。すなわち、

[0104] [化24]



[0105] で表される部分構造は、さらに好ましくは、

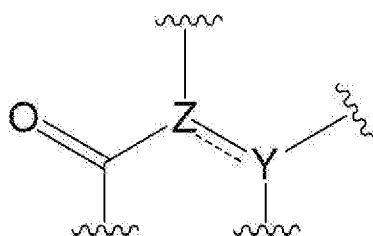
[0106] [化25]



[0107] で表される部分構造である。

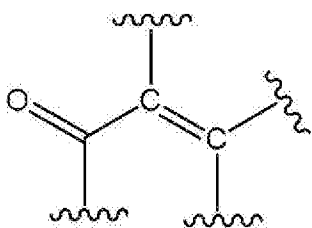
[0108] 特に好ましくは、Yが、炭素原子であり、かつZが、炭素原子である。すなわち、

[0109] [化26]



[0110] で表される部分構造は、特に好ましくは、

[0111] [化27]



(a)

[0112] で表される部分構造である。

[0113] 環Aは、さらに置換されていてもよい5または6員含窒素非芳香族複素環を示す。

環Aで示される「さらに置換されていてもよい5または6員含窒素非芳香族複素環」は、式(1)中のZの隣接する炭素原子上に1個のオキシ基に加えて、さらに置換基を有していてもよい。このような置換基としては、上記「置換基」が挙げられる。これら置換基の数は、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0114] 環Aは、好ましくは、

(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(b) シアノ基、

(c)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(ii) ヒドロキシ基、および

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）（当該 C_{1-6} アルキル基は重水素化されていてもよい（例、エチル- d_5 、イソプロピル- d_7 ））、

(d) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(e) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

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

び

(g) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよく、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有する 5 または 6 員含窒素非芳香族複素環（例、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロピラゾール、ジヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、モルホリン）である。

[0115] 環 A は、より好ましくは、

(1)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(b) シアノ基、

(c)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) ヒドロキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）（当該 C_{1-6} アルキル基は重水素化されていてもよい（例、エチル- d_5 ））、

(d) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(e) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

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

び

(g) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよく、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有するジヒドロピリジン環、

(2) Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有するテトラヒドロピリジン環、

(3) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）でさらに置換されていてもよく、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有するピペリジン環、

(4) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) でさらに置換されていてもよく、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有するイミダゾリジン環、

(5) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、イソプロピル) でさらに置換されていてもよく、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有するジヒドロイミダゾール環、

(6) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、イソプロピル) でさらに置換されていてもよく、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有するジヒドロピラゾール環、

(7) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、塩素原子) でさらに置換されていてもよく、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有するジヒドロピラジン環、

(8)(a) 1 ないし 3 個の C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、イソプロピル) (当該 C_{1-6} アルキル基は重水素化されていてもよい (例、イソプロピル- d_7))、および

(b) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよく、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有するジヒドロピリミジン環、

(9) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、イソプロピル) でさらに置換されていてもよく、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有するテトラヒドロピリミジン環、

(10) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) でさらに置換されていてもよく、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有するヘキサヒドロピリミジン環、

(11) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、イソプロピル) でさらに置換されていてもよく、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有するジヒドロピリダジン環、または

(12) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) でさらに置換されていてもよく、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有するモルホリン環である。

[0116] 環 A は、さらに好ましくは、

(1) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、イソプロピル) で置換されていてもよく、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有するジヒドロピリジン環、または

(2) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、イソプロピル) で置換されていてもよく、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有するジヒドロピリミジン環である。

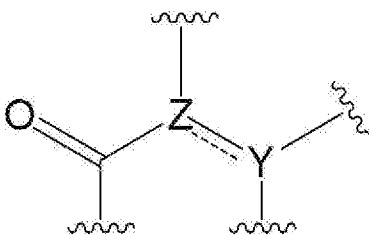
[0117] 環 A は、さらにより好ましくは、

(1) 1 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、イソプロピル) で置換され、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有するジヒドロピリジン環、または

(2) 1 個の C_{1-6} アルキル基 (例、イソプロピル) で置換され、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有するジヒドロピリミジン環である。

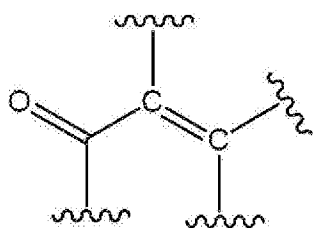
[0118] 環 A は、特に好ましくは、1 個の C_{1-6} アルキル基 (例、イソプロピル) で置換され、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有するジヒドロピリミジン環である。

[0119] [化28]



[0120] で表される部分構造が、

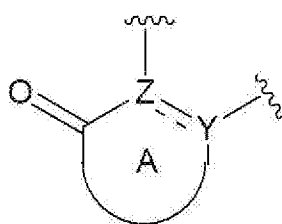
[0121] [化29]



(a)

[0122] で表される部分構造のとき、

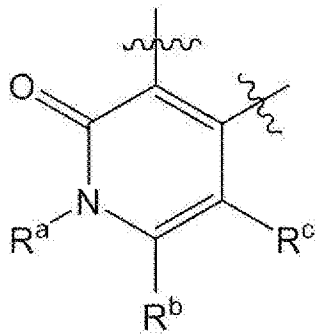
[0123] [化30]



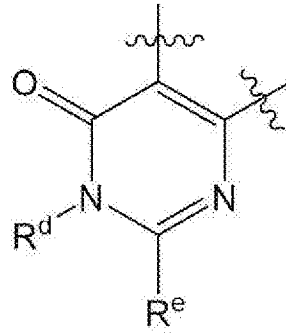
[0124] で表される環Aの環構造は、好ましくは、以下の環構造 (a 1) ~ (a 7) である。

[0125]

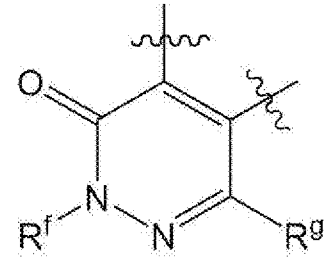
[化31]



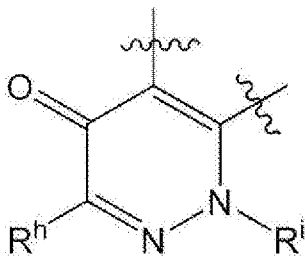
(a1)



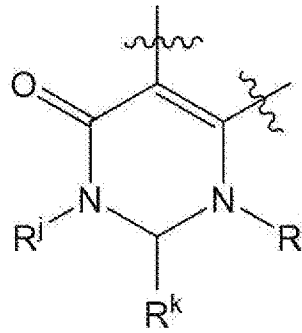
(a2)



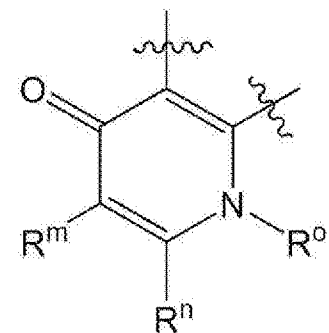
(a3)



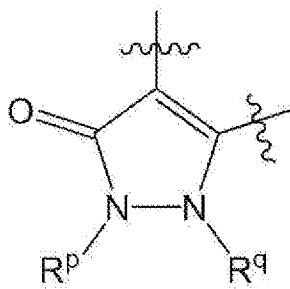
(a4)



(a5)



(a6)



(a7)

[0126] [式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 、 R^l 、 R^m 、 R^n 、 R^o 、 R^p および R^q は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示す。]

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 、 R^l 、 R^m 、 R^n 、 R^o 、 R^p および R^q で示される「置換基」としては、上記「置換基」が挙げられる。

[0127] (a1)において、

R^a は、好ましくは、

- (1) 水素原子、または
- (2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）（当該 C_{1-6} アルキル基は重水素化されていてもよい（例、エチル- d_5 ））
- である。

R^b は、好ましくは、水素原子である。

R^c は、好ましくは、

- (1) 水素原子、または
- (2) ハロゲン原子（例、フッ素原子）
- である。

[0128] (a 2) において、

R^d は、好ましくは、

- (1) 1ないし3個の C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）（当該 C_{1-6} アルキル基は重水素化されていてもよい（例、イソプロピル- d_7 ））、または
- (2) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）
- である。

R^e は、好ましくは、

- (1) 水素原子、または
- (2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）
- である。

[0129] (a 3) において、

R^f は、好ましくは、

- (1) 水素原子、または
- (2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）
- である。

R^g は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）である。

[0130] (a 4) において、

R^h は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル）である。

R^i は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）である。

[0131] (a 5) において、

R^j は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル）である。

R^k は、好ましくは、水素原子である。

R^l は、好ましくは、水素原子である。

[0132] (a 6) において、

R^m は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（例、エチル）である。

R^n は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）である。

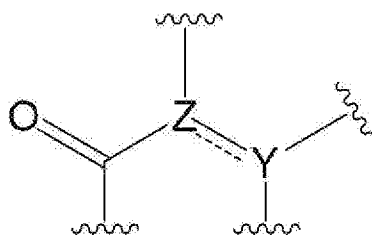
R^o は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）である。

[0133] (a 7) において、

R^p は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル）である。

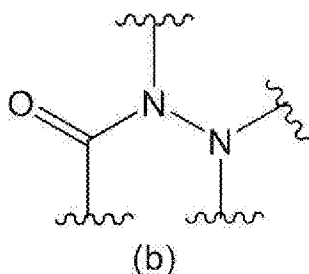
R^q は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）である。

[0134] [化32]



[0135] で表される部分構造が、

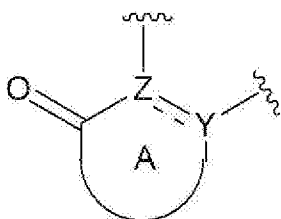
[0136] [化33]



[0137] で表される部分構造のとき、

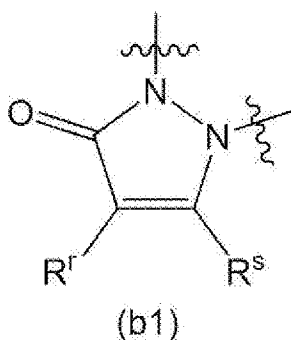
[0138]

[化34]



[0139] で表される環Aの環構造は、好ましくは、以下の環構造（b1）である。

[0140] [化35]



[0141] [式中、 R^r および R^s は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示す。]

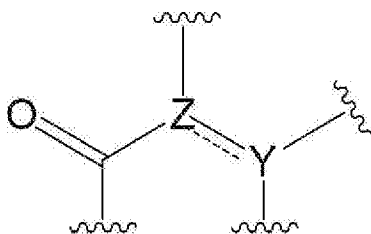
R^r および R^s で示される「置換基」としては、上記「置換基」が挙げられる。

[0142] （b1）において、

R^r は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）である。

R^s は、好ましくは、水素原子である。

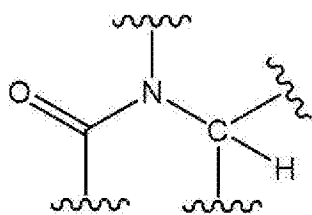
[0143] [化36]



[0144] で表される部分構造が、

[0145]

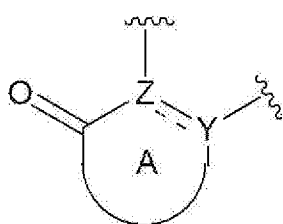
[化37]



(c)

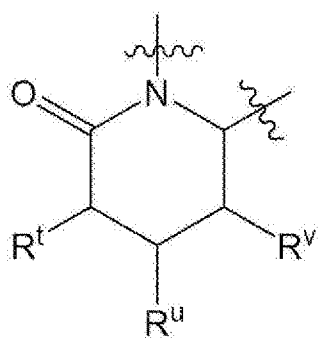
[0146] で表される部分構造のとき、

[0147] [化38]

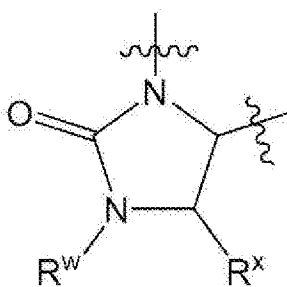


[0148] で表される環Aの環構造は、好ましくは、以下の環構造 (c1) ~ (c4) である。

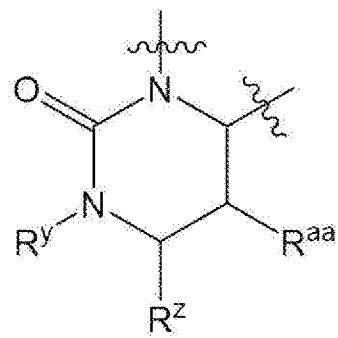
[0149] [化39]



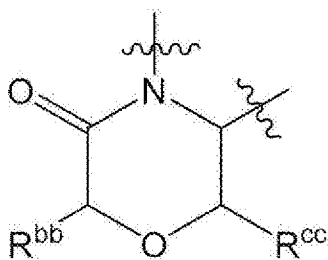
(c1)



(c2)



(c3)



(c4)

[0150] [式中、 R^t 、 R^u 、 R^v 、 R^w 、 R^x 、 R^y 、 R^z 、 R^{aa} 、 R^{bb} および R^{cc} は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示す。]

R^t 、 R^u 、 R^v 、 R^w 、 R^x 、 R^y 、 R^z 、 R^{aa} 、 R^{bb} および R^{cc} で示される「置換基」としては、上記「置換基」が挙げられる。

[0151] (c 1) において、

R^t は、好ましくは、

(1) 水素原子、または

(2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

である。

R^u は、好ましくは、水素原子である。

R^v は、好ましくは、水素原子である。

[0152] (c 2) において、

R^w は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）である。

R^x は、好ましくは、水素原子である。

[0153] (c 3) において、

R^y は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）である。

R^z は、好ましくは、水素原子である。

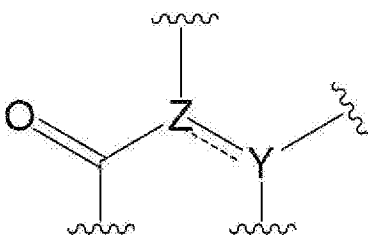
R^{aa} は、好ましくは、水素原子である。

[0154] (c 4) において、

R^{bb} は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）である。

R^{cc} は、好ましくは、水素原子である。

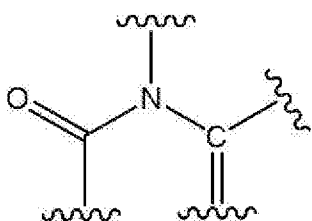
[0155] [化40]



[0156] で表される部分構造が、

[0157]

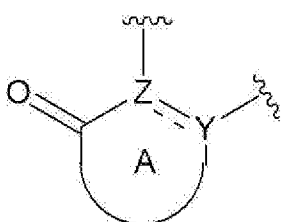
[化41]



(d)

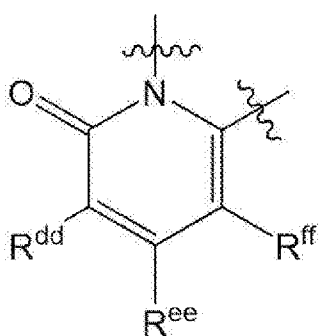
[0158] で表される部分構造のとき、

[0159] [化42]

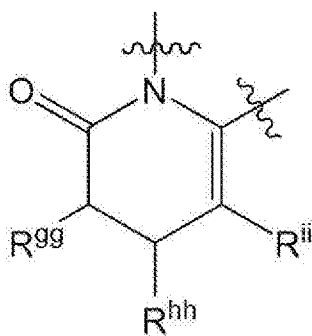


[0160] で表される環Aの環構造は、好ましくは、以下の環構造 (d1) ~ (d5) である。

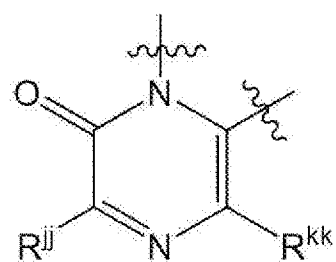
[0161] [化43]



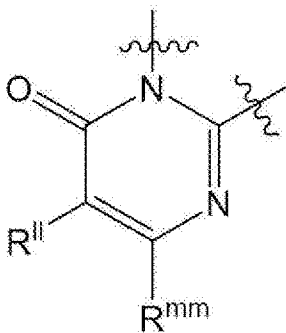
(d1)



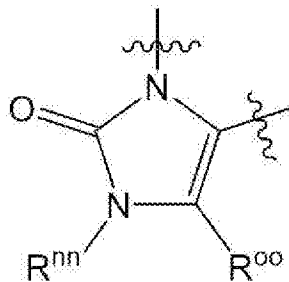
(d2)



(d3)



(d4)



(d5)

[0162] [式中、 R^{dd} 、 R^{ee} 、 R^{ff} 、 R^{gg} 、 R^{hh} 、 R^{ii} 、 R^{jj} 、 R^{kk} 、 R^{ll} 、 R^{mm} 、 R^{nn} および R^{oo} は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示す。]

R^{dd} 、 R^{ee} 、 R^{ff} 、 R^{gg} 、 R^{hh} 、 R^{ii} 、 R^{jj} 、 R^{kk} 、 R^{ll} 、 R^{mm} 、 R^{nn} および R^{oo} で示される「置換基」としては、上記「置換基」が挙げられる。

[0163] (d1)において、

R^{dd} は、好ましくは、

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、
- (3) シアノ基、
- (4)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) ヒドロキシ基

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

（例、メチル、エチル、イソプロピル）、

- (5) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、
- (6) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、
- (7) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、または
- (8) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ）

である。

R^{ee} は、好ましくは、

- (1) 水素原子、または
- (2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

である。

R^{ff} は、好ましくは、

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、または
- (3) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

である。

[0164] (d2)において、

R^{gg}は、好ましくは、水素原子である。

R^{hh}は、好ましくは、水素原子である。

Rⁱⁱは、好ましくは、水素原子である。

[0165] (d3)において、

R^{jj}は、好ましくは、ハロゲン原子（例、塩素原子）である。

R^{kk}は、好ましくは、ハロゲン原子（例、塩素原子）である。

[0166] (d4)において、

R^{ll}は、好ましくは、C₁₋₆アルキル基（例、メチル）である。

R^{mm}は、好ましくは、水素原子である。

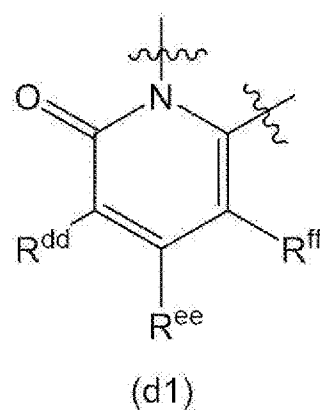
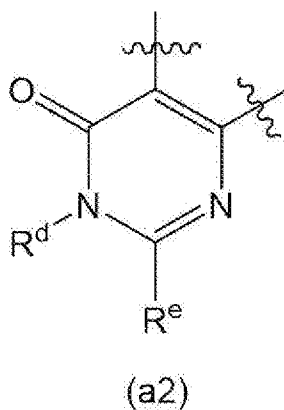
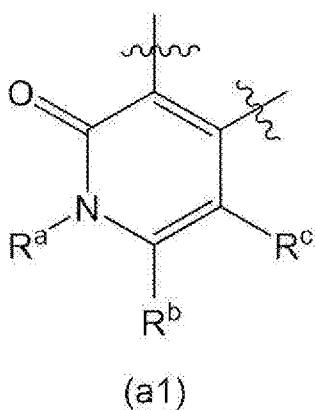
[0167] (d5)において、

Rⁿⁿは、好ましくは、C₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）である。

R^{oo}は、好ましくは、水素原子である。

[0168] 上記の環Aの環構造は、より好ましくは、以下の環構造（a1）、（a2）または（d1）である。

[0169] [化44]



[0170] (a1)において、

R^aは、より好ましくは、C₁₋₆アルキル基（例、イソプロピル）である。

R^bは、より好ましくは、水素原子である。

R^cは、より好ましくは、水素原子である。

[0171] (a2)において、

R^d は、より好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル）である。

R^e は、より好ましくは、水素原子である。

[0172] (d1)において、

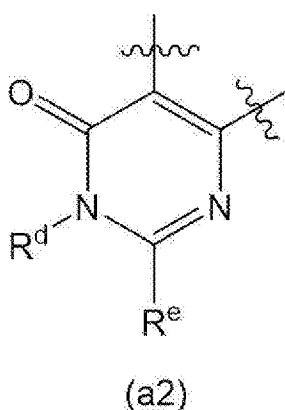
R^{dd} は、より好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）である。

R^{ee} は、より好ましくは、水素原子である。

R^{ff} は、より好ましくは、水素原子である。

[0173] 上記の環Aの環構造は、特に好ましくは、以下の環構造(a2)である。

[0174] [化45]



[0175] (a2)において、

R^d は、特に好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル）である。

R^e は、特に好ましくは、水素原子である。

[0176] L は、置換されていてもよいメチレン基、酸素原子、 $-O-L^1-$ 、 $-L^1-O-$ または $-L^1-L^2-$ を示す。 L^1 および L^2 は、それぞれ独立して、置換されていてもよいメチレン基を示す。

L 、 L^1 または L^2 で示される「置換されていてもよいメチレン基」における置換基としては、置換基群Aから選択される置換基が挙げられる。これら置換基の数は、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0177] L は、好ましくは、置換されていてもよいメチレン基または酸素原子である。

L は、より好ましくは、置換されていてもよいメチレン基である。

Lは、さらに好ましくは、メチレン基である。

[0178] 環Bは、さらに置換されていてもよい4ないし7員環を示す。

環Bで示される「さらに置換されていてもよい4ないし7員環」は、式(1)中の-L-6員環(X、YおよびZを含む)に加えて、さらに置換基を有していてもよい。このような置換基としては、上記「置換基」が挙げられる。これら置換基の数は、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0179] 環Bは、好ましくは、

(a) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(b) C₁₋₆アルキル基(例、エチル)、

(c) C₃₋₁₀シクロアルキル基(例、シクロプロピル)、

(d)(i) ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)、

(ii) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、ジフルオロメチル)、および

(iii) C₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基(例、フェニル)(当該C₆₋₁₄アリール基は3ないし8員単環式非芳香族複素環(例、テトラヒドロフラン)と縮合していてもよい(例、ジヒドロベンゾフラン))、

(e) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基(例、メチル)で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基(好ましくは5または6員単環式芳香族複素環基(例、ピリジル、ピラゾリル))、

(f)(i) オキソ基、および

(ii) C₁₋₆アルキル基(例、メチル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環基(好ましくは3ないし8員単環式非芳香族複素環基(例、ジヒドロピリジル))、

(g) C₆₋₁₄アリールオキシ基(例、フェノキシ)、

(h) C_{7-16} アラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ)、および

(i) C_{2-6} アルケニル基 (例、2-メチル-1-プロペニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換された 4 ないし 7 員環 (好ましくは 5 または 6 員芳香族複素環 (例、ベンゼン、ピリジン、チアゾール)) である。

[0180] 環 B は、より好ましくは、

(1)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(b) C_{1-6} アルキル基 (例、エチル)、

(c) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、

(d)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(ii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、ジフルオロメチル)、および

(iii) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) (当該 C_{6-14} アリール基は 3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環 (例、テトラヒドロフラン) と縮合していてもよい (例、ジヒドロベンゾフラン))、

(e) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基 (好ましくは 5 または 6 員単環式芳香族複素環基 (例、ピリジル、ピラゾリル))、

(f)(i) オキシ基、および

(ii) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (好ましくは 3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環基 (例、ジヒドロピリジル))、

(g) C_{6-14} アリールオキシ基 (例、フェノキシ)、

(h) C_{7-16} アラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ)、および

(i) C_{2-6} アルケニル基 (例、2-メチル-1-プロペニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されたベンゼン環、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）でさらに置換されたピリジン環、または

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）でさらに置換されたチアゾール環である。

[0181] 環 B は、さらにより好ましくは、

(1)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）

から選ばれる 1 または 2 個の置換基でさらに置換されたベンゼン環、または

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）でさらに置換されたチアゾール環である。

[0182] 環 B は、特に好ましくは、

(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

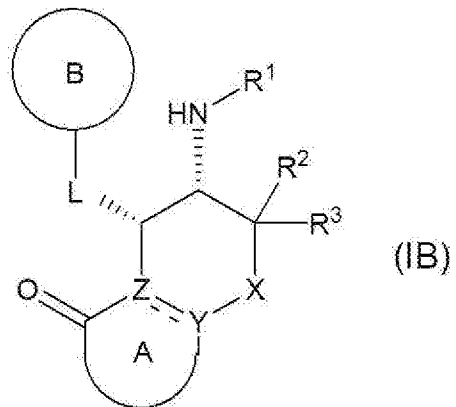
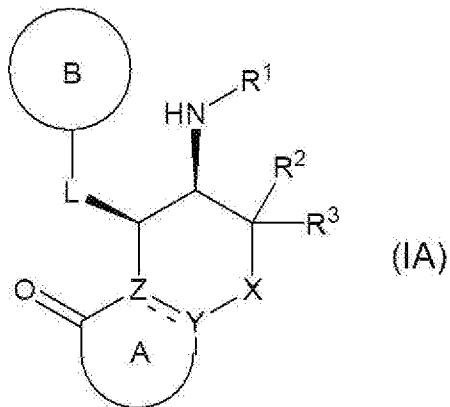
(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいフェニル基

でさらに置換されたベンゼン環である。

[0183] 化合物 (I) において、 $-NHR^1$ が結合する炭素原子と $-L-$ 環 B が結合する炭素原子における立体配置はシス配置が好ましい。即ち、化合物 (I) は、好ましくは、式 (IA) または (IB) :

[0184]

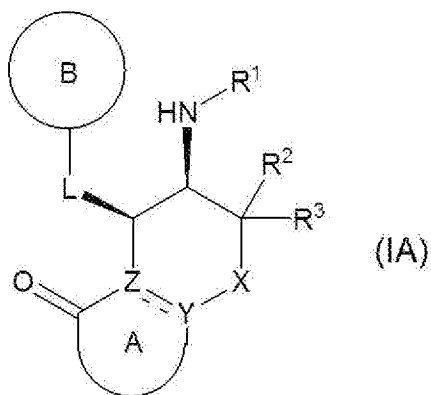
[化46]



[0185] [式中の各記号は前記と同義である。]

で表され、より好ましくは、式 (IA) :

[0186] [化47]



[0187] [式中の各記号は前記と同義である。]

で表される。

[0188] 化合物 (I) の好ましい態様としては、以下の化合物が挙げられる。これらの化合物は、好ましくは、式 (IA) または (IB) で表される化合物であり、より好ましくは、式 (IA) で表される化合物である。

[0189] [化合物 A]

 R^1 が、

- (1) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (2) 置換されていてもよい 3 ないし 6 員環スルホニル基 (好ましくは C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基)、
- (3) 置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイルー

カルボニル基、または

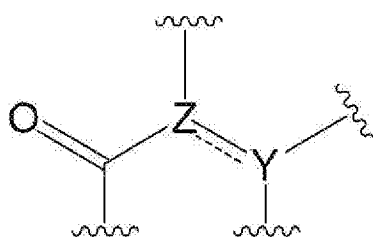
(4) 置換されていてもよい3ないし6員環カルボニル基（好ましくはC₃₋₆シクロアルキル-カルボニル基または3ないし6員非芳香族複素環カルボニル基）

であり；

R²およびR³が、共に水素原子であり；

Xが、置換されていてもよいメチレン基であり；

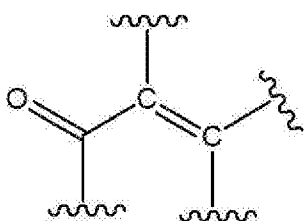
[0190] [化48]



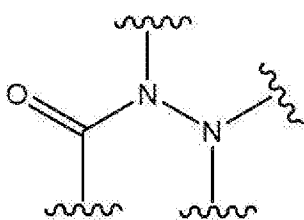
[0191] で表される部分構造が、

[0192]

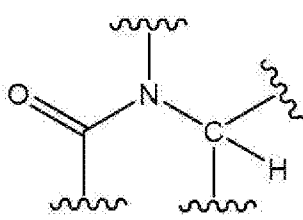
[化49]



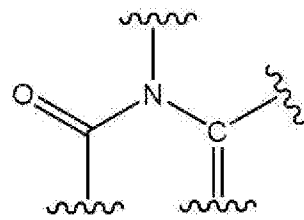
(a)



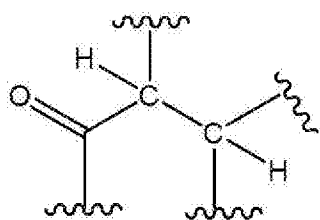
(b)



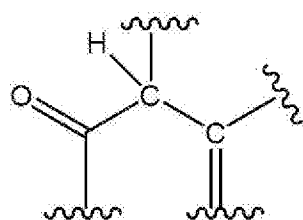
(c)



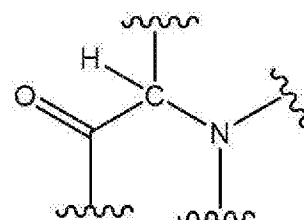
(d)



(e)



(f)



(g)

[0193] で表される部分構造であり；

環 A が、さらに置換されていてもよい 5 または 6 員含窒素非芳香族複素環であり；

L が、置換されていてもよいメチレン基であり；かつ

環 B が、さらに置換されていてもよい 4 ないし 7 員環である；

化合物 (I)。

[0194] [化合物 B]

R¹ が、

(1) ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、フルオロメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル)、

- (2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基（例、シクロプロピルスルホニル）、
- (3) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル-カルボニル基（例、ジメチルカルバモイルカルボニル）、
- (4) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル基（例、シクロプロピルカルボニル）、または
- (5) 3 ないし 6 員非芳香族複素環カルボニル基（例、テトラヒドロフリルカルボニル）
- であり；

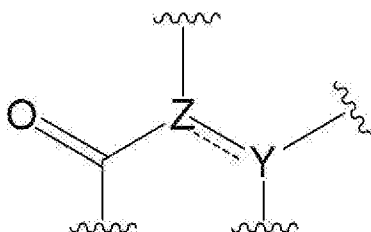
R^2 が、水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子）であり；

R^3 が、水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子）であり；

X が、

- (1) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）およびハロゲン原子（例、フッ素原子）から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよいメチレン基、または
- (2) カルボニル基
- であり；

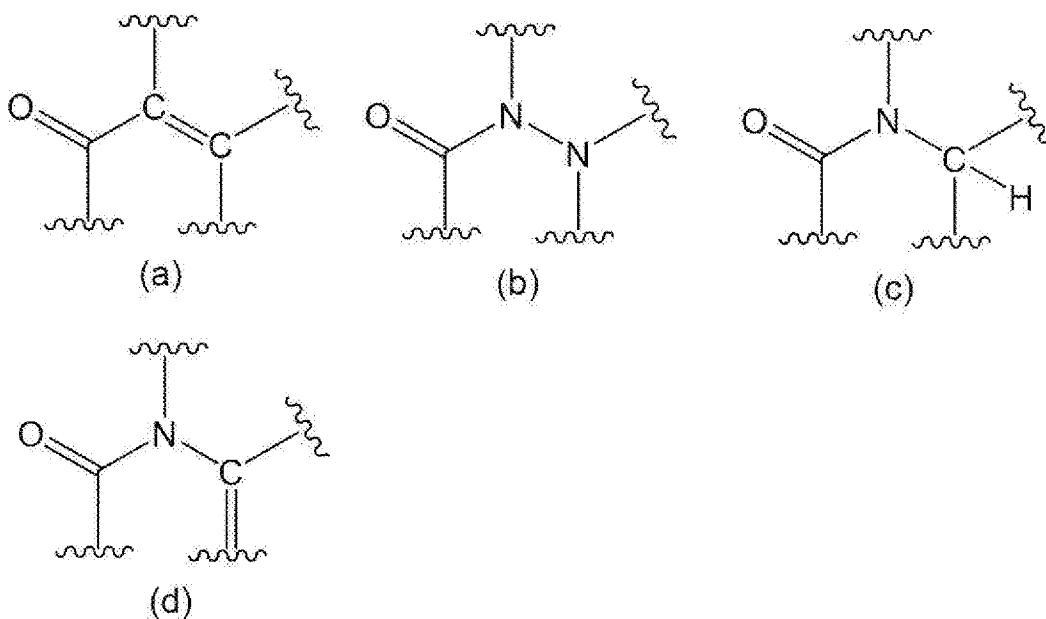
[0195] [化50]



[0196] で表される部分構造が、

[0197]

[化51]



[0198] で表される部分構造であり；

環 A が、

(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(b) シアノ基、

(c)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(ii) ヒドロキシ基、および

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

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

（例、メチル、エチル、イソプロピル）（当該 C_{1-6} アルキル基は重水素化されていてもよい（例、エチル- d_5 、イソプロピル- d_7 ））、

(d) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(e) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

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

(g) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよく、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有する 5 または 6 員含窒素非芳香

族複素環（例、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロピラゾール、ジヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、モルホリン）であり；

Ｌが、メチレン基であり；かつ

環Ｂが、

(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) C_{1-6} アルキル基（例、エチル）、

(c) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(d)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(ii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、ジフルオロメチル）、および

(iii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）（当該 C_{6-14} アリール基は３ないし８員単環式非芳香族複素環（例、テトラヒドロフラン）と縮合していてもよい（例、ジヒドロベンゾフラン））、

(e) １ないし３個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい５ないし１４員芳香族複素環基（好ましくは５または６員単環式芳香族複素環基（例、ピリジル、ピラゾリル））、

(f)(i) オキシ基、および

(ii) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよい３ないし１４員非芳香族複素環基（好ましくは３ないし８員単環式非芳香族複素環基（例、ジヒドロピリジル））、

(g) C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

(h) C_{7-16} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、および

(i) C_{2-6} アルケニル基（例、２－メチル－１－プロペニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換された 4 ないし 7 員環（好ましくは 5 または 6 員芳香族複素環（例、ベンゼン、ピリジン、チアゾール））である；

化合物（I）。

[0199] [化合物C]

R¹が、

(1) ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、フルオロメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル）、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C₃₋₆ シクロアルキルスルホニル基（例、シクロプロピルスルホニル）、

(3) モノーまたはジ- C₁₋₆ アルキル-カルバモイル-カルボニル基（例、ジメチルカルバモイルカルボニル）、

(4) 1 ないし 3 個の C₁₋₆ アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよい C₃₋₆ シクロアルキル-カルボニル基（例、シクロプロピルカルボニル）、または

(5) 3 ないし 6 員非芳香族複素環カルボニル基（例、テトラヒドロフリルカルボニル）

であり；

R²が、水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子）であり；

R³が、水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子）であり；

Xが、

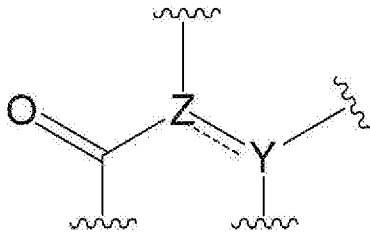
(1) C₁₋₆ アルコキシ基（例、メトキシ）およびハロゲン原子（例、フッ素原子）から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよいメチレン基、または

(2) カルボニル基

であり；

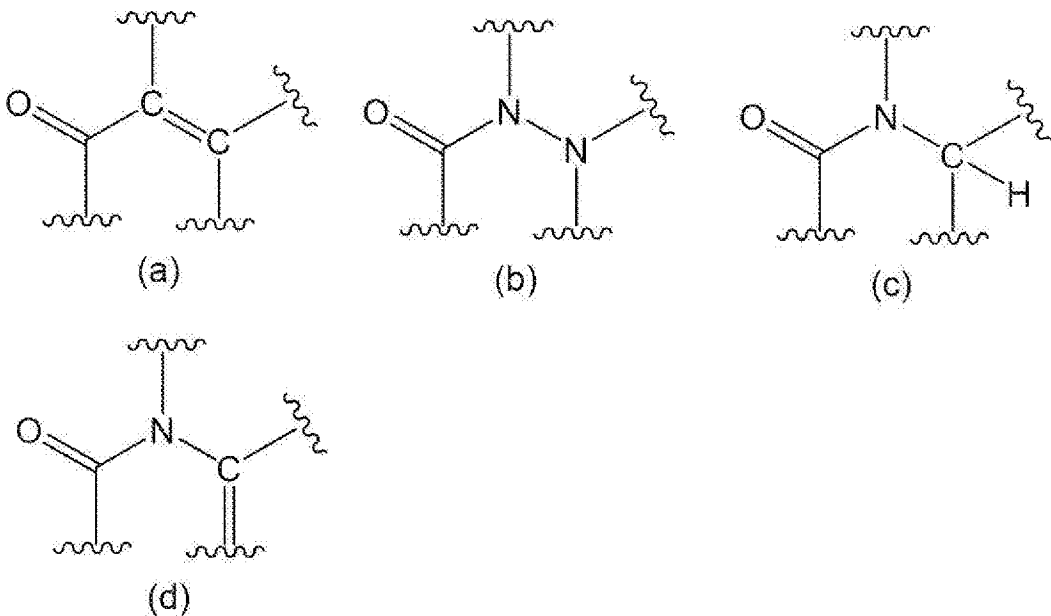
[0200]

[化52]



[0201] で表される部分構造が、

[0202] [化53]



[0203] で表される部分構造であり；

環 A が、

(1)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(b) シアノ基、

(c)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) ヒドロキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
 （例、メチル、エチル、イソプロピル）（当該 C_{1-6} アルキル基は重水素化さ
 れていてもよい（例、エチル- d_5 ））、

(d) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、(e) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

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

(g) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ）から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよく、かつZの隣接する炭素原子上に1個のオキシ基を有するジヒドロピリジン環、

(2) Zの隣接する炭素原子上に1個のオキシ基を有するテトラヒドロピリジン環、

(3) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）でさらに置換されていてもよく、かつZの隣接する炭素原子上に1個のオキシ基を有するピペリジン環、

(4) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）でさらに置換されていてもよく、かつZの隣接する炭素原子上に1個のオキシ基を有するイミダゾリジン環、

(5) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）でさらに置換されていてもよく、かつZの隣接する炭素原子上に1個のオキシ基を有するジヒドロイミダゾール環、

(6) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル、イソプロピル）でさらに置換されていてもよく、かつZの隣接する炭素原子上に1個のオキシ基を有するジヒドロピラゾール環、

(7) 1ないし3個のハロゲン原子（例、塩素原子）でさらに置換されていてもよく、かつZの隣接する炭素原子上に1個のオキシ基を有するジヒドロピラジン環、

(8)(a) 1ないし3個の C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）（当該 C_{1-6} アルキル基は重水素化されていてもよい（例、イソプロピル- d_7 ））、および

(b) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよく、かつZ

の隣接する炭素原子上に1個のオキシ基を有するジヒドロピリミジン環、

(9) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル）でさらに置換されていてもよく、かつZの隣接する炭素原子上に1個のオキシ基を有するテトラヒドロピリミジン環、

(10) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）でさらに置換されていてもよく、かつZの隣接する炭素原子上に1個のオキシ基を有するヘキサヒドロピリミジン環、

(11) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル、イソプロピル）でさらに置換されていてもよく、かつZの隣接する炭素原子上に1個のオキシ基を有するジヒドロピリダジン環、または

(12) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）でさらに置換されていてもよく、かつZの隣接する炭素原子上に1個のオキシ基を有するモルホリン環

であり；

したが、メチレン基であり；かつ

環Bが、

(1)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) C_{1-6} アルキル基（例、エチル）、

(c) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(d)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(ii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、ジフルオロメチル）、および

(iii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）（当該 C_{6-14} アリール基は3ないし8員単環式非芳香族複素環（例、テトラヒドロフラン）と縮合していてもよい（例、ジヒドロベンゾフラン））、

(e) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていても

よい5ないし14員芳香族複素環基（好ましくは5または6員単環式芳香族複素環基（例、ピリジル、ピラゾリル））、

(f)(i) オキシ基、および

(ii) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環基（好ましくは3ないし8員単環式非芳香族複素環基（例、ジヒドロピリジル））、

(g) C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

(h) C_{7-16} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、および

(i) C_{2-6} アルケニル基（例、2-メチル-1-プロペニル）

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されたベンゼン環、

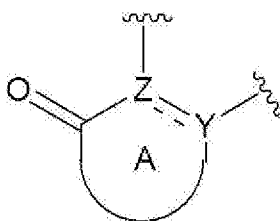
(2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい1ないし3個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）でさらに置換されたピリジン環、または

(3) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）でさらに置換されたチアゾール環である；

化合物（I）。

[0204] [化合物Ca]

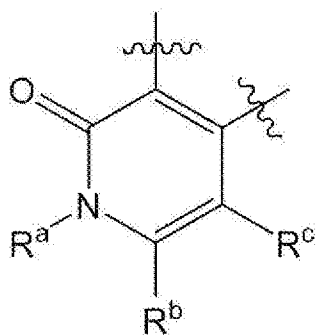
[0205] [化54]



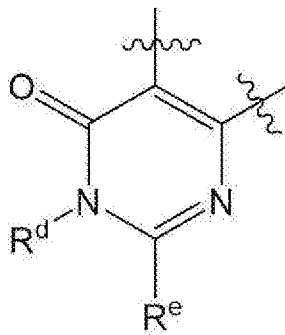
[0206] で表される環Aの環構造が、以下の環構造（a1）～（a7）、（b1）、（c1）～（c4）または（d1）～（d5）

[0207]

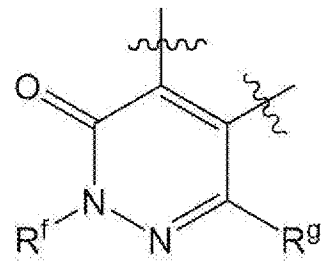
[化55]



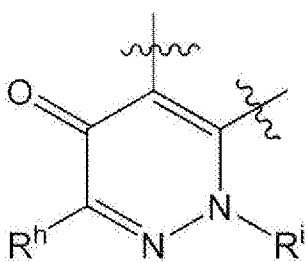
(a1)



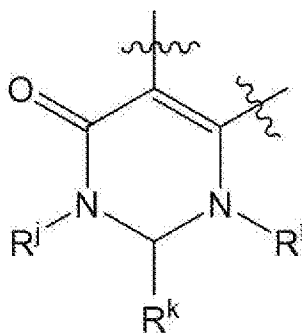
(a2)



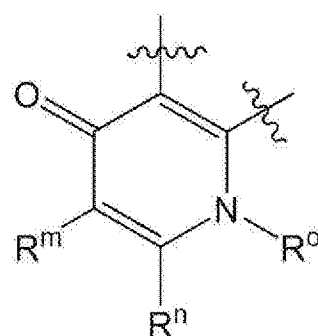
(a3)



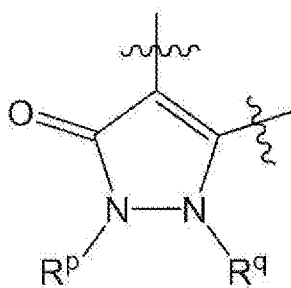
(a4)



(a5)

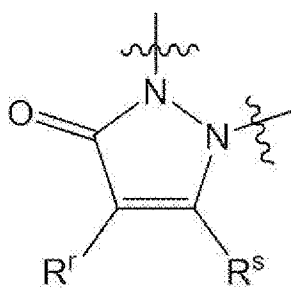


(a6)



(a7)

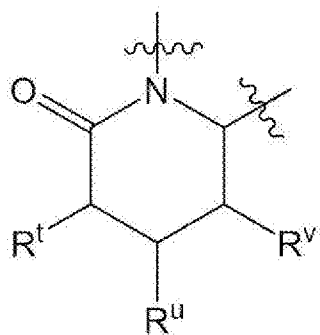
[0208] [化56]



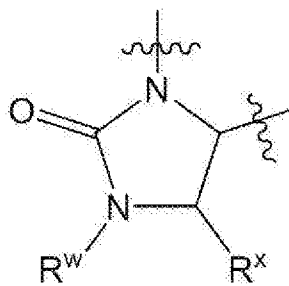
(b1)

[0209]

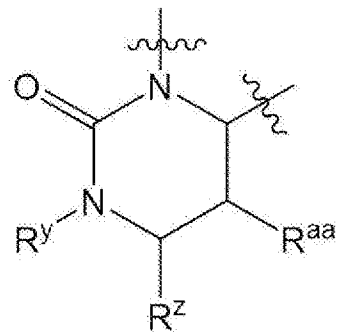
[化57]



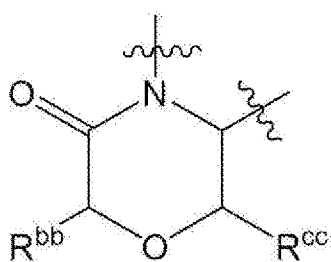
(c1)



(c2)



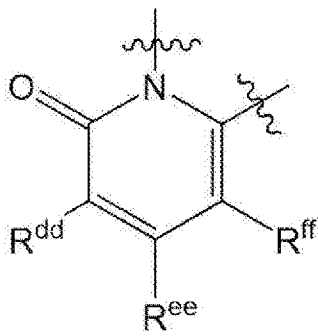
(c3)



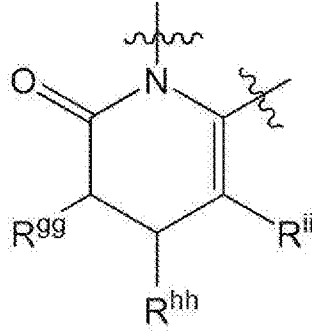
(c4)

[0210]

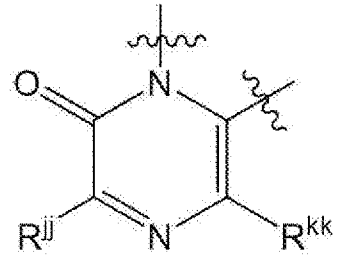
[化58]



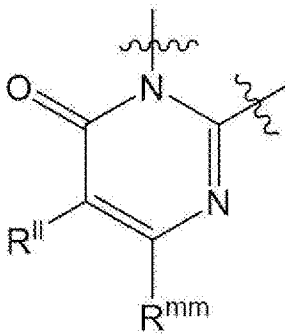
(d1)



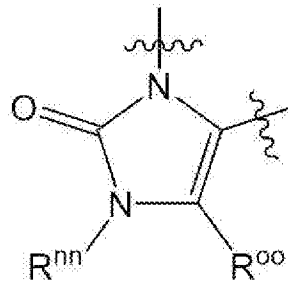
(d2)



(d3)



(d4)



(d5)

[0211] であり；

(a 1) において、

 R^a が、

(1) 水素原子、または

(2) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、イソプロピル) (当該 C_{1-6} アルキル基は重水素化されていてもよい (例、エチル- d_5))

であり；

 R^b が、水素原子であり；かつ R^c が、

(1) 水素原子、または

(2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)

であり；

(a 2) において、

R^d が、

(1) 1ないし3個の C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）（当該 C_{1-6} アルキル基は重水素化されていてもよい（例、イソプロピル- d_7 ））、または

(2) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

であり；かつ

R^e が、

(1) 水素原子、または

(2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

であり；

(a 3)において、

R^f が、

(1) 水素原子、または

(2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

であり；かつ

R^g が、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり；

(a 4)において、

R^h が、 C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル）であり；かつ

R^i が、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり；

(a 5)において、

R^j が、 C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル）であり；

R^k が、水素原子であり；かつ

R^l が、水素原子であり；

(a 6)において、

R^m が、 C_{1-6} アルキル基（例、エチル）であり；

R^n が、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり；かつ

R^o が、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり；

(a 7) において、

R^p が、 C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル）であり；かつ

R^q が、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり；

(b 1) において、

R^r が、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり；かつ

R^s が、水素原子であり；

(c 1) において、

R^t が、

(1) 水素原子、または

(2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

であり；

R^u が、水素原子であり；かつ

R^v が、水素原子であり；

(c 2) において、

R^w が、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり；かつ

R^x が、水素原子であり；

(c 3) において、

R^y が、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり；

R^z が、水素原子であり；かつ

R^{aa} が、水素原子であり；

(c 4) において、

R^{bb} が、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり；かつ

R^{cc} が、水素原子であり；

(d 1) において、

R^{dd} が、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(3) シアノ基、

(4)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) ヒドロキシ基

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

（例、メチル、エチル、イソプロピル）、

(5) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(6) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(7) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、または

(8) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ）

であり；

R^{ee} が、

(1) 水素原子、または

(2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

であり；かつ

R^{ff} が、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、または

(3) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

であり；

(d2) において、

R^{gg} が、水素原子であり；

R^{hh} が、水素原子であり；かつ

R^{ii} が、水素原子であり；

(d3) において、

R^{jj} が、ハロゲン原子（例、塩素原子）であり；かつ

R^{kk} が、ハロゲン原子（例、塩素原子）であり；

(d4) において、

R^{ll} が、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり；かつ

R^{mm} が、水素原子であり；

(d5)において、

R^{nn} が、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）であり；かつ

R^{oo} が、水素原子である；

[化合物B] または [化合物C]。

[0212] [化合物D]

R^1 が、

(1) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、または

(2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい

C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基（例、シクロプロピルスルホニル）

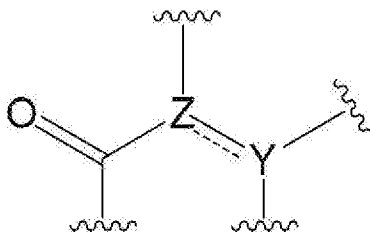
であり；

R^2 が、水素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；

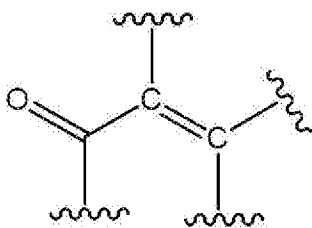
Xが、メチレン基であり；

[0213] [化59]

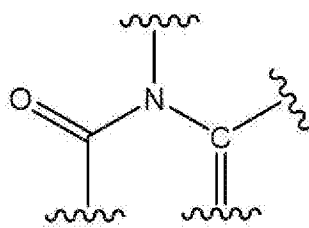


[0214] で表される部分構造が、

[0215] [化60]



(a)



(d)

[0216] で表される部分構造であり；

環Aが、

(1) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、イソプロピル) で置換されていてもよく、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有するジヒドロピリジン環、または

(2) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、イソプロピル) で置換されていてもよく、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有するジヒドロピリミジン環

であり；

したが、メチレン基であり；かつ

環 B が、

(1)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)

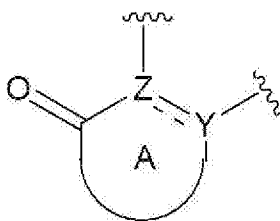
から選ばれる 1 または 2 個の置換基でさらに置換されたベンゼン環、または

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) でさらに置換されたチアゾール環である；

化合物 (I)。

[0217] [化合物 D a]

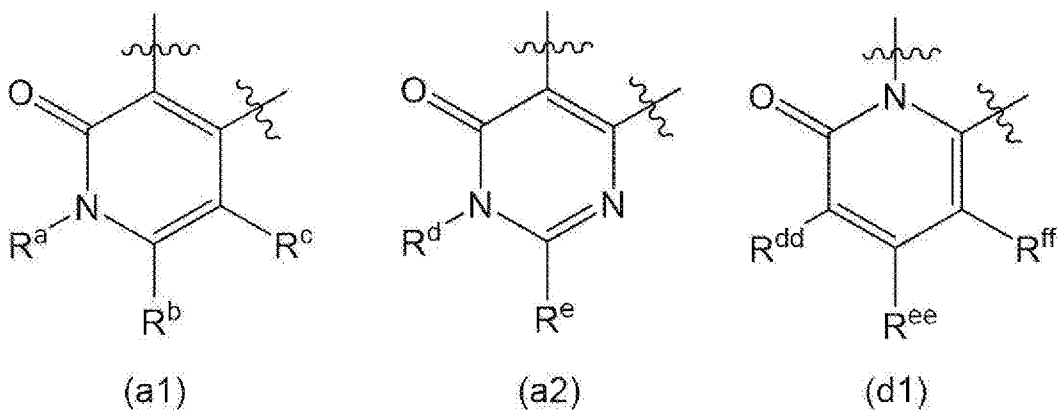
[0218] [化61]



[0219] で表される環 A の環構造が、以下の環構造 (a 1)、(a 2) または (d 1)

[0220]

[化62]



[0221] であり；

(a 1) において、

 R^a が、 C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル）であり； R^b が、水素原子であり；かつ R^c が、水素原子であり；

(a 2) において、

 R^d が、 C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル）であり；かつ R^e が、水素原子であり；

(d 1) において、

 R^{dd} が、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり； R^{ee} が、水素原子であり；かつ R^{ff} が、水素原子である；

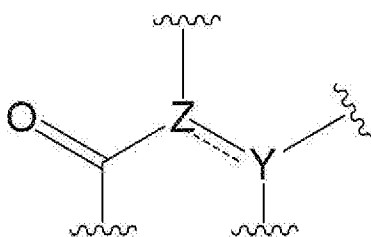
[化合物D]。

[0222] [化合物E]

 R^1 が、1個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基（例、シクロプロピルスルホニル）であり； R^2 が、水素原子であり； R^3 が、水素原子であり； X が、メチレン基であり；

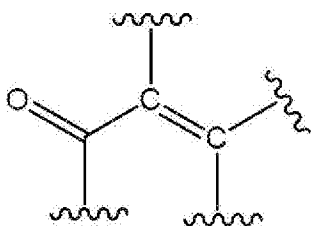
[0223]

[化63]



[0224] で表される部分構造が、

[0225] [化64]



(a)

[0226] で表される部分構造であり；

環 A が、1 個の C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル）で置換され、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有するジヒドロピリミジン環であり

；

L が、メチレン基であり；かつ

環 B が、

(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていても

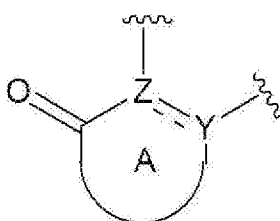
よいフェニル基

でさらに置換されたベンゼン環である；

化合物 (I)。

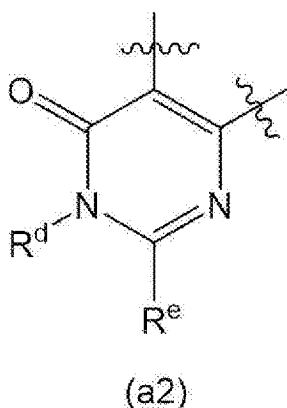
[0227] [化合物 E a]

[0228] [化65]



[0229] で表される環 A の環構造が、以下の環構造 (a 2)

[0230] [化66]



[0231] であり；

(a 2) において、

R^d が、 C_{1-6} アルキル基 (例、イソプロピル) であり；かつ

R^e が、水素原子である；

[化合物 E]。

[0232] 化合物 (1) の具体例としては、後述の実施例 1 ~ 23、25 ~ 216 の化合物が挙げられる。

化合物 (1) の具体例として、好ましくは、

N-[(5R, 6S)-5-[(2-フルオロ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミドまたはその塩 (実施例 176)、

1-フルオロ-N-[(5R, 6S)-5-[(2-フルオロ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパン-1-スルホンアミドまたはその塩 (実施例 180)、

N-[(5R, 6S)-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-5-[(2, 3', 5'-トリフルオロ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミドまたはその塩 (実施例 195)

が挙げられる。

[0233] 式 (1) で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ま

しく、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

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

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

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

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

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

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

[0234] 本発明化合物の製造法について以下に説明する。

[0235] 以下の製造方法における各工程で用いられた原料や試薬、ならびに得られた化合物は、それぞれ塩を形成していてもよい。このような塩としては、例えば、前述の式（１）で表される化合物の塩と同様のもの等が挙げられる。

[0236] 各工程で得られた化合物が遊離化合物である場合には、自体公知の方法により、目的とする塩に変換することができる。逆に各工程で得られた化合物

が塩である場合には、自体公知の方法により、遊離体または目的とする他の種類の塩に変換することができる。

[0237] 各工程で得られた化合物は反応液のままか、または粗生成物として得た後に、次反応に用いることもできる、あるいは、各工程で得られた化合物を、常法に従って、反応混合物から濃縮、晶出、再結晶、蒸留、溶媒抽出、分溜、クロマトグラフィーなどの分離手段により単離および／または精製することができる。

[0238] 各工程の原料や試薬の化合物が市販されている場合には、市販品をそのまま用いることができる。

[0239] 各工程の反応において、反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～48時間、好ましくは10分～8時間である。

[0240] 各工程の反応において、反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常-78℃～300℃、好ましくは-78℃～150℃である。

[0241] 各工程の反応において、圧力は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常1気圧～20気圧、好ましくは1気圧～3気圧である。

[0242] 各工程の反応において、例えば、Biotage社製 Initiator などの Microwave 合成装置を用いることがある。反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載がない場合、通常室温～300℃、好ましくは50℃～250℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～48時間、好ましくは1分～8時間である。

[0243] 各工程の反応において、試薬は、特に記載が無い場合、基質に対して0.5当量～20当量、好ましくは0.8当量～5当量が用いられる。試薬を触媒として使用する場合、試薬は基質に対して0.001当量～1当量、好ましくは0.01当量～0.2当量が用いられる。試薬が反応溶媒を兼ねる場

合、試薬は溶媒量が用いられる。

[0244] 各工程の反応において、特に記載が無い場合、これらの反応は、無溶媒、あるいは適当な溶媒に溶解または懸濁して行われる。溶媒の具体例としては、実施例に記載されている溶媒、あるいは以下が挙げられる。

アルコール類：メタノール、エタノール、*tert*-ブチルアルコール、2-メトキシエタノールなど；

エーテル類：ジエチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタンなど；

芳香族炭化水素類：クロロベンゼン、トルエン、キシレンなど；

飽和炭化水素類：シクロヘキサン、ヘキサンなど；

アミド類：N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなど；

ハロゲン化炭化水素類：ジクロロメタン、四塩化炭素など；

ニトリル類：アセトニトリルなど；

スルホキシド類：ジメチルスルホキシドなど；

芳香族有機塩基類：ピリジンなど；

酸無水物類：無水酢酸など；

有機酸類：ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸など；

無機酸類：塩酸、硫酸など；

エステル類：酢酸エチルなど；

ケトン類：アセトン、メチルエチルケトンなど；

水。

上記溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0245] 各工程の反応において塩基を用いる場合、例えば、以下に示す塩基、あるいは実施例に記載されている塩基が用いられる。

無機塩基類：水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムなど；

有機塩基類：トリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 4-ジアザビシクロ [2.

2.2] オクタン、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン、イミダゾール、ピペリジンなど；

金属アルコキシド類：ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなど；

アルカリ金属水素化物類：水素化ナトリウムなど；

金属アミド類：ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなど；

有機リチウム類：*n*-ブチルリチウムなど。

[0246] 各工程の反応において酸または酸性触媒を用いる場合、例えば、以下に示す酸や酸性触媒、あるいは実施例に記載されている酸や酸性触媒が用いられる。

無機酸類：塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸など；

有機酸類：酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、*p*-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸など；

ルイス酸：三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、ヨウ化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化亜鉛、無水塩化鉄など。

[0247] 各工程の反応は、特に記載の無い限り、自体公知の方法、例えば、第5版実験化学講座、13巻～19巻（日本化学会編）；新実験化学講座、14巻～15巻（日本化学会編）；精密有機化学 改訂第2版（L. F. Tietze, Th. Eicher、南江堂）；改訂 有機人名反応 そのしくみとポイント（東郷秀雄著、講談社）；ORGANIC SYNTHESIS Collective Volume I～VII（John Wiley & Sons Inc.）；Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures（Jie Jack Li著、OXFORD UNIVERSITY出版）；Comprehensive Heterocyclic Chemistry III、Vol. 1～Vol. 14（エルゼビア・ジ

ヤパン株式会社) ; 人名反応に学ぶ有機合成戦略 (富岡清監訳、化学同人発行) ; コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (VCH Publishers Inc.) 1989年刊などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0248] 各工程において、官能基の保護または脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著) ; Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski著)などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

アルコールなどの水酸基やフェノール性水酸基の保護基としては、例えば、メトキシメチルエーテル、ベンジルエーテル、tert-ブチルジメチルシリルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテルなどのエーテル型保護基 ; 酢酸エステルなどのカルボン酸エステル型保護基 ; メタンスルホン酸エステルなどのスルホン酸エステル型保護基 ; tert-ブチルカルボネートなどの炭酸エステル型保護基などが挙げられる。

アルデヒドのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルアセタールなどのアセタール型保護基 ; 1, 3-ジオキサンなどの環状アセタール型保護基などが挙げられる。

ケトンのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルケタールなどのケタール型保護基 ; 1, 3-ジオキサンなどの環状ケタール型保護基 ; O-メチルオキシムなどのオキシム型保護基 ; N, N-ジメチルヒドラゾンなどのヒドラゾン型保護基などが挙げられる。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチルエステルなどのエステル型保護基 ; N, N-ジメチルアミドなどのアミド型保護基などが挙げられる。

チオールの保護基としては、例えば、ベンジルチオエーテルなどのエーテル型保護基；チオ酢酸エステル、チオカルボネート、チオカルバメートなどのエステル型保護基などが挙げられる。

アミノ基や、イミダゾール、ピロール、インドールなどの芳香族ヘテロ環の保護基としては、例えば、ベンジルカルバメートなどのカルバメート型保護基；アセトアミドなどのアミド型保護基；N-トリフェニルメチルアミンなどのアルキルアミン型保護基、メタンスルホンアミドなどのスルホンアミド型保護基などが挙げられる。

保護基の除去は、自体公知の方法、例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例えば、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミド）を使用する方法や還元法などを用いて行うことができる。

[0249] 各工程において、還元反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム（DIBAL-H）、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素テトラメチルアンモニウムなどの金属水素化物類；ボランテトラヒドロフラン錯体などのボラン類；ラネーニッケル；ラネーコバルト；水素；ギ酸；トリエチルシランなどが挙げられる。炭素-炭素二重結合あるいは三重結合を還元する場合は、パラジウム-カーボンやLindlar触媒などの触媒を用いる方法がある。

[0250] 各工程において、酸化反応を行う場合、使用される酸化剤としては、m-クロロ過安息香酸（mCPBA）、過酸化水素、tert-ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸類；過塩素酸テトラブチルアンモニウムなどの過塩素酸塩類；塩素酸ナトリウムなどの塩素酸塩類；亜塩素酸ナトリウムなどの亜塩素酸塩類；過ヨウ素酸ナトリウムなどの過ヨウ素酸塩類；ヨードシルベンゼンなどの高原子価ヨウ素試薬；二酸化マンガ、過マンガン酸カリウムな

どのマンガンを含む試薬；四酢酸鉛などの鉛類；クロロクロム酸ピリジニウム（PCC）、ニクロム酸ピリジニウム（PDC）、ジョーンズ試薬などのクロムを含む試薬；N-ブロモスクシンイミド（NBS）などのハロゲン化合物類；酸素；オゾン；三酸化硫黄・ピリジン錯体；四酸化オスミウム；二酸化セレン；2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン（DDQ）などが挙げられる。

[0251] 各工程において、ラジカル環化反応を行う場合、使用されるラジカル開始剤としては、アゾビスイソブチロニトリル（AIBN）などのアゾ化合物；4-4'-アゾビス-4-シアノペンタン酸（ACPA）などの水溶性ラジカル開始剤；空気あるいは酸素存在下でのトリエチルホウ素；過酸化ベンゾイルなどが挙げられる。また、使用されるラジカル反応試剤としては、トリブチルスタナン、トリストリメチルシリルシラン、1,1,2,2-テトラフェニルジシラン、ジフェニルシラン、ヨウ化サマリウムなどが挙げられる。

[0252] 各工程において、Wittig反応を行う場合、使用されるWittig試薬としては、アルキリデンホスホラン類などが挙げられる。アルキリデンホスホラン類は、自体公知の方法、例えば、ホスホニウム塩と強塩基を反応させることで調製することができる。

[0253] 各工程において、Horner-Emmons反応を行う場合、使用される試薬としては、ジメチルホスホノ酢酸メチル、ジエチルホスホノ酢酸エチルなどのホスホノ酢酸エステル類；アルカリ金属水素化物類、有機リチウム類などの塩基が挙げられる。

[0254] 各工程において、Friedel-Crafts反応を行う場合、使用される試薬としては、ルイス酸と酸クロリドとの組み合わせ、あるいはルイス酸とアルキル化剤（例、ハロゲン化アルキル類、アルコール、オレフィン類など）との組み合わせが挙げられる。あるいは、ルイス酸の代わりに、有機酸や無機酸を用いることもでき、酸クロリドの代わりに、無水酢酸などの酸無水物を用いることもできる。

- [0255] 各工程において、芳香族求核置換反応を行う場合、試薬としては、求核剤（例、アミン類、イミダゾールなど）と塩基（例、有機塩基類など）が用いられる。
- [0256] 各工程において、カルボアニオンによる求核付加反応、カルボアニオンによる求核1,4-付加反応（Michael付加反応）、あるいはカルボアニオンによる求核置換反応を行う場合、カルボアニオンを発生するために用いる塩基としては、有機リチウム類、金属アルコキシド類、無機塩基類、有機塩基類などが挙げられる。
- [0257] 各工程において、Grignard反応を行う場合、Grignard試薬としては、フェニルマグネシウムブロミドなどのアリールマグネシウムハライド類；メチルマグネシウムブロミドなどのアルキルマグネシウムハライド類が挙げられる。Grignard試薬は、自体公知の方法、例えばエーテルあるいはテトラヒドロフランを溶媒として、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アリールと、金属マグネシウムとを反応させることにより調製することができる。
- [0258] 各工程において、Knoevenagel縮合反応を行う場合、試薬としては、二つの電子求引基に挟まれた活性メチレン化合物（例、マロン酸、マロン酸ジエチル、マロノニトリルなど）および塩基（例、有機塩基類、金属アルコキシド類、無機塩基類）が用いられる。
- [0259] 各工程において、Vilsmeier-Haack反応を行う場合、試薬としては、塩化ホスホリルとアミド誘導体（例、N,N-ジメチルホルムアミドなど）が用いられる。
- [0260] 各工程において、アルコール類、アルキルハライド類、スルホン酸エステル類のアジド化反応を行う場合、使用されるアジド化剤としては、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）、トリメチルシリルアジド、アジ化ナトリウムなどが挙げられる。例えば、アルコール類をアジド化する場合、ジフェニルホスホリルアジドと1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）を用いる方法やトリメチルシリルアジドとルイス酸を用い

る方法などがある。

- [0261] 各工程において、還元的アミノ化反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素、ギ酸などが挙げられる。基質がアミン化合物の場合は、使用されるカルボニル化合物としては、パラホルムアルデヒドの他、アセトアルデヒドなどのアルデヒド類、シクロヘキサノンなどのケトン類が挙げられる。基質がカルボニル化合物の場合は、使用されるアミン類としては、アンモニア、メチルアミンなどの1級アミン；ジメチルアミンなどの2級アミンなどが挙げられる。
- [0262] 各工程において、光延反応を行う場合、試薬としては、アゾジカルボン酸エステル類（例、アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（DIAD）など）およびトリフェニルホスフィンが用いられる。
- [0263] 各工程において、エステル化反応、アミド化反応、あるいはウレア化反応を行う場合、使用される試薬としては、酸クロリド、酸ブロミドなどのハロゲン化アシル体；酸無水物、活性エステル体、硫酸エステル体など活性化されたカルボン酸類が挙げられる。カルボン酸の活性化剤としては、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（WSCD）などのカルボジイミド系縮合剤；4-（4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル）-4-メチルモルホリニウムクロライド-n-ハイドレート（DMT-MM）などのトリアジン系縮合剤；1,1-カルボニルジイミダゾール（CDI）などの炭酸エステル系縮合剤；ジフェニルリン酸アジド（DPPA）；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塩（BOP試薬）；ヨウ化2-クロロ-1-メチル-ピリジニウム（向山試薬）；塩化チオニル；クロロギ酸エチルなどのハロギ酸低級アルキル；O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（HATU）；硫酸；あるいはこれらの組み合わせなどが挙げられる。カルボジイミド

系縮合剤を用いる場合、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、N-ヒドロキシスクシンイミド (HOSu)、ジメチルアミノピリジン (DMAP) などの添加剤をさらに反応に加えてもよい。

[0264] 各工程において、カップリング反応を行う場合、使用される金属触媒としては、酢酸パラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II)、ジクロロビス (トリエチルホスフィン) パラジウム (II)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、塩化1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) などのパラジウム化合物；テトラキス (トリフェニルホスフィン) ニッケル (0) などのニッケル化合物；塩化トリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (III) などのロジウム化合物；コバルト化合物；酸化銅、ヨウ化銅 (I) などの銅化合物；白金化合物などが挙げられる。さらに反応に塩基を加えてもよく、このような塩基としては、無機塩基類などが挙げられる。

[0265] 各工程において、チオカルボニル化反応を行う場合、チオカルボニル化剤としては、代表的には五硫化ニリンが用いられるが、五硫化ニリンの他に、2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3, 2, 4-ジチアジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド (Lawesson試薬) などの1, 3, 2, 4-ジチアジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド構造を持つ試薬を用いてもよい。

[0266] 各工程において、Wohler-Ziegler反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、N-ヨードスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド (NBS)、N-クロロスクシンイミド (NCS)、臭素、塩化スルフリルなどが挙げられる。さらに、熱、光、過酸化ベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリルなどのラジカル開始剤を反応に加えることで、反応を加速させることができる。

[0267] 各工程において、ヒドロキシ基のハロゲン化反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、ハロゲン化水素酸と無機酸の酸ハロゲン化物、具体

的には、塩素化では、塩酸、塩化チオニル、オキシ塩化リンなど、臭素化では、48%臭化水素酸などが挙げられる。また、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素または四臭化炭素などとの作用により、アルコールからハロゲン化アルキル体を得る方法を用いてもよい。あるいは、アルコールをスルホン酸エステルに変換の後、臭化リチウム、塩化リチウムまたはヨウ化ナトリウムと反応させるような2段階の反応を経てハロゲン化アルキル体を合成する方法を用いてもよい。

[0268] 各工程において、A r b u z o v 反応を行う場合、使用される試薬としては、ブromo酢酸エチルなどのハロゲン化アルキル類；トリエチルホスファイトやトリ（イソプロピル）ホスファイトなどのホスファイト類が挙げられる。

[0269] 各工程において、スルホン酸エステル化反応を行う場合、使用されるスルホニル化剤としては、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホン酸無水物、p-トルエンスルホン酸無水物などが挙げられる。

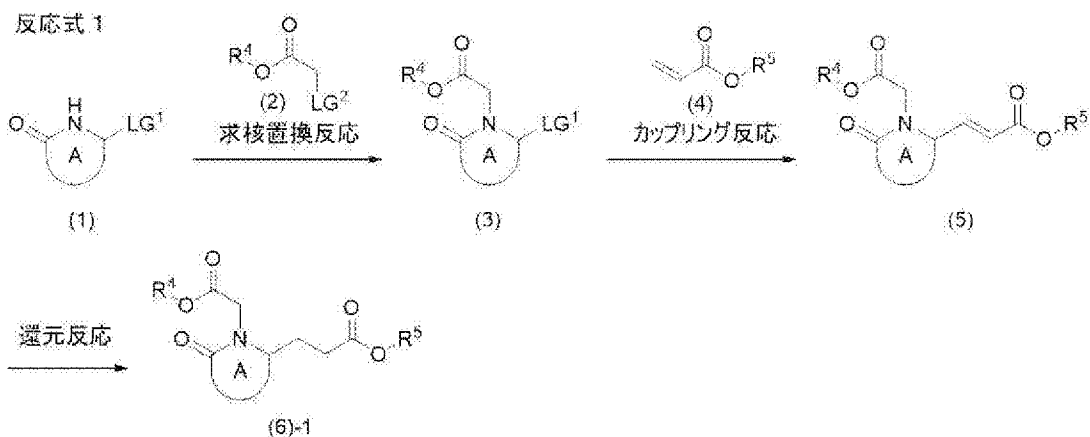
[0270] 各工程において、加水分解反応を行う場合、試薬としては、酸または塩基が用いられる。また、t e r t -ブチルエステルの酸加水分解反応を行う場合、副生するt e r t -ブチルカチオンを還元的にトラップするためにギ酸やトリエチルシランなどを加えることがある。

[0271] 各工程において、脱水反応を行う場合、使用される脱水剤としては、硫酸、五酸化ニリン、オキシ塩化リン、N, N' -ジシクロヘキシルカルボジミド、アルミナ、ポリリン酸などが挙げられる。

[0272] 後述の反応式2で用いられる化合物(6)のうち、化合物(6)-1は、化合物(1)より以下の反応式1に示す方法で製造することができる。式中、L G¹およびL G²は、それぞれ独立して脱離基を示し、R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、その他の各記号は前記と同義である。

[0273]

[化67]



[0274] LG¹またはLG²で示される「脱離基」としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ）、C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニルオキシ基（例えば、ベンゼンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ）等が挙げられる。

[0275] R⁴またはR⁵で示される「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」における置換基としては、置換基群Aから選択される置換基が挙げられる。これら置換基の数は、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0276] 化合物(1)は、市販品をそのまま用いるか、自体公知の方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

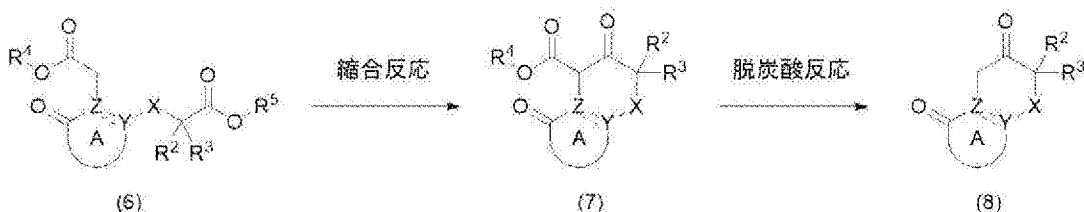
[0277] 化合物(3)は、塩基の存在下、化合物(1)と化合物(2)との求核置換反応によって製造することができる。化合物(2)は、市販品をそのまま用いるか、自体公知の方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。用いられる塩基としては、アルカリ金属水素化物類や有機リチウム類などが挙げられる。

[0278] 化合物(5)は、化合物(3)と化合物(4)とのカップリング反応により製造することができる。化合物(4)は、市販品をそのまま用いるか、自体公知の方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

[0279] 後述の反応式 3 で用いられる化合物 (8) は、化合物 (6) より以下の反応式 2 に示す方法で製造することができる。式中、各記号は前記と同義である。

[0280] [化68]

反応式 2



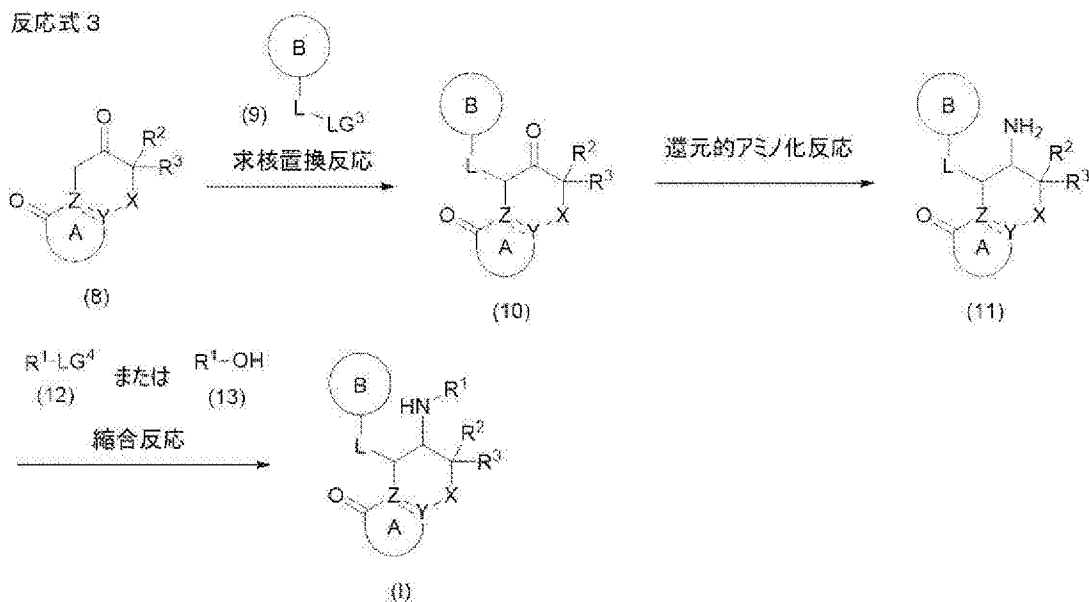
[0281] 化合物 (7) は、塩基の存在下、化合物 (6) の縮合反応によって製造することができる。用いられる塩基としては、無機塩基類、有機塩基類、アルカリ金属水素化物類などが挙げられる。

[0282] 化合物 (8) は、酸の存在下、化合物 (7) の脱炭酸反応によって製造することができる。用いられる酸としては、無機酸類、有機酸類などが挙げられる。

[0283] 化合物 (1) は、化合物 (8) より以下の反応式 3 に示す方法で製造することができる。式中、L G³およびL G⁴は、それぞれ独立して脱離基を示し、その他の各記号は前記と同義である。

[0284] [化69]

反応式 3



[0285] LG^3 または LG^4 で示される「脱離基」としては、 LG^1 または LG^2 で示される「脱離基」で例示したものと同様のものが挙げられる。

[0286] 化合物(10)は、塩基の存在下、化合物(8)と化合物(9)との求核置換反応によって製造することができる。用いられる塩基としては、アルカリ金属水素化物類や有機リチウム類などが挙げられる。あるいは、化合物(8)を対応するエナミンに変換後、化合物(9)と反応させるような2段階の反応を経て合成する方法を用いてもよい。化合物(9)は、市販品をそのまま用いるか、自体公知の方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

エナミン形成に用いられるアミン類としてはピロリジン、モルホリンやN, N-ジメチルヒドラジンなどが挙げられる。エナミンと化合物(9)との反応においては塩基を加えてもよく、このような塩基としては、アルカリ金属水素化物類や有機リチウム類などが挙げられる。さらに反応を促進する触媒を加えてもよく、用いられる触媒としてはテトラブチルアンモニウムヨードなどが挙げられる。

[0287] 化合物(11)は、化合物(10)の還元的アミノ化反応によって製造することができる。使用される還元剤としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素、ギ酸などが挙げられる。使用されるアミンとしてはアンモニアなどが挙げられる。さらに金属触媒を加えてもよく、用いられる触媒としてはイリジウム触媒などが挙げられる。あるいは、化合物(10)を対応するオキシムに変換の後、還元反応に供するような2段階の反応を経て合成する方法を用いてもよい。オキシム形成に用いられるアミン類としては、ヒドロキシルアミンやO-メチルヒドロキシルアミンなどが挙げられる。使用される還元剤としては、ボランテトラヒドロフラン錯体などのボラン類、水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられる。さらに金属触媒を加えてもよく、用いられる触媒としては三酸化モリブデンなどが挙げられる。

[0288] 化合物(1)は、化合物(11)と化合物(12)または化合物(13)

との縮合反応によって製造することができる。縮合反応は、アミド化反応、ウレア化反応、カーバメート化反応、スルホンアミド化反応、スルファミド化反応、スルファメート化反応などを含む。使用される化合物（１３）としては、酸クロリド、酸ブロミド、クロロギ酸アルキル、カルバモイルクロリドなどのハロゲン化アシル体、スルホニルクロリド、スルファモイルクロリド、クロロ硫酸アルキルなどが挙げられる。化合物（１２）および化合物（１３）は、市販品をそのまま用いるか、自体公知の方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

[0289] このようにして得られた化合物（１）において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。ここで、化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、アシル化反応、ウレア化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応等が挙げられる。

[0290] 上記製造法において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、カルボニル基またはメルカプト基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

[0291] 上記製造法により得られた化合物（１）は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィー等によって単離精製することができる。

化合物（１）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含む場合には、これらも化合物（１）として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物（１）に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物（１）に包含される。

ここで、光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。

化合物（１）は、結晶であってもよい。

化合物（１）の結晶（以下、本発明の結晶と略記することがある）は、化合物（１）に自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

[0292] 本明細書中、融点は、例えば、微量融点測定器（ヤナコ、MP-500D型またはB u c h i、B-545型）またはDSC（示差走査熱量分析）装置（METTLER T O L E D O, DSC1）等を用いて測定される融点を意味する。

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

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

[0293] 化合物（１）はプロドラッグとして用いてもよい。化合物（１）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（１）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（１）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（１）に変化する化合物である。

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

化合物（１）のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物（例、化合物（１）のヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、ア

ラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物) ;
化合物 (1) のカルボキシル基がエステル化またはアミド化された化合物 (例、化合物 (1) のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物)
等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (1) から製造することができる。

[0294] また、化合物 (1) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (1) に変化するものであってもよい。

本明細書において、プロドラッグは塩を形成していてもよく、かかる塩としては、前述の式 (1) で示される化合物の塩として例示したものが挙げられる。

また、化合物 (1) は、同位元素 (例、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I) 等で標識されていてもよい。

同位元素で標識または置換された化合物 (1) は、例えば、陽電子断層法 (Positron Emission Tomography: PET) において使用するトレーサー (PET トレーサー) として用いることができ、医療診断などの分野において有用である。

さらに、化合物 (1) は、水和物であっても、非水和物であっても、無溶媒和物 (例えば、無水物) であっても、溶媒和物 (例えば、水和物) であってもよい。

さらに、 ^1H を ^2H (D) に変換した重水素変換体も、化合物 (1) に包含される。

さらに、化合物 (1) は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩で

あってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性（例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性、溶解性および安定性）を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

[0295] 化合物（I）またはそのプロドラッグ（以下、単に本発明化合物と略記することがある）は、そのまま、または薬理的に許容し得る担体等と混合して医薬組成物（医薬とも呼ぶ）とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル）に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。

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

[0296] 賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセ

ルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油が挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムが挙げられる。

懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が挙げられる。

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

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

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールが挙げられる。

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

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩等が挙げられる。

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

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

[0297] 前記医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）等の経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤）、外用剤（例、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤が挙げられる。本発明化合物および本発明の医薬は経口的あるいは非経口的（例、直腸内、静脈内、動脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、膣内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位等への投与および直接的な病巣への投与）に安全に投与できる。

これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤等の放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセル）であってもよい。

[0298] 医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

なお、医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量等により異なるが、例えば、約 0.1 ～ 100 重量%である。

経口剤を製造する際には、必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティングを行ってもよい。

[0299] コーティングに用いられるコーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤

、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤が挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウ等から選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）〕、ポリビニルピロリドン等の合成高分子；プルラン等の多糖類が挙げられる。

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等のセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットLD（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）〕等のアクリル酸系高分子；セラック等の天然物が挙げられる。

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

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

[0300] 本発明化合物は、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、

心毒性、癌原性）が低く、副作用も少なく、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット）に対し、各種疾患の予防または治療剤、または診断薬として用いることができる。

[0301] 本発明化合物は、優れたオレキシン2型受容体作動活性を有し、オレキシン2型受容体と関連した多様な神経学的及び精神医学的疾患のリスクを治療し、予防し、寛解させ得る。本発明化合物は、例えば、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、日中の過眠を伴う過眠症症候群（たとえば、クライネレヴィン症候群、過眠を伴う大うつ病、レビー小体型認知症、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、プラダウィリー症候群、メビウス症候群、低換気症候群、ニーマンピック病C型、脳挫傷、脳梗塞、脳腫瘍、筋ジストロフィー、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、ギランバレー症候群、ラスムッセン脳炎、ウェルニッケ脳炎、辺縁系脳炎、橋本脳症）、昏睡、意識の消失、肥満（例えば、悪性肥満細胞、外因性肥満、過インシュリン性肥満症、過血漿性肥満、下垂体性肥満、減血漿性肥満症、甲状腺機能低下肥満症、視床下部性肥満、症候性肥満症、小児肥満、上半身肥満、食事性肥満症、性機能低下性肥満、全身性肥満細胞症、単純性肥満、中心性肥満）、インスリン抵抗性症候群、アルツハイマー病、昏睡などの意識障害、麻酔による副作用や合併症、睡眠攪乱、睡眠問題、不眠症、断続性睡眠、夜間間代性筋痙攣、REM睡眠中断、時差ぼけ、時差ぼけ症候群、交代性勤務者の睡眠障害、睡眠異常、夜驚症、鬱病、大鬱病、夢遊病、遺尿症、睡眠障害、アルツハイマー性夕暮れ症、概日リズムと関連した疾患、線維筋痛症、睡眠の質の低下から生じる状態、過食、強迫性摂食障害、肥満関連疾患、高血圧、糖尿病、血漿インスリン濃度及びインスリン抵抗性の上昇、高脂質血症、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌、結腸癌、癌、変形性関節症、閉塞性睡眠時無呼吸、胆石症、胆石、心臓病、心臓の異常な鼓動、不整脈、心筋梗塞、鬱血性心不全、心不全、冠動脈性心疾患、心臓血管障害、突然死、多嚢胞性卵巣疾患、頭蓋咽頭腫、フローリッヒ症候群、成長ホルモン欠乏者、正常変異型低身長、

ターナー症候群、急性リンパ球芽性白血病を罹患している子供、症候群X、生殖系ホルモン異常、受胎能力の低下、不妊、男性の性腺機能低下、女性の男性型多毛症などの性及び生殖機能障害、妊婦肥満と関連した胎児の欠陥、肥満関連胃食道逆流などの胃腸の運動性の疾患、肥満低換気症候群（ピックウィック症候群）、呼吸困難などの呼吸性疾患、脈管系の全身性炎症などの炎症、動脈硬化、高コレステロール血症、高尿酸血症、下背部痛、胆嚢疾患、痛風、腎臓癌、左心室肥大の危険を低下させるなどの肥満の二次的な結果の危険性、片頭痛、頭痛、神経因性疼痛、パーキンソン病、精神病、統合失調症、顔面潮紅、寝汗、性器／泌尿器系の疾患、性機能又は受胎能力に関する疾患、気分変調性障害、双極性障害、双極性Ⅰ障害、双極性Ⅱ障害、循環気質障害、急性ストレス障害、広場恐怖症、全般性不安障害、強迫性障害、パニック発作、パニック障害、外傷後ストレス障害、分離不安障害、社交恐怖症、不安障害、心臓バイパス手術及び移植後の脳性欠損症などの急性神経学的及び精神医学的障害、脳卒中、虚血性脳卒中、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心停止、低血糖性神経損傷、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、眼損傷、網膜症、認知障害、筋攣縮、振戦、癲癇、筋痙縮と関連する障害、譫妄、健忘障害、加齢関連性認知低下、分裂感情障害、妄想性障害、薬物依存症、運動異常症、慢性疲労症候群、疲労、投薬誘発性パーキンソン症候群、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、舞踏病、ミオクローヌス、チック、下肢むずむず症候群、ジストニア、ジスキネジア、注意欠陥多動障害（ADHD）、行為障害、尿失禁、離脱症状、三叉神経痛、聴力損失、耳鳴、神経損傷、網膜症、黄斑変性症、嘔吐、脳浮腫、疼痛、骨痛、関節痛、歯痛、カタプレキシー、外傷性脳障害などの各種疾患の予防また治療薬として有用である。

[0302] 特に、本発明化合物は、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、日中の過眠を伴う過眠症症候群（たとえば、パーキンソン病、ギランバレー症候群やクライネレヴィン症候群）、アルツハイマー病、肥満、インスリン抵抗性

症候群、心不全、骨量減少に関わる疾患、敗血症、昏睡などの意識障害、麻酔による副作用や合併症などの治療または予防、及び麻酔拮抗薬として有用である。

[0303] 本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば、成人の患者に経口または非経口投与する場合、通常1回量として約0.01～100mg/kg体重、好ましくは0.1～50mg/kg体重、さらに好ましくは0.5～20mg/kg体重であり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましい。

[0304] 本発明化合物は、他の薬物（以下、併用薬物と略記する）と組み合わせて用いることができる。

本発明化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

（1）本発明化合物又は併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、

（2）患者の症状（軽症、重症など）に応じて、本発明化合物と併用する薬物を選択することができる、

（3）本発明化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、

（4）本発明化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、

（5）本発明化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、等の優れた効果を得ることができる。

[0305] 以下、本発明化合物と併用薬物を併用して使用することを「本発明の併用剤」と称する。

本発明の併用剤の使用に際しては、本発明化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明化合物又はその医薬組成物と併用薬物又はその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することが

できる。

本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明化合物と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、（１）本発明化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物；併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

併用薬物の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬物の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約０．０１～１００重量％、好ましくは約０．１～５０重量％、さらに好ましくは約０．５～２０重量％程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約０．０１～１００重量％、好ましくは約０．１～５０重量％、さらに好ましくは約０．５～２０重量％程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約１～９９．９９重量％、好ましくは約１０～９０重量％程度である。

また、本発明化合物及び併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

[0306] 併用薬物としては、たとえば以下が挙げられる。ナルコレプシー治療薬（例、メチルフェニデート、アンフェタミン、ペモリン、フェネルジン、プロトリプチリン、ナトリウムオキシベート、モダフィニル、カフェイン）、抗肥満薬（アンフェタミン、ベンズフェタミン、ブロモクロプチン、ブプロピオン、ジェチルプロピオン、エグゼナチド、フェンフルラミン、リオチロニン、リラグルチド、マジンドール、メタンフェタミン、オクトレオチド、オクトレオチド、オルリスタット、フェンジメトラジン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、フェンテルミン、Q n e x a（登録商標）、フェニルプロパノールアミン、プラムリンチド、プロピルヘキセドリン、リコンビナント レプチン、シブトラミン、トピラマート、ジメリジン、ゾニサミド、ロルカセリン、メトホルミン）、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、ザナペジル、イデベノン、タクリン）、抗認知症剤（例、メマンチン）、 β アミロイド蛋白産生、分泌、蓄積、凝集および／または沈着抑制剤、 β セクレターゼ阻害剤（例、6-（4-ビフェニル）メトキシ-2-〔2-（N，N-ジメチルアミノ）エチル〕テトラリン、6-（4-ビフェニル）メトキシ-2-（N，N-ジメチルアミノ）メチルテトラリン、6-（4-ビフェニル）メトキシ-2-（N，N-ジプロピルアミノ）メチルテトラリン、2-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-6-（4'-メトキシビフェニル-4-イル）メトキシテトラリン、6-（4-ビフェニル）メトキシ-2-〔2-（N，N-ジエチルアミノ）エチル〕テトラリン、2-〔2-（N，N-ジメチルアミノ）エチル〕-6-（4'-メチルビフェニル-4-イル）メトキシテトラリン、2-〔2-（N，N-ジメチルアミノ）エチル〕-6-（4'-メトキシビフェニル-4-イル）メトキシテトラリン、6-（2'，4'-ジメトキシビフェニル-4-イル）メトキシ-2-〔2-（N，N-ジメチルアミノ）エチル〕テトラリン、6-〔4-（1，3-ベンゾジオキソール-5-イル）フェニル〕メトキシ-2-〔2-（N，N-ジメチルアミノ）エチル〕テトラリン、6-（3'，4'-ジメトキシビフェニル-4-イル）メトキ

シー２－〔２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル〕テトラリン、その光学活性体、その塩およびその水和物、OM99-2（国際公開01/00663）、 γ セクレターゼ阻害作用剤、 β アミロイド蛋白凝集阻害作用剤（例、PTI-00703、ALZHEMED（NC-531）、PPI-368（特表平11-514333）、PPI-558（特表2001-500852）、SKF-74652（Biochem. J.（1999），340（1），283-289））、 β アミロイドワクチン、 β アミロイド分解酵素等、脳機能賦活薬（例、アニラセタム、ニセルゴリン）、パーキンソン病治療薬〔（例、ドーパミン受容体作動薬（例、レードーパ、ブロモクリプチン、パーゴライド、タリペキソール、プラミペキソール、カベルゴリン、アマンタジン）、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬（例、デプレニル、セルジリン（セレギリン）、レマセミド、リルゾール）、抗コリン剤（例、トリヘキシフェニジル、ピペリデン）、COMT阻害剤（例、エンタカポン）〕、筋萎縮性側索硬化症治療薬（例、リルゾール等、神経栄養因子）、認知症の進行に伴う異常行動、徘徊等の治療薬（例、鎮静剤、抗不安剤）、アポトーシス阻害薬（例、CPI-1189、IDN-6556、CEP-1347）、神経分化・再生促進剤（例、レテプリニム、キサリプロデン（Xaliproden；SR-57746-A）、SB-216763、Y-128、VX-853、prosaptide、5，6-ジメトキシ-2-〔2，2，4，6，7-ペンタメチル-3-（4-メチルフェニル）-2，3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル〕イソインドリン、5，6-ジメトキシ-2-〔3-（4-イソプロピルフェニル）-2，2，4，6，7-ペンタメチル-2，3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル〕イソインドリン、6-〔3-（4-イソプロピルフェニル）-2，2，4，6，7-ペンタメチル-2，3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル〕-6，7-ジヒドロ-5H-〔1，3〕ジオキソロ〔4，5-f〕イソインドールおよびその光学活性体、塩、水和物）、非ステロイド系抗炎症薬（メロキシカム、テノキシカム、インドメタシン、イブプロフェン、セレコキシブ、

ロフェコキシブ、アスピリン、インドメタシン等)、ステロイド薬(デキサメサゾン、ヘキサストロール、酢酸コルチゾン等)、疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)、抗サイトカイン薬(例、TNF阻害薬、MAPキナーゼ阻害薬)、尿失禁・頻尿治療剤(例、塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン)、ホスホジエステラーゼ阻害薬(例、(クエン酸)シルデナフィル)、ドーパミン作動薬(例、アポモルフィン)、抗不整脈薬(例、メキシレチン)、性ホルモンまたはその誘導体(例、プロゲステロン、エストラジオール、安息香酸エストラジオール)、骨粗鬆症治療剤(例、アルファカルシドール、カルシトリオール、エルカトニン、サケカルシトニン、エストリオール、イプリフラボン、パミドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、インカドロン酸二ナトリウム)、副甲状腺ホルモン(PTH)、カルシウム受容体拮抗薬、不眠症治療薬(例、ベンゾジアゼピン系薬剤、非ベンゾジアゼピン系薬剤、メラトニン作動薬、オレキシン受容体拮抗薬)、統合失調症治療薬(例、ハロペリドールなどの定型抗精神病薬；クロザピン、オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾールなどの非定型抗精神病薬；代謝型グルタミン酸受容体またはイオンチャネル共役型グルタミン酸受容体に作用する薬剤；ホスホジエステラーゼ阻害薬)、ベンゾジアゼピン系薬剤(クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、クロラゼブ酸カリウム、ロラゼパム、クロナゼパム、アルプラゾラム等)、L-型カルシウムチャネル阻害薬(プレガバリン等)、三環性又は四環性抗うつ薬(塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸デシプラミン、塩酸クロミプラミン等)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(マレイン酸フルボキサミン、塩酸フロキセチン、臭酸シタロプラム、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、シュウ酸エスシタロプラム等)、セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(塩酸ベンラファキシン、塩酸デュロキセチン、塩酸デスベンラファキシン等)、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(メシル酸レボキセチン等)、ミルタザピン、塩酸トラゾドン、塩酸ネファゾドン、塩酸ブプロピオン、マレイン酸セチプチリン、5-HT_{1A}作動薬(塩酸ブスピロン、クエ

ン酸タンドスピロン、塩酸オセモゾタン等)、5-HT_{2A}拮抗薬、5-HT_{2A}逆作動薬、5-HT₃拮抗薬(シアメマジン等)、心臓選択的ではないβ阻害薬(塩酸プロプラノロール、塩酸オキシプレノロール等)、ヒスタミンH₁拮抗薬(塩酸ヒドロキシジン等)、CRF拮抗薬、その他の抗不安薬(メプロバメート等)、タキキニン拮抗薬(MK-869、サレデュタン等)、代謝型グルタミン酸受容体に作用する薬剤、CCK拮抗薬、β₃アドレナリン拮抗薬(塩酸アミベグロン等)、GAT-1阻害薬(塩酸チアガビン等)、N-型カルシウムチャネル阻害薬、2型炭酸脱水素酵素阻害薬、NMDAグリシン部位作動薬、NMDA拮抗薬(メマンチン等)、末梢性ベンゾジアゼピン受容体作動薬、バソプレッシン拮抗薬、バソプレッシンV_{1b}拮抗薬、バソプレッシンV_{1a}拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、オピオイド拮抗薬、オピオイド作動薬、ウリジン、ニコチン酸受容体作動薬、チロイドホルモン(T₃、T₄)、TSH、TRH、MAO阻害薬(硫酸フェネルジン、硫酸トラニルシプロミン、モクロベミド等)、双極性障害治療薬(炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリジン、リルゾール、フェルバメート等)、カンナビノイドCB₁拮抗薬(リモナバント等)、FAAH阻害薬、ナトリウムチャネル阻害薬、抗ADHD薬(塩酸メチルフェニデート、塩酸メタンフェタミン等)、アルコール依存症治療薬、自閉症治療薬、慢性疲労症候群治療薬、痙攣治療薬、線維筋痛症治療薬、頭痛治療薬、禁煙のための治療薬、重症筋無力症治療薬、脳梗塞治療薬、躁病治療薬、過眠症治療薬、疼痛治療薬、気分変調症治療薬、自律神経失調症治療薬、男性及び女性の性機能障害治療薬、片頭痛治療薬、病的賭博治療薬、下肢静止不能症候群治療薬、物質依存症治療薬、アルコール関連症の治療薬、過敏性腸症候群治療薬、コレステロール低下薬のような脂質異常症治療薬(スタチンシリーズ(プラバスタチンナトリウム、アトロバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン等)、フィブレート(クロフィブレート等)、スクワレン合成阻害薬)、異常行動治療薬又は認知症による放浪癖の抑制薬(鎮静薬、抗不安薬等)、糖尿病治療薬、糖尿病性合併症治療薬、高血圧治療薬、低血

圧治療薬、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗血栓剤、抗癌剤など。

[0307] 上記併用薬物は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

さらに、本発明化合物を上記各疾患に適用する際に、生物製剤（例、抗体医薬、核酸又は核酸誘導体、アプタマー薬、ワクチン製剤）と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法等と併用すること、薬剤を用いない精神科領域での治療法と併用することも可能である。

抗体医薬およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンⅡに対するワクチン製剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNF α 抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイド β ワクチン製剤、1型糖尿病ワクチン（例、Peptor社のDIAPEP-277）、抗HIV抗体やHIVワクチン製剤等の他、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中の凝固・線溶系に関与する酵素や蛋白に関する抗体あるいはワクチン、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤等が挙げられる。その他、GHやIGF等の成長因子に関わる生物製剤との併用も可能である。

遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物、G蛋白、G蛋白共役型受容体およびそのリン酸化酵素に関連する遺伝子を用いた治療法、NF κ Bデコイ等のDNAデコイを用いる治療方法、アンチセンスを用いる治療方法、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に関連する遺伝子（例、コレステロールまたはトリグリセリドまたはHDL-コレステロールまたは血中リン脂質の代謝、排泄、吸収に関連する遺伝子）を用いた治療法、末梢血管閉塞症等を対象とした血管新生療法に関与する酵素や蛋白（例、HGF、VEGF等の増殖因子）に関連する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に関連する遺伝子を用いた治療法、TNF等のサイトカインに対するアンチセンス等が挙げられる。

薬剤を用いない精神科領域での治療法としては、修正電気痙攣療法、脳深部刺激療法、反復経頭蓋磁気刺激療法、認知行動療法を含む心理療法等が挙げられる。

また、本発明化合物は、心臓再生、腎再生、膵再生、血管再生等各種臓器再生法や骨髄細胞（骨髄単核細胞、骨髄幹細胞）を利用した細胞移植療法、組織工学を利用した人工臓器（例、人工血管、心筋細胞シート）と併用することも可能である。

実施例

[0308] 本発明は、更に以下の実施例、試験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。％は、特に断らない限り重量％を示す。

実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、特に言及しない限り、TLC (Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー) による観察下に行った。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク (Merck) 社製の60 F₂₅₄を用い、展開溶媒として、カラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いた溶媒を用いた。また、検出にはUV検出器を採用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NHと記載した場合はアミノプロピルシラン結合シリカゲルを、DIO Lと記載した場合は3-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) プロピルシラン結合シリカゲルを用いた。分取HPLC (高速液体クロマトグラフィー) において、C18と記載した場合はオクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。

¹H NMRの解析にはACD/SpecManager (商品名) ソフトウェアなどを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンピークが非常に緩やかなピークについては記載していないことがある。

MSは、LC/MSにより測定した。イオン化法としては、ESI法、または、APCI法を用いた。データは実測値 (found) を示す。通常、分子イオンピークが観測されるがフラグメントイオンとして観測されることがある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

以下の実施例においては下記の略号を使用する。

MS : マススペクトル

M : モル濃度

N : 規定度

CDCl₃ : 重クロロホルム

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

¹H NMR : プロトン核磁気共鳴

LC/MS : 液体クロマトグラフ質量分析計

ESI : electrospray ionization、エレクトロスプレーイオン化

APCI : atmospheric pressure chemical ionization、大気圧化学イオン化

HATU : (ジメチルアミノ)-N,N-ジメチル(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メタンイミニウム ヘキサフルオロホスファート

IPE : イソプロピルエーテル

DIPEA : N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMF : N,N-ジメチルホルムアミド

THF : テトラヒドロフラン

DME : 1,2-ジメトキシエタン

MeOH : メタノール

EtOH : エタノール

t-AmOH : 2-メチル-2-ブタノール

CH₃CN : アセトニトリル

TEA : トリエチルアミン

TMSCl : トリメチルシリルクロリド

LDA : リチウムジイソプロピルアミド

LHMDS : リチウム ヘキサメチルジシラジド

NBS : N-ブロモスクシンイミド

TBAI : テトラブチルアンモニウムヨージド

XPhos Pd G2 : クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)

XPhos Pd G3 : (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II) メタン
スルホネート

MP-Carbonate : マクロ多孔質トリエチルアンモニウムメチルポリスチレン炭
酸塩

[0309] 実施例1

rac-N-{(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-6-オキソ-1,3,4,6-
テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

[0310] A) 6-ブロモピリジン-2-オール

2-ブロモ-6-メトキシピリジン (4.64 g)、ヨウ化ナトリウム (18.5 g)とCH₃
CN (120 ml)の混合物にTMSCl (13.4 g)を0 °Cで加えた。混合物を50 °Cで5時
間攪拌した。混合物を0 °Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エ
チルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物(3.58 g)を得た。

MS: [M+H]⁺ 173.8.

[0311] B) メチル (6-ブロモ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)アセタート

6-ブロモピリジン-2-オール (3.58 g)とTHF (40 ml)の混合物にリチウム 2
-メチルプロパン-2-オラート (1.73 g)を室温で加えた。反応混合物を15分間
攪拌した後、メチル ブロモアセタート (15.7 g)を加えた。混合物を2時間還

流した後、反応液を濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、水で洗浄後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物(4.57 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 245.8.

[0312] C) エチル (2E)-3-[1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル]プロパ-2-エノアート

メチル (6-ブromo-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)アセタート (4.57 g)、エチル アクリラート (9.30 g)、DIPEA (7.20 g)、パラジウム(2+) ジアセタート (0.334 g)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン (0.678 g)および CH_3CN (45 ml)の混合物を3バッチに分けて、それぞれを150 °Cで1時間マイクロウェーブ照射した。反応液を混合した後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加えて不純物を濾去し、濾液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物(2.76 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 266.0.

[0313] D) エチル 3-[1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル]プロパノアート

エチル (2E)-3-[1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル]プロパ-2-エノアート (2.76 g)、10%パラジウム炭素(60 mg)およびMeOH (50 ml)の混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物(2.65 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 267.9.

[0314] E) 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2H-キノリジン-3,6(1H,4H)-ジオン

エチル 3-[1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル]プロパノアート (500 mg)とTHF (10 ml)の混合物に5 M ナトリウム メタノラートのMeOH溶液 (0.412 ml)を室温に加えた。30分間攪拌後、反

応液を濃縮した。得られた残渣に濃塩酸 (10 mL)を加え、2時間還流した後、反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣とCH₃CN (10 mL)の混合物にピロリジン (266 mg)を室温で加えた。1時間攪拌後、反応液を濃縮した。得られた残渣にTBAI (69.1 mg)、および3-(ブロモメチル)ビフェニル (231 mg)のCH₃CN (10 mL)溶液を加えた。混合物を室温で15分間および70 °Cで2時間攪拌した。混合物に水を加え、反応液を濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (75.7 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺ 330.2.

[0315] F) 6-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-(ヒドロキシイミノ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン

4-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2H-キノリジン-3,6(1H,4H)-ジオン (75.7 mg)とEtOH (1 mL)の混合物にヒドロキシルアミン 塩酸塩 (63.9 mg)と酢酸ナトリウム (113 mg)を室温で加えた。混合物を10分間還流した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DIOL、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (72.0 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺ 345.2.

[0316] G) rac-(6S,7S)-7-アミノ-6-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン

6-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-(ヒドロキシイミノ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (72.0 mg)、モリブデン(6+) トリオキシド (45.1 mg)とMeOH (1 mL)の混合物に水素化ホウ素ナトリウム (39.5 mg)を室温で加えた。反応混合物を30分間攪拌した後、モリブデン(6+) トリオキシド (45.1 mg)と水素化ホウ素ナトリウム (39.5 mg)を加えた。30分間攪拌後、反応液を濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、水で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物を得た。

MS: $[M+H]^+$ 331.2.

[0317] H) *rac*-N-{(3*S*, 4*S*)-4-[(1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-6-オキソ-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2*H*-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

rac-(6*S*, 7*S*)-7-アミノ-6-[(1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4*H*-キノリジン-4-オン (69.1 mg)、TEA (25.4 mg)とTHF (1 ml)の混合物にメタンスルホン酸 無水物 (36.4 mg)を室温で加えた。15分間攪拌後、反応液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DIO L、酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物 (42.1 mg)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.06-2.17 (1*H*, m), 2.24-2.36 (1*H*, m), 2.61 (3*H*, s), 2.94-3.23 (4*H*, m), 3.77-3.92 (1*H*, m), 4.08 (1*H*, d, $J = 9.3$ Hz), 5.44-5.58 (1*H*, m), 6.00-6.08 (1*H*, m), 6.47 (1*H*, d, $J = 8.9$ Hz), 7.28-7.70 (10*H*, m).

[0318] 実施例5

rac-N-{(3*S*, 4*S*)-4-[(1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-ブromo-6-オキソ-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2*H*-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

[0319] A) エチル 3-[5-ブromo-1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル]プロパノアート

エチル 3-[1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル]プロパノアート (1.28 g)と CH_3CN (10 ml)の混合物にNBS (852 mg)を室温で加えた。混合物を2時間攪拌した後、得られた固体を濾取し、冷却した CH_3CN で洗浄して標題化合物 (874 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 345.9.

[0320] B) 7-ブromo-2*H*-キノリジン-3, 6(1*H*, 4*H*)-ジオン

エチル 3-[5-ブromo-1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル]プロパノアート (2.95 g)とトルエン (85 ml)の混合物にカリウム *tert*-ブトキシド (1.43 g)を0 °Cで加えた。混合物を0 °Cで1時間攪拌した。混合物に1 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し

た。残渣と6 M塩酸 (30 ml)の混合物を100 °Cで3時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1.78 g)を得た。

MS: [M+H]⁺ 242.0.

[0321] C) 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-ブロモ-2H-キノリジン-3,6(1H,4H)-ジオン

7-ブロモ-2H-キノリジン-3,6(1H,4H)-ジオン (55 mg)とCH₃CN (1 mL)の混合物にピロリジン (32.3 mg)を室温に加えた。反応混合物を1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣にTBAI (16.8 mg)と3-(ブロモメチル)ビフェニル(56.1 mg)のCH₃CN (1 mL)溶液を加えた。混合物を室温で15分間攪拌および70 °Cで1時間攪拌した。反応液に水を加えて30分間攪拌し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (28.8 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺ 408.1.

[0322] D) 6-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3-ブロモ-7-(ヒドロキシイミノ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン

4-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-ブロモ-2H-キノリジン-3,6(1H,4H)-ジオン (34.8 mg)とEtOH (0.5 mL)の混合物にヒドロキシルアミン 塩酸塩 (23.7 mg)と酢酸ナトリウム (42.0 mg)を室温に加えた。10分間還流後、反応液を濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (36.1 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺ 423.2.

[0323] E) rac-(6S,7S)-7-アミノ-6-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3-ブロモ-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン

6-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3-ブロモ-7-(ヒドロキシイミノ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (36.1 mg)、モリブデン(6+)

トリオキシド (18.4 mg)とMeOH (0.5 ml)の混合物に水素化ホウ素ナトリウム (16.1 mg)を室温で加えた。混合物を15分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物を得た。

MS: $[M+H]^+$ 409.2.

[0324] F) *rac*-N-{(3*S*, 4*S*)-4-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-ブromo-6-オキソ-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2*H*-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド *rac*-(6*S*, 7*S*)-7-アミノ-6-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3-ブromo-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4*H*-キノリジン-4-オン (34.9 mg)、TEA (10.4 mg)とTHF (0.5 ml)の混合物にメタンスルホン酸 無水物 (14.9 mg)を室温で加えた。15分間攪拌後、反応液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DIOL、酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、得られた固体を酢酸エチル/IPEで洗浄して標題化合物 (18.2 mg)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.08-2.19 (1*H*, m), 2.23-2.37 (1*H*, m), 2.56 (3*H*, s), 2.94-3.18 (3*H*, m), 3.18-3.27 (1*H*, m), 3.79-3.90 (1*H*, m), 3.92-4.02 (1*H*, m), 5.46-5.59 (1*H*, m), 5.99 (1*H*, d, $J = 7.8$ Hz), 7.33-7.50 (5*H*, m), 7.51-7.61 (3*H*, m), 7.63-7.74 (2*H*, m).

[0325] 実施例6

rac-N-{(3*S*, 4*S*)-4-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-メチル-6-オキソ-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2*H*-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド *rac*-N-{(3*S*, 4*S*)-4-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-ブromo-6-オキソ-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2*H*-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド (15.5 mg)、トリメチルボロキシシン (12.0 mg)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (2.33 mg)、炭酸カリウム (11.0 mg)とDME (0.3 ml)の混合物を110 °Cで30分間マイクロウェーブ照射した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物 (12.2 mg)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.06-2.20 (4*H*, m), 2.21-2.37 (1*H*, m), 2.58

(3H, s), 2.91-3.26 (4H, m), 3.75-3.87 (1H, m), 4.02 (1H, d, J = 9.4 Hz), 5.50-5.61 (1H, m), 5.98 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.16 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.32-7.69 (9H, m).

[0326] 実施例10

保持時間の小さい方のrel-N-{(3S, 4S)-4-[(1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-メチル-6-オキソ-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

rac-N-{(3S, 4S)-4-[(1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-メチル-6-オキソ-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド (57 mg)をHPLC (カラム: CHIRALPAK ID、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/2-プロパノール = 200/800) にて分取し、保持時間の小さい方の化合物を得た。得られた化合物をIPEに懸濁させ、固体を濾取して標題化合物 (17.5 mg)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.82 (3H, s), 1.88-1.98 (1H, m), 2.01-2.13 (1H, m), 2.78-2.88 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.96-3.08 (1H, m), 3.25 (1H, dd, J = 14.2, 5.4 Hz), 3.56-3.70 (1H, m), 5.38-5.46 (1H, m), 5.98 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.15 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.31-7.38 (2H, m), 7.39-7.47 (3H, m), 7.53-7.59 (3H, m).

[0327] 実施例50

(2S)-N-{(3SR, 4SR)-4-[(2, 3'-ジフルオロ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-メチル-6-オキソ-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}オキサラン-2-カルボキサミド

[0328] A) (2, 3'-ジフルオロ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メタノール

(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタノール (5.0 g)、DME (50 ml)と水 (10 ml)の混合物に(3-フルオロフェニル)ボロン酸 (4.09 g)、炭酸カリウム (6.74 g)とXPhos Pd G2 (0.096 g)を室温で加えた。混合物を窒素雰囲気下、60 °Cで5時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下

濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（5.35 g）を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.84 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.83 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.08 (1H, tdd, J = 8.4, 2.6, 1.1 Hz), 7.20–7.48 (6H, m).

[0329] B) (2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル メタンスルホナート (2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メタノール (1.0 g)とTHF (20 ml)の混合物にTEA (0.919 g)とメタンスルホン酸 無水物 (0.949 g)を0 °Cで加えた。混合物を0 °Cで30分間攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (1.38 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.05 (3H, s), 5.36 (2H, s), 7.05–7.15 (1H, m), 7.22–7.35 (3H, m), 7.38–7.55 (3H, m).

[0330] C) 7-ブromo-4-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2H-キノリジン-3,6(1H,4H)-ジオン

7-ブromo-2H-キノリジン-3,6(1H,4H)-ジオン (1.10 g)、ピロリジン (0.486 g)およびトルエン (20 ml)の混合物を2時間還流した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣と(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル メタンスルホナート (1.36 g)、TBAI (0.337 g)および CH_3CN (30 ml)の混合物を、80 °Cで4時間攪拌した後、反応液を濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物 (519 mg)を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.0.

[0331] D) 3-ブromo-6-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-(ヒドロキシイミノ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン

7-ブromo-4-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2H-キノリジン-3,6(1H,4H)-ジオン (678 mg)とEtOH (6 ml)の混合物にヒドロキシ

ルアミン 塩酸塩 (413 mg)と酢酸ナトリウム (611 mg)を室温で加えた。反応液を30分間還流後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (0.69 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 459.1.

[0332] E) rac-(6S,7S)-7-アミノ-3-ブromo-6-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン

3-ブromo-6-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-(ヒドロキシイミノ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (0.69 g)、モリブデン(6+) トリオキシド (0.324 g)とMeOH (65 ml)の混合物に水素化ホウ素ナトリウム (0.682 g)を0 °Cで加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (691 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 445.1.

[0333] F) (2S)-N-[(3SR,4SR)-7-ブromo-4-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]オキサラン-2-カルボキサミド

rac-(6S,7S)-7-アミノ-3-ブromo-6-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (360 mg)とDMF (5 ml)の混合物にDIPEA (209 mg)、(2S)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (122 mg)およびHATU (461 mg)を室温で加えた。混合物を窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。混合物に室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン、およびNH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (327 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 543.2.

[0334] G) (2S)-N-{(3SR, 4SR)-4-[(2, 3'-ジフルオロ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-メチル-6-オキソ-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}オキサラン-2-カルボキサミド

(2S)-N-{(3SR, 4SR)-7-ブromo-4-[(2, 3'-ジフルオロ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-6-オキソ-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}オキサラン-2-カルボキサミド (80 mg)、トリメチルボロキシシン (55.4 mg)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (10.8 mg) および炭酸カリウム (50.9 mg) およびDME (5 ml)の混合物を110 °Cで1時間マイクロウェーブ照射した。不純物を濾去し、濾液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (68.3 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺ 479.3.

[0335] 実施例52

rac-N-[(7S, 8R)-8-[(1, 1'-ビフェニル)-3-イル)メチル]-1-オキソ-2-(プロパン-2-イル)-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル]メタンスルホンアミド

[0336] A) 2-フルオロ-4-ヨード-3-(プロパ-2-エン-1-イル)ピリジン

2-フルオロ-3-ヨードピリジン (25.0 g)とTHF (300 ml)の混合物に2M LDAのTHF/ヘプタン溶液(56.1 ml)を窒素雰囲気下、-78 °Cで滴下した。-78 °Cで1時間攪拌した後、混合物に臭化アリル (13.6 g)を-78 °Cで加えた。混合物を窒素雰囲気下、20 °Cで15時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、標題化合物 (25.7 g)を得た。

MS: [M+H]⁺ 263.8.

[0337] B) 4-ヨード-2-メトキシ-3-(プロパ-2-エン-1-イル)ピリジン

2-フルオロ-4-ヨード-3-(プロパ-2-エン-1-イル)ピリジン (25.7 g)、MeOH

(12.5 g)とTHF (250 ml)の混合物に60%水素化ナトリウム (7.03 g)を0 °Cで1時間かけて少量ずつ加えた。混合物を15 °Cで2時間攪拌した。混合物に氷水と酢酸エチルを加えた後、室温まで昇温させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (29.0 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 275.8.

[0338] C) メチル (4-ヨード-2-メトキシピリジン-3-イル)アセタート

4-ヨード-2-メトキシ-3-(プロパ-2-エン-1-イル)ピリジン (29.0 g)をジクロロメタン (200 ml)に溶解させ、水酸化ナトリウム (15.6 g)とMeOH (100 ml)の混合物を加えた。反応液を-78 °Cまで冷却し、オゾン反応液に30分間通した。反応液に酸素を通した後、水と酢酸エチルを加えて室温まで昇温させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、標題化合物 (4.25 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 307.9.

[0339] D) メチル 3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-(4-ヨード-2-メトキシピリジン-3-イル)プロパノアート

メチル(4-ヨード-2-メトキシピリジン-3-イル)アセタート (4.25 g)、3-(ブロモメチル)ビフェニル (3.59 g)、ヨウ化カリウム (4.59 g)およびDMF (70 ml)の混合物に、1 M LHMDSのTHF溶液(15.2 ml)を窒素雰囲気下、-10 °Cで加えた。混合物を15 °Cまで昇温させ、15 °Cで14時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、標題化合物 (4.70 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 474.1.

[0340] E) エチル (2E)-3-{3-[3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1-メトキシ-1-オキシ

プロパン-2-イル]-2-メトキシピリジン-4-イル}プロパ-2-エノアート

メチル3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-(4-ヨード-2-メトキシピリジン-3-イル)プロパノアート (4.70 g)、エチル アクリラート (2.98 g)、DIPEA (3.85 g)、パラジウム(2+) ジアセタート (223 mg)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン (453 mg)およびCH₃CN (80 ml)の混合物を窒素雰囲気下、85 °Cで24時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加えて水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、標題化合物 (3.40 g)を得た。

MS: [M+H]⁺ 446.2.

[0341] F) メチル 3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-[4-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-2-メトキシピリジン-3-イル]プロパノアート

エチル(2E)-3-{3-[3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1-メトキシ-1-オキソプロパン-2-イル]-2-メトキシピリジン-4-イル}プロパ-2-エノアート (4.06 g)、10%パラジウム炭素(400 mg)およびMeOH (70 ml)の混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮して標題化合物 (3.60 g)を得た。

MS: [M+H]⁺ 448.3.

[0342] G) 8-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-メトキシ-5,8-ジヒドロイソキノリン-7(6H)-オン

メチル3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-[4-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-2-メトキシピリジン-3-イル]プロパノアート (2.60 g)とTHF (40 ml)の混合物に1 Mカリウム tert-ブトキシドのTHF溶液(6.4 ml)を15 °Cで加えた。混合物を15 °Cで1時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、残渣にMeOHを加えて再度減圧下濃縮した。残渣に濃塩酸 (40 ml)を加え、混合物を窒素雰囲気下、100 °Cで1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、EtOHを加えて不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮し、標題化合物 (3.10 g)を得た。

MS: [M+H]⁺ 344.2.

[0343] H) 8-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2,5,6,8-テトラヒドロイソキノリン-1,7-ジオン

8-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-メトキシ-5,8-ジヒドロイソキノリン-7(6H)-オン (3.10 g)、ヨウ化ナトリウム (2.61 g)とCH₃CN (45 ml)の混合物にTMSCl (1.89 g)を0 °Cで加えた。混合物を50 °Cで3時間撹拌した。混合物に0 °Cで水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、標題化合物 (1.52 g)を得た。

MS: [M+Na]⁺ 352.2.

[0344] I) 8-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-(ヒドロキシイミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

8-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2,5,6,8-テトラヒドロイソキノリン-1,7-ジオン (1.52 g)とEtOH (25 ml)の混合物にヒドロキシルアミン 塩酸塩 (603 mg)と酢酸ナトリウム (979 mg)を室温で加えた。反応液を80 °Cで2時間撹拌した後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (1.65 g)を得た。

MS: [M+H]⁺ 345.2.

[0345] J) rac-(7S,8R)-7-アミノ-8-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

8-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-(ヒドロキシイミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1(2H)-オン (1.65 g)とMeOH (65 ml)の混合物にモリブデン(6+) トリオキシド (995 mg)、水素化ホウ素ナトリウム (872 mg)を加えた。混合物を窒素雰囲気下、室温で2時間撹拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (1.62 g)を得た。

MS: [M+Na]⁺ 353.2.

[0346] K) rac-N-{(7S, 8R)-8-[(1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル}メタンスルホンアミド

rac-(7S, 8R)-7-アミノ-8-[(1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-1(2H)-オン (1.62 g)、TEA (1.87 g)とジクロロメタン (25 ml)の混合物に、0 °Cでメタンスルホニル クロリド (634 mg)を加えた。混合物を窒素雰囲気下、20 °Cで2時間攪拌した。混合物に酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をTHF (20 ml)と水 (20 ml)に溶解させ、水酸化リチウム-水和物 (580 mg)を加えた。混合物を50 °Cで14時間攪拌した。混合物に酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル)で精製し、標題化合物 (810 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺ 409.3.

[0347] L) rac-N-[(7S, 8R)-8-[(1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-オキソ-2-(プロパン-2-イル)-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル]メタンスルホンアミド

rac-N-{(7S, 8R)-8-[(1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル}メタンスルホンアミド (80 mg)、炭酸カリウム (41 mg)とDMF (4 ml)の混合物に、0 °Cで2-ヨードプロパン (33 mg)を加えた。混合物を窒素雰囲気下、20 °Cで14時間攪拌した。混合物に2-ヨードプロパン (66 mg)を加え、更に20 °Cで14時間攪拌した。混合物に酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を分取HPLCで精製した後、凍結乾燥して標題化合物 (17 mg)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.00-2.15 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.65-2.85 (3H, m), 3.20 (1H, d, J = 14.8 Hz), 3.65-3.80 (2H, m), 4.29 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.26-5.40 (1H, m), 6.04 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.28-7.50 (5H, m), 7.51-7.63

(3H, m), 7.67 (1H, s).

[0348] 実施例54

保持時間の大きい方の(2S)-N-{(3S*, 4S*)-4-[(2, 3'-ジフルオロ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-メチル-6-オキソ-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}オキサラン-2-カルボキサミド

(2S)-N-{(3SR, 4SR)-4-[(2, 3'-ジフルオロ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-メチル-6-オキソ-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}オキサラン-2-カルボキサミド (64.0 mg)をHPLC (カラム: CHIRALPAK ADH, 20 mm ID×250 mmL (VA001)、ダイセル化学工業製、移動相: EtOH) にて分取し、標題化合物 (27.4 mg)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.14-1.33 (1H, m), 1.62-1.80 (4H, m), 1.87 (1H, ddt, J = 12.7, 7.8, 6.1 Hz), 1.98-2.13 (3H, m), 2.82-2.92 (1H, m), 2.92-3.13 (2H, m), 3.29 (1H, dd, J = 14.2, 10.0 Hz), 3.53-3.70 (3H, m), 4.21-4.30 (1H, m), 5.52 (1H, dt, J = 9.7, 3.6 Hz), 5.96 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.64 (1H, br d, J = 8.3 Hz), 7.03-7.25 (3H, m), 7.27-7.44 (4H, m), 7.75-7.81 (1H, m).

[0349] 実施例99

保持時間の大きい方のrel-N-[(5R, 6S)-5-[(1, 1'-ビフェニル)-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド

[0350] A) 3', 5', 7', 8'-テトラヒドロ-4'H-スピロ[1, 3-ジオキサラン-2, 6'-キナゾリン]-4'-オン

メチル 8-オキソ-1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7-カルボキシレート (68.6 g)とMeOH (640 mL)の混合物にイミドホルムアミド 塩酸塩 (38.7 g)と5 Mナトリウム メタノラートのMeOH溶液 (160 mL)を室温で加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、60 °Cで30分間攪拌した。室温まで放冷後、混合物を4 M塩化水素/酢酸エチル溶液を用いて中和した後、シリカゲルを加えて減圧下濃縮した。得られた残渣をMeOHと酢酸エチルの1:1混合液で洗浄し、濾液を減圧

下濃縮した。得られた固体をEtOHとIPEを用いて粉碎し、標題化合物 (43.5 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 209.2.

[0351] B) 3'-(プロパン-2-イル)-3',5',7',8'-テトラヒドロ-4'H-スピロ[1,3-ジオキソラン-2,6'-キナゾリン]-4'-オン

3',5',7',8'-テトラヒドロ-4'H-スピロ[1,3-ジオキソラン-2,6'-キナゾリン]-4'-オン (20 g)とt-AmOH (480 ml)の混合物に2-ヨードプロパン (82 g)とリン酸三カリウム (61.2 g)を室温で加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、90 °Cで終夜攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をIPEを用いて粉碎し、標題化合物 (11.5 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 251.2.

[0352] C) 3-(プロパン-2-イル)-3,5,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4,6-ジオン

3'-(プロパン-2-イル)-3',5',7',8'-テトラヒドロ-4'H-スピロ[1,3-ジオキソラン-2,6'-キナゾリン]-4'-オン (27.4 g)とTHF (273 ml)の混合物に2 M塩酸 (273 ml)を室温で加えた。混合物を70 °Cで4時間攪拌した。室温まで放冷後、減圧下濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をIPEを用いて粉碎し、標題化合物 (17.7 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 207.1.

[0353] D) 5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3-(プロパン-2-イル)-3,5,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4,6-ジオン

3-(プロパン-2-イル)-3,5,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4,6-ジオン (1.5 g)とトルエン (24.2 ml)の混合物にピロリジン (2.07 g)を室温で加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣とCH₃CN (24.2 ml)の混合物に3-(ブromoメチル)ビフェニル (1.80 g)とTBAI (0.537 g)を室温で加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、70 °Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルと

飽和塩化アンモニウム水溶液を室温に加え、1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（2.43 g）を得た。

MS: $[M+H]^+$ 373.2.

[0354] E) 5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-6-(ヒドロキシイミノ)-3-(プロパン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4(3H)-オン

5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3-(プロパン-2-イル)-3,5,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4,6-ジオン（2.43 g）とEtOH（32.6 ml）の混合物にヒドロキシルアミン 塩酸塩（0.499 g）と酢酸ナトリウム（0.696 g）を室温に加えた。混合物を80 °Cで1時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物（2.53 g）を得た。

MS: $[M+H]^+$ 388.2.

[0355] F) rac-(5R,6S)-6-アミノ-5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3-(プロパン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4(3H)-オン

5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-6-(ヒドロキシイミノ)-3-(プロパン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4(3H)-オン（2.53 g）とMeOH（32.6 ml）の混合物にモリブデン(6+) トリオキシド（1.41 g）と水素化ホウ素ナトリウム（1.23 g）を0 °Cで加えた。混合物を0 °Cで1時間攪拌した。混合物に0 °Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、MeOH/酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（1.36 g）を得た。

MS: $[M+H]^+$ 374.3.

[0356] G) rac-N-[(5R,6S)-5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド

rac-(5R, 6S)-6-アミノ-5-[(1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3-(プロパン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4(3H)-オン (195 mg) と THF (3 ml) の混合物に TEA (106 mg) と メタンスルホン酸 無水物 (109 mg) を 0 °C で加えた。混合物を 0 °C で 2 時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (195 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺ 452.3.

[0357] H) 保持時間の大きい方の rel-N-[(5R, 6S)-5-[(1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド

rac-N-[(5R, 6S)-5-[(1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド (149 mg) を HPLC (カラム: CHIRALPAK IC (VB004)、20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: EtOH) にて分取し、標題化合物 (68.8 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (6H, t, J = 6.6 Hz), 2.06-2.19 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.77-2.90 (3H, m), 3.14 (1H, dd, J = 14.4, 2.7 Hz), 3.63-3.71 (1H, m), 3.74-3.86 (1H, m), 4.26 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.07 (1H, spt, J = 6.8 Hz), 7.32-7.38 (1H, m), 7.39-7.49 (5H, m), 7.54-7.60 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.05 (1H, s).

[0358] 実施例156

保持時間の大きい方の rel-1-フルオロ-N-[(5R, 6S)-5-{[2-(2-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-4-イル]メチル}-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパン-1-スルホンアミド

[0359] A) 5-[(2-ブromo-1, 3-チアゾール-4-イル)メチル]-3-(プロパン-2-イル)-3, 5, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4, 6-ジオン

3-(プロパン-2-イル)-3, 5, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4, 6-ジオン (3.74

g)とトルエン (60.5 ml)の混合物にピロリジン (5.16 g)を室温に加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した後、反応液を濃縮した。残渣とCH₃CN (60.5 ml)の混合物に2-ブロモ-4-(ブロモメチル)-1,3-チアゾール (4.66 g)とTBAI (1.34 g)を室温に加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、70 °Cで1時間攪拌した。室温まで放冷後、混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で終夜攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (6.05 g)を得た。

MS: [M+H]⁺ 382.0.

[0360] B) 5-{[2-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル}-3-(プロパン-2-イル)-3,5,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4,6-ジオン

5-[2-(2-ブロモ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-3-(プロパン-2-イル)-3,5,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4,6-ジオン (540 mg)とTHF (14.1 mL)の混合物に(2-フルオロフェニル)ボロン酸 (395 mg)、XPhos Pd G3 (120 mg)および1 Mリン酸三カリウム水溶液 (4.24 mL)を室温に加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、70 °Cで2時間攪拌した。混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (407 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺ 398.1.

[0361] C) rac-1-フルオロ-N-[(5R,6S)-5-{[2-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル}-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパン-1-スルホンアミド

5-{[2-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル}-3-(プロパン-2-イル)-3,5,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4,6-ジオン (407 mg)とトルエン (10.2 mL)の混合物に1-フルオロシクロプロパン-1-スルホンアミド (157 mg)とチタン(4+) テトラエタノラート (701 mg)を室温に加えた。混合物をア

ルゴン雰囲気下、100 °Cで終夜撹拌した。混合物に室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣とMeOH (11.1 ml)の混合物に水素化ホウ素ナトリウム (126 mg)を0 °Cで加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、30分毎に水素化ホウ素ナトリウム (126 mg)を加えながら、0 °Cで3時間撹拌した。混合物に0 °Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン、およびNH、酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物 (128 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 521.2.

[0362] D) 保持時間の大きい方のrel-1-フルオロ-N-[(5R, 6S)-5-{[2-(2-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-4-イル]メチル}-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパン-1-スルホンアミド

rac-1-フルオロ-N-[(5R, 6S)-5-{[2-(2-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-4-イル]メチル}-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパン-1-スルホンアミド (120 mg)をHPLC (カラム: CHIRALPAK IC (VB004)、20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/EtOH=750/250)にて分取し、標題化合物 (40 mg)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.24 (6H, dd, J = 15.9, 6.8 Hz), 1.36–1.60 (4H, m), 1.80–1.92 (1H, m), 1.94–2.12 (1H, m), 2.54–2.76 (2H, m), 2.87–2.97 (1H, m), 3.32–3.37 (1H, m), 3.47 (1H, br d, J = 5.1 Hz), 3.64–3.77 (1H, m), 4.59–4.73 (1H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.34–7.42 (2H, m), 7.45–7.54 (1H, m), 8.00–8.09 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.29–8.38 (1H, m).

[0363] 実施例157

rac-1-フルオロ-N-[(5R, 6S)-5-{[2-(2-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-4

-イル]メチル}-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパン-1-スルホンアミド

5-{[2-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル}-3-(プロパン-2-イル)-3,5,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4,6-ジオン (407 mg) とトルエン (10.2 mL) の混合物に1-フルオロシクロプロパン-1-スルホンアミド (157 mg) とチタン(4+) テトラエタノラート (701 mg) を室温で加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、100 °C で終夜撹拌した。混合物に室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣とMeOH (11.1 mL) の混合物に水素化ホウ素ナトリウム (126 mg) を0 °C で加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、30分毎に水素化ホウ素ナトリウム (126 mg) を加えながら、0 °C で3時間撹拌した。混合物に0 °C で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン、およびNH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (39 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.76-0.81 (3H, m), 0.95-0.99 (3H, m), 1.36-1.56 (4H, m), 1.68-1.81 (1H, m), 1.86-2.01 (1H, m), 2.21-2.37 (2H, m), 2.69-2.78 (1H, m), 3.14-3.23 (1H, m), 3.32-3.35 (1H, m), 3.56-3.67 (1H, m), 3.93-4.00 (1H, m), 4.23-4.36 (2H, m), 6.42 (1H, br d, J = 2.4 Hz), 7.30 (3H, br d, J = 2.0 Hz), 7.45-7.57 (1H, m), 8.17-8.30 (2H, m).

[0364] 実施例172

N-[(5R,6S)-5-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミド

[0365] A) 5-(3-ブromo-2-フルオロベンジル)-3-イソプロピル-3,5,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4,6-ジオン

3-(プロパン-2-イル)-3,5,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4,6-ジオン (5.56 g)とトルエン (200 mL)の混合物にピロリジン (7.67 g)を室温に加えた。混合物を窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣とCH₃CN (150 mL)の混合物に1-ブロモ-3-ブロモメチル-2-フルオロベンゼン (7.80 g)とTBAI (0.996 g)を室温に加えた。混合物を窒素雰囲気下、70 °Cで2.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣にTHFと飽和塩化アンモニウム水溶液を室温に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (9.31 g)を得た。

MS: [M+H]⁺ 393.1.

[0366] B) 5-(3-ブロモ-2-フルオロベンジル)-6-(ヒドロキシイミノ)-3-イソプロピル-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4(3H)-オン

5-(3-ブロモ-2-フルオロベンジル)-3-イソプロピル-3,5,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4,6-ジオン (9.31 g) とEtOH (200 mL)の混合物にヒドロキシルアミン 塩酸塩 (6.58 g)と酢酸ナトリウム (9.71 g)を室温に加えた。混合物を窒素雰囲気下、90 °Cで0.5時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮後、0 °Cにて飽和食塩水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (10.6 g)を得た。

MS: [M+H]⁺ 408.1.

[0367] C) rac-(5R,6S)-6-アミノ-5-(3-ブロモ-2-フルオロベンジル)-3-イソプロピル-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4(3H)-オン

5-(3-ブロモ-2-フルオロベンジル)-6-(ヒドロキシイミノ)-3-イソプロピル-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4(3H)-オン (10.6 g) とMeOH (150 mL)の混合物にモリブデン(6+) トリオキシド (5.59 g)と水素化ホウ素ナトリウム (2.94 g)を0 °Cに加えた。混合物を窒素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。混合物に0 °Cで飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、減圧下濃縮して標題化合物 (10.2 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 394.2.

[0368] D) rac-tert-ブチル ((5R, 6S)-5-(3-ブromo-2-フルオロベンジル)-3-イソプロピル-4-オキソ-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル)カルバマート

rac-(5R, 6S)-6-アミノ-5-(3-ブromo-2-フルオロベンジル)-3-イソプロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4(3H)-オン (10.2 g) とTHF (100 mL) と水(100 mL)の混合物に、炭酸水素ナトリウム (4.35 g) とジ-*t*-ブチルジカルボナート (11.9 mL) を室温で加えた。混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。0 °Cにて混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、得られた固体をIPE/ヘキサンの混合溶媒で洗浄し、標題化合物 (6.05 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 494.2.

[0369] E) tert-ブチル ((5R, 6S)-5-(3-ブromo-2-フルオロベンジル)-3-イソプロピル-4-オキソ-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル)カルバマート

rac-tert-ブチル ((5R, 6S)-5-(3-ブromo-2-フルオロベンジル)-3-イソプロピル-4-オキソ-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル)カルバマート (3.71 g) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IA (LA015)、20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/EtOH) にて光学分割し、保持時間の小さい方の標題化合物 (1.67 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 494.2.

[0370] F) tert-ブチル [(5R, 6S)-5-{[2, 3'-ジフルオロ-(1, 1'-ビフェニル)-3-イル]メチル}-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]カルバマート

tert-ブチル ((5R, 6S)-5-(3-ブromo-2-フルオロベンジル)-3-イソプロピル-4-オキソ-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル)カルバマート (425 mg)、(3-フルオロフェニル)ボロン酸(601 mg)、1 M リン酸カリウム水溶液

(2.58 mL)、XPhos Pd G3 (21.8 mg)およびTHF (12 mL)の混合物に80 °Cで40分間マイクロウェーブを照射した。混合物を酢酸エチルで抽出し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（454 mg）を得た。

MS: $[M+H]^+$ 510.4.

[0371] G) (5R,6S)-6-アミノ-5-{[2,3'-ジフルオロ-(1,1'-ビフェニル)-3-イル]メチル}-3-(プロパン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4(3H)-オン tert-ブチル [(5R,6S)-5-{[2,3'-ジフルオロ-(1,1'-ビフェニル)-3-イル]メチル}-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]カルバマート (438 mg)と10% 塩化水素/MeOH (20 mL)の混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣とMeOH (20 mL)の混合物にMP-carbonateを加え、室温で2 時間攪拌した。MP-carbonateを濾別した後、得られた母液を減圧下濃縮し、標題化合物 (352 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 410.3.

[0372] H) N-[(5R,6S)-5-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミド

(5R,6S)-6-アミノ-5-{[2,3'-ジフルオロ-(1,1'-ビフェニル)-3-イル]メチル}-3-(プロパン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4(3H)-オン (103 mg)とTHF (4 mL)の混合物にTEA (0.473 mL)とシクロヘキサンスルホニルクロリド(0.095 mL)を室温に加えた。混合物を室温で1日間攪拌し、シクロヘキサンスルホニルクロリド(0.095 mL)を室温で6時間から1日の間隔で4回追加し、計3日間攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物 (70.0 mg)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.98 (4H, s), 1.08 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.20 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.85-2.14 (2H, m), 2.52-2.65 (2H, m), 2.65-2

.79 (2H, m), 3.18 (1H, dd, $J = 12.7, 5.1$ Hz), 3.45–3.68 (2H, m), 4.45–4.57 (1H, m), 7.05 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.14–7.34 (5H, m), 7.43 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.46–7.54 (1H, m), 8.24 (1H, s).

[0373] 実施例176

N-[(5R,6S)-5-[(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミド

[0374] A) tert-ブチル ((5R,6S)-5-((2-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-3-イソプロピル-4-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル)カルバマート

tert-ブチル ((5R,6S)-5-(3-ブromo-2-フルオロベンジル)-3-イソプロピル-4-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル)カルバマート (515 mg)、フェニルボロン酸 (254 mg)、XPhos Pd G3 (88 mg)、1Mリン酸カリウム水溶液 (3.13 mL)とTHF (12 mL)の混合物を70 °Cで1時間マイクロウェーブ照射した。室温にて混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物 (530 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 492.3.

[0375] B) (5R,6S)-6-アミノ-5-((2-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-3-イソプロピル-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4(3H)-オン

tert-ブチル ((5R,6S)-5-((2-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-3-イソプロピル-4-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル)カルバマート (0.53 g)と5-10% 塩化水素/MeOH溶液 (5 mL)の混合物に、4M 塩化水素/CPME溶液 (10 mL)を0 °Cで加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、MeOHで希釈し、混合物にMP-Carbonateを0 °Cで加え、窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮して標題化合物 (457 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 392.3.

[0376] C) N-[(5R, 6S)-5-[(2-フルオロ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミド

(5R, 6S)-6-アミノ-5-((2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-3-イソプロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4(3H)-オン (90 mg) と THF (5 mL) の混合物に TEA (0.096 mL) とシクロプロパンスルホニルクロリド (0.047 mL) を 0 °C で加えた。混合物を窒素雰囲気下、室温にて終夜撹拌した。混合物に 0 °C で飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (51.3 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.87-1.02 (4H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.20 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 1.98-2.13 (1H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 2.68-2.75 (2H, m), 3.18 (1H, dd, J = 13.2, 5.1 Hz), 3.52-3.65 (2H, m), 4.50 (1H, quin, J = 6.8 Hz), 7.00-7.07 (1H, m), 7.14 (1H, t, J = 6.5 Hz), 7.18-7.24 (1H, m), 7.33-7.46 (6H, m), 8.24 (1H, s).

[0377] 実施例180

1-フルオロ-N-[(5R, 6S)-5-[(2-フルオロ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパン-1-スルホンアミド

[0378] A) N-((5R, 6S)-5-(3-ブromo-2-フルオロベンジル)-3-イソプロピル-4-オキソ-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル)-1-フルオロシクロプロパン-1-スルホンアミド

5-(3-ブromo-2-フルオロベンジル)-3-イソプロピル-3, 5, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4, 6-ジオン (5.9 g) とトルエン (200 mL) の混合物に 1-フルオロシクロプロパン-1-スルホンアミド (2.19 g) とチタン(4+) テトラエタノラー

ト (10.3 g) を室温で加えた。混合物を窒素雰囲気下、100 °C で終夜撹拌した。混合物に室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣と MeOH (150 mL) の混合物に水素化ホウ素ナトリウム (3.46g) を 0 °C で加えた。混合物を窒素雰囲気下、30 分毎に水素化ホウ素ナトリウム (3.46 g) を加えて、0 °C で 3 時間撹拌した。混合物に 0 °C で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン、および NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物のラセミ体 (4.48 g) を得た。ラセミ体を HPLC (カラム: CHIRALPAK IG(VJ003) 20mmID*250mmL、ダイセル化学工業製、移動相: EtOH) にて光学分割し、保持時間の小さい方の標題化合物 (1.61 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 516.2.

[0379] B) 1-フルオロ-N-[(5R, 6S)-5-[(2-フルオロ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパン-1-スルホンアミド

N-((5R, 6S)-5-(3-ブromo-2-フルオロベンジル)-3-イソプロピル-4-オキソ-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル)-1-フルオロシクロプロパン-1-スルホンアミド (302 mg)、フェニルボロン酸 (143 mg)、XPhos Pd G3 (49.5 mg)、1M リン酸カリウム水溶液 (1.75 mL) と THF (4 mL) の混合物を 70 °C で 1 時間マイクロウェーブ照射した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製後、更に HPLC (カラム: L-column2 ODS (CERI)、20 mmID×150 mmL、化学物質評価研究機構製、移動相: 重炭酸アンモニウム水溶液/MeCN) にて精製し、標題化合物 (210 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 514.3.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.07 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.19 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.34-1.62 (4H, m), 1.84-1.96 (1H, m), 2.07-2.28 (1H, m), 2

.57 (1H, dd, $J = 12.8, 10.2$ Hz), 2.66–2.81 (2H, m), 3.21 (1H, dd, $J = 13.4, 4.7$ Hz), 3.52–3.72 (2H, m), 4.47 (1H, quin, $J = 6.8$ Hz), 7.00–7.24 (3H, m), 7.33–7.48 (5H, m), 8.22 (1H, s), 8.31 (1H, brs).

[0380] 実施例195

N-{(5R,6S)-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-5-[(2,3',5'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル}シクロプロパンスルホンアミド

[0381] A) (5R,6S)-6-アミノ-5-(3-ブromo-2-フルオロベンジル)-3-(プロパン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾキン-4(3H)-オン

tert-ブチル ((5R,6S)-5-(3-ブromo-2-フルオロベンジル)-3-イソプロピル-4-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル)カルバマート (710 mg)と10% 塩化水素/MeOH (30 mL)の混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣とMeOH (40 mL)の混合物にMP-carbonateを加え、3時間攪拌した。MP-carbonateを濾別した後、得られた母液を減圧下濃縮し、標題化合物 (550 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 394.1.

[0382] B) N-[(5R,6S)-5-(3-ブromo-2-フルオロベンジル)-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミド

(5R,6S)-6-アミノ-5-(3-ブromo-2-フルオロベンジル)-3-(プロパン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾキン-4(3H)-オン (550 mg)、TEA (1.94 mL)、DMAP (0.341 g)およびTHF (20 mL)の混合物に、シクロヘキサンスルホンクロリド (0.568 mL)を0 °Cで加えた。混合物を8時間攪拌した後、シクロヘキサンスルホンクロリド(0.568 mL)を加えた。さらに1日間攪拌し、シクロヘキサンスルホンクロリド(0.568 mL)を加え、1日間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (0.340 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 498.1.

[0383] C) N-[(5R,6S)-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-5-[(2,3',5'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミド

N-[(5R,6S)-5-(3-ブromo-2-フルオロベンジル)-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミド (340 mg)、(3,5-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (539 mg)、1M リン酸カリウム水溶液 (2.05 mL)、XPhos Pd G3 (17.3 mg) および THF (10 mL) の混合物に 80 °C で 40 分間マイクロウェーブを照射した。混合物を酢酸エチルで抽出し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、得られた固体を IPE/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (280 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.82-1.04 (4H, m), 1.10 (2H, d, J = 6.8 Hz), 1.20 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.23-1.29 (1H, m), 1.85-2.17 (2H, m), 2.52-2.78 (4H, m), 3.18 (1H, dd, J = 13.2, 6.4 Hz), 3.49-3.67 (2H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 7.07 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.14-7.34 (5H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 8.23 (1H, s).

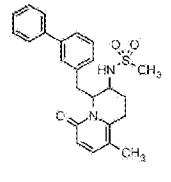
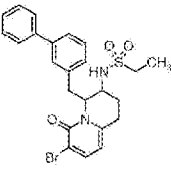
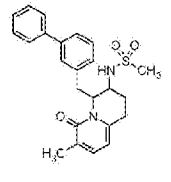
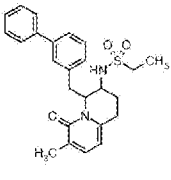
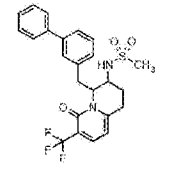
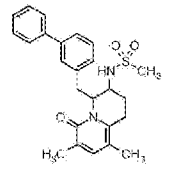
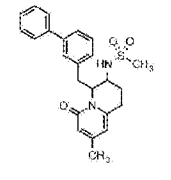
[0384] 実施例化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。上記の実施例に示した方法またはそれらに準じた方法に従って、以下の表中の実施例2~4、7~9、11~23、25~49、51、53、55~98、100~155、158~171、173~175、177~179、181~194、196~216の化合物を製造した。

[0385]

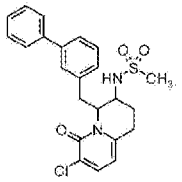
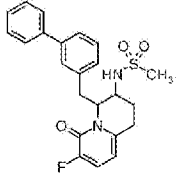
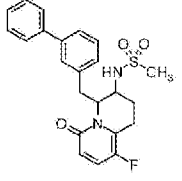
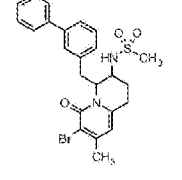
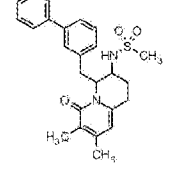
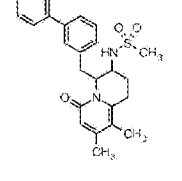
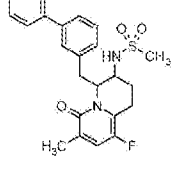
[表1-1]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	MS
1	rac-N-[(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		407.2
2	rac-N-[(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-6-オキソ-1,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		411.3
3	rac-N-[(3S,4S,9aS)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-6-オキソオクタヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		413.3
4	rac-N-[(3S,4S,9aR)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-6-オキソオクタヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		413.3
5	rac-N-[(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-ブromo-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		487.0
6	rac-N-[(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		423.2
7	rac-N-[(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-9-ブromo-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		486.8

[0386] [表1-2]

8	rac-N-[(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-9-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		423.0
9	rac-N-[(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-プロモ-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}エタンスルホンアミド		501.1
10	HPLC (カラム: CHIRALPAK ID、移動相: ヘキサン/2-プロパノール=200/800)で保持時間の小さい方のrel-N-[(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		423.3
11	rac-N-[(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}エタンスルホンアミド		437.2
12	rac-N-[(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-6-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		477.1
13	rac-N-[(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7,9-ジメチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		437.1
14	rac-N-[(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-8-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		423.3

[0387] [表1-3]

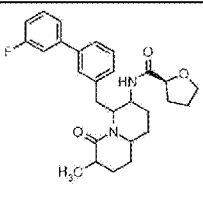
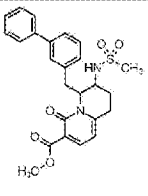
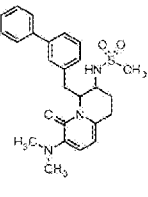
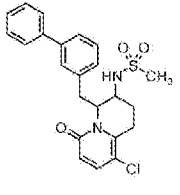
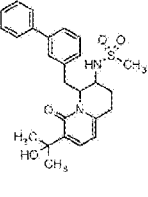
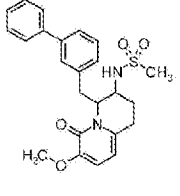
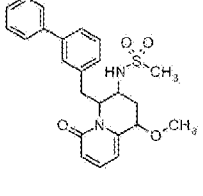
15	rac-N-{(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-クロロ-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		443.1
16	rac-N-{(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-フルオロ-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		427.1
17	rac-N-{(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-9-フルオロ-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		427.2
18	rac-N-{(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-ブromo-8-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		501.0
19	rac-N-{(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7,8-ジメチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		437.2
20	rac-N-{(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-8,9-ジメチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		437.2
21	rac-N-{(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-9-フルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		441.3

[0388] [表1-4]

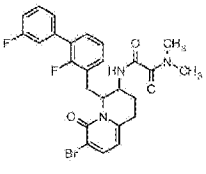
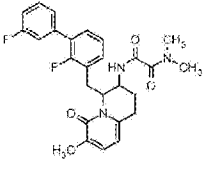
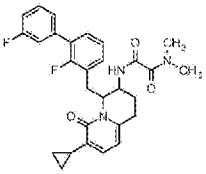
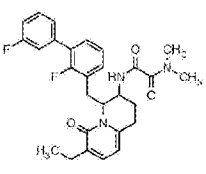
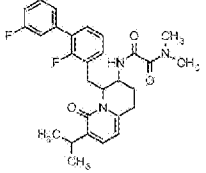
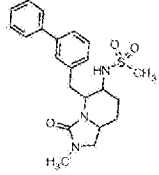
22	rac-N-((3S,4S)-4-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-7-シクロプロピル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		449.2
23	(2S)-N-((3SR,4SR)-7-ブromo-4-((3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}オキソラン-2-カルボキサミド		525.1
25	(2S)-N-((3SR,4SR)-4-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-7-ブromo-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}オキソラン-2-カルボキサミド		507.1
26	(2S)-N-((3SR,4SR)-4-((3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-7-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}オキソラン-2-カルボキサミド		461.3
27	rac-N-((3S,4S)-4-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-7-エチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		437.3
28	rac-N-((3S,4S)-4-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-7-シアノ-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		434.2

[0389]

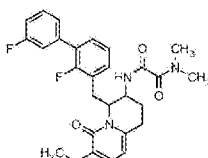
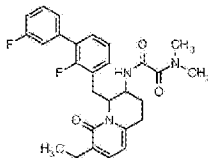
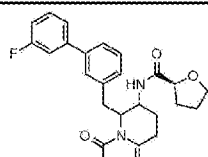
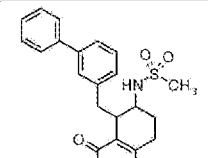
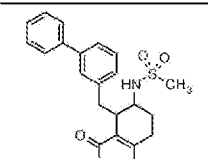
[表1-5]

29	(2S)-N-[(3SR,4SR)-4-[(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-メチル-6-オキソオクタヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]オキソラン-2-カルボキサミド		465.3
30	rac-メチル (3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3-[(メタンスルホニル)アミノ]-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-7-カルボキシラート		467.2
31	rac-N-[(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-(ジメチルアミノ)-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		452.2
32	rac-N-[(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-9-クロロ-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		443.2
33	rac-N-[(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		465.1
34	rac-N-[(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-メトキシ-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		439.2
35	rac-N-[(1S,3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-メトキシ-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		439.3

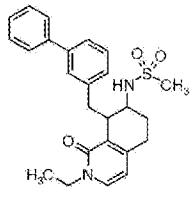
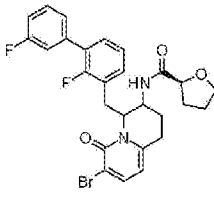
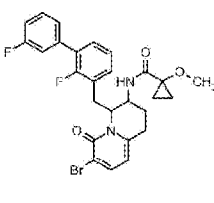
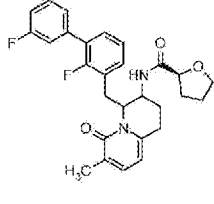
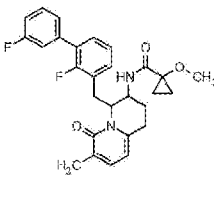
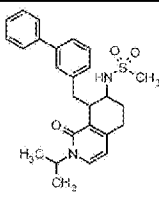
[0390] [表1-6]

36	rac-N~2~-{(3S,4S)-7-ブromo-4-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}-N~1~,N~1~-ジメチルエタンジアミド		544.0
37	rac-N~2~-{(3S,4S)-4-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}-N~1~,N~1~-ジメチルエタンジアミド		480.2
38	rac-N~2~-{(3S,4S)-7-シクロプロピル-4-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}-N~1~,N~1~-ジメチルエタンジアミド		506.3
39	rac-N~2~-{(3S,4S)-4-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-エチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}-N~1~,N~1~-ジメチルエタンジアミド		494.2
40	rac-N~2~-{(3S,4S)-4-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-6-オキソ-7-(プロパン-2-イル)-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}-N~1~,N~1~-ジメチルエタンジアミド		508.3
41	rac-N-{(5S,6S,8aS)-5-[(1,1'-ビフェニル)-3-イル)メチル]-2-メチル-3-オキソオクタヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル}メタンサルホンアミド		414.3

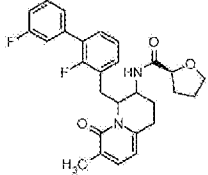
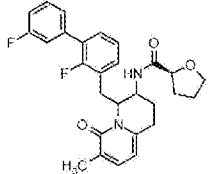
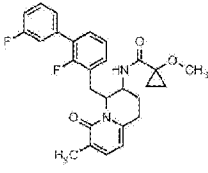
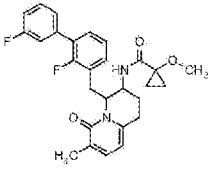
[0391] [表1-7]

42	HPLC (カラム: CHIRALPAK ADH、移動相: EtOH)で保持時間の小さい方のrel-N~2~-{(3S,4S)-4-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-エチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}-N~1~,N~1~-ジメチルエタンジアミド		494.3
43	HPLC (カラム: CHIRALPAK ADH、移動相: EtOH)で保持時間の大きい方のrel-N~2~-{(3S,4S)-4-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-エチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}-N~1~,N~1~-ジメチルエタンジアミド		494.3
44	HPLC (カラム: CHIRALPAK ADH、移動相: EtOH)で保持時間の大きい方の(2S)-N-[(3S*,4S*)-4-[(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]オキソラン-2-カルボキサミド		461.3
45	rac-N-[(7S,8R)-8-[(1,1'-ビフェニル)-3-イル)メチル]-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル]メタンサルホンアミド		409.2
46	rac-N-[(7S,8R)-8-[(1,1'-ビフェニル)-3-イル)メチル]-2-メチル-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル]メタンサルホンアミド		423.3

[0392] [表1-8]

47	rac-N-[(7S,8R)-8-[[[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2-エチル-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル}メタンスルホンアミド		437.2
48	(2S)-N-[(3SR,4SR)-7-ブromo-4-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}オキソラン-2-カルボキサミド		543.1
49	rac-N-[(3S,4S)-7-ブromo-4-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}-1-メトキシシクロプロパン-1-カルボキサミド		543.1
50	(2S)-N-[(3SR,4SR)-4-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}オキソラン-2-カルボキサミド		479.2
51	rac-N-[(3S,4S)-4-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}-1-メトキシシクロプロパン-1-カルボキサミド		479.3
52	rac-N-[(7S,8R)-8-[[[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-オキソ-2-(プロパン-2-イル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル}メタンスルホンアミド		451.3

[0393] [表1-9]

53	HPLC (カラム: CHIRALPAK ADH、移動相: EtOH) で保持時間の小さい方の(2S)-N-[(3S*,4S*)-4-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]オキサラン-2-カルボキサミド		479.3
54	HPLC (カラム: CHIRALPAK ADH、移動相: EtOH) で保持時間の大きい方の(2S)-N-[(3S*,4S*)-4-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]オキサラン-2-カルボキサミド		479.3
55	HPLC (カラム: CHIRALPAK ADH、移動相: ヘキサン/EtOH) で保持時間の小さい方のrel-N-[(3S,4S)-4-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]-1-メトキシシクロプロパン-1-カルボキサミド		479.2
56	HPLC (カラム: CHIRALPAK ADH、移動相: ヘキサン/EtOH) で保持時間の大きい方のrel-N-[(3S,4S)-4-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]-1-メトキシシクロプロパン-1-カルボキサミド		479.3

[0394] [表1-10]

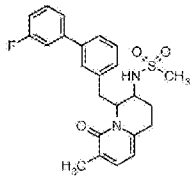
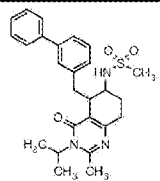
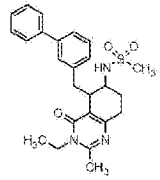
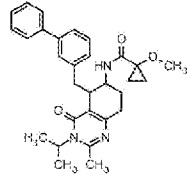
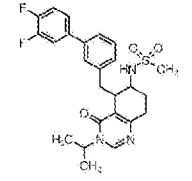
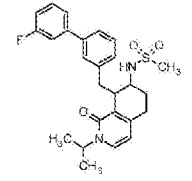
57	rac-N-[(3S,4S)-7-メチル-6-オキソ-4-[(6-フェニルピリジン-2-イル)メチル]-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		424.3
58	rac-N-[(3S,4S)-7-メチル-6-オキソ-4-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		430.2
59	rac-N-[(3S,4S)-4-{[6-(3-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]メチル}-7-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		442.2
60	rac-N-[(3S,4S)-4-{[6-(3,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル]メチル}-7-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		460.2
61	rac-N-[(6S,7S)-6-[(1,1'-ビフェニル)-3-イル]メチル]-1,3-ジクロロ-4-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリド[1,2-a]ピラジン-7-イル]メタンスルホンアミド		478.1
62	rac-N-[(4aS,7S,8S)-8-[(1,1'-ビフェニル)-3-イル]メチル]-2-メチル-1-オキソオクタヒドロ-1H-ピリド[1,2-c]ピリミジン-7-イル]メタンスルホンアミド		428.3

[0395]

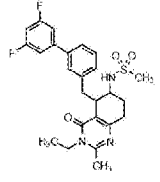
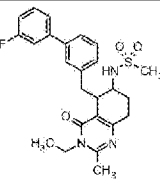
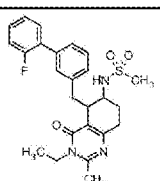
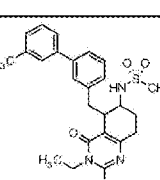
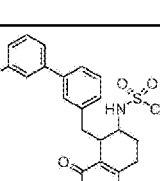
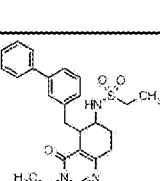
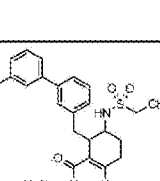
[表1-11]

63	rac-N-[(5R,6S)-5-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]-1-メトキシシクロプロパン-1-カルボキサミド		472.3
64	rac-N-[(3S,4S)-4-[[2-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]-7-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		448.2
65	rac-N-[(3S,4S)-4-[[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]-7-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		466.1
66	rac-N-[(5R,6S)-5-[(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		470.2
67	rac-N-[(5R,6S)-5-[(3',5'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		488.3
68	HPLC (カラム: CHIRALPAK IC、移動相: EtOH) で保持時間の小さい方のrel-N-[(3S,4S)-4-[(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		441.2

[0396] [表1-12]

69	HPLC (カラム: CHIRALPAK IC、移動相: EtOH) で保持時間の大きい方のrel-N-[(3S,4S)-4-[(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		441.2
70	rac-N-[(5R,6S)-5-[[[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2-メチル-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		466.3
71	rac-N-[(5R,6S)-5-[[[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3-エチル-2-メチル-4-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		452.3
72	rac-N-[(5R,6S)-5-[[[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2-メチル-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]-1-メトキシシクロプロパン-1-カルボキサミド		486.4
73	rac-N-[(5R,6S)-5-[(3',4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		488.3
74	rac-N-[(7S,8R)-8-[(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-オキソ-2-(プロパン-2-イル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル]メタンスルホンアミド		469.3

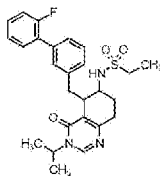
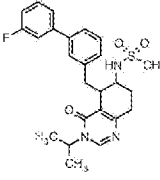
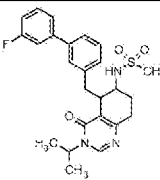
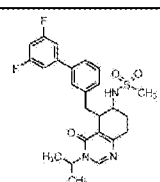
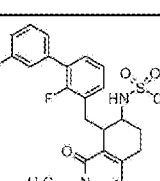
[0397] [表1-13]

75	rac-N-[(5R,6S)-5-[(3',5'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3-エチル-2-メチル-4-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		488.3
76	rac-N-[(5R,6S)-3-エチル-5-[(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2-メチル-4-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		470.3
77	rac-N-[(5R,6S)-3-エチル-5-[(2'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2-メチル-4-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		470.3
78	rac-N-[(5R,6S)-3-エチル-2-メチル-5-[(3'-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		466.3
79	rac-N-[(7S,8R)-2-エチル-8-[(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル]メタンスルホンアミド		455.2
80	rac-N-[(5R,6S)-5-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]エタンスルホンアミド		466.3
81	rac-N-[(5R,6S)-5-[(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]エタンスルホンアミド		484.3

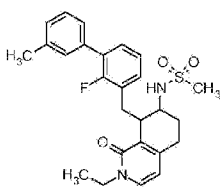
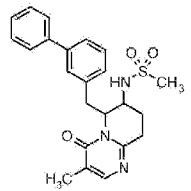
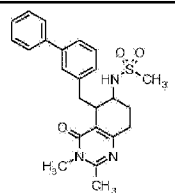
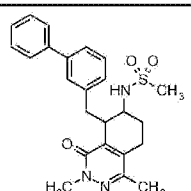
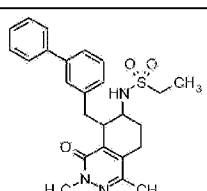
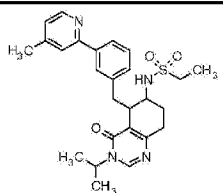
[0398] [表1-14]

82	rac-N-[(5R,6S)-5-[(3'-クロロ [1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]- 4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)- 3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリ ン-6-イル]エタンスルホンアミド		500.2
83	rac-N-[(5R,6S)-5-[(2'-フルオロ- 3'-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル) メチル]-4-オキソ-3-(プロパン- 2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ キナゾリン-6-イル]エタンスルホ ンアミド		498.2
84	rac-N-[(5R,6S)-5-[(2'-フルオロ- 5'-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル) メチル]-4-オキソ-3-(プロパン- 2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ キナゾリン-6-イル]エタンスルホ ンアミド		498.2
85	rac-N-[(5R,6S)-5-[(2',3'-ジフルオ ロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチ ル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イ ル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキ ナゾリン-6-イル]エタンスルホン アミド		502.3
86	rac-N-[(5R,6S)-5-[(2',5'-ジフル オロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチ ル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イ ル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキ ナゾリン-6-イル]エタンスルホン アミド		502.2
87	rac-N-[(7S,8R)-2-エチル-8-[(2-フ ルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メ チル]-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサ ヒドロイソキノリン-7-イル]メタ ンスルホンアミド		455.2

[0399] [表1-15]

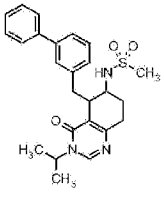
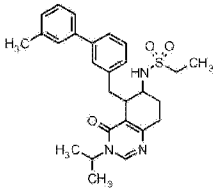
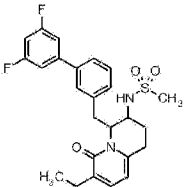
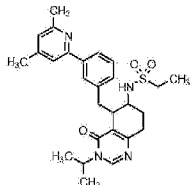
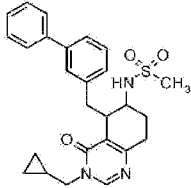
88	rac-N-[(5R,6S)-5-[(2'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]エタンスルホンアミド		484.2
89	HPLC (カラム: CHIRALPAK ADH、移動相: ヘキサン/EtOH)で保持時間の小さい方のrel-N-[(5R,6S)-5-[(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		470.2
90	HPLC (カラム: CHIRALPAK ADH、移動相: ヘキサン/EtOH)で保持時間の大きい方のrel-N-[(5R,6S)-5-[(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		470.2
91	HPLC (カラム: CHIRALPAK IC、移動相: EtOH) で保持時間の大きい方のrel-N-[(5R,6R)-5-[(3',5'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		488.2
92	rac-N-[(7S,8R)-8-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2-エチル-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル]メタンスルホンアミド		473.2

[0400] [表1-16]

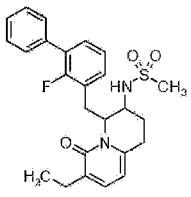
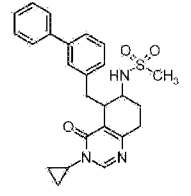
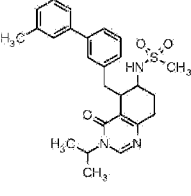
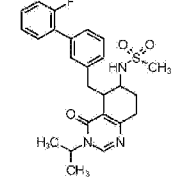
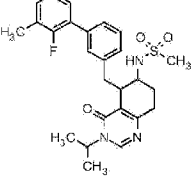
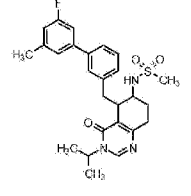
93	rac-N-[(7S,8R)-2-エチル-8-[(2-フルオロ-3'-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル]メタンスルホンアミド		469.2
94	rac-N-[(6S,7S)-6-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3-メチル-4-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル]メタンスルホンアミド		424.2
95	rac-N-[(5R,6S)-5-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2,3-ジメチル-4-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		438.2
96	rac-N-[(5R,6S)-5-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1,3-ジメチル-4-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロフタラジン-6-イル]メタンスルホンアミド		438.3
97	rac-N-[(5R,6S)-5-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1,3-ジメチル-4-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロフタラジン-6-イル]エタンスルホンアミド		452.2
98	rac-N-[(5R,6S)-5-{[3-(4-メチルピリジン-2-イル)フェニル]メチル}-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]エタンスルホンアミド		481.3

[0401]

[表1-17]

99	HPLC (カラム: CHIRALPAK IC、移動相: EtOH)で保持時間の大きい方のrel-N-[(5R,6S)-5-[[[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		452.2
100	HPLC (カラム: CHIRALPAK IC、移動相: EtOH)で保持時間の大きい方のrel-N-[(5R,6S)-5-[(3'-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]エタンスルホンアミド		480.3
101	rac-N-[(3S,4S)-4-[(3',5'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-エチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		473.2
102	rac-N-[(5R,6S)-5-{[3-(4,6-ジメチルピリジン-2-イル)フェニル]メチル}-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]エタンスルホンアミド		495.3
103	rac-N-[(5R,6S)-5-[[[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3-(シクロプロピルメチル)-4-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		464.2

[表1-18]

104	rac-N-[(3S,4S)-7-エチル-4-[(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		455.2
105	rac-N-[(5R,6S)-5-[(1,1'-ビフェニル)-3-イル)メチル]-3-シクロプロピル-4-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		450.2
106	rac-N-[(5R,6S)-5-[(3'-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		466.2
107	rac-N-[(5R,6S)-5-[(2'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		470.2
108	rac-N-[(5R,6S)-5-[(2'-フルオロ-3'-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		484.2
109	rac-N-[(5R,6S)-5-[(3'-フルオロ-5'-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		484.3

[0403] [表1-19]

110	rac-N-[(5R,6S)-5-[(2'-フルオロ-5'-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		484.2
111	rac-N-[(5R,6S)-5-[(3',5'-ジメチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		480.3
112	rac-N-[(5R,6S)-5-[(2',3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		488.2
113	rac-N-[(5R,6S)-5-[(2'-フルオロ-3'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		500.2
114	rac-N-[(5R,6S)-5-{[3-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)フェニル]メチル}-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		494.2
115	rac-N-[(5R,6S)-5-[(2',5'-ジフルオロ-3'-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		502.2

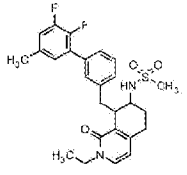
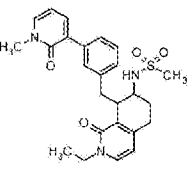
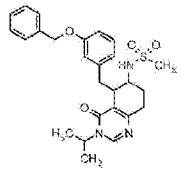
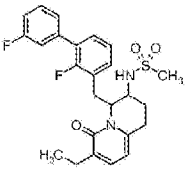
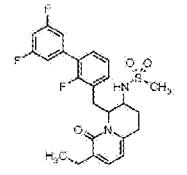
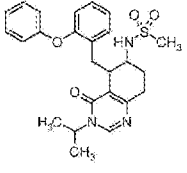
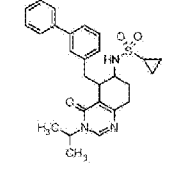
[0404] [表1-20]

116	rac-N-[(5R,6S)-5-[(2',3'-ジフルオロ-5'-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		502.2
117	rac-N-[(5R,6S)-5-{[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]メチル}-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		456.3
118	rac-N-[(7S,8R)-2-エチル-8-[(3'-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル]メタンスルホンアミド		451.3
119	rac-N-[(7S,8R)-2-エチル-8-[(2'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル]メタンスルホンアミド		455.2
120	rac-N-[(7S,8R)-2-エチル-8-[(2'-フルオロ-3'-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル]メタンスルホンアミド		469.2
121	rac-N-[(7S,8R)-2-エチル-8-[(3'-フルオロ-5'-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル]メタンスルホンアミド		469.2

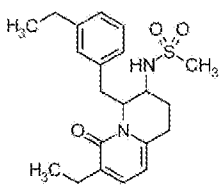
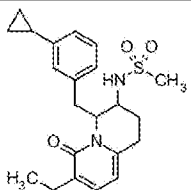
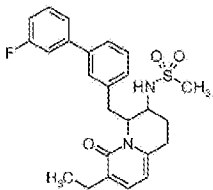
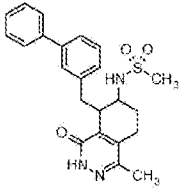
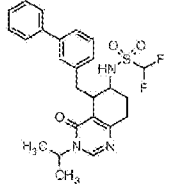
[0405] [表1-21]

122	rac-N-[(7S,8R)-2-エチル-8-[(2'-フルオロ-5'-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル]メタンスルホンアミド		469.2
123	rac-N-[(7S,8R)-8-[(3',5'-ジメチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2-エチル-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル]メタンスルホンアミド		465.2
124	rac-N-[(7S,8R)-8-[(2',3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2-エチル-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル]メタンスルホンアミド		473.2
125	rac-N-[(7S,8R)-2-エチル-8-[(2'-フルオロ-3'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル]メタンスルホンアミド		485.2
126	rac-N-[(7S,8R)-8-{[3-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)フェニル]メチル}-2-エチル-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル]メタンスルホンアミド		479.2
127	rac-N-[(7S,8R)-8-[(2',5'-ジフルオロ-3'-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2-エチル-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル]メタンスルホンアミド		487.2

[0406] [表1-22]

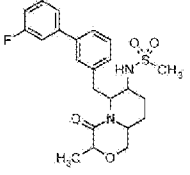
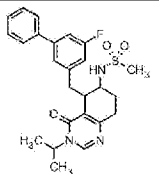
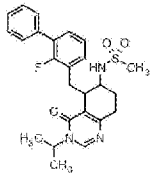
128	rac-N-[(7S,8R)-8-[(2',3'-ジフルオロ-5'-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2-エチル-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル}メタンスルホンアミド		487.2
129	rac-N-[(7S,8R)-2-エチル-8-[[3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル]メチル]-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル}メタンスルホンアミド		468.3
130	rac-N-[(5R,6S)-5-[[3-(ベンジルオキシ)フェニル]メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		482.3
131	rac-N-[(3S,4S)-4-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-エチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		473.2
132	rac-N-[(3S,4S)-7-エチル-6-オキソ-4-[(2,3',5'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		491.1
133	rac-N-[(5R,6S)-4-オキソ-5-[(2-フェノキシフェニル)メチル]-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		468.3
134	rac-N-[(5R,6S)-5-[[[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミド		478.2

[0407] [表1-23]

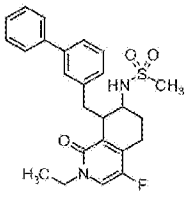
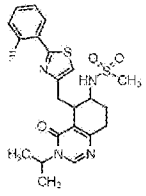
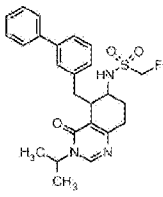
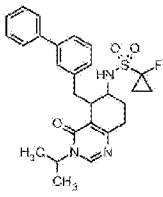
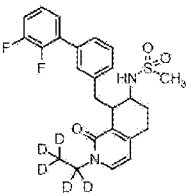
135	rac-N-[(3S,4S)-7-エチル-4-[(3-エチルフェニル)メチル]-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		389.3
136	rac-N-[(3S,4S)-4-[(3-シクロプロピルフェニル)メチル]-7-エチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		401.3
137	rac-N-[(3S,4S)-7-エチル-4-[(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		455.2
138	rac-N-[(5R,6S)-5-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-メチル-4-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロフタラジン-6-イル}メタンスルホンアミド		424.3
139	HPLC (カラム: CHIRALPAK IC、移動相: ヘキサン/2-プロパノール) で保持時間の大きい方のrel-N-[(5S,6R)-5-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		488.2

[0408]

[表1-24]

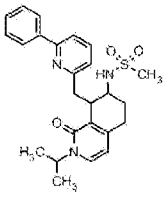
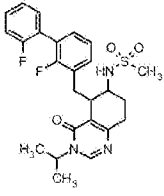
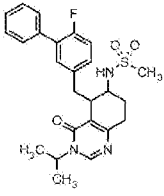
140	SFC (カラム: CHIRALCEL OJ-3、移動相: 二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in EtOH)で保持時間の小さい方のrel-tert-ブチル N-{{(6S,7S,9aS)-6-[[3-(3-フルオロフェニル)-フェニル]メチル]-3-メチル-4-オキソ-1,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[2,1-c][1,4]オキサジン-7-イル}カーバメートから誘導したHPLC (カラム: Xbridge, 移動相: 0.05% NH₃H₂O/CH₃CN)で保持時間の大きい方のrel-N-{{(6S,7S,9aS)-6-[(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3-メチル-4-オキソオクタヒドロピリド[2,1-c][1,4]オキサジン-7-イル}メタンスルホンアミド		447.3
141	SFC (カラム: CHIRALPAK AD、移動相: 二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in MeOH)で保持時間の大きい方のrel-N-[(5R,6S)-5-[(5-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		470.2
142	SFC (カラム: CHIRALCEL OJ-3、移動相: 二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in MeOH)で保持時間の小さい方のrel-N-[(5R,6S)-5-[(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		470.2

[0409] [表1-25]

143	rac-N-[(7S,8R)-8-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2-エチル-4-フルオロ-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル}メタンスルホンアミド		455.2
144	rac-N-[(5R,6S)-5-{[2-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル}-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		477.2
145	HPLC (カラム: CHIRALPAK IC、移動相: ヘキサン/2-プロパノール) で保持時間の大きい方のrel-N-[(5R,6S)-5-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]-1-フルオロメタンスルホンアミド		470.2
146	rac-N-[(5R,6S)-5-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]-1-フルオロシクロプロパン-1-スルホンアミド		496.2
147	rac-N-[(7S,8R)-8-[(2',3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2-(~2~H_5)エチル-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル}メタンスルホンアミド		478.3

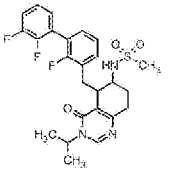
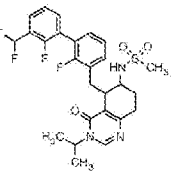
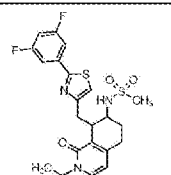
[0410]

[表1-26]

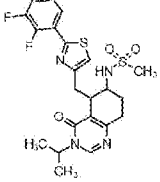
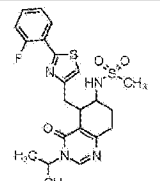
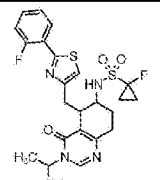
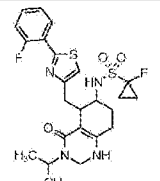
148	rac-N-[(7S,8R)-1-オキソ-8-[(6-フェニルピリジン-2-イル)メチル]-2-(プロパン-2-イル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル]メタンスルホンアミド		452.3
149	SFC (カラム: CHIRALPAK IC-3、移動相: 二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in MeOH)で保持時間の大きい方のrel-N-((5S,6R)-5-(3-ブromo-2-フルオロベンジル)-3-イソプロピル-4-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル)メタンスルホンアミドから誘導したrel-N-[(5R,6S)-5-[(2,2'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		488.2
150	SFC (カラム: Amycoat、移動相: 二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in MeOH)で保持時間の大きい方のrel-N-[(5R,6S)-5-[(6-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		470.2

[0411]

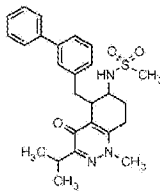
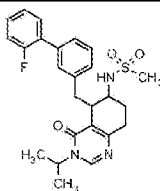
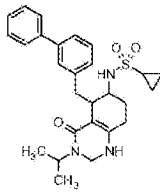
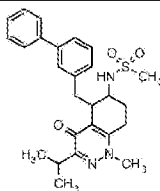
[表1-27]

151	SFC (カラム: CHIRALPAK IC-3、移動相: 二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in MeOH)で保持時間の大きい方のrel-N-((5S,6R)-5-(3-ブromo-2-フルオロベンジル)-3-イソプロピル-4-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル)メタンスルホンアミドから誘導したrel-N-[(5R,6S)-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-5-[(2,2',3'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		506.2
152	SFC (カラム: CHIRALPAK IC-3、移動相: 二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in MeOH)で保持時間の大きい方のrel-N-((5S,6R)-5-(3-ブromo-2-フルオロベンジル)-3-イソプロピル-4-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル)メタンスルホンアミドから誘導したrel-N-[(5R,6S)-5-[[3'-(ジフルオロメチル)-2,2'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		538.1
153	rac-N-[(7S,8R)-8-[[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]-2-エチル-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロインキノリン-7-イル]メタンスルホンアミド		480.2

[表1-28]

154	HPLC (カラム：CHIRALPAK IC、移動相：EtOH) で保持時間の大きい方のrel-N-[(5R,6S)-5-[[2-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		495.1
155	HPLC (カラム：CHIRALPAK IC, 移動相：EtOH)で保持時間の大きい方のrel-N-[(5R,6S)-5-[[2-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		477.2
156	HPLC (カラム：CHIRALPAK IC, 移動相：ヘキサン/EtOH=750/250)で保持時間の大きい方のrel-1-フルオロ-N-[(5R,6S)-5-[[2-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパン-1-スルホンアミド		521.2
157	rac-1-フルオロ-N-[(5R,6S)-5-[[2-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパン-1-スルホンアミド		523.2

[0413] [表1-29]

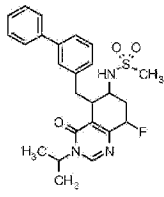
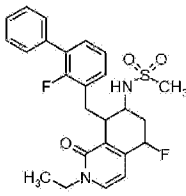
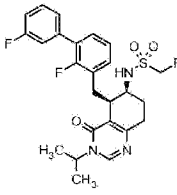
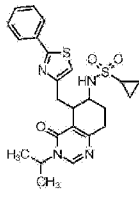
158	rac-N-[(5R,6S)-5-[[[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-メチル-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロシンノリン-6-イル]メタンスルホンアミド		466.3
159	SFC (カラム: CHIRALPAK IC-3, 移動相: 二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in MeOH)で保持時間の大きい方のrel-N-((5S,6R)-5-(3-ブロモベンジル)-3-イソプロピル-4-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル)メタンスルホンアミドから誘導したrel-N-[(5R,6S)-5-[(2'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		470.2
160	rac-N-[(5R,6S)-5-[[[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミド		480.2
161	HPLC (カラム: CHIRALPAK IC, 移動相: ヘキサン/2-プロパノール)で保持時間の大きい方のrel-N-[(5R,6S)-5-[[[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-メチル-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロシンノリン-6-イル]メタンスルホンアミド		466.5

[0414]

[表1-30]

162	rac-N-[(5R,6S)-5-[(1,1'-ビフェニル)-3-イル)メチル]-8,8-ジフルオロ-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		490.2
163	rac-N-{(7S,8R)-2-エチル-8-[(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1,5-ジオキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル}メタンスルホンアミド		469.0
164	SFC (カラム: CHIRALPAK IC-3、移動相: 二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in MeOH)で保持時間の大きい方のrel-N-((5S,6R)-5-(3-ブromo-2-フルオロベンジル)-3-イソプロピル-4-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル)メタンスルホンアミドから誘導したrel-N-[(5R,6S)-5-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		488.2
165	rac-N-{(3R,6S,7S,9aR)-6-[(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3-メチル-4-オキソオクタヒドロピリド[2,1-c][1,4]オキサジン-7-イル}メタンスルホンアミド		447.1

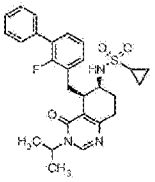
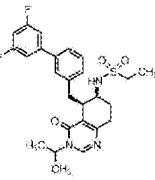
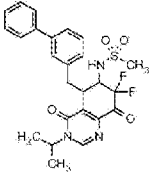
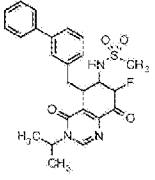
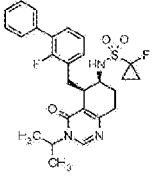
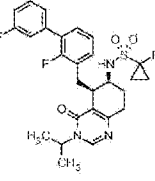
[表1-31]

166	rac-N-[(5R,6S,8R)-5-[(1,1'-ビフェニル)-3-イル)メチル]-8-フルオロ-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		470.2
167	rac-N-[(5S,7S,8R)-2-エチル-5-フルオロ-8-[(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル]メタンスルホンアミド		473.2
168	N-[(5R,6S)-5-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]-1-フルオロメタンスルホンアミド		506.2
169	HPLC (カラム: CHIRALPAK OD-H、移動相: ヘキサン/EtOH)で保持時間の大きい方のrel-tert-ブチル{(5R,6S)-4-オキソ-5-[(2-フェニルチアゾール-4-イル)メチル]-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル}カルバメートから誘導したrel-N-[(5R,6S)-4-オキソ-5-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミド		485.1

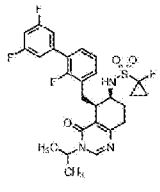
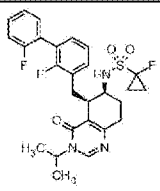
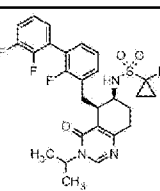
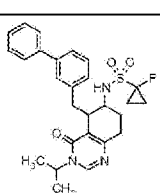
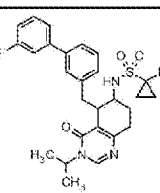
[表1-32]

170	N-[(5R,6S)-5-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]エタンスルホンアミド		502.2
171	1-フルオロ-N-[(5R,6S)-5-[(2'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		488.1
172	N-[(5R,6S)-5-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミド		514.2
173	rac-N-[(5R,6R)-5-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-フルオロ-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		470.2
174	N-{(5R,6S)-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-5-[(2,2',3'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル}シクロプロパンスルホンアミド		532.2
175	N-[(5R,6S)-5-[(3',5'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミド		514.2

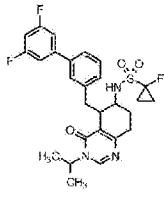
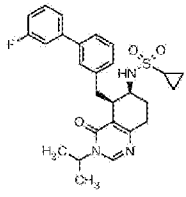
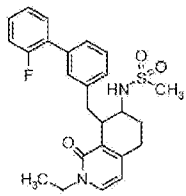
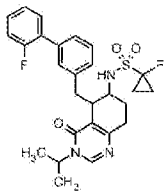
[0417] [表1-33]

176	N-[(5R,6S)-5-[(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミド		496.2
177	N-[(5R,6S)-5-[(3',5'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]エタンスルホンアミド		502.2
178	rac-N-[(5R,6R)-5-[[[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7,7-ジフルオロ-4,8-ジオキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		502.2
179	N-[(5RS,6RS)-5-[[[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-7-フルオロ-4,8-ジオキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		484.1
180	1-フルオロ-N-[(5R,6S)-5-[(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパン-1-スルホンアミド		514.2
181	N-[(5R,6S)-5-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]-1-フルオロシクロプロパン-1-スルホンアミド		532.2

[0418] [表1-34]

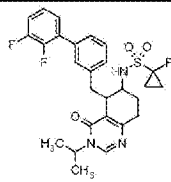
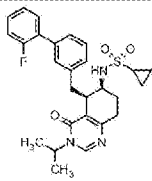
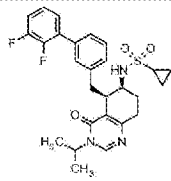
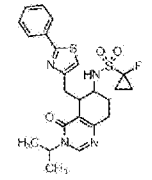
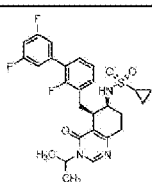
182	1-フルオロ-N-[(5R,6S)-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-5-[(2,3',5'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパン-1-スルホンアミド		550.1
183	N-[(5R,6S)-5-[(2,2'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]-1-フルオロシクロプロパン-1-スルホンアミド		532.1
184	1-フルオロ-N-[(5R,6S)-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-5-[(2,2',3'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパン-1-スルホンアミド		550.1
185	HPLC (カラム: CHIRALPAK IG、移動相: ヘキサン/EtOH)で保持時間の小さい方のrel-N-{5-[(1,1'-ビフェニル)-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル}-1-フルオロシクロプロパン-1-スルホンアミド		496.2
186	HPLC (カラム: CHIRALPAK IG、移動相: ヘキサン/EtOH)で保持時間の小さい方のrel-1-フルオロ-N-{5-[(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパン-1-スルホンアミド		514.2

[0419] [表1-35]

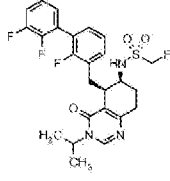
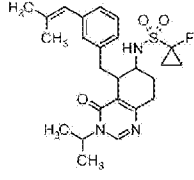
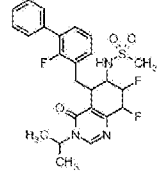
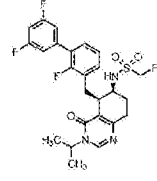
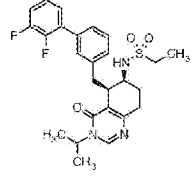
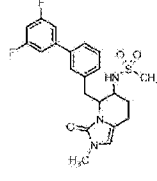
187	HPLC (カラム: CHIRALPAK IG、移動相: ヘキサン/EtOH)で保持時間の小さい方のrel-N-[(5R,6S)-5-[(3',5'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]-1-フルオロシクロプロパン-1-スルホンアミド		532.1
188	N-[(5R,6S)-5-[(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミド		496.2
189	HPLC (カラム: CHIRALPAK IC、移動相: ヘキサン/EtOH)で保持時間の大きい方のrel-N-[(7R,8S)-2-エチル-8-[(2'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-7-イル]メタンスルホンアミド		455.2
190	HPLC (カラム: CHIRALPAK AS-H、移動相: ヘキサン/EtOH)で保持時間の大きい方のrel-1-フルオロ-N-{5-[(2'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル}シクロプロパン-1-スルホンアミド		514.1

[0420]

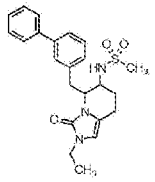
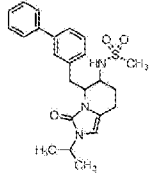
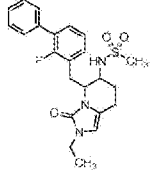
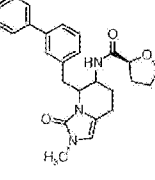
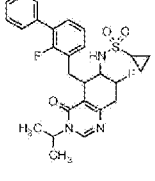
[表1-36]

191	HPLC (カラム: CHIRALPAK AS-H、移動相: ヘキサン/EtOH)で保持時間の大きい方のrel-N-{5-[(2',3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル}-1-フルオロシクロプロパン-1-スルホンアミド		532.1
192	N-[(5R,6S)-5-[(2'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミド		496.2
193	N-[(5R,6S)-5-[(2',3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミド		514.2
194	HPLC (カラム: CHIRALPAK IC、移動相: ヘキサン/EtOH)で保持時間の大きい方のrel-1-フルオロ-N-{4-オキソ-5-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル}シクロプロパン-1-スルホンアミド		503.1
195	N-[(5R,6S)-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-5-[(2,3,5'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミド		532.1

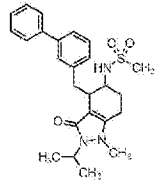
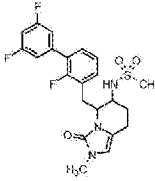
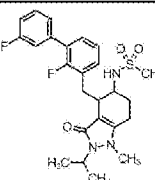
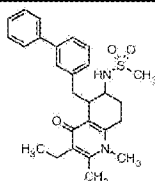
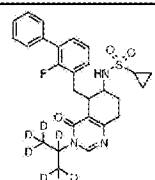
[0421] [表1-37]

196	1-フルオロ-N-[(5R,6S)-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-5-[(2,2',3'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		524.2
197	rac-1-フルオロ-N-[(5R,6S)-5-[[3-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)フェニル]メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパン-1-スルホンアミド		474.2
198	rac-N-[(5R,6R,7S,8S)-7,8-ジフルオロ-5-[(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		506.1
199	1-フルオロ-N-[(5R,6S)-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-5-[(2,3',5'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド		524.2
200	N-[(5R,6S)-5-[(2',3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]エタンスルホンアミド		502.2
201	rac-N-[(5S,6S)-5-[(3',5'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2-メチル-3-オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]メタンスルホンアミド		448.2

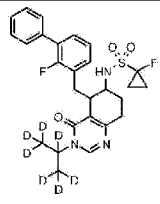
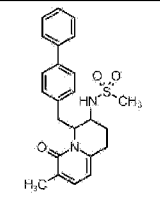
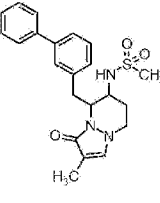
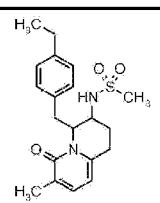
[0422] [表1-38]

202	rac-N-[(5S,6S)-5-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2-エチル-3-オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]メタンスルホンアミド		426.3
203	rac-N-[(5S,6S)-5-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3-オキソ-2-(プロパン-2-イル)-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]メタンスルホンアミド		440.2
204	rac-N-[(5S,6S)-2-エチル-5-[(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3-オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]メタンスルホンアミド		444.2
205	(2S)-N-[(5SR,6SR)-5-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2-メチル-3-オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]オキソラン-2-カルボキサミド		432.3
206	HPLC (カラム: CHIRALPAK AS-H、移動相: ヘキサン/EtOH)で保持時間の大きい方のrel-N-[(5R,6R,7R)-7-フルオロ-5-[(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミド		514.2
207	rac-N-[(5R,6S,8R)-8-フルオロ-1-メチル-4-オキソ-5-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-3-(プロパン-2-イル)-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロシンノリン-6-イル]メタンスルホンアミド		491.1

[0423] [表1-39]

208	SFC (カラム: CHIRALPAK IB, 移動相: 二酸化炭素/MeOH)で保持時間の小さい方のrel-N-[(4R,5S)-4-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-メチル-3-オキソ-2-(プロパン-2-イル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-インダゾール-5-イル]メタンスルホンアミド		454.2
209	rac-N-[(5S,6S)-2-メチル-3-オキソ-5-[(2,3',5'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]メタンスルホンアミド		466.0
210	rac-N-[(4R,5S)-4-[(2,3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-1-メチル-3-オキソ-2-(プロパン-2-イル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-インダゾール-5-イル]メタンスルホンアミド		490.0
211	rac-N-[(5R,6S)-5-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3-エチル-1,2-ジメチル-4-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-6-イル]メタンスルホンアミド		465.0
212	SFC (カラム: CHIRALCEL OJ-H, 移動相: 二酸化炭素/MeOH)で保持時間の小さい方のrel-N-[(5R,6S)-5-[(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-[(~2~H_7_)プロパン-2-イル]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミド		503.2

[0424] [表1-40]

213	HPLC (カラム: CHIRALPAK AD、移動相: ヘキサン/2-プロパノール)で保持時間の大きい方のrel-1-フルオロ-N-{(5S,6R)-5-[(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキソ-3-[(~2~H_7_)プロパン-2-イル]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル}シクロプロパン-1-スルホンアミド		521.2
214	rac-N-{(3S,4S)-4-[(1,1'-ビフェニル)-4-イル)メチル]-7-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		423.0
215	rac-N-{(7S,8S)-8-[(1,1'-ビフェニル)-3-イル)メチル]-2-メチル-1-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン-7-イル}メタンスルホンアミド		412.1
216	rac-N-{(3S,4S)-4-[(4-エチルフェニル)メチル]-7-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		375.1

[0425] 試験例1: ヒトオレキシン2型受容体 (hOX2R) 安定発現細胞の取得

ヒトオレキシン2型受容体を安定発現する細胞クローンを得るため、pcDNA3.1 (+) プラスミドベクター(インビトロジェン)にヒトオレキシン2型受容体cDNAを挿入し、ヒトオレキシン2型受容体発現用プラスミドDNA(pcDNA3.1 (+) /hOX2R)をクローニングした。このプラスミドDNAをCHO-dhf細胞に電穿孔法による

り導入し、G418薬剤耐性を選択マーカーとして限界希釈法によりヒトオレキシン2型受容体発現クローン細胞を取得した。

[0426] 試験例2：オレキシン2型受容体アゴニスト活性の測定

384ウェル黒色透明底プレート (BDファルコン) にヒトOX2受容体を強制発現させたCHO細胞を7,500個/ウェルで播種し、37℃、5% CO₂インキュベーター内で一日培養した。細胞プレートの培地を除去後、カルシウム指示薬を含むアッセイ緩衝液A (HBSS (Thermo Fisher Scientific)、20 mM HEPES (Thermo Fisher Scientific)、0.1% BSA (シグマ アルドリッチ)、2.5 μg/mL Fluo-4 AM (同仁化学)、0.08% Pluronic F127 (同仁化学)、1.25 mM probenecid (同仁化学)) を30 μL/ウェル添加した。37℃、5% CO₂インキュベーター内に30分間静置した後、室温でさらに30分間静置した。アッセイ緩衝液B (HBSS、20 mM HEPES、0.1% BSA) で希釈調製した被検化合物を10 μL/ウェル添加し、FDSS μCELL (浜松ホトニクス) で蛍光値を1秒毎に1分間、その後2秒毎に1分40秒間測定した。被検化合物の代わりにDMSOを添加した場合の蛍光値変化量を0%、最終濃度10 nMのオレキシンA (ヒト) (ペプチド研究所) を添加した場合の蛍光変化量を100%と定義して被検化合物の活性(%)を算出した。表2に、各化合物の3 μM濃度での活性を示した。この結果から明らかな通り、本発明化合物は、オレキシン2型受容体作動活性を有することが示された。

[0427]

[表2]

実施例 番号	OX2R agonist 活性 (3 μ M, %)	実施例 番号	OX2R agonist 活性 (3 μ M, %)	実施例 番号	OX2R agonist 活性 (3 μ M, %)
1	79	83	100	162	101
8	97	85	98	163	94
10	101	87	97	165	97
11	106	89	101	167	93
12	112	93	101	169	91
13	112	94	89	170	87
14	107	96	71	172	95
15	106	97	82	173	91
16	95	98	107	175	85
19	122	99	95	176	93
20	113	101	98	177	95
21	101	102	100	179	100
22	106	103	79	180	94
26	101	104	89	181	91
27	99	106	103	182	101
28	97	108	100	183	95
31	100	117	97	184	98
33	87	119	105	185	95
34	105	120	98	186	90
39	89	124	105	187	94
40	93	126	103	188	107
43	90	127	105	191	90
44	96	129	98	192	101
46	102	132	104	193	97
47	96	133	72	194	91
52	90	134	111	195	94
54	97	135	90	196	91
56	93	136	89	197	92
58	92	138	44	198	85
59	86	140	94	199	90
60	83	141	103	200	89
61	51	145	92	201	91
62	92	146	96	203	86
63	92	147	100	204	91
64	100	148	104	205	81
67	105	149	105	206	96
69	94	150	98	207	93
70	97	151	107	208	95
71	90	152	94	209	74
74	91	154	100	211	82
75	92	155	104	212	99
78	100	156	93	213	105
79	102	157	99	214	52
80	93	158	101	216	76
81	96	161	101		

[0428] 試験例3：野生型マウスにおける覚醒促進効果の評価

覚醒促進効果は、野生型マウス（C57BL/6Jマウス，CLEA Japan Inc.，Tokyo，Japan）の脳波（EEG）および筋電図（EMG）を測定することにより評価した。ペントバルビタールナトリウム麻酔（50 mg/kg，intraperitoneal，Somnopentyl(R)，Kyoritsu Seiyaku，Tokyo，Japan）下、11週齢の雄の野生型マウスに、手術でEEG電極およびEMG電極を埋め込んだ。EEGリード（Biotex，Kyoto，Japan）を頭頂部に定位的に2箇所配置し、ステンレス製のネジを硬膜上に接触させて頭蓋に固定した。またEMGリード（Biotex）を頸部背面筋肉に2箇所埋め込んだ。ケージ内での少なくとも1週間の回復期間後、野生型マウスを電氣的に遮蔽された防音室にある記録チャンバーで馴化させた。馴化後、皮質のEEGおよびEMGシグナルをVitalRecorder(R)（Kissei Comtec Co.，Ltd.，Nagano，Japan）を用いて記録した。睡眠評価システム（SleepSign(R)，Kissei Comtec Co.，Ltd.）により、シグナルを4秒epochで自動的にスコア化した。10% DMSO，10% Cremophor EL，20% PEG400および60% H₂Oを含む混合溶液に溶解した試験化合物（30 mg/kg，表X-1）、またはコントロール溶媒（即ち、10% DMSO，10% Cremophor EL，20% PEG400および60% H₂Oを含む混合溶液）を、ツァイトゲバー時間5に、10 mL/kgの容量で野生型マウスに経口投与（p.o.）した。EEGおよびEMGは、化合物投与後2時間記録した。投与後2時間の覚醒時間（コントロール群に対する%）をSleepSignを用いて算出した。その結果を表3に示す。

[0429] [表3]

試験化合物 (30 mg/kg, p.o.)	覚醒時間 (コントロール群に対する%) (Mean, n=3)
実施例 172	201.32
実施例 176	204.27
実施例 180	197.28
実施例 195	183.08

[0430] 結果から明らかなように、本発明の試験化合物は、野生型マウスにおいて

、コントロール群と比較して覚醒時間を増加させた。すなわち、これらの化合物は、ナルコレプシーの治療に有効であることが示された。

[0431] 製剤例 1 (カプセルの製造)

1) 実施例 1 の化合物	3 0 mg
2) 微粉末セルロース	1 0 mg
3) 乳糖	1 9 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
計 6 0 mg	

1)、2)、3) および 4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0432] 製剤例 2 (錠剤の製造)

1) 実施例 1 の化合物	3 0 g
2) 乳糖	5 0 g
3) トウモロコシデンプン	1 5 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	4 4 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g
1 0 0 0 錠	計 1 4 0 g

1)、2)、3) の全量および 3 0 g の 4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に 1 4 g の 4) および 1 g の 5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1 錠あたり実施例 1 の化合物 3 0 mg を含有する錠剤 1 0 0 0 錠を得る。

産業上の利用可能性

[0433] 本発明化合物は、オレキシン 2 型受容体作動活性を有し、ナルコレプシーの予防または治療剤として有用である。

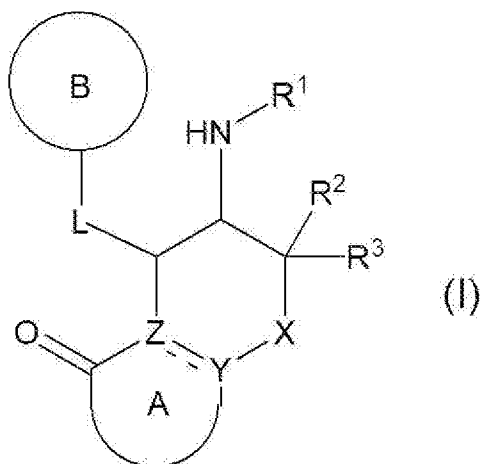
[0434] 本出願は、日本で 2 0 1 8 年 1 2 月 1 2 日に出願された特願 2 0 1 8 - 2 3 2 9 9 2 号を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。

請求の範囲

[請求項1]

式：

[化1]



[式中、

R¹は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、置換されていてもよいモノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノスルホニル基、置換されていてもよい3ないし6員環スルホニル基、ホルミルカルボニル基、カルボキシカルボニル基、カルバモイルカルボニル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルーカルボニル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいモノーまたはジーC₁₋₆アルキルーカルバモイル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルーカルボニルーカルボニル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニルーカルボニル基、置換されていてもよいモノーまたはジーC₁₋₆アルキルーカルバモイルーカルボニル基または置換されていてもよい3ないし6員環カルボニル基を示し；

R²およびR³は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、またはハロゲン原子を示し；

Xは、置換されていてもよいメチレン基、NR^aまたは酸素原子を示し；

R^aは、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示

し；

YおよびZは、それぞれ独立して、炭素原子、CHまたは窒素原子を示し；

[化2]



は、Z-YまたはZ=Yを示し；

環Aは、さらに置換されていてもよい5または6員含窒素非芳香族複素環を示し；

Lは、置換されていてもよいメチレン基、酸素原子、-O-L¹-、-L¹-O-または-L¹-L²-を示し；

L¹およびL²は、それぞれ独立して、置換されていてもよいメチレン基を示し；

環Bは、さらに置換されていてもよい4ないし7員環を示す。]

で表される化合物またはその塩。

[請求項2] Lが、置換されていてもよいメチレン基または酸素原子である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項3] R¹が、

- (1) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、
 - (2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキルスルホニル基、
 - (3) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル-カルボニル基、
 - (4) 1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル-カルボニル基、または
 - (5) 3ないし6員非芳香族複素環カルボニル基
- であり；

R²が、水素原子またはハロゲン原子であり；

R³が、水素原子またはハロゲン原子であり；

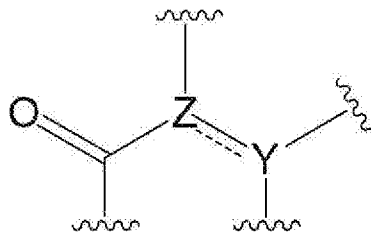
Xが、

(1) C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる 1 または 2
個の置換基で置換されていてもよいメチレン基、または

(2)カルボニル基

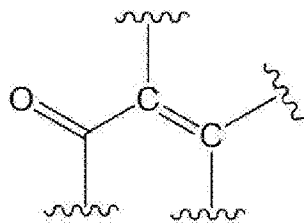
であり；

[化3]

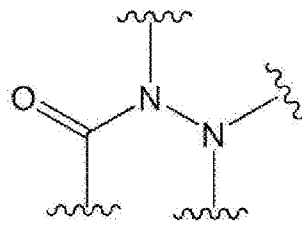


で表される部分構造が、

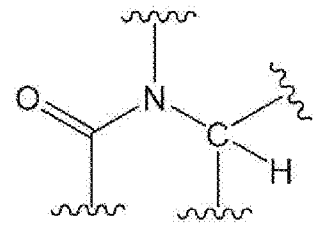
[化4]



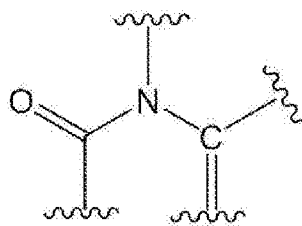
(a)



(b)



(c)



(d)

で表される部分構造であり；

環 A が、

(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c)(i) ハロゲン原子、

(ii) ヒドロキシ基、および

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（当該 C_{1-6} アルキル基は重水素化されていてもよい）、

- (d) C_{1-6} アルコキシ基、
- (e) C_{3-10} シクロアルキル基、
- (f) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および
- (g) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよく、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有する 5 または 6 員含窒素非芳香族複素環であり；

L が、メチレン基であり；かつ

環 B が、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) C_{1-6} アルキル基、
- (c) C_{3-10} シクロアルキル基、
- (d)(i) ハロゲン原子、
(ii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および
(iii) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（当該 C_{6-14} アリール基は 3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環と縮合していてもよい）、

(e) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基、

- (f)(i) オキシ基、および
(ii) C_{1-6} アルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基、

- (g) C_{6-14} アリールオキシ基、
- (h) C_{7-16} アラルキルオキシ基、および

(i) C_{2-6} アルケニル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換された 4 ないし 7 員環である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項4]

R^1 が、

(1) C_{1-6} アルキルスルホニル基、または

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基

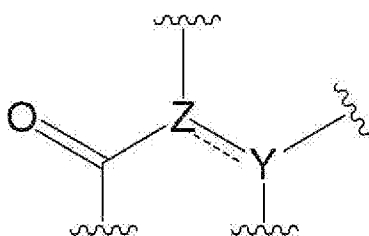
であり；

R^2 が、水素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；

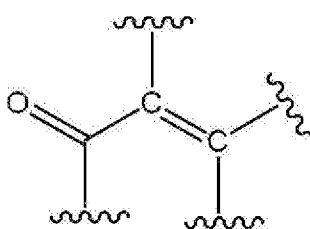
Xが、メチレン基であり；

[化5]

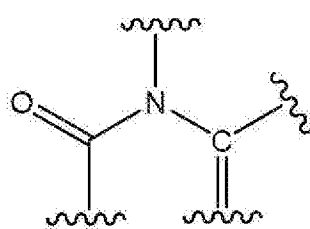


で表される部分構造が、

[化6]



(a)



(d)

で表される部分構造であり；

環 A が、

(1) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよく、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有するジヒドロピリジン環、または

(2) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよく、かつ Z の隣接する炭素原子上に 1 個のオキシ基を有するジヒドロピリミジン環

であり；

L が、メチレン基であり；かつ

環 B が、

(1)(a) ハロゲン原子、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基

から選ばれる 1 または 2 個の置換基でさらに置換されたベンゼン環、または

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基でさらに置換されたチアゾール環

である、

請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項 5]

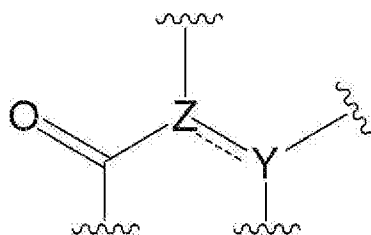
R^1 が、1 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基であり；

R^2 が、水素原子であり；

R^3 が、水素原子であり；

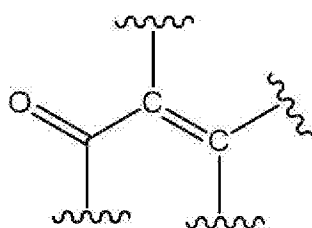
X が、メチレン基であり；

[化 7]



で表される部分構造が、

[化8]



(a)

で表される部分構造であり；

環Aが、1個のC₁₋₆アルキル基で置換され、かつZの隣接する炭素原子上に1個のオキシ基を有するジヒドロピリミジン環であり；

Lが、メチレン基であり；かつ

環Bが、

(a) ハロゲン原子、および

(b) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基

でさらに置換されたベンゼン環である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項6] N-[(5R, 6S)-5-[(2-フルオロ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキシ-3-(プロパン-2-イル)-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパンスルホンアミドまたはその塩。

[請求項7] 1-フルオロ-N-[(5R, 6S)-5-[(2-フルオロ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-4-オキシ-3-(プロパン-2-イル)-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル]シクロプロパン-1-スルホンアミドまたはその塩。

[請求項8] N-{(5R, 6S)-4-オキシ-3-(プロパン-2-イル)-5-[(2, 3', 5'-トリフルオロ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-イル}シクロプロパンスルホンアミドまたはその塩。

[請求項9] 請求項1記載の化合物またはその塩を含有する医薬。

[請求項10] オレキシン2型受容体作動薬である、請求項9記載の医薬。

- [請求項11] ナルコレプシーの予防または治療剤である、請求項9記載の医薬。
- [請求項12] ナルコレプシーの予防または治療に使用するための、請求項1記載の化合物またはその塩。
- [請求項13] 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるオレキシン2型受容体作動方法。
- [請求項14] 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるナルコレプシーの予防または治療方法。
- [請求項15] ナルコレプシーの予防または治療剤を製造するための、請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/048384

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. [see extra sheet]

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. A61K31/437, A61K31/4375, A61K31/444, A61K31/472, A61K31/4985, A61K31/502, A61K31/517, A61K31/519, A61K31/5383; A61P25/26, A61P43/00, C07D217/24, C07D237/28, C07D237/32, C07D401/10, C07D403/10, C07D405/10, C07D417/10, C07D455/02, C07D471/04, C07D498/04, C07D239/90

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2020
Registered utility model specifications of Japan 1996-2020
Published registered utility model applications of Japan 1994-2020

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2017/135306 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 10 August 2017, claims, examples	1-15
A	JP 2005-532381 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.) 27 October 2005, claims, examples	1-15
A	MALHERBE, P. et al., Biochemical and behavioural characterization of EMPA, a novel high-affinity, selective antagonist for the OX2 receptor, British Journal of Pharmacology, 2009, 156(8), 1326-1341, doi:10.1111/j.1476-5381.2008.00127.x fig. 1	1-15

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27.02.2020

Date of mailing of the international search report
10.03.2020

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

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/048384

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JANOCKOVA, J. et al., Investigation of New Orexin 2 Receptor Modulators Using In Silico and In Vitro Methods, Molecules, 09 November 2018, 23, 2926, 1-14, doi:10,3390/molecules23112926, table 1	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2019/048384

[Continuation of Box A]

A61K31/437(2006.01)i, A61K31/4375(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
A61K31/472(2006.01)i, A61K31/4985(2006.01)i, A61K31/502(2006.01)i,
A61K31/517(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61K31/5383(2006.01)i,
A61P25/26(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D217/24(2006.01)i,
C07D237/28(2006.01)i, C07D237/32(2006.01)i, C07D401/10(2006.01)i,
C07D403/10(2006.01)i, C07D405/10(2006.01)i, C07D417/10(2006.01)i,
C07D455/02(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i, C07D498/04(2006.01)i,
C07D239/90(2006.01)i
FI: C07D217/24 CSP, C07D217/24, C07D455/02 CSP, C07D471/04 108X,
C07D471/04 120, C07D471/04 117Z, 607D239/90, C07D471/04 117A,
C07D237/32, C07D401/10, C07D405/10, C07D403/10, C07D498/04 112T,
C07D417/10, C07D237/28, A61K31/4375, A61K31/437, A61K31/472, A61K31/444,
A61K31/4985, A61K31/519, A61K31/517, A61K31/502, A61K31/5383, A61P43/00 111,
A61P25/26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/048384

Patent Documents referred to in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2017/135306 A1	10.08.2017	US 2017/0226137 A1 claims, examples EP 3411358 A KR 10-2018-0103985 A CN 108884043 A	
JP 2005-532381 A	27.10.2005	US 2005/0009852 A1 claims, examples WO 2004/004733 A1 EP 1521583 A1 CN 1556705 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61K 31/472(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61K 31/502(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/5383(2006.01)i; A61P 25/26(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07D 217/24(2006.01)i; C07D 237/28(2006.01)i; C07D 237/32(2006.01)i; C07D 401/10(2006.01)i; C07D 403/10(2006.01)i; C07D 405/10(2006.01)i; C07D 417/10(2006.01)i; C07D 455/02(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 498/04(2006.01)i; C07D 239/90(2006.01)i FI: C07D217/24 CSP; C07D217/24; C07D455/02 CSP; C07D471/04 108X; C07D471/04 120; C07D471/04 117Z; C07D239/90; C07D471/04 117A; C07D237/32; C07D401/10; C07D405/10; C07D403/10; C07D498/04 112T; C07D417/10; C07D237/28; A61K31/4375; A61K31/437; A61K31/472; A61K31/444; A61K31/4985; A61K31/519; A61K31/517; A61K31/502; A61K31/5383; A61P43/00 111; A61P25/26														
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61K31/437; A61K31/4375; A61K31/444; A61K31/472; A61K31/4985; A61K31/502; A61K31/517; A61K31/519; A61K31/5383; A61P25/26; A61P43/00; C07D217/24; C07D237/28; C07D237/32; C07D401/10; C07D403/10; C07D405/10; C07D417/10; C07D455/02; C07D471/04; C07D498/04; C07D239/90 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1 9 2 2 - 1 9 9 6 年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1 9 7 1 - 2 0 2 0 年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1 9 9 6 - 2 0 2 0 年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1 9 9 4 - 2 0 2 0 年</td> </tr> </table> 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus/REGISTRY (STN)			日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年	日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 2 0 年	日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 2 0 年	日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 2 0 年				
日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年													
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 2 0 年													
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 2 0 年													
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 2 0 年													
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリ*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2017/135306 A1（武田薬品工業株式会社）10.08.2017（2017-08-10） 特許請求の範囲，実施例</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2005-532381 A（アクテリオン ファマシューティカルズ リミテッド）27.10.2005 （2005-10-27） 特許請求の範囲，実施例</td> <td>1-15</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	A	WO 2017/135306 A1（武田薬品工業株式会社）10.08.2017（2017-08-10） 特許請求の範囲，実施例	1-15	A	JP 2005-532381 A（アクテリオン ファマシューティカルズ リミテッド）27.10.2005 （2005-10-27） 特許請求の範囲，実施例	1-15			
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号												
A	WO 2017/135306 A1（武田薬品工業株式会社）10.08.2017（2017-08-10） 特許請求の範囲，実施例	1-15												
A	JP 2005-532381 A（アクテリオン ファマシューティカルズ リミテッド）27.10.2005 （2005-10-27） 特許請求の範囲，実施例	1-15												
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。														
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリ</td> <td>"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</td> <td>"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</td> <td>"&" 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</td> <td></td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリ	"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	"&" 同一パテントファミリー文献	"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献	
* 引用文献のカテゴリ	"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの													
"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの													
"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの													
"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	"&" 同一パテントファミリー文献													
"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献														
"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献														
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日													
27.02.2020	10.03.2020													
名称及びあて先	権限のある職員（特許庁審査官）													
日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	安藤 倫世 4P 9837 電話番号 03-3581-1101 内線 3492													

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	MALHERBE, P., et al., Biochemical and behavioural characterization of EMPA, a novel high-affinity, selective antagonist for the OX2 receptor, British Journal of Pharmacology, 2009, 156(8), 1326-1341, doi:10.1111/j.1476-5381.2008.00127.x Figure 1	1-15
A	JANOCKOVA, J., et al., Investigation of New Orexin 2 Receptor Modulators Using In Silico and In Vitro Methods, Molecules, 2018.11.09, 23, 2926, 1-14, doi:10.3390/molecules23112926 Table 1	1-15

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2019/048384

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2017/135306	A1	10.08.2017	US	2017/0226137	A1	
				特許請求の範囲，実施例			
				EP	3411358	A	
				KR	10-2018-0103985	A	
				CN	108884043	A	

JP	2005-532381	A	27.10.2005	US	2005/0009852	A1	
				特許請求の範囲，実施例			
				WO	2004/004733	A1	
				EP	1521583	A1	
				CN	1556705	A	
