

(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
2021年6月3日(03.06.2021)



(10) 国際公開番号

WO 2021/106975 A1

(51) 国際特許分類:

A61P 3/04 (2006.01)	A61P 25/26 (2006.01)
A61P 5/50 (2006.01)	A61P 25/28 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)	C07D 455/02 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)	C07D 471/04 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)	A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)	A61K 31/444 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/043924

(22) 国際出願日: 2020年11月26日(26.11.2020)

(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:

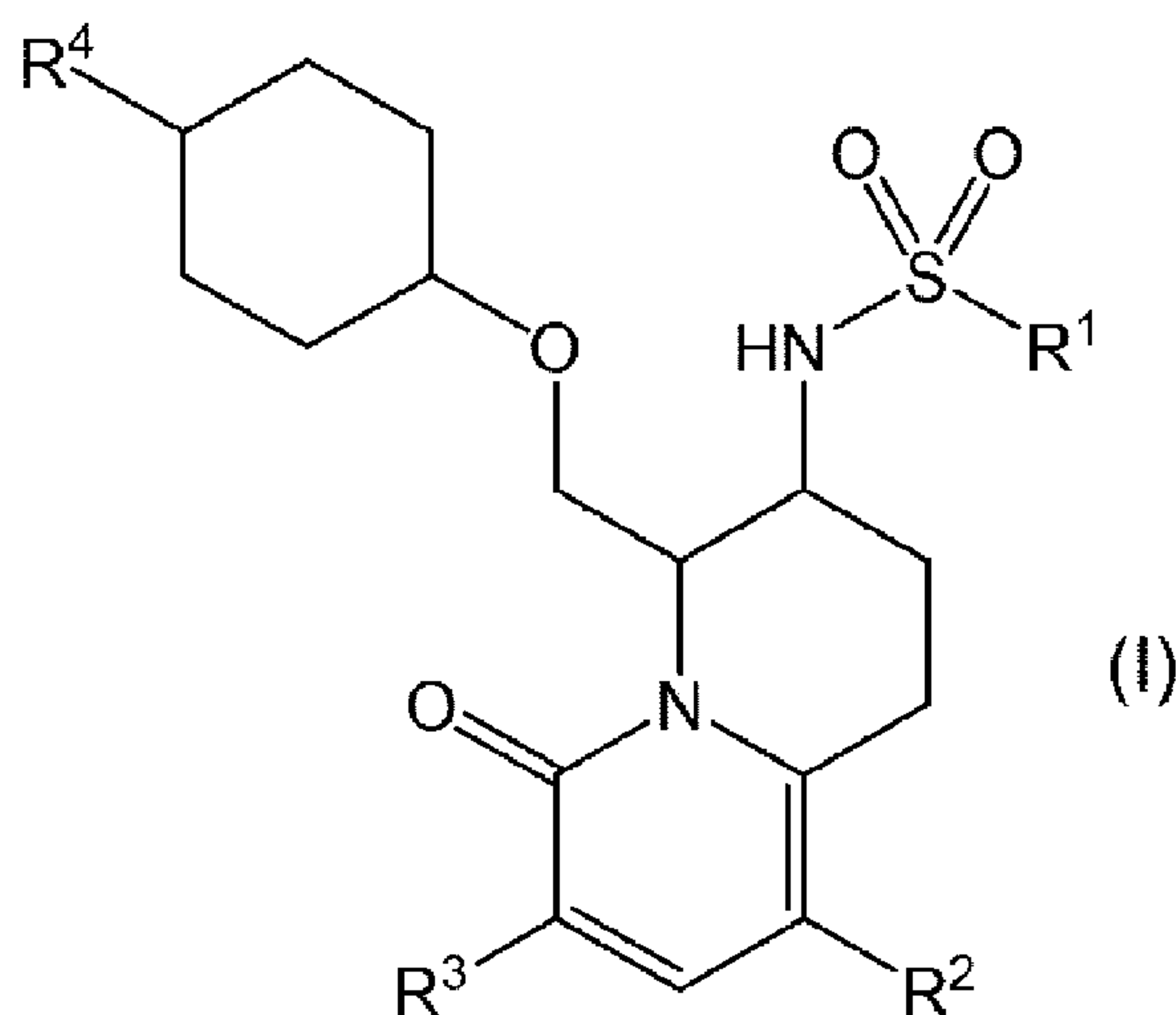
特願 2019-214206	2019年11月27日(27.11.2019)	JP
特願 2020-093604	2020年5月28日(28.05.2020)	JP

(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: 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). 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). 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

(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 specification) or a salt thereof has orexin type 2 receptor agonist activity and is useful as an agent for the prevention or treatment of 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。

[続葉有]

WO 2021/106975 A1

(JP). 小池 竜樹(**KOIKE, Tatsuki**); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 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 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 木村 英司(**KIMURA, Eiji**); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). パブリチェック アレキサンダー マーティン(**PAWLICZEK, Alexander Martin**); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). ピラ マリレナ(**PIRA, Marilena**); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). ミゲレスーラモス ハビエル(**MIGUELEZ-RAMOS, Javier**); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP).

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

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

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

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

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）。

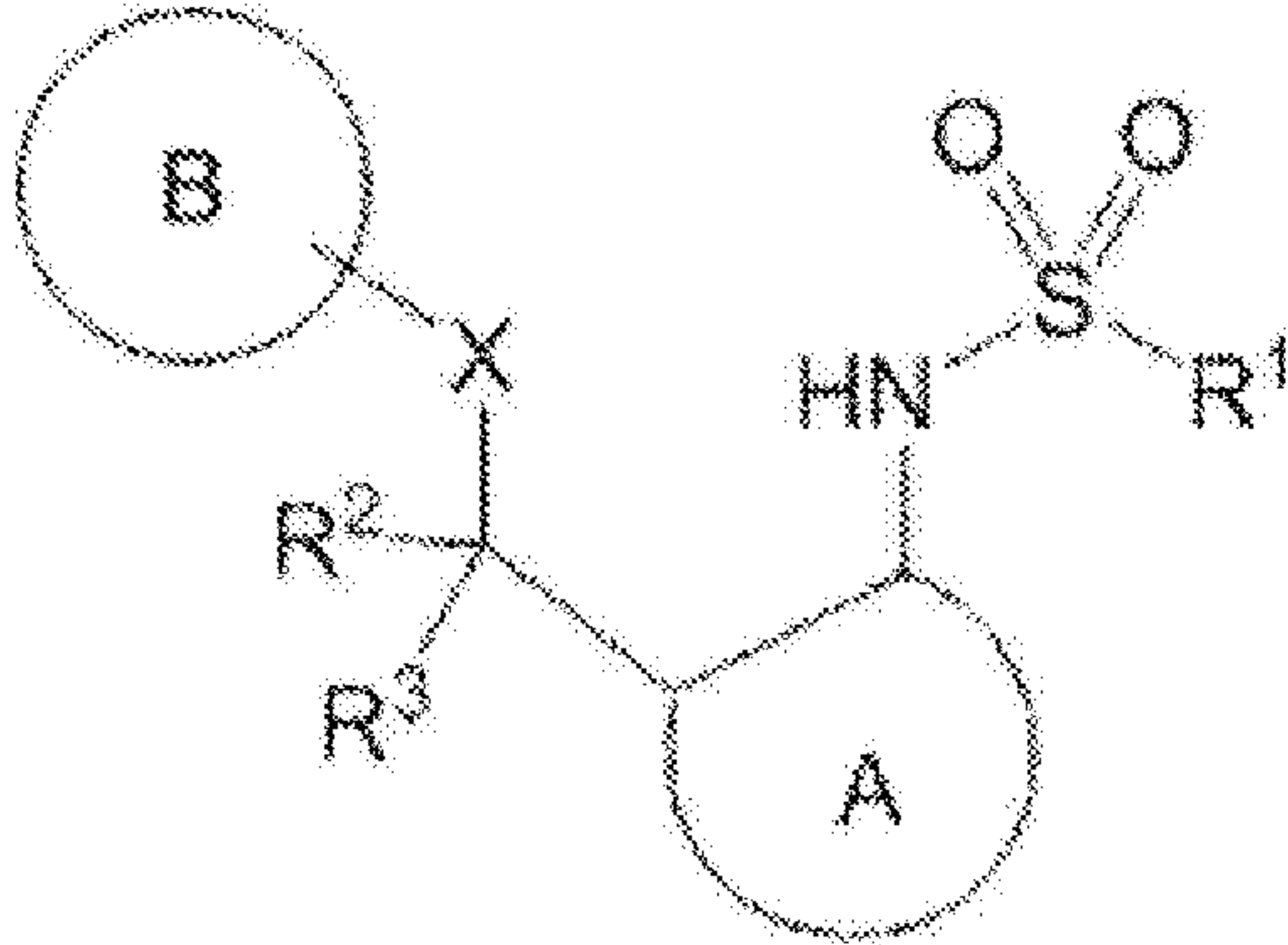
[0006] したがってオレキシン2型受容体作動活性を有する化合物は、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、昏睡などの意識障害、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、日中の過眠を伴う過眠症症候群（たとえば、パーキンソン病、ギランバレー症候群やクライネレヴィン症候群）、アルツハイマー、肥満、インスリン抵抗性症候群、心不全、

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]



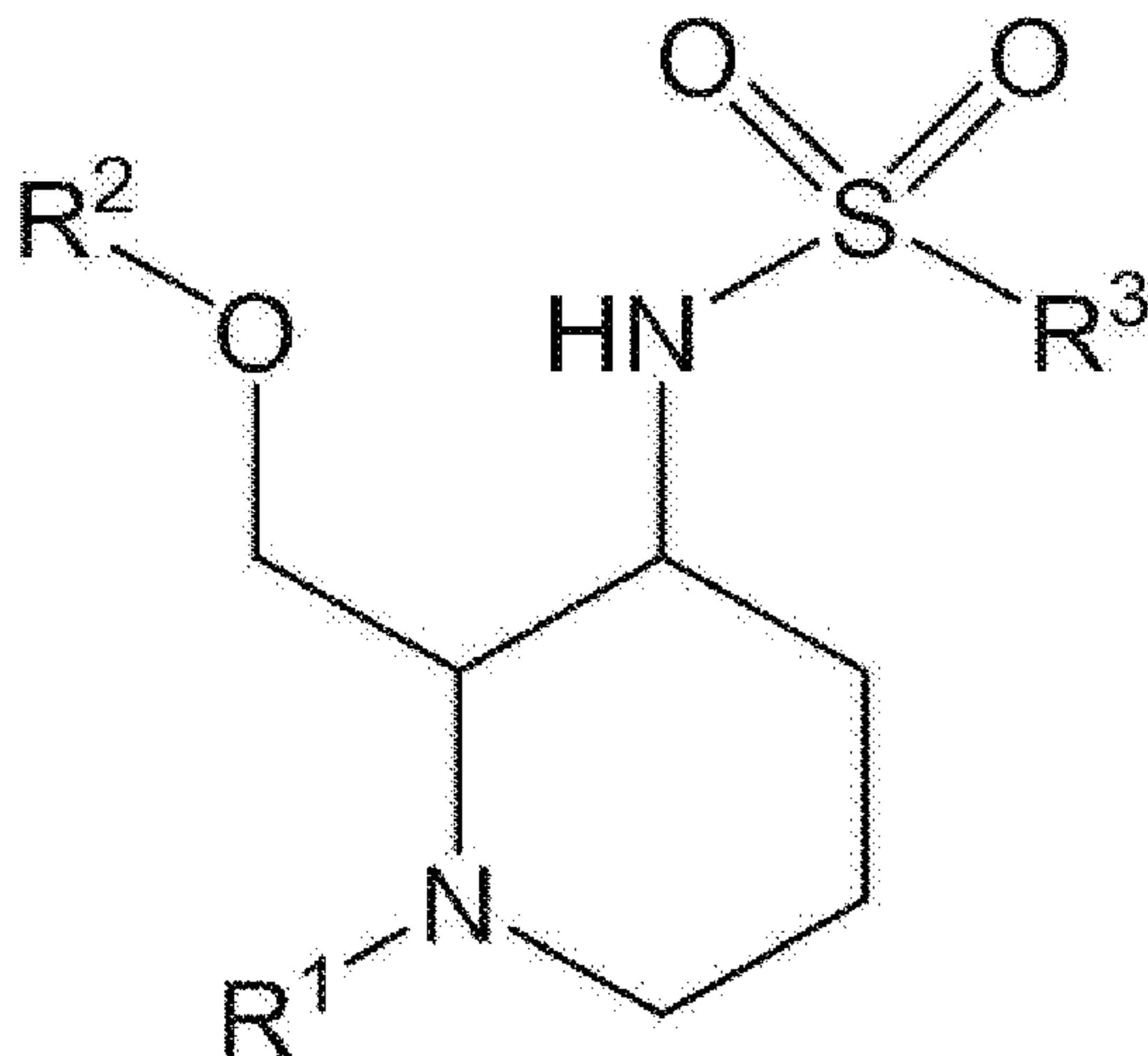
[0009] (式中の各記号は文献に記載された通りである。)

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]

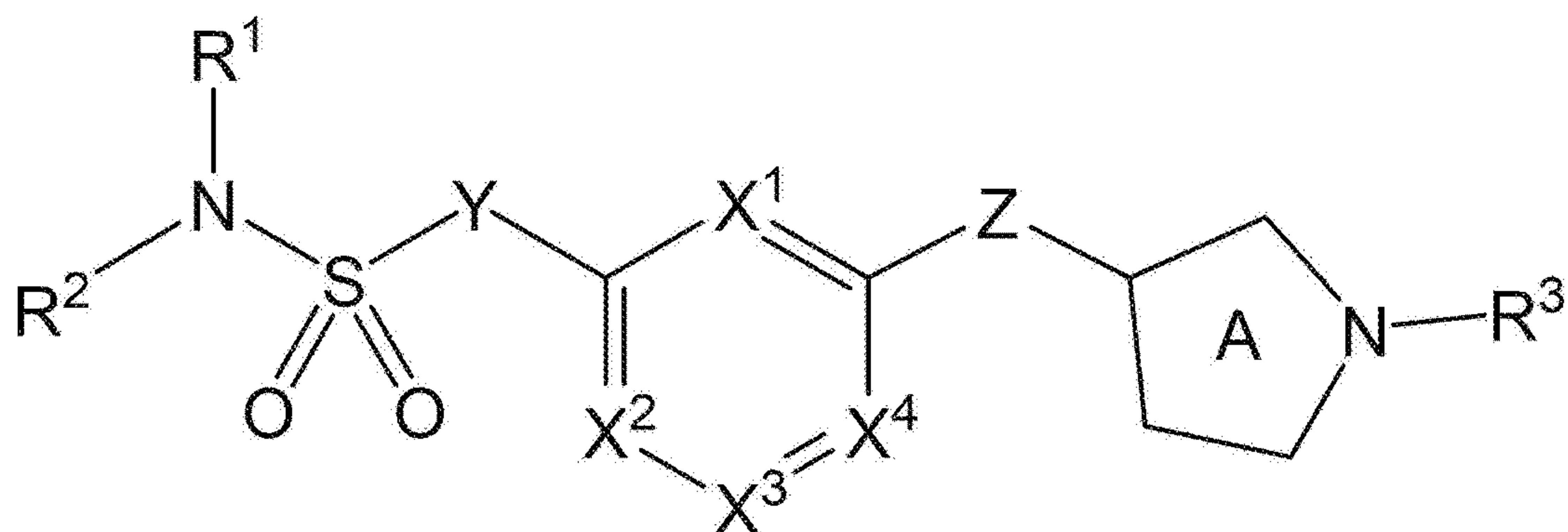


[0012] (式中の各記号は文献に記載された通りである。)

で表される化合物(特許文献5)。

式

[0013] [化3]

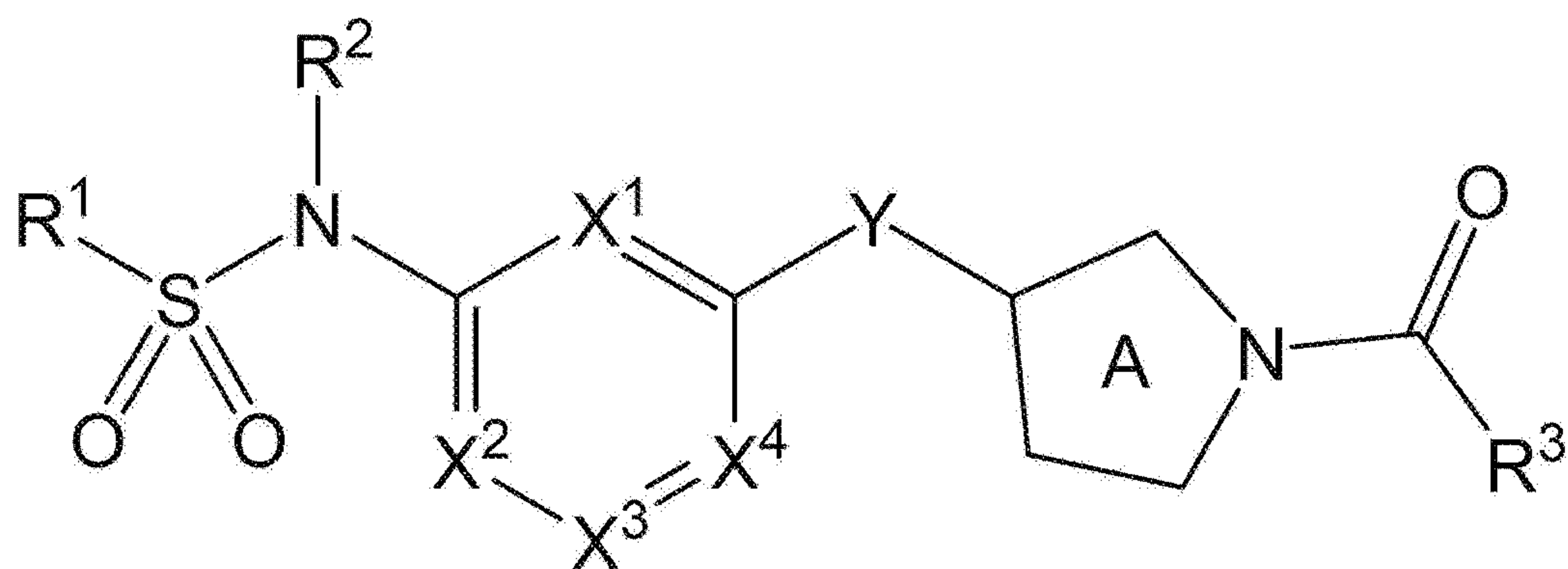


[0014] (式中の各記号は文献に記載された通りである。)

で表される化合物(特許文献6)。

式

[0015] [化4]

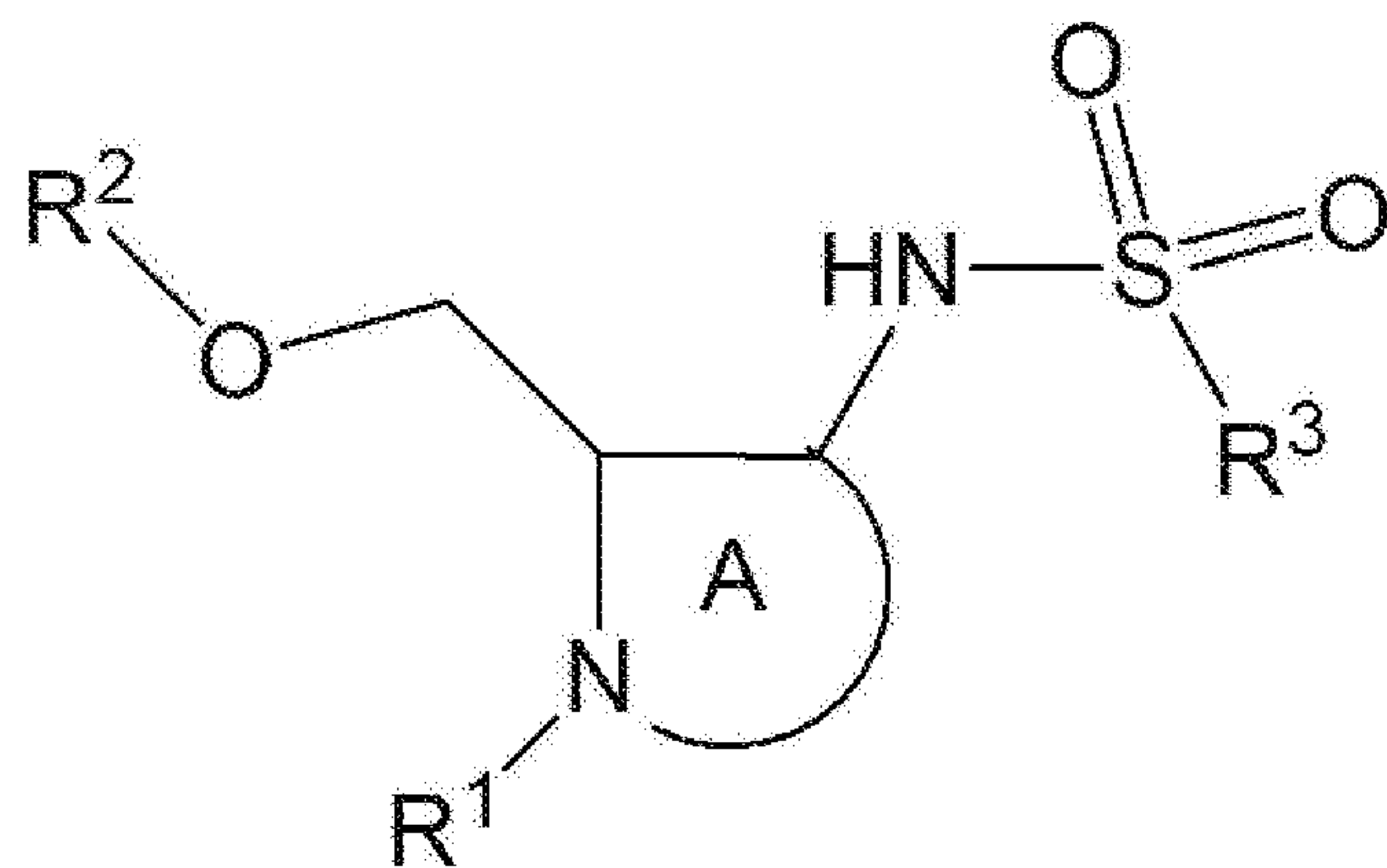


[0016] (式中の各記号は文献に記載された通りである。)

で表される化合物(特許文献7)。

[0017] 式

[0018] [化5]

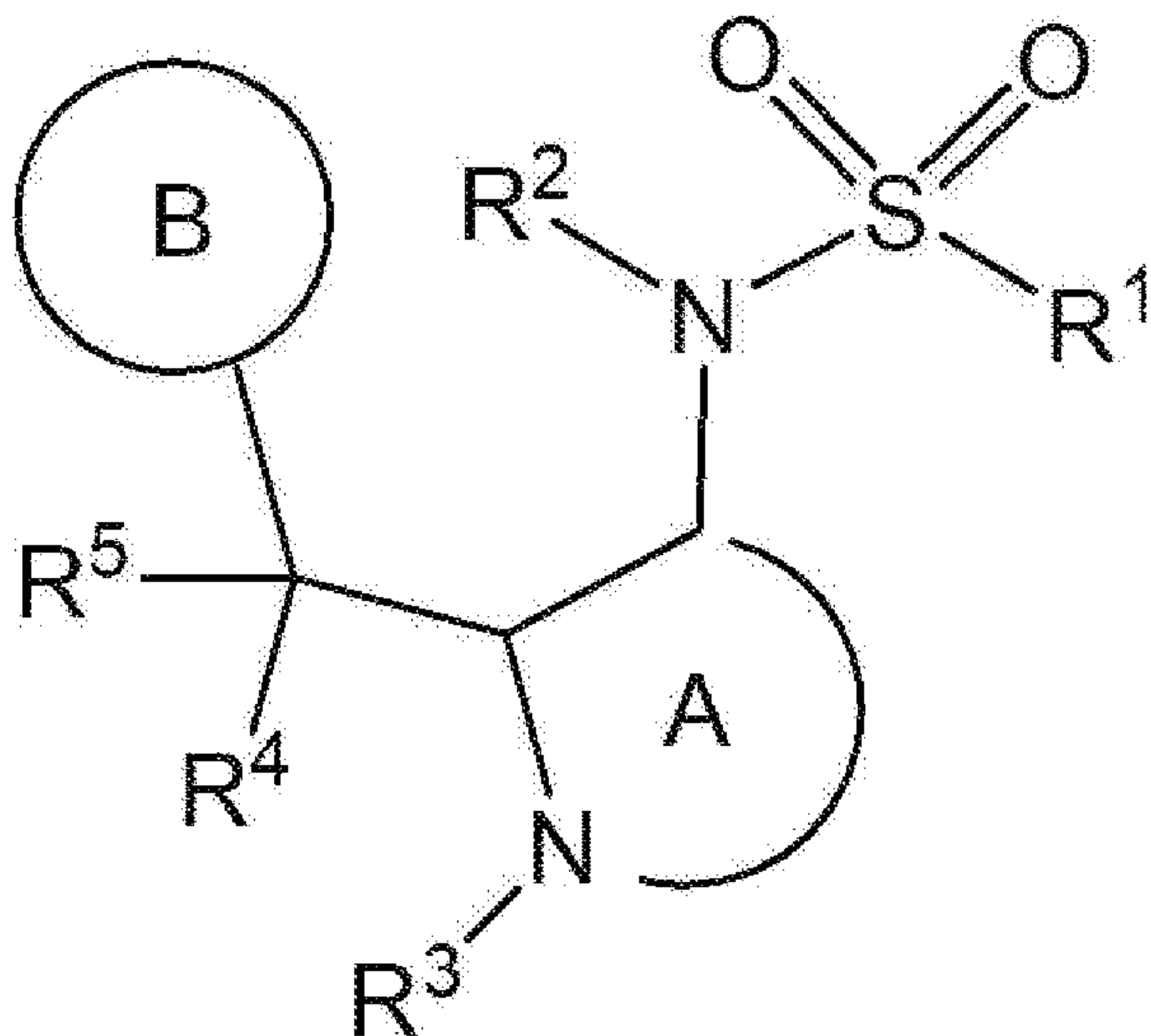


[0019] (式中の各記号は文献に記載された通りである。)

で表される化合物(特許文献8)。

[0020] 式

[0021] [化6]

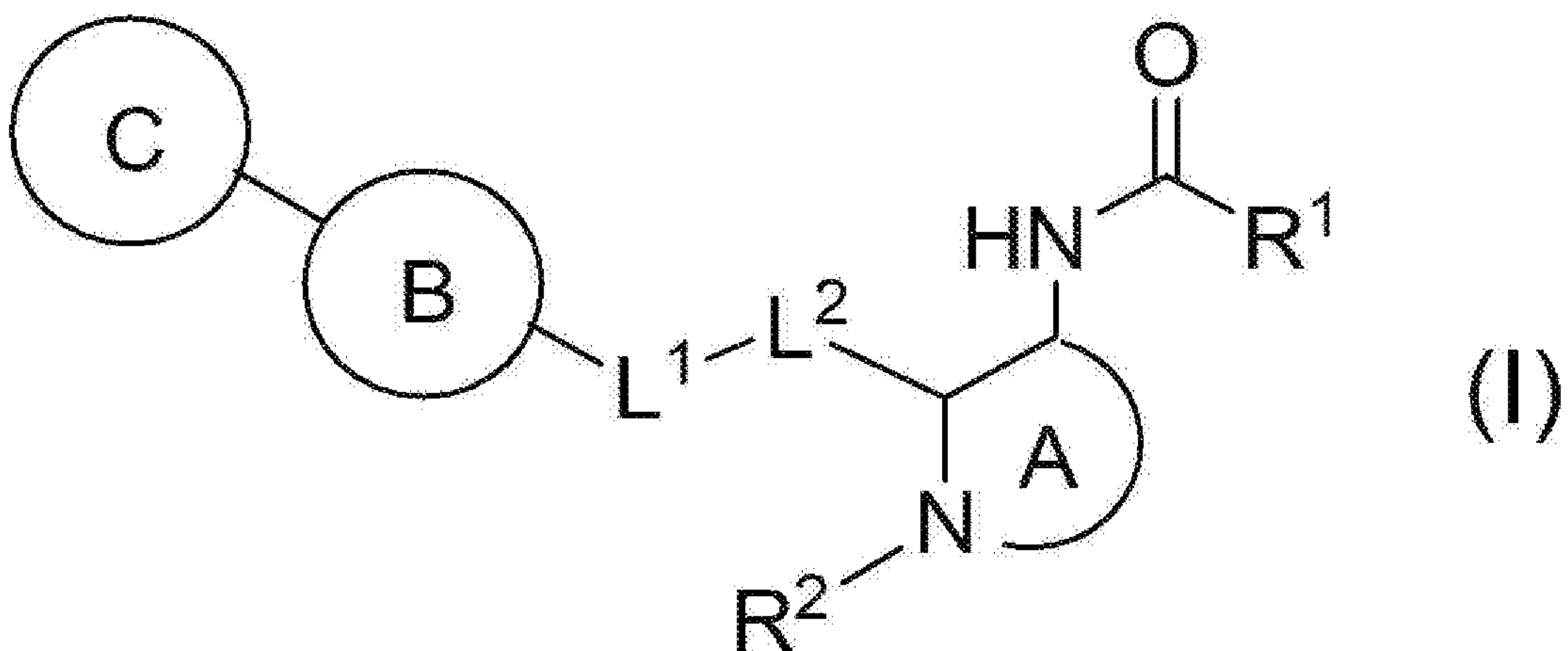


[0022] (式中の各記号は文献に記載された通りである。)

で表される化合物(特許文献9)。

[0023] 式

[0024] [化7]



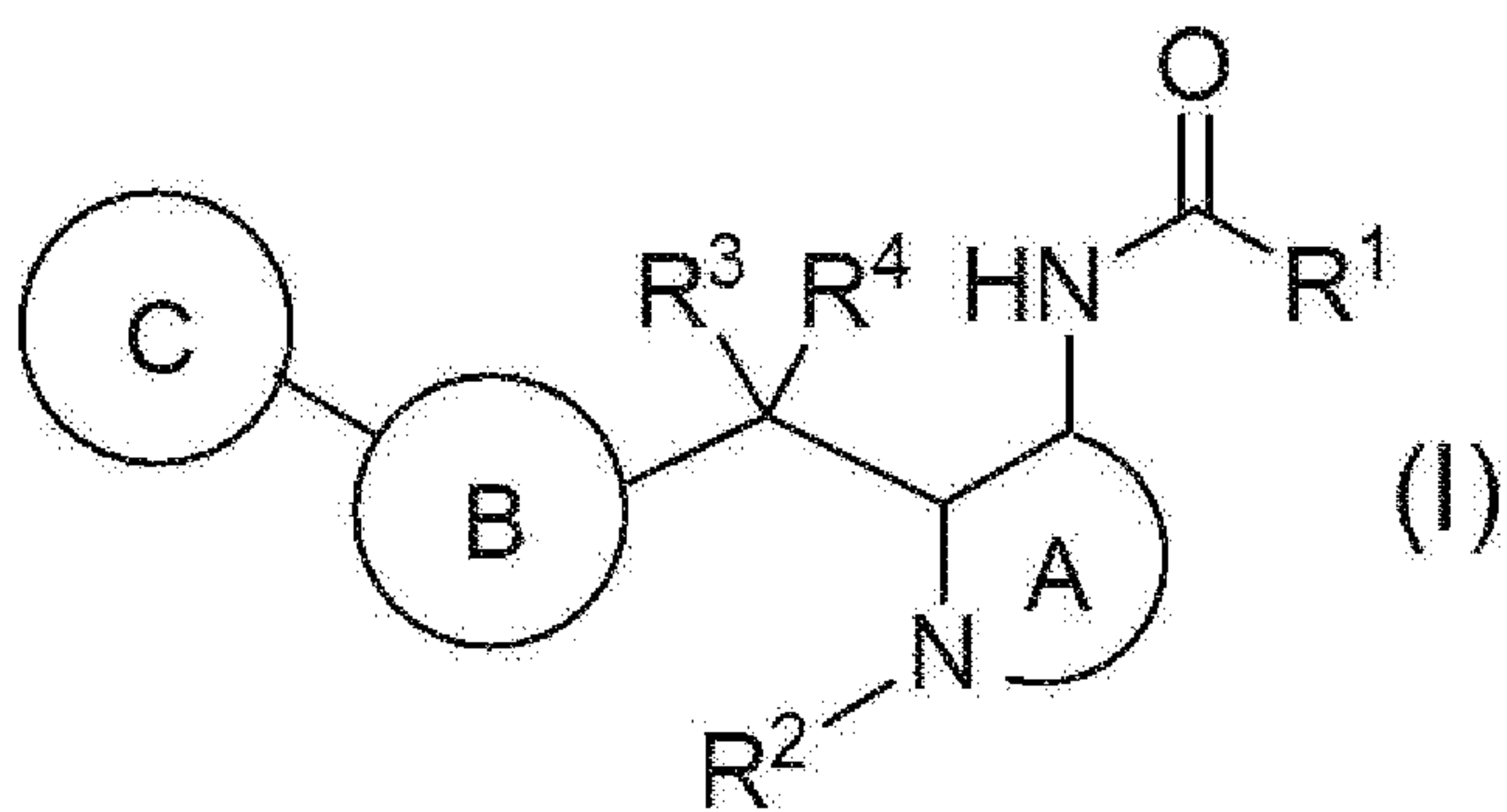
[0025] (式中の各記号は文献に記載された通りである。)

で表される化合物(特許文献10)。

[0026] 式

[0027]

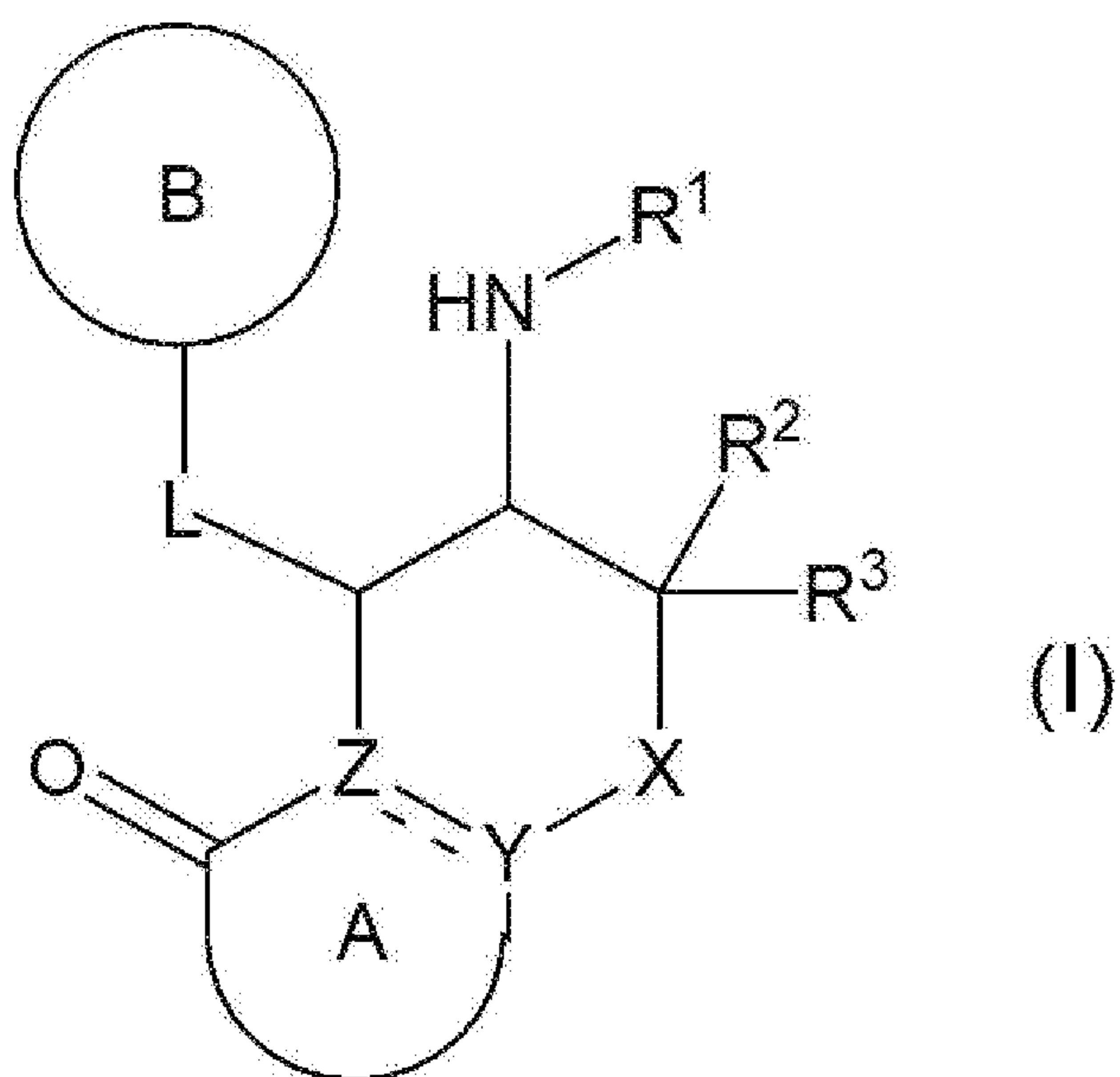
[化8]



[0028] (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11)。

[0029] 式

[0030] [化9]

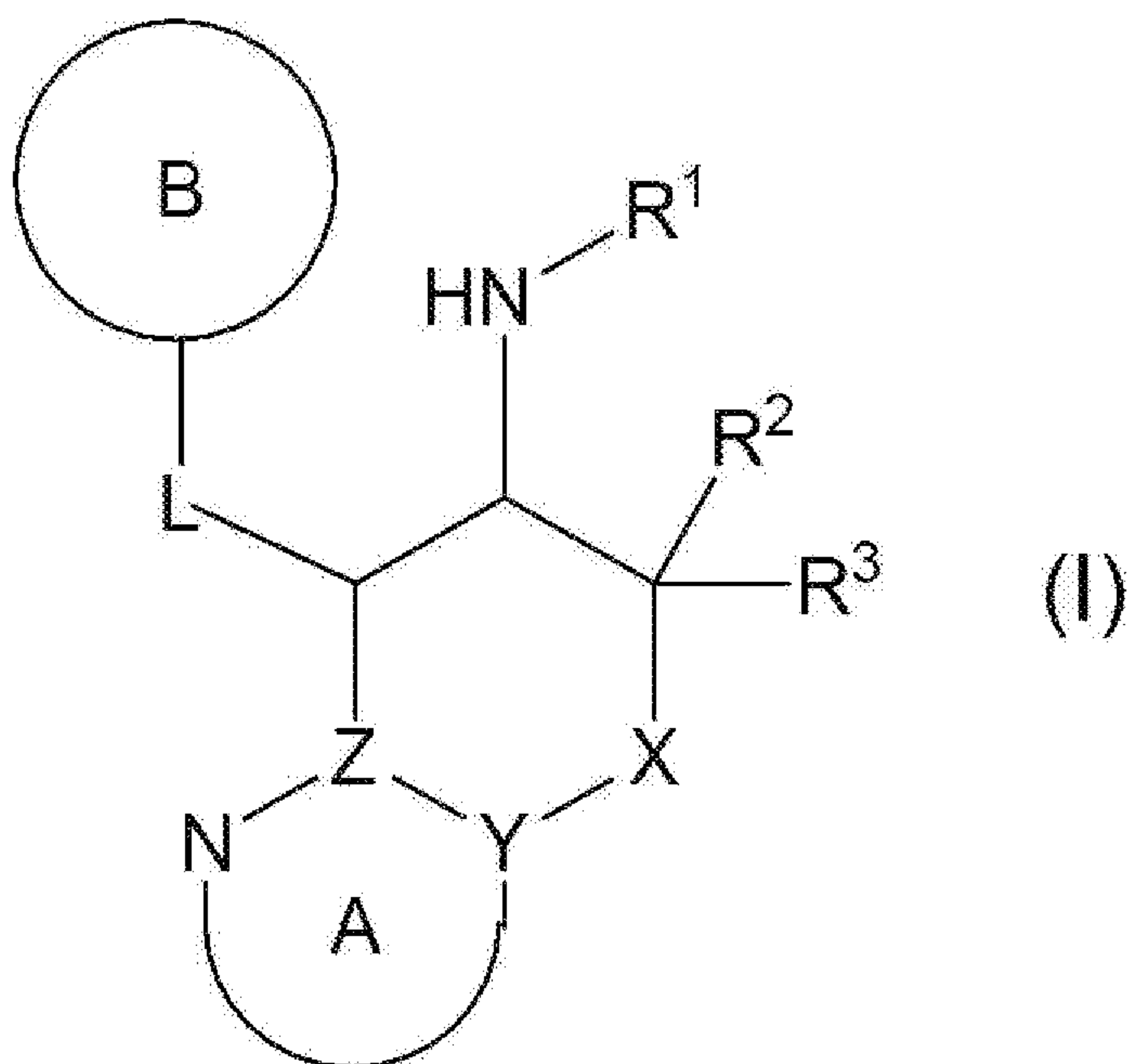


[0031] (式中の各記号は文献に記載された通りである。)
で表される化合物(特許文献12)。

[0032] 式

[0033]

[化10]

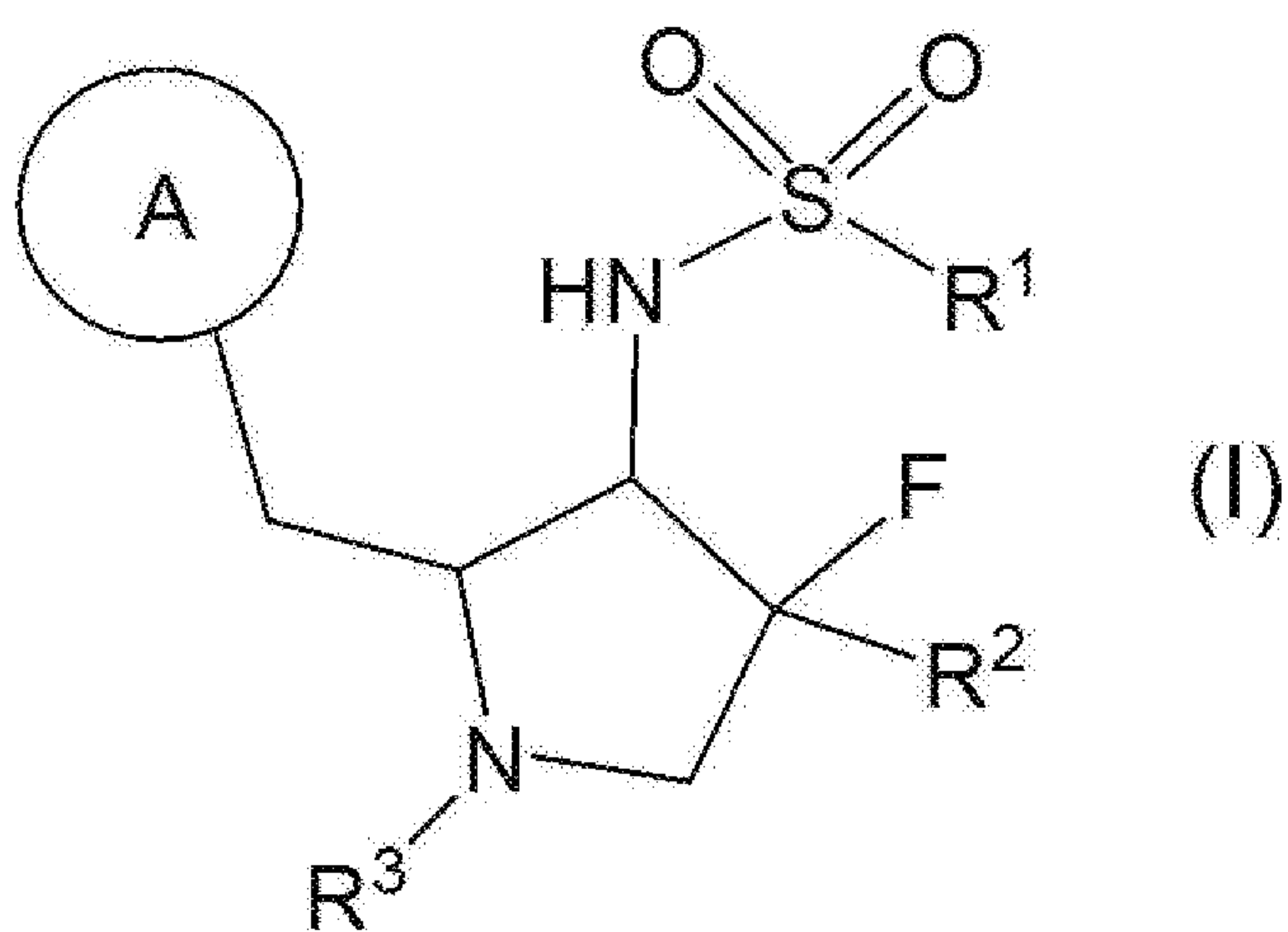


[0034] (式中の各記号は文献に記載された通りである。)

で表される化合物(特許文献13)。

[0035] 式

[0036] [化11]



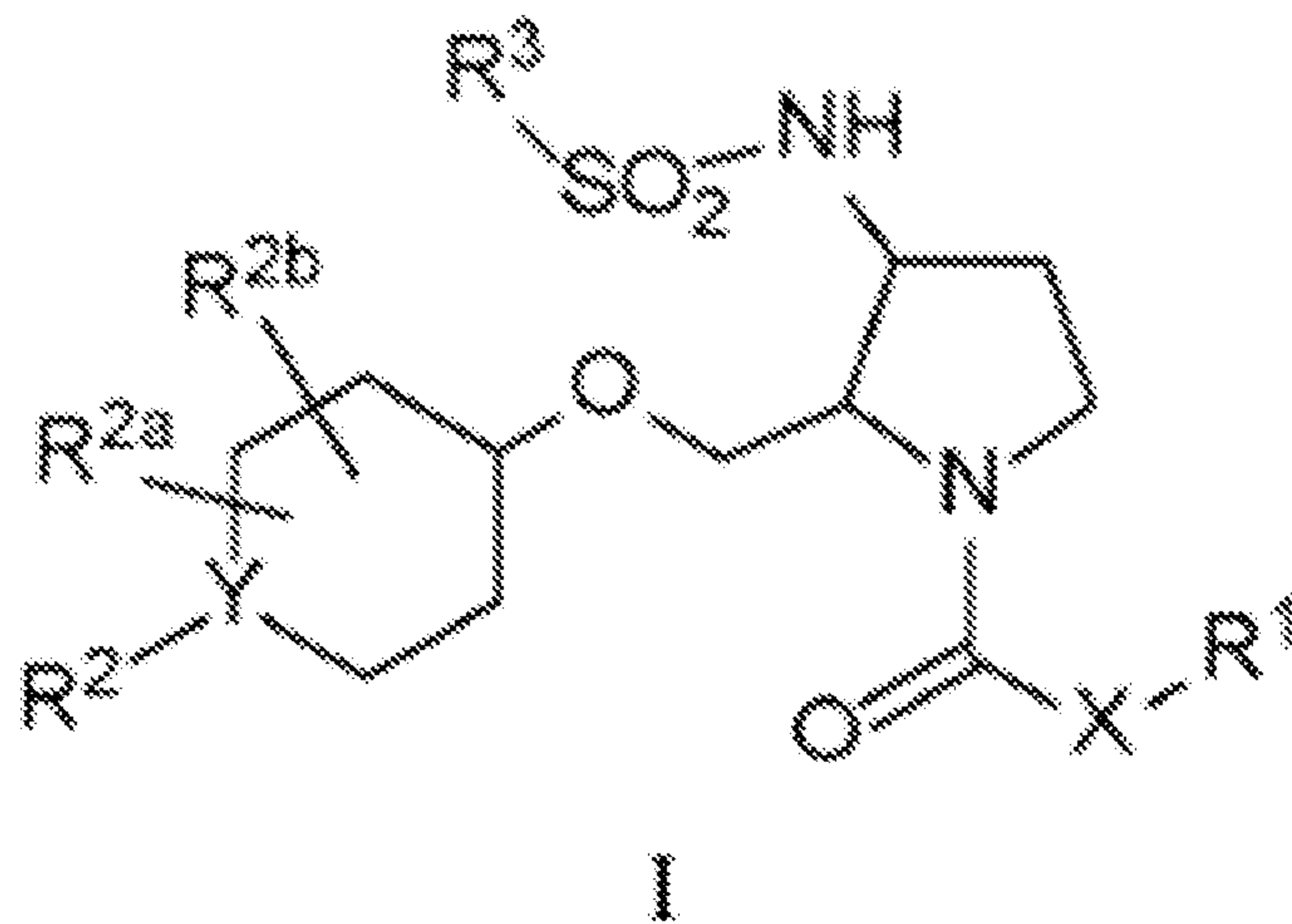
[0037] (式中の各記号は文献に記載された通りである。)

で表される化合物(特許文献14)。

[0038] 式

[0039]

[化12]

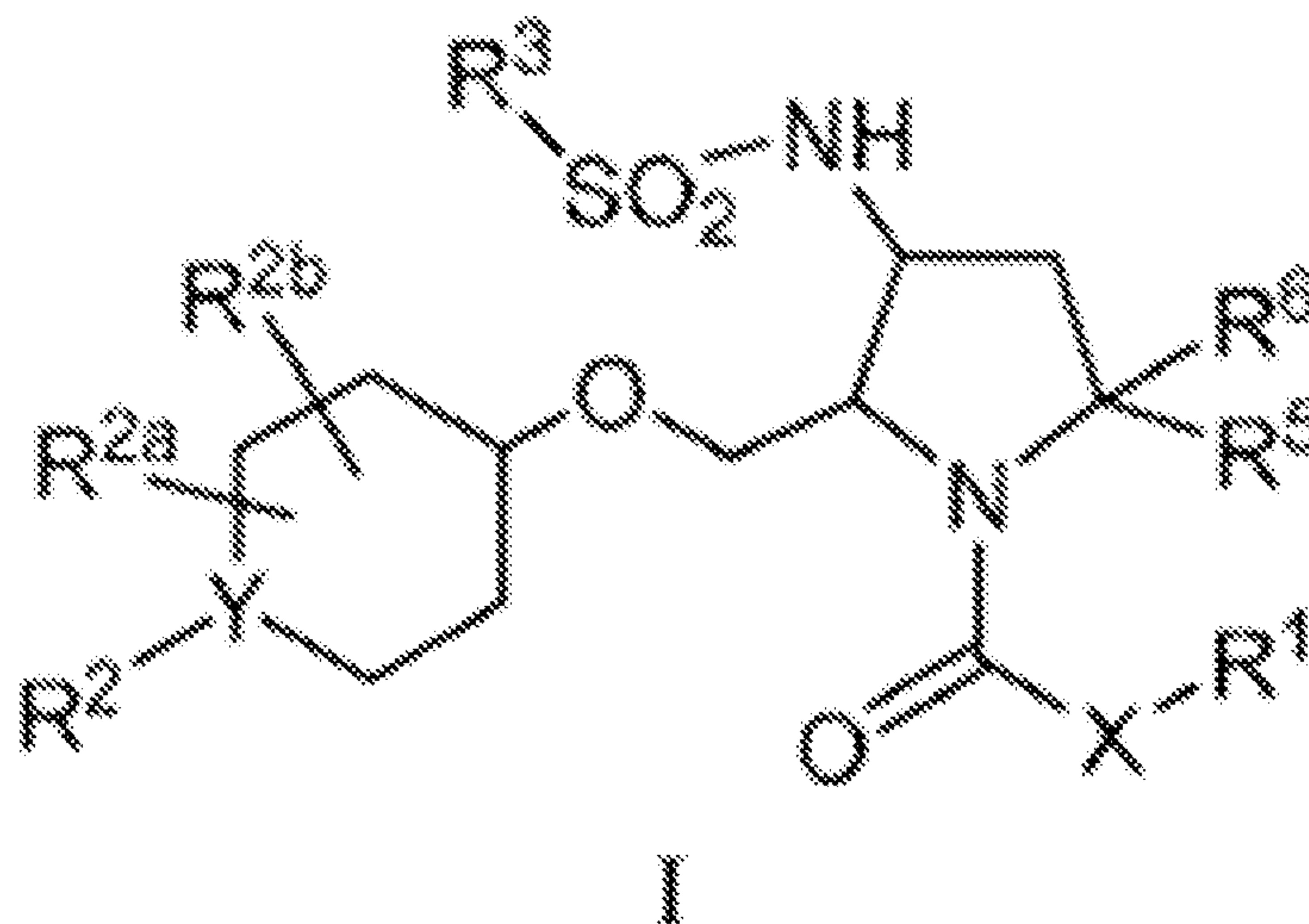


[0040] (式中の各記号は文献に記載された通りである。)

で表される化合物(特許文献15)。

[0041] 式

[0042] [化13]



[0043] (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16)。

[0044] 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

- [0045] 特許文献1 : WO 2015/073707 A1
特許文献2 : WO 2015/048091 A1
特許文献3 : WO 2015/147240 A1
特許文献4 : WO 2012/137982 A9
特許文献5 : WO 2017/135306 A1
特許文献6 : WO 2018/164191 A1
特許文献7 : WO 2018/164192 A1
特許文献8 : WO 2019/027003 A1
特許文献9 : WO 2019/027058 A1
特許文献10 : WO 2020/004536 A1
特許文献11 : WO 2020/004537 A1
特許文献12 : WO 2020/122092 A1
特許文献13 : WO 2020/122093 A1
特許文献14 : WO 2020/158958 A1
特許文献15 : WO 2020/167701 A1
特許文献16 : WO 2020/167706 A1

非特許文献

- [0046] 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：ペプチイズ、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

[0047] 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

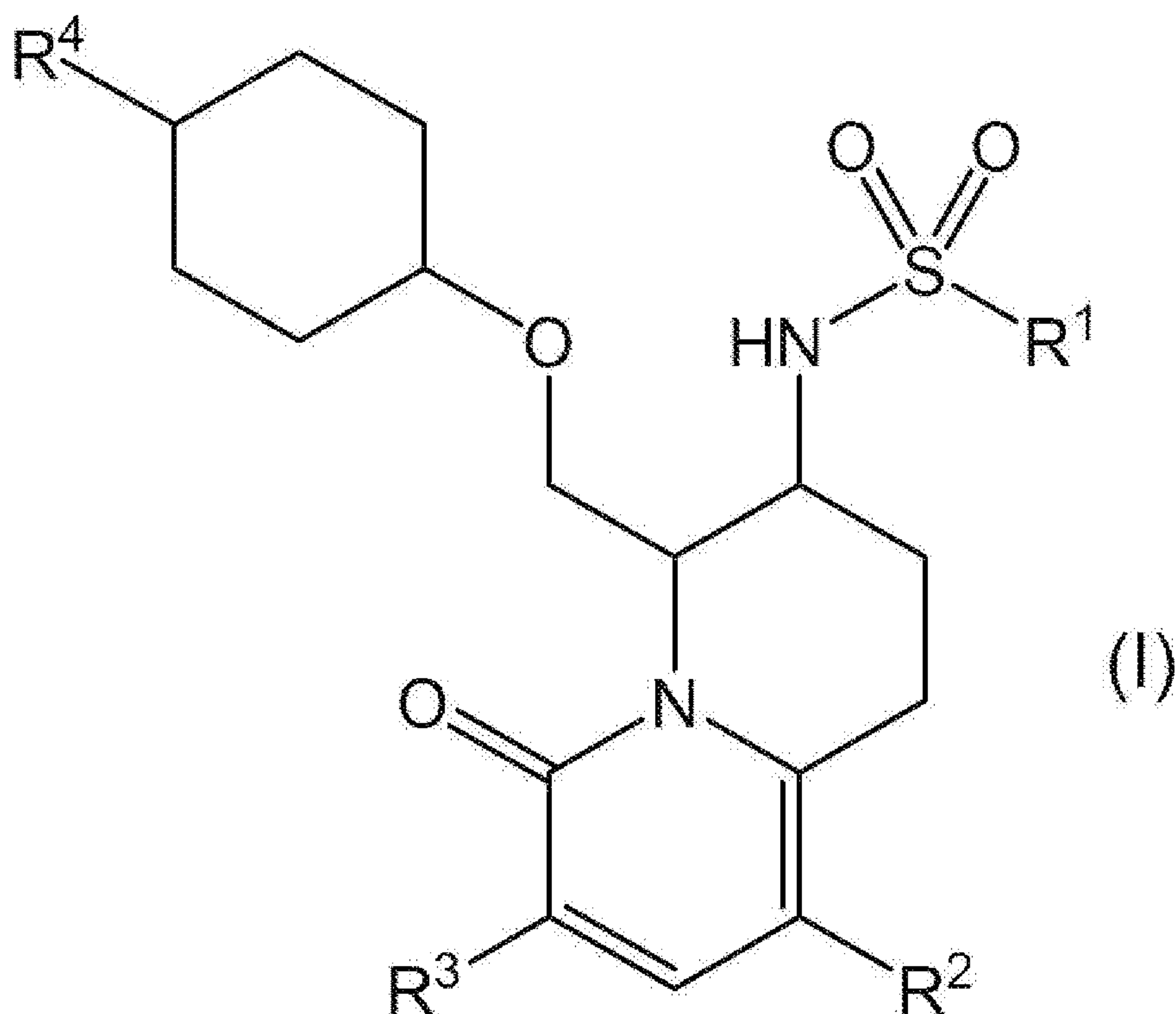
[0048] 本発明者らは、下記の式(Ⅰ)で表される化合物またはその塩(本明細書中、化合物(Ⅰ)と称する場合がある。)が、オレキシン2型受容体作動活性を有することを見出し、更なる研究の結果、本発明を完成するに至った。

[0049] 即ち、本発明は、以下に関する。

[1]

式：

[0050] [化14]



[0051] [式中、

R¹は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいモノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、または置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基を示し；

R²は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、または置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基を示し；

R³は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、または置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基を示し；

R⁴は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、

または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基、または置換されていてもよい4ないし6員の複素環基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

[0052] [2]

R^2 が、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

R^3 が、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

R^4 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基である、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[0053] [3]

R^1 が、 C_{1-6} アルキル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、または C_{3-6} シクロアルキル基；

R^2 が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、または C_{1-6} アルコキシ基；

R^3 が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、または C_{1-6} アルコキシ基；かつ

R^4 が、

(1) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および3ないし14員非芳香族複素環オ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、

(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い C_{3-6} シクロアルキル基、

- (3) C_{2-6} アルケニル基、
 - (4) 1 ないし 3 個の C_{3-6} シクロアルキル基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、
 - (5) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および 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_{6-10} アリール基、
 - (6) 1 ないし 3 個の C_{3-6} シクロアルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
 - (7) C_{3-6} シクロアルコキシ基、または
 - (8) 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 4 ないし 6 員の複素環基
- である、上記 [1] 記載の化合物またはその塩。

[0054] [4]

R^1 が、 C_{1-6} アルキル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、または C_{3-6} シクロアルキル基；

R^2 が、水素原子；

R^3 が、 C_{1-6} アルキル基；かつ

R^4 が、

- (1) C_{1-6} アルキル基、
- (2) C_{3-6} シクロアルキル基、
- (3) C_{2-6} アルケニル基、
- (4) C_{2-6} アルキニル基、
- (5) C_{6-10} アリール基、または
- (6) C_{1-6} アルコキシ基

である、上記 [1] 記載の化合物またはその塩。

[0055] [5]

R^1 が、 C_{1-6} アルキル基；

R^2 が、水素原子；

R³が、C₁₋₆アルキル基；かつ

R⁴が、

- (1) C₁₋₆アルキル基、
- (2) C₂₋₆アルキニル基、または
- (3) C₁₋₆アルコキシ基

である、上記〔1〕記載の化合物またはその塩。

[0056] 〔6〕

N-[4-({[(1s, 4S)-4-エトキシシクロヘキシル]オキシ}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またはその塩。

〔7〕

N-[7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-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またはその塩。

〔8〕

N-[4-({[(1s, 4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ}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またはその塩。

[0057] 〔9〕

上記〔1〕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。

[0058] 〔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〕記載の化合物またはその塩。

〔13〕

上記〔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。

〔１４〕

上記〔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。

〔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〕記載の化合物またはその塩の使用。

発明の効果

[0059] 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。

[0060] (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、「 C_{1-6} 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 C_{1-6} 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-ブロモエチル、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、「C₂₋₆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、「C₂₋₆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、「C₃₋₁₀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C₃₋₁₀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C₃₋₁₀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、「C₃₋₁₀シクロアルケニル基」としては、例えば、シクロプロペニル、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。

[0061] 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 C_{1-6} 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 C_{1-6} 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、「 C_{1-6} 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 C_{1-6} 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 C_{1-6} 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、「 C_{1-6} 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、「 C_{6-14} 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、「 C_{7-16} 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、モルホリニルカルボニル、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。

[0062] 本明細書中、「モノ-またはジ- C_{1-6} 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- C_{7-16} 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、「 C_{1-6} 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 C_{1-6} 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 C_{1-6} 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、「 C_{6-14} 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。

[0063] 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、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。

[0064] 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、テトラヒドロピラニルオキシ、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-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} アルキルーカルボニル基、

(26) C_{6-14} アリールーカルボニル基、

(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} アルコキシーカルボニル基、

(30) C_{6-14} アリールオキシーカルボニル基(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} アラルキルオキシーカルボニル基(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} アルキルーカルバモイル基、

(35) 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)、

- (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} アラルキルアミノ基（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} アラル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。

[0065] 「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。

[0066] 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、フェノキサチイニル、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。

[0067] 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、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、4H－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。

[0068] 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いるともよい。

[0069] 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－カルボニル基、 C_{2-6} アルケニル－カルボニル基（例、クロトノイル）、 C_{3-10} シクロアルキル－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－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－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、 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）、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、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。

[0070] 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、モノーまたはジー（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）、モノーまたはジー C_{2-6} アルケニルアミノ基（例、ジアリルアミノ）、モノーまたはジー 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）、モノーまたはジー C_{6-14} アリールアミノ基（例、フェニルアミノ）、モノーまたはジー 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）、モノーまたはジー（ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル）ー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）、モノーまたはジー C_{6-14} アリールーカルボニルアミノ基（例、ベンゾイルアミノ）、モノーまたはジー C_{7-16} アラルキルーカルボニルアミノ基（例、ベンジルカルボニルアミノ）、モノーまたはジー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）、モノーまたはジー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）、モノーまたはジー C_{1-6} アルコキシー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、（モノーまたはジー C_{1-6} アルキルーカルバモイル）アミノ基（例、メチルカルバモイルアミノ）、（モノーまたはジー C_{7-16} アラルキルーカルバモイル

）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。

[0071] 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-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-カルボニル-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。

[0072] 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-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-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-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-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-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-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-カルボニル-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-カルボニル-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。

[0073] 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、

C₆₋₁₄アリール-カルボニル基、C₇₋₁₆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、C₁₋₆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-またはジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル基およびモノ-またはジ- C₇₋₁₆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-またはジ- C₁₋₆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-またはジ- C₂₋₆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-またはジ- C₃₋₁₀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-またはジ- C₆₋₁₄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-またはジ- C₇₋₁₆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-またはジ- C₁₋₆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-またはジ- C₆₋₁₄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。

[0074] 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、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₆アラルキル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基、C₆₋₁₄アリール-カルボニル基、C₇₋₁₆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、C₁₋₆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-またはジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、モノ-ま

たはジ- 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。

[0075] 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} アルキルーカルボニル基、 C_{6-14} アリールー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

ア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。

[0076] 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。

[0077] 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。

[0078] 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。

[0079] 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。

本明細書中、「4 ないし 6 員の複素環基」としては、芳香族または非芳香族の 4 ないし 6 員の複素環基が挙げられ、具体的には、オキセタニル、フリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニルが挙げられる。

[0080] 以下に、式 (1) 中の各記号の定義について詳述する。

式中、 R^1 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、または置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を示す。

R^1 としては、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、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、ジメチルアミノ）、または C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）が好ましい。

R^1 としては、なかでも、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）が好ましい。

[0081] R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す。

R^2 としては、水素原子、ハロゲン原子（例、フッ素原子、臭素原子）、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、 C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、または C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）が好ましい。

R^2 としては、なかでも、水素原子が好ましい。

[0082] R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す。

R^3 としては、水素原子、ハロゲン原子（例、フッ素原子、臭素原子）、シアノ基、1 ないし 3 個のヒドロキシ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）、 C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、または C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）が好ましい。

R^3 としては、なかでも、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）が好ましい。

[0083] R^4 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_3

C_{1-6} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基、または置換されていてもよい4ないし6員の複素環基を示す。

R^4 としては、

- (1) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、ヒドロキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、 C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、および3ないし14員非芳香族複素環オキシ基（例、テトラヒドロピラニルオキシ）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_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル）、
- (2) 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 C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル）、
- (3) C_{2-6} アルケニル基（例、エテニル、プロペニル、ブテニル）、
- (4) 1ないし3個の C_{3-6} 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_{2-6} アルキニル基（例、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、イソペンチニル）、
- (5) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、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、トリフルオロメチル）、および 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_{6-10} アリール基（例、フェニル）、
- (6) 1ないし3個の C_{3-6} シクロアルコキシ基（例、シクロプロピル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ）、
- (7) C_{3-6} シクロアルコキシ基（例、シクロブトキシ）、または
- (8) 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

4 ないし 6 員の複素環基（例、オキセタニル、フリル、ピラゾリル、ピリジ
ル）

が好ましい。

R^4 としては、なかでも、

- (1) C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）、
- (2) C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、
- (3) C_{2-6} アルケニル基（例、プロペニル）、
- (4) C_{2-6} アルキニル基（例、プロピニル）、
- (5) C_{6-10} アリール基（例、フェニル）、または
- (6) C_{1-6} アルコキシ基（例、エトキシ）

が好ましい。

R^4 としては、とりわけ、

- (1) C_{1-6} アルキル基（例、エチル）、
- (2) C_{2-6} アルキニル基（例、プロピニル）、または
- (3) C_{1-6} アルコキシ基（例、エトキシ）

が好ましい。

[0084] 化合物（I）としては、

R^1 が、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、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、ジメチルアミノ）、または C_{3-6} シク
ロアルキル基（例、シクロプロピル）であり；

R^2 が、水素原子、ハロゲン原子（例、フッ素原子、臭素原子）、シアノ基、
 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、 C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロ
ピル）、または C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）であり；

R^3 が、水素原子、ハロゲン原子（例、フッ素原子、臭素原子）、シアノ基、
1 ないし 3 個のヒドロキシ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）、 C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロ
ピル）、または C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）であり；かつ

R^4 が、

- (1) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、ヒドロキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、 C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、および3ないし14員非芳香族複素環オキシ基（例、テトラヒドロピラニルオキシ）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_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル）、
- (2) 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 C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル）、
- (3) C_{2-6} アルケニル基（例、エテニル、プロペニル、ブテニル）、
- (4) 1ないし3個の C_{3-6} 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_{2-6} アルキニル基（例、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、イソペンチニル）、
- (5) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、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、トリフルオロメチル）、および 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_{6-10} アリール基（例、フェニル）、
- (6) 1ないし3個の C_{3-6} シクロアルコキシ基（例、シクロプロピル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ）、
- (7) C_{3-6} シクロアルコキシ基（例、シクロブトキシ）、または
- (8) 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4ないし6員の複素環基（例、オキセタニル、フリル、ピラゾリル、ピリジル）

である、化合物が好ましい。

[0085] 化合物（I）としては、なかでも、

R^1 が、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、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、ジメチルアミノ）、または C_{3-6} シク

ロアルキル基（例、シクロプロピル）であり；

R²が、水素原子であり；

R³が、C₁₋₆アルキル基（例、メチル）であり；かつ

R⁴が、

(1) C₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）、

(2) C₃₋₆シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(3) C₂₋₆アルケニル基（例、プロペニル）、

(4) C₂₋₆アルキニル基（例、プロピニル）、

(5) C₆₋₁₀アリール基（例、フェニル）、または

(6) C₁₋₆アルコキシ基（例、エトキシ）

である、化合物が好ましい。

[0086] 化合物（I）としては、特に、

R¹が、C₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル）であり；

R²が、水素原子であり；

R³が、C₁₋₆アルキル基（例、メチル）であり；かつ

R⁴が、

(1) C₁₋₆アルキル基（例、エチル）、

(2) C₂₋₆アルキニル基（例、プロピニル）、または

(3) C₁₋₆アルコキシ基（例、エトキシ）

である、化合物が好ましい。

[0087] 化合物（I）の具体例としては、後述の実施例1～149の化合物が挙げられる。

化合物（I）の具体例として好ましくは、

N-[7-メチル-4-({[(1s, 4S)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ}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（実施例1）またはその塩、

N-[7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-フェニルシクロヘキシル]オキシ}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

(実施例 6) またはその塩、

N-[4-({[(1s, 4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ}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 (実施例 9) またはその塩、

N-[7-メチル-6-オキソ-4-({[(1r, 4S)-4-プロピルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]シクロプロパンスルホンアミド (実施例 78) またはその塩、

N-[7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}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 (実施例 109) またはその塩、

N-{7-メチル-6-オキソ-4-[(1s, 4S)-4-[(1Z)-プロパ-1-エン-1-イル]シクロヘキシル]オキシ}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 (実施例 110) またはその塩、

N-[4-({[(1s, 4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}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 (実施例 111) またはその塩、

N-[4-({[(1s, 4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}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 (実施例 112) またはその塩、

N-[4-({[(1s, 4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}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]シクロプロパンスルホンアミド (実施例 113) またはその塩、

N-[7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-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 (実施例 121) またはその塩、

N-[7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]シクロプロパンスルホンアミド (実施例 122) またはその塩、

N-{7-メチル-6-オキソ-4-[(1s, 4S)-4-[(1Z)-プロパ-1-エン-1-イル]シクロヘキシル}オキシ)メチル]-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（実施例 1 2 7）またはその塩、

N-{7-メチル-6-オキソ-4-[(1s, 4S)-4-[(1Z)-プロパ-1-エン-1-イル]シクロヘキシル}オキシ)メチル]-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル}シクロプロパンスルホンアミド（実施例 1 2 8）またはその塩、

N, N-ジメチル-N'-[7-メチル-6-オキソ-4-[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]硫酸 ジアミド（実施例 1 4 4）またはその塩、

N-[4-[(1s, 4S)-4-エトキシシクロヘキシル]オキシ}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（実施例 5 9、1 4 5）またはその塩、

N-[7-メチル-6-オキソ-4-[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}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（実施例 1 0 9、1 4 6）またはその塩、

N-[7-メチル-6-オキソ-4-[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-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（実施例 1 2 1、1 4 7）またはその塩、

N-[7-メチル-6-オキソ-4-[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]シクロプロパンスルホンアミド（実施例 1 2 2、1 4 8）またはその塩、または
N-メチル-N'-[7-メチル-6-オキソ-4-[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]硫酸 ジアミド（実施例 1 4 9）またはその塩

である。

[0088] 化合物（I）の具体例として特に好ましくは、

N-[4-[(1s, 4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ}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（実

施例 9) またはその塩、

N-[4-({[(1s, 4S)-4-エトキシシクロヘキシル]オキシ}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 (実施例 59、145) またはその塩、または

N-[7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-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 (実施例 121、147) またはその塩

である。

[0089] 式 (I) で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

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。

[0090] 本発明化合物の製造法について以下に説明する。

[0091] 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。

[0092] 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。

[0093] 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。

[0094] 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。

[0095] 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。

[0096] 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。

[0097] 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。

[0098] 各工程の反応において、例えば、B i o t a g e社製I n i t i a t o r

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。

[0099] 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。

[0100] 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。

[0101] 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。

[0102] 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。

[0103] 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. T i

et ze, Th. E i c h e r、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・ジャパン株式会社) ; 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。

[0104] 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。

[0105] 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L i n d l a r触媒などの触媒を用いる方法がある。

[0106] 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（m C P B A）、過酸化水素、t e r t－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；二酸化マンガン、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（P C C）、ニクロム酸ピリジニウム（P D C）、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（N B S）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（D D Q）などが挙げられる。

[0107] 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（A I B N）などのアゾ化合物；4－4’－アゾビス－4－シアノペンタン酸（A C P A）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。

[0108] 各工程において、W i t t i g反応を行う場合、使用されるW i t t i g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。

[0109] 各工程において、H o r n e r－E m m o n s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。

[0110] 各工程において、F r i e d e l - C r a f t s 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。

[0111] 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。

[0112] 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（M i c h a e l 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。

[0113] 各工程において、G r i g n a r d 反応を行う場合、G r i g n a r d 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。G r i g n a r d 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。

[0114] 各工程において、K n o e v e n a g e l 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。

- [0115] 各工程において、V i l s m e i e r - H a a c k 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。
- [0116] 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（D P P A）、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] ウンデカー7 - エン（D B U）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。
- [0117] 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。
- [0118] 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（D E A D）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（D I A D）など）およびトリフェニルホスフィンが用いられる。
- [0119] 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（W S C D）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

ートリアジン-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', 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 (DMA P) などの添加剤をさらに反応に加えてもよい。

[0120] 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 (I I)、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 (I I)、ジクロロビス (トリエチルホスフィン) パラジウム (I I)、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 (I I) 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 (I I I) 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。

[0121] 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。

[0122] 各工程において、W o h l－Z i e g l e r 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（N B S）、N－クロロスクシンイミド（N C S）、臭素、塩化スルフル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。

[0123] 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。

[0124] 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、ブロモ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。

[0125] 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。

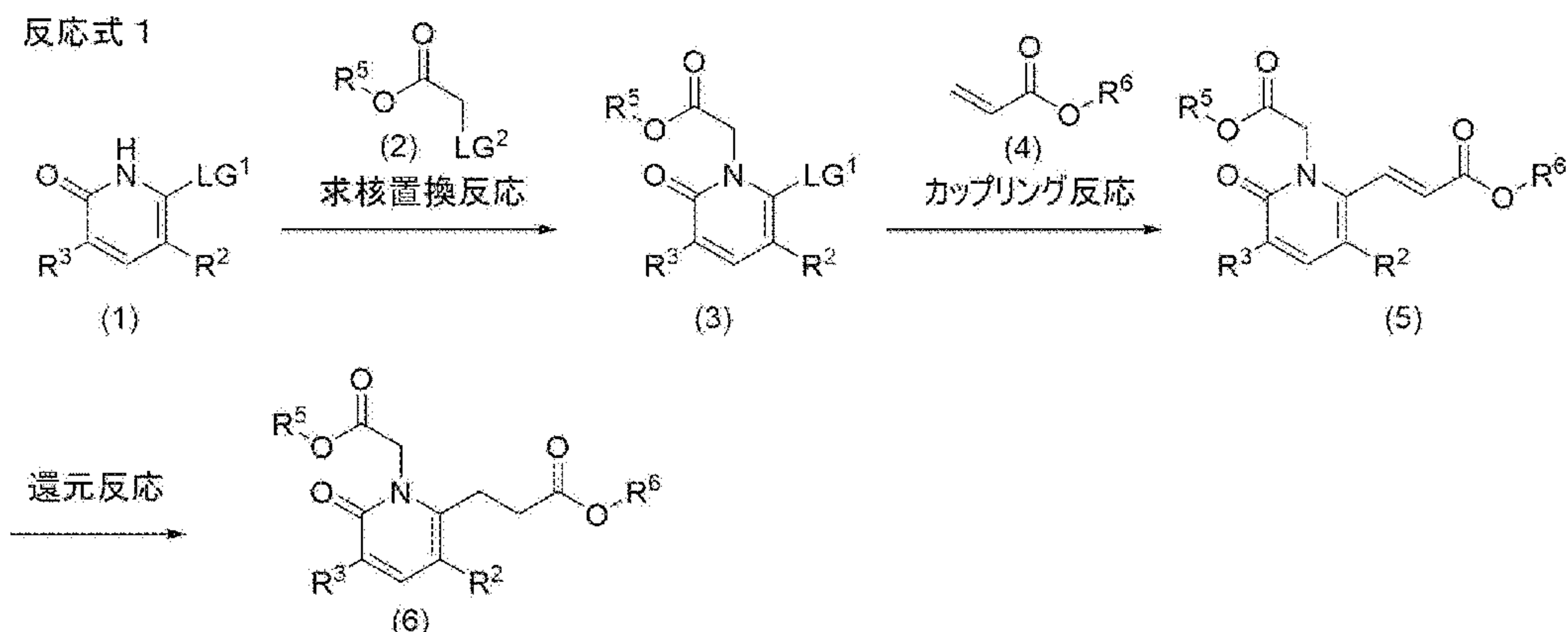
[0126] 各工程において、加水分解反応を行う場合、試薬としては、酸または塩基が用いられる。また、t e r t－ブチルエステルの酸加水分解反応を行う場合、副生するt e r t－ブチルカチオンを還元的にトラップするためにギ酸

やトリエチルシランなどを加えることがある。

[0127] 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イミド、アルミナ、ポリリン酸などが挙げられる。

[0128] 後述の反応式 2 で用いられる化合物 (6) 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、 LG^1 および LG^2 は、それぞれ独立して、脱離基を示し、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、その他の各記号は前記と同義である。

[0129] [化15]



[0130] LG^1 または LG^2 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 C_{1-6} 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）、 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。

[0131] R^5 または R^6 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」としては、前記「置換されていてもよい炭化水素基」のうち、炭化水素基がそれぞれ C_{1-6} アルキル基であるものが挙げられる。

[0132] 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。

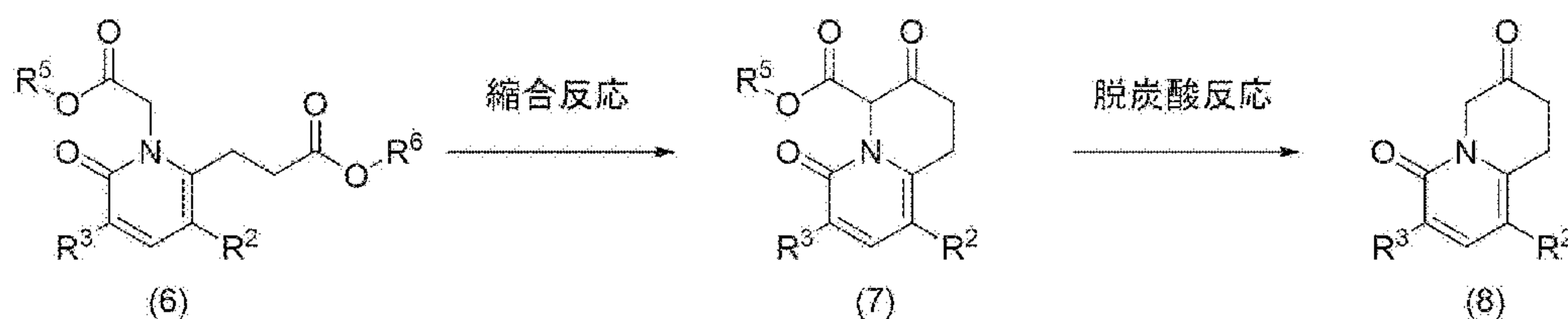
[0133] 化合物（３）は化合物（１）と化合物（２）との求核置換反応によって製造することができる。化合物（２）は、市販品をそのまま用いるか、自体公知の方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。用いられる塩基としては、アルカリ金属水素化物類や有機リチウム類などが挙げられる。

[0134] 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。

[0135] 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。

[0136] [化16]

反応式 2



[0137] 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。

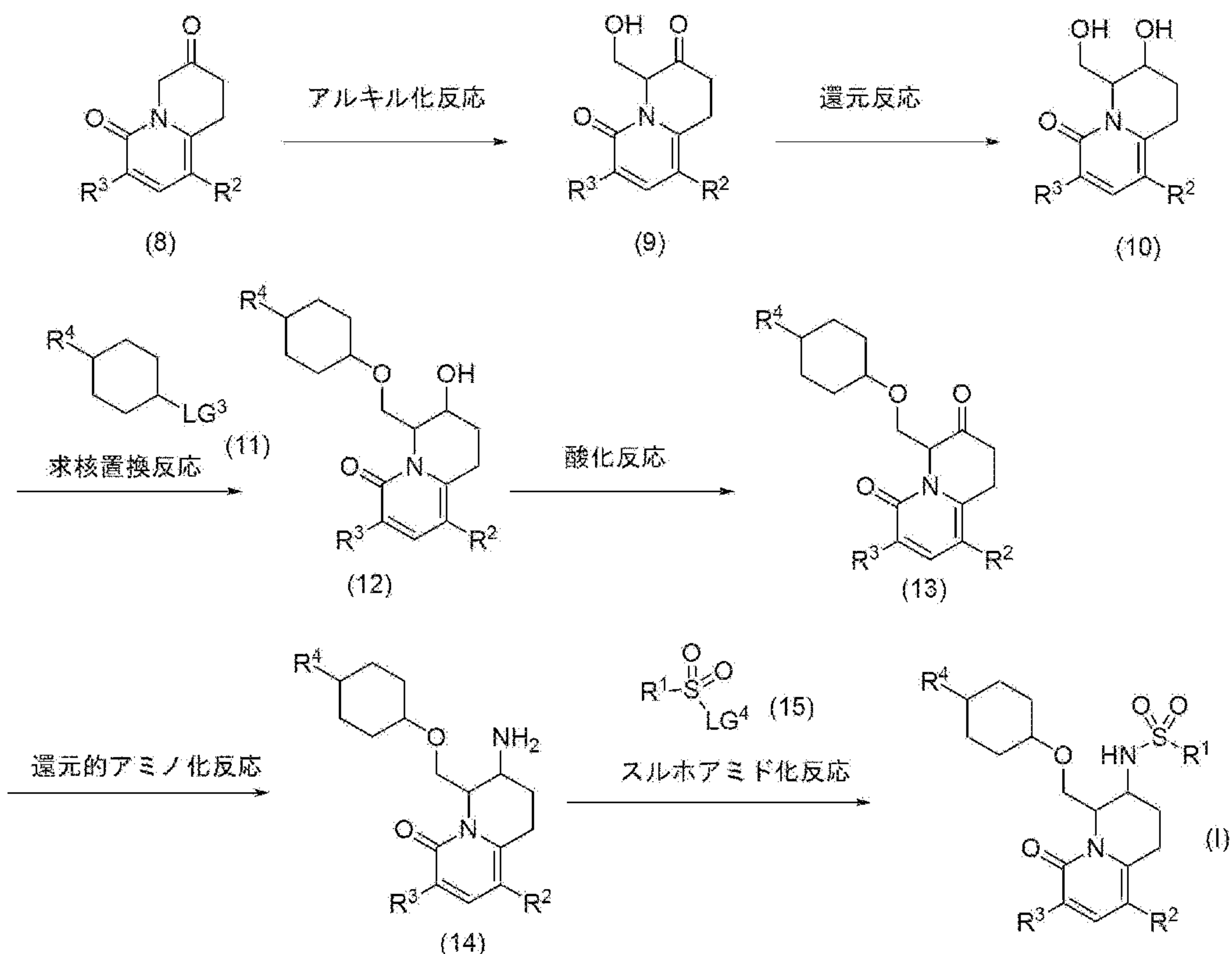
[0138] 化合物（８）は酸の存在下、化合物（７）の脱炭酸反応によって製造することができる。用いられる酸としては、無機酸類、有機酸類などが挙げられる。

[0139] 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、 LG^3 および LG^4 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。

[0140]

[化17]

反応式 3



[0141] LG^3 または LG^4 で示される「脱離基」としては、 LG^1 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。

[0142] 化合物 (9) は、塩基の存在下、化合物 (8) とアルデヒド類のアルキル化反応によって製造することができる。使用されるアルデヒド類としては、ホルムアルデヒドなどが挙げられる。用いられる塩基としては、無機塩基類などが挙げられる。

[0143] 化合物 (12) は、塩基の存在下、化合物 (10) と化合物 (11) 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、無機塩基類などが挙げられる。さらに反応に有機ホウ素化合物などの添加剤を加えてもよく、使用される有機ホウ素化合物としては 10H-フェノキサボリニン-10-オール、2,8-ジメチル-10H-フェノキサボリニン-10-オールなどが挙げられる。化合物 (11) 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。

[0144] 化合物（１４）は化合物（１３）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（１３）をオキシムに変換の後、還元反応させるような２段階の反応を経て合成する方法を用いてもよい。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（V I）などが挙げられる。

[0145] 化合物（１）は、塩基の存在下、化合物（１４）と化合物（１５）のスルホンアミド化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、有機塩基類などが挙げられる。化合物（１５）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。

[0146] 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。

[0147] 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、カルボキシル基、ヒドロキシ基、カルボニル基またはメルカプト基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、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。

[0148] 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。

[0149] 本明細書中、融点は、例えば、微量融点測定器（ヤナコ、MP-500D型またはBuchi、B-545型）またはDSC（示差走査熱量分析）装置（METTLER TOLEDO, 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。

[0150] 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－メチルー２－オキソー１，３－ジオキサレンー４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化または *tert*-ブチル化された化合物）；

化合物（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－メチルー２－オキソー１，３－ジオキサレンー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。

[0151] 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 (I) 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 (I) に包含される。

さらに、化合物 (I) 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。

[0152] 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、または薬理学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、薬理学的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固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。

[0153] 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。

[0154] 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、バツカル錠等を含む）、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。

[0155] 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。

[0156] 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L-30D55（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）〕、アクリル酸エチルーメタクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）〕等のアクリル酸系高分子が挙げられる。

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。

[0157] 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。

[0158] 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、統合失調感情障害、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。

[0159] 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。

[0160] 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。

[0161] 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。

[0162] 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せられていればよい。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。

[0163] 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、ジエチルプロピオン、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-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、ビペリデン)、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

ー [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、アスピリン等)、ステロイド薬(デキサメサゾン、ヘキサステロール、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、サレデュタント等)、代謝型グルタミン酸受容体に作用する薬剤、CCK拮抗薬、 β 3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V1b拮抗薬、バソプレッシンV1a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剤、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。

[0164] 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

[0165] 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。

実施例中の6-ブロモピリジン-2-オールは、互変異性体の6-ブロモピリジン-2(1H)-オンとして存在する可能性がある。

以下の実施例においては下記の略号を使用する。

MS：マスマスペクトル

M：モル濃度

N：規定度

CDCl_3 ：重クロロホルム

$\text{DMSO}-d_6$ ：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

TMSCl : トリメチルシリルクロリド

n-BuLi : n-ブチルリチウム

Dess-Martin Periodinane : 1,1,1-トリス(アセチルオキシ)-1 λ^5 ,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン

MeOH : メタノール

NBS : N-ブロモスクシンイミド

EtOH : エタノール

TEA : トリエチルアミン

DIPEA : ジイソプロピルエチルアミン

THF : テトラヒドロフラン

DMSO : ジメチルスルホキシド

TFA : トリフルオロ酢酸

DMF : N,N-ジメチルホルムアミド

NH₃·H₂O : 水酸化アンモニウム

SFC : 超臨界流体クロマトグラフィー

EtOAc : 酢酸エチル

DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン

[0166] 実施例1

SFC (カラム : CHIRALPAK AD-H、移動相 : 二酸化炭素/MeOH)で保持時間の大きい方のrel-N-[(3S,4R)-7-メチル-4-({[(1s,4S)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ}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

[0167] 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)およびアセトニトリル (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あけ、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.

[0168] 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)および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)を室温に加えた。15分後、メチル ブロモアセタート (15.7 g)を加え、混合物を2時間還流した。混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈し、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.

[0169] 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-ブロモ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)アセタート (2.95 g)およびエチル アクリラート (6.00 g)およびDIPEA (4.65 g)および酢酸パラジウム(II) (0.215 g)およびトリス(2-メチルフェニル)ホスフィン(0.438 g)およびアセトニトリル (30 mL)の混合物を2つの容器に分けて150 °Cで1時間マイクロウェーブ照射した。混合物を減圧下濃縮し、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(2.32 g)を得た。

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

[0170] D) エチル (2E)-3-[5-ブロモ-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

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 (1.42 g)とアセトニトリル (5.5 mL)の混合物にNBS (1.00 g)を室温に加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、減圧下濃縮した。得られた固体を水中で粉碎し、固体をろ取した。得られた固体をヘキサンで洗浄し、標題化合物 (1.64 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 344.0.

[0171] E) エチル (2E)-3-[1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-5-メチル-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

トリメチルボロキシシン (0.740 g)とトルエン (8.0 mL)の混合物にエチル (2E)-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-2-エノアート (0.803 g)および炭酸カリウム (0.807 g)およびビス[4-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-N,N-ジメチルアニリン]ジクロロパラジウム(II) (0.0431 g)および水 (2.4 mL)を室温で加えた。混合物を窒素雰囲気下、80 °Cで30分間撹拌した。混合物を氷浴で冷却後、水層を分け、酢酸エチルで抽出した。もとの有機層と抽出した有機層をあわせ、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 (0.578 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 280.1.

[0172] F) エチル 3-[1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-5-メチル-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)-5-メチル-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 (26.1 g)および10 %パラジウム炭素 (2.61 g)および酢酸エチル (170 mL)およびMeOH (85 mL)の混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した後に1日間撹拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮して標題化合物(26.2g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 282.2.

[0173] G) 4-(ヒドロキシメチル)-7-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)-5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル]プロパノアート (11.1 g)およびTHF (200 mL)の混合物に28 %ナトリウム メタノラートメタノール溶液(8.68 mL)を0 °Cで撹拌しながら加えた。30分後、混合物を減圧下濃縮した。残渣に6 M塩酸を加え60分間還流した後、混合物を減圧下濃縮した。残渣に飽和食塩水を加え、THF - 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、減圧下濃縮した。残渣、THF (150 mL)および水 (40 mL)の混合物に炭酸ナトリウム (3.35 g)を室温に加え、続いて、37%ホルムアルデヒド水溶液 (3.52 g)を加えた。30分後、混合物に食塩を加え、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、標題化合物 (8.88 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 208.1.

[0174] H) rac-7-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン

攪拌させているMeOH (160 mL)に水素化ホウ素ナトリウム (1.85 g)を0℃で加えた。5分後、混合物に4-(ヒドロキシメチル)-7-メチル-2H-キノリジン-3,6(1H,4H)-ジオン (6.77 g)を加え、室温に昇温させた。60分後、2 M塩酸(24.5 mL)を加え、減圧下濃縮した。混合物にメタノールを加えた後、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 (メタノール/酢酸エチル)で精製し、標題化合物 (5.31 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 210.1.

[0175] I) 10H-フェノキサボリニン-10-オール

1,1'-オキシジベンゼン (25.0 g)とTHF (300 mL)の混合物に1.6 M n-BuLiヘキサン溶液(190 mL)を-78℃で加えた。-78℃で2時間攪拌した後、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物にトリメチル ボラート (22.9 g)を室温に加え、窒素雰囲気下70℃で2時間攪拌した。混合物に0℃で2M 塩酸を加え、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。残渣を酢酸エチル/ヘプタンから結晶化し、得られた固体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 (5.14 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.28 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (2H, t, J = 7.7 Hz), 8.14 (2H, d, J = 7.5 Hz), 9.84 (1H, s).

[0176] J) (1r,4r)-4-メチルシクロヘキシル メタンスルホナート

(1r,4r)-4-メチルシクロヘキサノール (1.38 g)およびTEA (3.03 g)およびメタンスルホン酸 無水物 (5.22 g)およびTHF (40 mL)の混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を減圧下濃縮した後、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 (2.16 g)を得た。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.01-1.16 (2H, m), 1.31-1.45 (1H, m), 1.50-1.64 (2H, m), 1.73-1.84 (2H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.99 (3H, s), 4.59 (1H, tt, $J = 11.2, 4.6$ Hz).

[0177] K) 7-ヒドロキシ-3-メチル-6-({[(1s,4s)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン

7-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (0.483 g)および(1r,4r)-4-メチルシクロヘキシル メタンスルホナート (2.16 g)および10H-フェノキサボリニン-10-オール (0.181 g)および炭酸セシウム (3.76 g)およびアセトニトリル (15 mL)の混合物を封管容器中95℃で3日間撹拌した。混合物をセライトでろ過し、ろ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 (0.278 g)を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306.1.

[0178] L) 7-メチル-4-({[(1s,4s)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-2H-キノリジン-3,6(1H,4H)-ジオン

7-ヒドロキシ-3-メチル-6-({[(1s,4s)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (0.395 g)とアセトニトリル (8 mL)の混合物にDess-Martin Periodinane (1.10 g)を0℃で加えた。混合物を室温で1時間撹拌した。混合物をろ過し、ろ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 (0.198 g)を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304.1.

[0179] M) rac-(6R,7S)-7-アミノ-3-メチル-6-({[(1s,4S)-4-メチルシクロヘキシル]

オキシ}メチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン

7-メチル-4-({[(1s,4s)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-2H-キノリジン-3,6(1H,4H)-ジオン (0.198 g)およびヒドロキシルアミン 塩酸塩 (0.181 g)および酢酸ナトリウム (0.321 g)およびEtOH (5 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下、90 °Cで1時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮し、THFおよび飽和食塩水で希釈し、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、三酸化モリブデン(VI) (0.125 g)およびMeOH (5.8 mL)の混合物に水素化ホウ素ナトリウム (0.110 g)を室温で加えた。混合物を室温で1時間撹拌し、水素化ホウ素ナトリウム (0.110 g)を加えた。さらに、混合物を室温で1時間撹拌し、水素化ホウ素ナトリウム (0.110 g)を加えた。混合物を0 °Cにて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、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 (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (0.0977 g)を得た。

MS: [M+H]⁺ 305.2.

[0180] N) rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-4-({[(1s,4S)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-6-オキシ-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-(6R,7S)-7-アミノ-3-メチル-6-({[(1s,4S)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (74 mg)およびTEA (40 mg)およびジクロロメタン(4.0 mL)の混合物にメタンスルホンクロリド (34 mg)を0°Cで加えた。混合物を窒素雰囲気下、室温で2時間撹拌し、減圧下濃縮した。残渣をHPLC (C18, 移動相: 水/アセトニトリル (0.05% NH₃·H₂O含有系)) で精製した。得られた画分を減圧下濃縮した後、凍結乾燥し、標題化合物 (44 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺ 383.3.

[0181] O) SFC (カラム: CHIRALPAK AD-H、移動相: 二酸化炭素/MeOH)で保持時間の

大きい方のrel-N-[(3S, 4R)-7-メチル-4-({[(1s, 4S)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ}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, 4R)-7-メチル-4-({[(1s, 4S)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ}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 (34 mg)をSFC (CHIRALPAK AD-H, 20mmID×250mmL, 移動相：二酸化炭素/メタノール=800/200(v/v))で精製し、標題化合物 (13 mg)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.68-0.80 (4H, m), 0.97-1.34 (7H, m), 1.45-1.55 (1H, m), 1.63-1.75 (1H, m), 1.82-1.93 (1H, m), 1.96 (3H, s), 2.09-2.25 (1H, m), 2.90-3.05 (5H, m), 3.58-3.71 (2H, m), 3.75-3.84 (1H, m), 4.86-4.97 (1H, m), 5.97 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 6.2 Hz).

[0182] 実施例6

SFC (カラム：CHIRALCEL 0J-H、移動相：二酸化炭素/MeOH)で保持時間の小さい方のrel-N-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-フェニルシクロヘキシル]オキシ}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

[0183] A) (1r, 4r)-4-フェニルシクロヘキサノン-1-オール

4-フェニルシクロヘキサノン (50.0 g)とTHF (300 mL)およびMeOH (30 mL)の混合物に水素化ホウ素ナトリウム (13.0 g)を0 °Cで加えた。混合物を窒素雰囲気下、15 °Cで16時間攪拌した。混合物を水にあげ、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(42.5 g)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45-1.59 (4H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.09-2.15 (2H, m), 2.47-2.57 (1H, m), 3.67-3.75 (1H, m), 7.18-7.34 (5H, m)

.

[0184] B) (1r, 4r)-4-フェニルシクロヘキシル メタンスルホナート

(1r, 4r)-4-フェニルシクロヘキサン-1-オール (1.0 g)およびTHF (20 mL)の混合物にメタンスルホニル クロリド (0.812 g)およびTEA (0.861 g)を0℃で加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。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、飽和塩化アンモニウム水溶液および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(1.35 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.51–1.83 (4H, m), 1.94–2.07 (2H, m), 2.22–2.35 (2H, m), 2.54 (1H, tt, $J = 11.8, 3.3$ Hz), 3.04 (3H, s), 4.65–4.78 (1H, m), 7.12–7.36 (5H, m).

[0185] C) 7-ヒドロキシ-3-メチル-6-({[(1s, 4s)-4-フェニルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン

7-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (1.00 g)および(1r, 4r)-4-フェニルシクロヘキシル メタンスルホナート (4.86 g)および10H-フェノキサボリニン-10-オール (0.562 g)および炭酸セシウム (7.79 g)およびアセトニトリル (34 mL)の混合物を2つの封管容器に分けて120℃で44時間撹拌した。混合物をセライトでろ過し、ろ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 (0.995 g)を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368.2.

[0186] D) 7-メチル-4-({[(1s, 4s)-4-フェニルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-2H-キノリジン-3, 6(1H, 4H)-ジオン

7-ヒドロキシ-3-メチル-6-({[(1s, 4s)-4-フェニルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン(0.995 g)およびアセトニトリル (10 mL)の混合物にDess-Martin Periodinane (2.30 g)を室温で加えた。混合物を室温で1時間撹拌した後、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 (0.600 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 366.2.

[0187] E) *rac*-(6R, 7S)-7-アミノ-3-メチル-6-({[(1s, 4S)-4-フェニルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン

7-メチル-4-({[(1s, 4s)-4-フェニルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-2H-キノリジン-3, 6(1H, 4H)-ジオン (0.600 g)およびヒドロキシルアミン 塩酸塩 (0.171 g)および酢酸ナトリウム (0.269 g)およびEtOH (16.3 mL)の混合物を窒素雰囲気下70°Cで1時間撹拌した。室温で、混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩を加え、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、減圧下濃縮した。残渣、三酸化モリブデン(VI) (0.355 g)およびMeOH (8.2 mL)の混合物に水素化ホウ素ナトリウム (0.186 g)を室温に加え、室温で30分間撹拌した。混合物に氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、室温まで昇温させて、食塩を加え、酢酸エチル-THF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 (0.530 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 367.2.

[0188] F) *rac*-N-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-フェニルシクロヘキシル]オキシ}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

rac-(6R, 7S)-7-アミノ-3-メチル-6-({[(1s, 4S)-4-フェニルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン(0.242 g)およびTEA (0.200 g)とTHF (5.0 mL)の混合物にメタンスルホン酸 無水物 (0.262 g)を室温に加えた。混合物を室温で4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、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(0.180 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 445.2.

[0189] G) 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-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-フェニルシクロヘキシル]オキシ}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

rac-N-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-フェニルシクロヘキシル]オキシ}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 (0.180 g)をSFC (CHIRALCEL 0J-H, 20mmID×250mmL, 移動相: 二酸化炭素/メタノール=800/200(v/v))で精製し、標題化合物 (0.082 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.55–1.80 (5H, m), 1.94–2.21 (6H, m), 2.24–2.35 (1H, m), 2.47–2.59 (1H, m), 2.90–3.13 (5H, m), 3.67–3.88 (5H, m), 5.30–5.37 (1H, m), 5.96 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.27 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.11–7.15 (1H, m), 7.16–7.34 (5H, m).

[0190] 実施例9

SFC (カラム: CHIRALCEL 0J-H、移動相: 二酸化炭素/MeOH)で保持時間の小さい方のrel-N-[(3S, 4R)-4-({[(1s, 4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ}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

[0191] A) (1r, 4r)-4-エチルシクロヘキシル メタンスルホナート

(1r, 4r)-4-エチルシクロヘキサン-1-オール (1.79 g)およびTEA (2.83 g)とTHF (70 mL)の混合物にメタンスルホン酸 無水物 (2.63 g)を0 °Cで加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物に室温で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、標題化合物 (2.86 g)を得た。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.94–1.29 (5H, m), 1.49–1.60 (2H, m), 1.78–1.93 (2H, m), 2.10–2.20 (2H, m), 3.00 (3H, s), 4.59 (1H, tt, $J = 11.2, 4.6$ Hz).

[0192] B) 6-({[(1s, 4s)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-7-ヒドロキシ-3-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン

7-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン(0.500 g)および(1*r*,4*r*)-4-エチルシクロヘキシル メタン スルホナート (2.96 g)および炭酸セシウム (4.67 g)および10H-フェノキサ ボリニン-10-オール(0.375 g)およびアセトニトリル (20 mL)の混合物を120 °Cで50時間撹拌した。混合物をセライトでろ過し、ろ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 (0.760 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 320.2.

[0193] C) 4-({[(1*s*,4*s*)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-7-メチル-2H-キノリジン-3,6(1*H*,4*H*)-ジオン

6-({[(1*s*,4*s*)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-7-ヒドロキシ-3-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン(0.500 g)とアセトニトリル (15 mL)の混合物にDess-Martin Periodinane (1.33 g)を室温で加えた。混合物を室温で1時間撹拌し、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 (0.334 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 318.2.

[0194] D) *rac*-(6*R*,7*S*)-7-アミノ-6-({[(1*s*,4*S*)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-3-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン

4-({[(1*s*,4*s*)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-7-メチル-2H-キノリジン-3,6(1*H*,4*H*)-ジオン (0.334 g)およびヒドロキシルアミン 塩酸塩 (0.110 g)および酢酸ナトリウム (0.173 g)およびEtOH (10 mL)の混合物を窒素雰囲気下70°Cで1時間撹拌した。室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩を加え、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、減圧下濃縮した。残渣および三酸化モリブデン(VI)(0.227 g)およびMeOH (10 mL)の混合物に水素化ホウ素ナトリウム (0.159 g)を室温で加えた。室温で30分撹拌した後、混合物に水素化ホウ素ナトリウム (0.119 g)を加えた。室温で30分撹拌した後、氷浴で冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水

溶液を混合物に加えた。室温にした後、混合物に食塩を加え、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、標題化合物 (0.263 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 319.2.

[0195] E) 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-[(3S, 4R)-4-({[(1s, 4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ}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-(6R, 7S)-7-アミノ-6-({[(1s, 4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-3-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン(0.263 g)およびTEA (0.251 g)とTHF (10 mL)の混合物にメタンスルホン酸 無水物 (0.288 mg)を室温に加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、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、SFC (CHIRALCEL OJ-H, 20mmID×250mmL, 移動相 : 二酸化炭素/メタノール=900/100(v/v)) で精製し、標題化合物 (0.062 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.04-1.30 (5H, m), 1.33-1.61 (4H, m), 1.75-1.96 (2H, m), 2.03-2.17 (4H, m), 2.22-2.33 (1H, m), 2.89-3.10 (5H, m), 3.59-3.83 (4H, m), 5.30 (1H, dt, $J = 8.6, 4.3$ Hz), 5.94 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.32 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 6.2$ Hz).

[0196] 実施例78

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-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1r, 4S)-4-プロピルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]シクロプロパンスルホンアミド

[0197] A) 2, 8-ジメチル-10H-フェノキサボリニン-10-オール

1, 1'-オキシビス(4-メチルベンゼン) (47.5 g)とN, N, N', N'-テトラメチルエタン-1, 2-ジアミン (69.6 g)とTHF (480 mL)の混合物に1.6 M n-BuLiヘキ

サン溶液 (374 mL) を -78°C で滴下した。混合物を室温で3時間撹拌した後、混合物を -78°C に冷却し、トリメチルボラート (62.2 g)を混合物に滴下して加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (500 mL) を 0°C で加えた後、室温で5時間撹拌した。水層を分離し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル (20 mL) とヘキサン (200 mL) を加え、固体をろ取した。得られた固体をヘキサンで洗浄した後、酢酸エチルで懸濁させた。固体をろ取した後、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (16.8 g)を得た。MS: $[\text{M}-\text{H}]^{-}$ -223.1.

[0198] B) 7-ヒドロキシ-3-メチル-6-({[(1*r*, 4*s*)-4-プロピルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4*H*-キノリジン-4-オン

4-プロピルシクロヘキサノン (32.0 g)とTHF (150 mL)とMeOH (20 mL)の撹拌された混合物に水素化ホウ素ナトリウム (4.32 g)を 0°C で加えた。15分間撹拌した後、混合物に水を加え、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、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/ヘキサン) で精製し、(1*s*, 4*r*)-4-プロピルシクロヘキサン-1-オール (19.0 g)を得た。(1*s*, 4*r*)-4-プロピルシクロヘキサン-1-オール (19.0 g)とTEA (22 g)とTHF (200 mL)の撹拌された混合物にメタンスルホン酸 無水物 (29.1 g)を 0°C で加えた。30分間撹拌後、混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、減圧下濃縮した。残渣に水と酢酸エチルを加えた。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。残渣にヘキサンと(1*s*, 4*r*)-4-プロピルシクロヘキシル メタンスルホナートの種晶を加えた後、固体をろ取した。固体をヘキサンで洗浄し、(1*s*, 4*r*)-4-プロピルシクロヘキシル メタンスルホナートを得た。得られた(1*s*, 4*r*)-4-プロピルシクロヘキシル メタンスルホナートと7-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4*H*-キノリジン-4-オン (4.65 g)と2, 8-ジメチル-10*H*-フェノキサボリニン-10-オール (5.98 g)と炭酸セシウム (43.5 g)とアセトニ

トリル (150 mL)の混合物を80 °Cで72時間攪拌し、混合物を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し水で洗浄した後、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(2.30 g)を得た。

MS: [M+H]⁺334.3.

[0199] C) 7-メチル-4-({[(1r,4s)-4-プロピルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-2H-キノリジン-3,6(1H,4H)-ジオン

7-ヒドロキシ-3-メチル-6-({[(1r,4s)-4-プロピルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (2.30 g)とアセトニトリル (69 mL)の混合物にDess-Martin Periodinane (3.51 g)を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、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(2.11 g)を得た。

MS: [M+H]⁺332.2.

[0200] D) rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1r,4S)-4-プロピルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]シクロプロパンスルホンアミド

7-メチル-4-({[(1r,4s)-4-プロピルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-2H-キノリジン-3,6(1H,4H)-ジオン (69.9 mg)とギ酸アンモニウム (133 mg) とクロロ[4-(ジメチルアミノ)-2-ピリジンカルボキサミダト](ペンタメチルシクロペンタジエニル)イリジウム(III) (1.1 mg)とMeOH (1 mL)の混合物を70 °Cで1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で二度洗浄後、減圧下濃縮した。残渣をTHF (1 mL)で希釈し攪拌させ、TEA (64 mg)とシクロプロパンスルホニル クロリド (53 mg)を0 °Cで加えた。15分間攪拌後、混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、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 (53.4 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺437.3.

[0201] E) 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-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1r, 4S)-4-プロピルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]シクロプロパンスルホンアミド

rac-N-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1r, 4S)-4-プロピルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]シクロプロパンスルホンアミド (52.6 mg)をSFC (カラム : CHIRALCEL OJ-H、20 mmID×250 mmL、移動相 : 二酸化炭素/メタノール = 900/100) にて分取し、標題化合物 (22.4 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.99-1.59 (15H, m), 1.74-1.95 (2H, m), 2.06-2.18 (4H, m), 2.20-2.34 (1H, m), 2.42-2.60 (1H, m), 2.84-3.17 (2H, m), 3.56-3.90 (4H, m), 5.37-5.48 (1H, m), 5.91-5.98 (1H, m), 6.27 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.0, 1.0 Hz).

[0202] 実施例109

rac-N-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}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

[0203] A) エチル (1r, 4r)-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}シクロヘキサン-1-カルボキシラート

エチル trans-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシラート (25 g)とtert-ブチル(クロロ)ジフェニルシラン (41.9 g)と1H-イミダゾール (10.9 g)とDMF (300 mL)の混合物を室温で終夜撹拌した。混合物に0.1 M 塩酸を0 °Cで加え、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 (54.8 g)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (9H, s), 1.17-1.23 (3H, m), 1.25-1.45

(4H, m), 1.25–1.45 (4H, m), 1.80–1.95 (4H, m), 2.14–2.26 (1H, m), 3.53–3.69 (1H, m), 3.97–4.18 (2H, m), 7.33–7.45 (6H, m), 7.62–7.69 (4H, m).

[0204] B) [(1r,4r)-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}シクロヘキシル]メタノール

水素化アルミニウムリチウム (9.98 g) と THF (100 mL) の攪拌された混合物にエチル (1r,4r)-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}シクロヘキサン-1-カルボキシレート (108 g) と THF (100 mL) の混合物を氷浴下に加えた。0 °C で 30 分間攪拌した後、水 (5 mL)、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を順次加え、30 分間攪拌した。さらに水 (3 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。混合物をセライトろ過し、ろ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 (90 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.69–0.92 (2H, m), 1.05 (9H, s), 1.22–1.28 (1H, m), 1.31–1.47 (3H, m), 1.61–1.77 (2H, m), 1.80–1.91 (2H, m), 3.28–3.40 (2H, m), 3.51–3.62 (1H, m), 7.30–7.48 (6H, m), 7.58–7.76 (4H, m).

[0205] C) (1r,4r)-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}シクロヘキサン-1-カルバルデヒド

[(1r,4r)-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}シクロヘキシル]メタノール (10 g) と TEA (8.24 g) と DMSO (70 mL) の攪拌された混合物に三酸化硫黄ピリジン錯体 (13.0 g) を少しずつ加えた。室温で 3 時間攪拌後、混合物を水にあけ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を分離し、1M 塩酸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 (8.79 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.00–1.11 (9H, m), 1.14–1.31 (2H, m), 1.34–1.53 (2H, m), 1.78–1.99 (4H, m), 2.12–2.25 (1H, m), 3.53–3.69 (1H, m)

, 7.32–7.49 (6H, m), 7.63–7.73 (4H, m), 9.54–9.61 (1H, m).

[0206] D) (1r,4r)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル メタンスルホナート (1r,4r)-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}シクロヘキサン-1-カルバルデヒド(1 g)とジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホナート (0.495 mL)と炭酸カリウム (0.754 g)とMeOH (10 mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。ジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホナート (0.1 mL)を混合物に加え、30分間攪拌した。混合物を水へあけ、ジエチルエーテルで抽出した。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) で精製し、tert-ブチル{(1r,4r)-4-エチニルシクロヘキシル}オキシ}ジフェニルシラン (798 mg)を得た。tert-ブチル{(1r,4r)-4-エチニルシクロヘキシル}オキシ}ジフェニルシラン (1.27 g)とTHF (15 mL)の攪拌された混合物に1.6 M n-BuLiヘキサン溶液 (2.85 mL)を-78 °Cで加えた。15分間攪拌した後、混合物にヨードメタン (795 mg)を加えた。混合物を室温へ昇温した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、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THF (7 mL)で希釈した後、1 M テトラブチルアンモニウムフルオリドTHF溶液 (7.0 mL)を加え、室温で終夜攪拌した。混合物を減圧下濃縮した後、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、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、(1r,4r)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキサン-1-オール (305 mg)を得た。(1r,4r)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキサン-1-オール (305 mg)とTEA (357 mg)とTHF(6.6 mL)の攪拌された混合物にメタンスルホン酸 無水物 (481 mg)を0 °Cで加えた。30分間攪拌した後、混合物に水を加え、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 (437 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.43–1.54 (2H, m), 1.58–1.73 (2H, m), 1.78 (3H, d, J = 2.3 Hz), 1.90–2.02 (2H, m), 2.07–2.18 (2H, m), 2.30–2.43 (

1H, m), 3.00 (3H, s), 4.64-4.77 (1H, m).

[0207] E) 7-ヒドロキシ-3-メチル-6-({[(1s, 4s)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン

7-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (168 mg)と(1r, 4r)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル メタンスルホナート (435 mg)と2, 8-ジメチル-10H-フェノキサボリニン-10-オール (216 mg)と炭酸セシウム (655 mg) とアセトニトリル (3.7 mL)の混合物を80 °Cで72時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈し、有機層を水で洗浄後、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 (105 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺ 330.2.

[0208] F) 7-メチル-4-({[(1s, 4s)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-2H-キノリジン-3, 6(1H, 4H)-ジオン

7-ヒドロキシ-3-メチル-6-({[(1s, 4s)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (105 mg)とアセトニトリル (3.2 mL)の混合物にDess-Martin Periodinane (162 mg)を室温に加えた。混合物を室温で1時間撹拌した後、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 (98.8 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺328.2.

[0209] G) 7-(ヒドロキシイミノ)-3-メチル-6-({[(1s, 4s)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン

7-メチル-4-({[(1s, 4s)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-2H-キノリジン-3, 6(1H, 4H)-ジオン (98.8 mg)と酢酸ナトリウム (49.5 mg)とヒドロキシルアミン 塩酸塩 (31.5 mg)とEtOH (1.5 mL)の混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮し、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（103 mg）を得た。

MS: [M+H]⁺343.2.

[0210] H) rac-(6R, 7S)-7-アミノ-3-メチル-6-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン

7-(ヒドロキシイミノ)-3-メチル-6-({[(1s, 4s)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン（103 mg）とMeOH（3 ml）の攪拌させた混合物に三酸化モリブデン(VI)（87 mg）と水素化ホウ素ナトリウム（68.3 mg）を室温に加えた。15分間攪拌した後、混合物を0 °Cに冷却し、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、減圧下濃縮し、標題化合物（84.5 mg）を得た。

MS: [M+H]⁺329.3.

[0211] I) rac-N-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}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

rac-(6R, 7S)-7-アミノ-3-メチル-6-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン（42.0 mg）とTHF（1 mL）の攪拌させた混合物にTEA（26 mg）とメタンスルホン酸 無水物（29.0 mg）を室温に加えた。15分間攪拌した後、混合物に水を加え、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（20.5 mg）を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.57-1.88 (11H, m), 2.05-2.18 (4H, m), 2.22-2.35 (1H, m), 2.42-2.53 (1H, m), 2.85-3.12 (5H, m), 3.38-3.50 (1H, m), 3.66-3.88 (3H, m), 5.23-5.37 (1H, m), 5.91-6.01 (1H, m), 6.14-6.27 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J = 7.0, 1.1 Hz).

[0212] 実施例110

rac-N-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-[(1S, 4S)-4-[(1Z)-プロパ-1-エン-1-イル]シクロヘキシル]オキシ)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

[0213] rac-N-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-[(1S, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ)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 (16.1 mg)とパラジウム-ポリエチレンジイミン「日本語：パラジウム-ポリエチレンジイミン(商品名)、英語：Palladium-Polyethylenimine (Trade name)」(1.6 mg)とMeOH (0.4 mL)の混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で1日間攪拌した。混合物を減圧下濃縮して、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 (5.0 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.31-1.64 (9H, m), 1.76-1.98 (2H, m), 2.06-2.19 (4H, m), 2.21-2.43 (2H, m), 2.85-3.16 (5H, m), 3.57-3.65 (1H, m), 3.67-3.88 (3H, m), 5.20-5.47 (3H, m), 5.95 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.07-7.17 (1H, m).

[0214] 実施例111

HPLC（カラム：CHIRALCEL OJ-H、移動相：ヘキサン/EtOH）で保持時間の小さい方のrel-N-[(3S, 4R)-4-[(1S, 4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ)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

[0215] A) [(1r, 4r)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}シクロヘキシル]メタノール

エチル trans-4-ヒドロキシシクロヘキサノカルボキシレート (18.8 g)と1H-イミダゾール(8.35 g)とDMF (150 mL)の混合物にtert-ブチル(クロロ)ジメチルシラン (20 g)とDMF (80 mL)の混合物を室温に加え、室温で終夜攪拌した。混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。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THF (250 mL)で希釈し、その混合物を2.5 M 水素化アルミニウムリチウムTHF水溶液 (66 mL)とTHF (130 mL)の混合物に0 °Cで加えた。混合物を窒素雰囲気下、0 °Cで1時間攪拌した。混合物に水(6.6 mL)、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (6.6 mL)、水 (17 mL)を0 °Cで順次加えた。混合物を室温で15分間攪拌した後、無水硫酸マグネシウムを加えた。混合物を室温で5分間攪拌した後、不溶物をろ去し、ろ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 (26.5 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.03-0.08 (6H, m), 0.82-1.10 (11H, m), 1.21-1.53 (4H, m), 1.74-1.95 (4H, m), 3.40-3.59 (3H, m).

[0216] B) (1r,4r)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}シクロヘキサン-1-カルバルデヒド

三酸化硫黄ピリジン錯体 (51.8 g)とDMSO (260 mL)の混合物に[(1r,4r)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}シクロヘキシル]メタノール (26.5 g)とTEA (109 g)とEtOAc (100 mL)の混合物を0 °C(内温: 15 °Cから25 °C)で加えた。混合物を窒素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。混合物に0 °C(内温: 15 °Cから30 °C)で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、0.1 M 塩酸と水と飽和食塩水で順次洗浄後、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 (21.8 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (6H, s), 0.86-0.91 (9H, m), 1.29-1.46 (4H, m), 1.78-2.07 (4H, m), 2.11-2.28 (1H, m), 3.46-3.70 (1H, m), 9.64 (1H, d, $J = 1.1$ Hz).

[0217] C) tert-ブチル{[(1r,4r)-4-エテニルシクロヘキシル]オキシ}ジメチルシラン

メチル(トリフェニル)ホスホニウム ブロミド (79.2 g)とTHF (450 mL)の混合物に1.6 M n-BuLiヘキサン溶液 (140 mL)を0 °Cで加えた。0 °Cで窒素雰囲気下20分間攪拌した後、混合物に(1r,4r)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル

ル]オキシ}シクロヘキサン-1-カルバルデヒド(26.9 g)とTHF (50 mL)の混合物を0 °Cで加えた。混合物を窒素雰囲気下、0 °Cで1時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を0 °Cで加え、酢酸エチル-ヘキサン混合物(1:1)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。残渣を酢酸エチル-ヘキサン混合物 (1:9)で希釈し、固体を砕いた。混合物の不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (18.7 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.01-1.51 (4H, m), 1.69-1.98 (5H, m), 3.46-3.58 (1H, m), 4.84-5.02 (2H, m), 5.68-5.81 (1H, m).

[0218] D) tert-ブチル{[(1r,4r)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}ジメチルシラン

ジクロロメタン (53 mL)に1 M ジエチル亜鉛ヘキサン溶液(85 mL)およびTF A (9.48 g)とジクロロメタン (60 mL)の混合物を0 °Cで順次加えた。窒素雰囲気下0 °Cで10分間攪拌した後、混合物にジヨードメタン (22.3 g)とジクロロメタン(30 mL)の混合物を0 °Cで加えた。窒素雰囲気下0 °Cで10分間攪拌した後、混合物にtert-ブチル{[(1r,4r)-4-エテニルシクロヘキシル]オキシ}ジメチルシラン (10.1 g)とジクロロメタン (45 mL)の混合物を加えた。混合物を窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、減圧下濃縮した。残渣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/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (10.3 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.01-0.09 (8H, m), 0.31-0.50 (4H, m), 0.86-0.90 (9H, m), 1.00-1.33 (4H, m), 1.73-1.91 (4H, m), 3.45-3.60 (1H, m)

[0219] E) (1r,4r)-4-シクロプロピルシクロヘキシル メタンスルホナート

tert-ブチル{[(1r,4r)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}ジメチルシラン (10.3 g)とEtOH (100 mL)の混合物に6 M 塩酸 (10 mL)を加えた。混合物を窒素雰囲気下、40 °Cで30分間撹拌した。0 °Cで混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。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THF (100 mL)で希釈し、0 °Cでメタンスルホン酸 無水物 (10.2 g)とTEA (8.0 g)を順次加えた。混合物を窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。減圧下濃縮後、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 (8.04 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.01-0.09 (2H, m), 0.35-0.55 (4H, m), 1.12-1.30 (2H, m), 1.41-1.59 (2H, m), 1.85-1.97 (2H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 3.00 (3H, s), 4.54-4.69 (1H, m).

[0220] F) 6-({[(1s,4s)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-7-ヒドロキシ-3-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン

7-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (3.10 g)と(1r,4r)-4-シクロプロピルシクロヘキシル メタンスルホナート (8.04 g)と2,8-ジメチル-10H-フェノキサボリニン-10-オール (3.50 g)と炭酸セシウム (12.0 g)とアセトニトリル (75 mL)の混合物を80 °C (内温)で4日間撹拌した。混合物を減圧下濃縮し、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 (1.38 g)を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+332.2$.

[0221] G) 4-({[(1s,4s)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-7-メチル-2H-キノリジン-3,6(1H,4H)-ジオン

6-({[(1s,4s)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-7-ヒドロキシ-3-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (1.38 g)とア

セトニトリル (42 mL)の混合物にDess-Martin Periodinane (2.12 g)を室温で加え、1時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、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 (1.16 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 330.2.

[0222] H) rac-(6R, 7S)-7-アミノ-6-([[(1s, 4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-3-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン 4-([[(1s, 4s)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-7-メチル-2H-キノリジン-3, 6(1H, 4H)-ジオン (1.04 g)とギ酸アンモニウム (1.99 g)とAcOH (0.190 g)とクロロ[4-(ジメチルアミノ)-2-ピリジンカルボキサミダト](ペンタメチルシクロペンタジエニル)イリジウム(III) (0.017 g)とMeOH (16 mL)の混合物を60 °Cで1時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液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、標題化合物 (1.01 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 331.3.

[0223] I) rac-N-[(3S, 4R)-4-([[(1s, 4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}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-(6R, 7S)-7-アミノ-6-([[(1s, 4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-3-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (111 mg)とTHF (1.7 mL)の混合物にTEA (54 mg)とメタンスルホン酸 無水物 (70.2 mg)を0 °Cで加えた。15分間攪拌した後、混合物に水を加え、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 (114 mg)を得た。

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

[0224] J) HPLC (カラム : CHIRALCEL OJ-H、移動相 : ヘキサン/EtOH)で保持時間の小さい方のrel-N-[(3S, 4R)-4-([[(1s, 4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}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, 4R)-4-({[(1s, 4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}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 (114 mg) をHPLC (カラム : CHIRALCEL OJ、50 mmID×500 mL、移動相 : ヘキサン/エタノール = 800/200) にて分取し、標題化合物 (41.9 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -0.03-0.06 (2H, m), 0.32-0.42 (2H, m), 0.43-0.68 (2H, m), 1.25-1.46 (4H, m), 1.57-1.67 (2H, m), 1.76-2.00 (2H, m), 2.05-2.20 (4H, m), 2.21-2.37 (1H, m), 2.87-3.14 (5H, m), 3.55-3.63 (1H, m), 3.66-3.86 (3H, m), 5.25-5.38 (1H, m), 5.95 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 6.9, 1.0 Hz).

[0225] 実施例112

HPLC (カラム : CHIRALCEL OJ-H、移動相 : ヘキサン/EtOH)で保持時間の小さい方のrel-N-[(3S, 4R)-4-({[(1s, 4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}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

[0226] A) rac-N-[(3S, 4R)-4-({[(1s, 4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}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

rac-(6R, 7S)-7-アミノ-6-({[(1s, 4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-3-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (111 mg)とTHF (1.7 mL)の混合物を攪拌させ、TEA (102 mg)とエタンスルホニルクロリド (64.8 mg)を0 °Cで加えた。15分間攪拌した後、混合物に水を加え、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 (100 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺423.3.

[0227] B) HPLC (カラム : CHIRALCEL OJ-H、移動相 : ヘキサン/EtOH)で保持時間の小さい方のrel-N-[(3S, 4R)-4-({[(1s, 4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オ

キシ}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

rac-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}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 (88 mg)をHPLC (カラム: CHIRALCEL OJ、50 mmID×500 mmL、移動相: ヘキサン/エタノール = 850/150) にて分取し、標題化合物 (38.5 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -0.03-0.07 (2H, m), 0.32-0.42 (2H, m), 0.44-0.66 (2H, m), 1.25-1.50 (7H, m), 1.51-1.67 (2H, m), 1.76-1.99 (2H, m), 2.03-2.20 (4H, m), 2.22-2.37 (1H, m), 2.86-3.14 (4H, m), 3.54-3.62 (1H, m), 3.64-3.82 (3H, m), 5.23-5.36 (1H, m), 5.94 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.0, 0.9 Hz).

[0228] 実施例113

HPLC (カラム: CHIRALCEL OJ-H、移動相: ヘキサン/EtOH)で保持時間の小さい方のrel-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}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]シクロプロパンスルホンアミド

[0229] A) rac-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}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]シクロプロパンスルホンアミド

rac-(6R,7S)-7-アミノ-6-({[(1s,4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-3-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (111 mg)とTHF (1.7 mL)の攪拌された混合物にTEA (204 mg)とシクロプロパンスルホンイル クロリド (142 mg)とDMAP (41.0 mg)を室温に加えた。混合物を60 °Cで1時間攪拌した。混合物に水を加えた後、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 (109 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺435.2.

[0230] B) HPLC (カラム : CHIRALCEL 0J-H、移動相 : ヘキサン/EtOH)で保持時間の小さい方のrel-N-[(3S, 4R)-4-({[(1s, 4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}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]シクロプロパンスルホンアミド

rac-N-[(3S, 4R)-4-({[(1s, 4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}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]シクロプロパンスルホンアミド (96.7 mg)をHPLC (カラム : CHIRALCEL 0J、50 mmID×500 mmL、移動相 : ヘキサン/エタノール = 850/150) にて分取し、標題化合物 (43.2 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -0.03-0.07 (2H, m), 0.33-0.44 (2H, m), 0.45-0.66 (2H, m), 0.98-1.50 (8H, m), 1.51-1.70 (2H, m), 1.75-1.98 (2H, m), 2.02-2.19 (4H, m), 2.21-2.36 (1H, m), 2.43-2.56 (1H, m), 2.86-3.15 (2H, m), 3.51-3.64 (1H, m), 3.65-3.89 (3H, m), 5.39-5.48 (1H, m), 5.95 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.0, 1.0 Hz).

[0231] 実施例121

rac-N-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-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

rac-(6R, 7S)-7-アミノ-3-メチル-6-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (1.40 g) とジクロロメタン (25 mL) の混合物にTEA (1.29 g) とエタンスルホニル クロリド (1.10 g) を0 °Cで加えた。混合物を窒素雰囲気下、25 °Cで14時間攪拌した。混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。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HPLC (C18、移動相 : 水/アセトニトリル (0.05% NH₃·H₂O含有系)) にて精製し、凍結乾燥させ、標題化合物 (760 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺421.3.

[0232] 実施例122

rac-N-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]シクロプロパンスルホンアミド

rac-(6R, 7S)-7-アミノ-3-メチル-6-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (500 mg) とジクロロメタン (10 mL) の混合物にTEA (462 mg) とシクロプロパンスルホニル クロリド (321 mg) を0 °Cで加えた。混合物を窒素雰囲気下、20 °Cで14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) にて精製し、標題化合物 (350 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺433.4.

[0233] 実施例144

SFC (カラム : CHIRALPAK AS-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-N, N-ジメチル-N'-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]硫酸 ジアミド

[0234] A) rac-N, N-ジメチル-N'-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]硫酸 ジアミド

rac-(6R, 7S)-7-アミノ-3-メチル-6-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (200 mg) とジクロロメタン (10 mL) の混合物にTEA (246 mg) とジメチルスルファミル クロリド (262 mg) を25 °Cで加え、混合物を窒素雰囲気下室温で14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HPLC (C18、移動相 : 水/アセトニトリル (0.05% NH₃·H₂O含有系)) にて分

取し、得られた区分を濃縮した。残渣を凍結乾燥させ、標題化合物 (20.1 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44–1.55 (2H, m), 1.58–1.74 (5H, m), 1.76–1.86 (4H, m), 2.00–2.15 (4H, m), 2.23–2.36 (1H, m), 2.39–2.51 (1H, m), 2.83 (6H, s), 2.87–3.10 (2H, m), 3.36–3.47 (1H, m), 3.63–3.75 (2H, m), 3.76–3.84 (1H, m), 5.23–5.33 (1H, m), 5.93 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.99 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0235] B) SFC (カラム : CHIRALPAK AS-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*-N,N-ジメチル-N'-[(3*S*, 4*R*)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1*s*, 4*S*)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-1,3,4,6-テトラヒドロ-2*H*-キノリジン-3-イル]硫酸 ジアミド *rac*-N,N-ジメチル-N'-[(3*S*, 4*R*)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1*s*, 4*S*)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-1,3,4,6-テトラヒドロ-2*H*-キノリジン-3-イル]硫酸 ジアミド (15.0 mg) を SFC (カラム : CHIRALPAK AS、30 mmID×250 mmL、移動相 : 二酸化炭素/EtOH (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 含有) = 850/150) および HPLC (C18、移動相 : 水/アセトニトリル (0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 含有系) にて分取した。得られた区分を濃縮し、凍結乾燥させ、標題化合物 (2.2 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44–1.56 (2H, m), 1.59–1.74 (5H, m), 1.75–1.86 (4H, m), 2.00–2.15 (4H, m), 2.23–2.36 (1H, m), 2.39–2.50 (1H, m), 2.82 (6H, s), 2.87–3.10 (2H, m), 3.36–3.47 (1H, m), 3.63–3.75 (2H, m), 3.76–3.84 (1H, m), 5.23–5.33 (1H, m), 5.93 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.98 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0236] 実施例145

SFC (カラム : CHIRALPAK AD-3、移動相 : 二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in EtOH) で保持時間の大きい方の *rel*-N-[(3*S*, 4*R*)-4-({[(1*s*, 4*S*)-4-エトキシシクロヘキシル]オキシ}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

[0237] A) (1r,4r)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}シクロヘキサン-1-オール

trans-シクロヘキサン-1,4-ジオール (20.0 g) とDMF (200 mL) の混合物に1H-イミダゾール (17.6 g) とtert-ブチル(クロロ)ジメチルシラン (28.6 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 (32.1 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.05 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.22-1.48 (4H, m), 1.76-2.01 (4H, m), 3.52-3.83 (2H, m).

[0238] B) tert-ブチル{[(1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル]オキシ}ジメチルシラン

(1r,4r)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}シクロヘキサン-1-オール (9 g) とDMF (50 mL) の混合物に60% 水素化ナトリウム (7.81 g) を0 °Cで加えた。反応混合物を同じ温度で10分間攪拌した後、0 °Cでヨードエタン (15.6 mL) を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水にあげ、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 (8.15 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.00 (6H, s), 0.83 (9H, s), 1.08-1.18 (3H, m), 1.21-1.36 (4H, m), 1.72-1.85 (2H, m), 1.85-1.98 (2H, m), 3.12-3.29 (1H, m), 3.37-3.48 (2H, m), 3.51-3.67 (1H, m).

[0239] C) (1r,4r)-4-エトキシシクロヘキサン-1-オール

tert-ブチル{[(1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル]オキシ}ジメチルシラン (7.25 g) とTHF (1 mL) の混合物に1M テトラブチルアンモニウムフルオリドTHF溶液 (56 mL) を室温で加え、混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、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 (2.43 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.15–1.23 (3H, m), 1.28–1.37 (4H, m), 1.42–1.46 (1H, m), 1.89–2.09 (4H, m), 3.19–3.31 (1H, m), 3.49 (2H, s), 3.60–3.75 (1H, m).

[0240] D) (1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル メタンスルホナート

(1r,4r)-4-エトキシシクロヘキサン-1-オール (20.1 g) とジクロロメタン (150 mL) の混合物にTEA (42.3 g) を加えた後、0 °Cでメタンスルホンクロリド (31.9 g) を少しずつ加えた。混合物を20 °Cで2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。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 (20.2 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.42–1.53 (2H, m), 1.60–1.68 (2H, m), 1.91–2.01 (2H, m), 2.04–2.14 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.30–3.40 (1H, m), 3.47 (2H, q, $J = 6.4$ Hz), 4.65–4.80 (1H, m).

[0241] E) 6-{[(4-エトキシシクロヘキシル)オキシ]メチル}-7-ヒドロキシ-3-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン

7-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (2.50 g) とアセトニトリル (30 mL) の混合物に(1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル メタンスルホナート (7.97 g) と炭酸セシウム (19.5 g) と2,8-ジメチル-10H-フェノキサボリニン-10-オール (3.21 g) を加えた。混合物を封管中120 °Cで48時間攪拌した。混合物を水で希釈し、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 (2.65 g) を得た。
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 336.2$.

[0242] F) 4-{[(4-エトキシシクロヘキシル)オキシ]メチル}-7-メチル-2H-キノリジン-3,6(1H,4H)-ジオン

6-{[(4-エトキシシクロヘキシル)オキシ]メチル}-7-ヒドロキシ-3-メチル-

6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (5.30 g) とジクロロメタン (50 mL) の混合物にDess-Martin Periodinane (13.4 g) を加えた。混合物を 25 °C で2時間攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。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 (4.92 g) を得た。

MS: [M+H]⁺334.0.

[0243] G) (6RS, 7SR)-7-アミノ-6-{[(4-エトキシシクロヘキシル)オキシ]メチル}-3-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン

4-{[(4-エトキシシクロヘキシル)オキシ]メチル}-7-メチル-2H-キノリジン-3, 6(1H, 4H)-ジオン (4.92 g) とEtOH (50 mL) の混合物にヒドロキシルアミン 塩酸塩 (2.05 g) と酢酸ナトリウム (2.42 g) を加えた。混合物を80 °C で30分間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣を水で希釈し、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。残渣とMeOH (50 mL) の混合物に酸化モリブデン(VI) (3.30 g) と水素化ホウ素ナトリウム (2.89 g) を0°Cで少しずつ加えた。混合物を窒素雰囲気下、25 °C で1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 (3.84 g) を得た。

MS: [M+H]⁺335.0.

[0244] H) N-[(3SR, 4RS)-4-({[4-エトキシシクロヘキシル]オキシ}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

(6RS, 7SR)-7-アミノ-6-{[(4-エトキシシクロヘキシル)オキシ]メチル}-3-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (1.84 g) とTEA (2.23 g) とジクロロメタン (20 mL) の攪拌させた混合物にメタンスルホニル クロリドを0 °Cで少しずつ加えた。混合物を窒素雰囲気下、25 °C で1時間攪拌

した。混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。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（1.70 g）を得た。

MS: $[M+H]^+$ 413.4.

[0245] I) SFC（カラム：CHIRALPAK AD-3、移動相：二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in EtOH）で保持時間の大きい方のrel-N-[(3S, 4R)-4-({[(1s, 4S)-4-エトキシシクロヘキシル]オキシ}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

N-[(3SR, 4RS)-4-({[4-エトキシシクロヘキシル]オキシ}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（900 mgと700 mg）それぞれのバッチをSFC（カラム：CHIRALPAK AD、30 mmID×250 mmL、移動相：二酸化炭素/EtOH（0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 含有） = 750/250）にて分取した。また、別のバッチとして、N-[(3SR, 4RS)-4-({[4-エトキシシクロヘキシル]オキシ}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（1.70 g）をSFC（カラム：CHIRALPAK AD、30 mmID×250 mmL、移動相：二酸化炭素/EtOH（0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 含有） = 750/250）にて分取した。それぞれのバッチにおいて主要な4つのピークのうち保持時間が最も大きいピーク区分を取得し、ひとつにまとめ、減圧下濃縮した。残渣をHPLC（C18、移動相：水/アセトニトリル（0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 含有系））にて精製し、得られた区分を濃縮した。残渣を凍結乾燥させ、標題化合物（255 mg）を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.58–1.66 (5H, m), 1.68–1.76 (2H, m), 1.78–1.91 (1H, m), 2.04–2.16 (4H, m), 2.18–2.32 (1H, m), 2.88–3.10 (5H, m), 3.28–3.37 (1H, m), 3.41–3.52 (3H, m), 3.66–3.87 (3H, m), 5.23–5.31 (1H, m), 5.94 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.2 Hz).

[0246] 実施例146

SFC（カラム：CHIRALPAK AD-3、移動相：二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in EtOH）で保持時間の大きい方のrel-N-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}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

rac-N-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}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 (550 mg) をSFC（カラム：CHIRALPAK AD、30 mmID×250 mmL、移動相：二酸化炭素/EtOH (0.1% NH₃·H₂O含有) = 750/250) にて分取した。得られた区分を減圧下濃縮し、凍結乾燥させ、標題化合物 (193 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.46-1.58 (2H, m), 1.60-1.76 (5H, m), 1.77-1.88 (4H, m), 2.03-2.16 (4H, m), 2.21-2.33 (1H, m), 2.40-2.52 (1H, m), 2.87-3.11 (5H, m), 3.37-3.48 (1H, m), 3.67-3.85 (3H, m), 5.22-5.32 (1H, m), 5.95 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 6.8 Hz).

[0247] 実施例147

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-N-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-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

rac-N-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-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 (760 mg) をSFC（カラム：CHIRALCEL OJ-H、30 mmID×250 mmL、移動相：二酸化炭素/EtOH (0.1% NH₃·H₂O含有) = 800/200) にて分取した。得られた区分を濃縮し、凍結乾燥させ、標題化合物 (293 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.48-1.58 (2H, m), 1.60-1.75 (5H, m), 1.76-1.87 (4H, m), 2.03-2.17 (4H, m), 2.22-2.34

(1H, m), 2.40–2.51 (1H, m), 2.88–3.14 (4H, m), 3.36–3.48 (1H, m), 3.66–3.84 (3H, m), 5.20–5.31 (1H, m), 5.94 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.11 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 6.8$ Hz).

[0248] 実施例148

SFC (カラム : CHIRALPAK AD-3、移動相 : 二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in EtOH) で保持時間の大きい方の *rel*-N-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]シクロプロパンスルホンアミド

rac-N-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]シクロプロパンスルホンアミド (770 mg) を SFC (カラム : CHIRALPAK AD、30 mmID×250 mmL、移動相 : 二酸化炭素/EtOH (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 含有) = 650/350) および HPLC (C18、移動相 : 水/アセトニトリル (0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 含有系)) にて分取した。得られた区分を濃縮し、凍結乾燥させ、標題化合物 (173 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.98–1.28 (4H, m), 1.47–1.58 (2H, m), 1.62–1.75 (5H, m), 1.76–1.86 (4H, m), 2.02–2.17 (4H, m), 2.21–2.32 (1H, m), 2.40–2.56 (2H, m), 2.87–3.11 (2H, m), 3.37–3.47 (1H, m), 3.67–3.87 (3H, m), 5.34–5.44 (1H, m), 5.94 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0249] 実施例149

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-メチル-N'-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]硫酸 ジアミド

[0250] A) *rac*-N-メチル-N'-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]硫酸 ジアミド

rac-(6R, 7S)-7-アミノ-3-メチル-6-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-キノリジン-4-オン (102 mg) とTEA (291 mg) とN,N-ジメチルピリジン-4-アミン (11.3 mg) とTHF (2.0 mL) の混合物にメチルスルファミル クロリド (150 mg) とTHF (2.0 mL) の混合物を0 °Cで加えた。混合物を室温で1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) にて精製し、標題化合物 (47.1 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺422.1.

[0251] B) 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-メチル-N'-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]硫酸 ジアミド

rac-N-メチル-N'-[(3S, 4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]硫酸 ジアミド (40.0 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IC、20 mmID×250 mmL、移動相: ヘキサン/EtOH = 600/400) にて分取し、標題化合物 (14.7 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.47-1.88 (12H, m), 2.06-2.17 (3H, m), 2.22-2.36 (1H, m), 2.39-2.53 (1H, m), 2.80 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.84-3.13 (2H, m), 3.35-3.47 (1H, m), 3.61-3.88 (3H, m), 4.16-4.34 (1H, m), 5.25-5.36 (1H, m), 5.89-6.13 (2H, m), 7.08-7.16 (1H, m).

[0252] 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2～5、7、8、10～77、79～108、114～120、123～143の化合物を製造した。

[0253]

[表1-1]

実施例番号	IUPAC名	Structure	MS
1	SFC (カラム: CHIRALPAK AD-H、移動相: 二酸化炭素/MeOH) で保持時間の大きい方の rel-N-[(3S,4R)-7-メチル-4-([(1s,4S)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ)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		383.1
2	rac-N-[(3S,4R)-7-エチル-4-([(1s,4S)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ)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		397.3
3	rac-N-[(3S,4R)-4-([(1s,4S)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ)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		369.2
4	N-[(3SR,4RS)-4-[(4-メトキシシクロヘキシル)オキシ]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		399.2
5	HPLC (カラム: CHIRALCEL OD-H、移動相: ヘキサン/EtOH) で保持時間の小さい方の rel-N-[(3S,4R)-7-メチル-4-([(1r,4R)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ)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		383.2
6	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-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([(1s,4S)-4-フェニルシクロヘキシル]オキシ)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		445.1
7	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-4-([(1s,4S)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ)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		397.1

[表1-2]

実施例番号	IUPAC名	Structure	MS
8	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-4-([[(1s,4S)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ]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]シクロプロパンスルホンアミド		409.1
9	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-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ]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		397.1
10	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ]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]シクロプロパンスルホンアミド		423.3
11	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ]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		411.3
12	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-(プロパン-2-イル)シクロヘキシル]オキシ]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		411.2
13	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-(プロパン-2-イル)シクロヘキシル]オキシ]メチル)-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		425.3
14	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-(プロパン-2-イル)シクロヘキシル]オキシ]メチル)-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]シクロプロパンスルホンアミド		437.2

[表1-3]

実施例番号	IUPAC名	Structure	MS
15	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-フェニルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-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		459.2
16	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-フェニルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]シクロプロパンスルホンアミド		471.2
17	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-tert-ブチルシクロヘキシル]オキシ}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		425.3
18	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-tert-ブチルシクロヘキシル]オキシ}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		439.3
19	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-4-([[(1s,4S)-4-(2-メチルフェニル)シクロヘキシル]オキシ}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		459.0
20	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-4-([[(1s,4S)-4-(2-メチルフェニル)シクロヘキシル]オキシ}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]シクロプロパンスルホンアミド		485.0
21	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-4-([[(1s,4S)-4-(3-メチルフェニル)シクロヘキシル]オキシ}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		459.1

[0256]

[表1-4]

実施例番号	IUPAC名	Structure	MS
22	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-4-([[(1s,4S)-4-(3-メチルフェニル)シクロヘキシル]オキシ]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		473.1
23	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-4-([[(1s,4S)-4-(2-メチルフェニル)シクロヘキシル]オキシ]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		473.0
24	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-tert-ブチルシクロヘキシル]オキシ]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]シクロプロパンスルホンアミド		451.1
25	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-4-([[(1s,4S)-4-(3-メチルフェニル)シクロヘキシル]オキシ]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]シクロプロパンスルホンアミド		485.0
26	rac-N,N-ジメチル-N'-[(3S,4R)-7-メチル-4-([[(1s,4S)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ]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]硫酸ジアミド		412.1
27	rac-N'-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ]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,N-ジメチル硫酸ジアミド		426.3
28	rac-N,N-ジメチル-N'-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-(プロパン-2-イル)シクロヘキシル]オキシ]メチル)-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]硫酸ジアミド		440.2

[0257]

[表1-5]

実施例番号	IUPAC名	Structure	MS
29	rac-N,N-ジメチル-N'-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-フェニルシクロヘキシル]オキシ)メチル)-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]硫酸ジアミド		474.2
30	rac-N'-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-tert-ブチルシクロヘキシル]オキシ)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,N-ジメチル硫酸ジアミド		454.3
31	rac-N,N-ジメチル-N'-[(3S,4R)-7-メチル-4-([[(1s,4S)-4-(2-メチルフェニル)シクロヘキシル]オキシ)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]硫酸ジアミド		488.0
32	rac-N,N-ジメチル-N'-[(3S,4R)-7-メチル-4-([[(1s,4S)-4-(3-メチルフェニル)シクロヘキシル]オキシ)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]硫酸ジアミド		488.3
33	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-4-([[(1s,4S)-4-(4-メチルフェニル)シクロヘキシル]オキシ)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		459.2
34	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-4-([[(1s,4S)-4-(4-メチルフェニル)シクロヘキシル]オキシ)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		473.2
35	rac-N,N-ジメチル-N'-[(3S,4R)-7-メチル-4-([[(1s,4S)-4-(4-メチルフェニル)シクロヘキシル]オキシ)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]硫酸ジアミド		488.3

[0258]

[表1-6]

実施例番号	IUPAC名	Structure	MS
36	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-4-([[(1s,4S)-4-(4-メチルフェニル)シクロヘキシル]オキシ}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]シクロプロパンスルホンアミド		485.2
37	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]オキシ}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		437.2
38	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-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		451.3
39	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-(メトキシメチル)シクロヘキシル]オキシ}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		413.3
40	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]オキシ}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		463.3
41	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]オキシ}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		477.3
42	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル]オキシ}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		477.3

[表1-7]

実施例番号	IUPAC名	Structure	MS
43	rac-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル]オキシ}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		463.3
44	rac-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]オキシ}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]シクロプロパンスルホンアミド		489.2
45	rac-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル]オキシ}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]シクロプロパンスルホンアミド		489.3
46	rac-N'-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]オキシ}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,N-ジメチル硫酸ジアミド		492.3
47	rac-N'-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル]オキシ}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,N-ジメチル硫酸ジアミド		492.2
48	rac-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ}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		411.3
49	rac-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]オキシ}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		399.2

[表1-8]

実施例番号	IUPAC名	Structure	MS
50	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル]オキシ)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		463.2
51	rac-N'-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル]オキシ)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,N-ジメチル硫酸ジアミド		492.2
52	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル]オキシ)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		477.2
53	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル]オキシ)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]シクロプロパンスルホンアミド		489.2
54	rac-N,N-ジメチル-N'-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-プロピルシクロヘキシル]オキシ)メチル]-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]硫酸ジアミド		440.3
55	N-[(3SR,4RS)-4-([4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル]オキシ)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		419.3
56	N-[(3SR,4RS)-4-([[(1s,4S)-4-(1-メトキシエチル)シクロヘキシル]オキシ)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		427.3

[表1-9]

実施例番号	IUPAC名	Structure	MS
57	N-[(3SR,4RS)-4-({[4-(1-ヒドロキシエチル)シクロヘキシル]オキシ}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		413.3
58	N-[(3SR,4RS)-4-({[4-(1-ヒドロキシプロピル)シクロヘキシル]オキシ}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		427.4
59	rac-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-エトキシシクロヘキシル]オキシ}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		413.4
60	rac-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]オキシ}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		427.3
61	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s,4S)-4-[(プロパン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル]オキシ}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		427.3
62	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-N-[(3S,4R)-7-エチル-6-オキソ-4-({[(1s,4S)-4-フェニルシクロヘキシル]オキシ}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		459.3
63	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-N-[(3S,4R)-7-エチル-6-オキソ-4-({[(1s,4S)-4-フェニルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-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		473.3

[表1-10]

実施例番号	IUPAC名	Structure	MS
64	SFC (カラム: CHIRALPAK IC、移動相: 二酸化炭素/0.1% 水酸化アンモニウム in EtOH)で保持時間の大きい方のrel-N-[(3S,4R)-7-エチル-4-([[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ)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		411.3
65	SFC (カラム: CHIRALPAK AD-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-[(3S,4R)-7-エチル-4-([[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ)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		425.3
66	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-N-[(3S,4R)-7-シクロプロピル-4-([[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ)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
67	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-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ)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]メタンスルホンアミド		425.3
68	SFC (カラム: CHIRALCEL OD-3、移動相: 二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in EtOH)で保持時間の大きい方のrel-N-[(3S,4R)-7-シクロプロピル-4-([[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ)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		437.3
69	SFC (カラム: CHIRALPAK AD-3、移動相: 二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in EtOH)で保持時間の大きい方のrel-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ)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]エタンスルホンアミド		439.3
70	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-N-[(3S,4R)-7-エチル-4-([[(1s,4S)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ)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		397.2

[表1-11]

実施例番号	IUPAC名	Structure	MS
71	SFC (カラム: CHIRALPAK AD-3、移動相: 二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in EtOH)で保持時間の大きい方のrel-N-[(3S,4R)-7-エチル-4-([[(1s,4S)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ)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		411.3
72	SFC (カラム: CHIRALPAK AD、移動相: 二酸化炭素/0.1% 水酸化アンモニウム in 2-プロパノール)で保持時間の小さい方のrel-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル]オキシ)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		513.3
73	SFC (カラム: CHIRALCEL OD-H、移動相: 二酸化炭素/MeOH)で保持時間の小さい方のrel-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1r,4S)-4-プロピルシクロヘキシル]オキシ)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		411.2
74	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-(2-メトキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]オキシ)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		441.3
75	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1r,4S)-4-ペンチルシクロヘキシル]オキシ)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		439.3
76	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1r,4S)-4-ベンチルシクロヘキシル]オキシ)メチル]-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]シクロプロパンスルホンアミド		465.3
77	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-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1r,4S)-4-プロピルシクロヘキシル]オキシ)メチル]-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		425.3

[表1-12]

実施例番号	IUPAC名	Structure	MS
78	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-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1R,4S)-4-プロピルシクロヘキシル]オキシ)メチル]-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]シクロプロパンスルホンアミド		437.2
79	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1R,4S)-4-ペンチルシクロヘキシル]オキシ)メチル]-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		453.3
80	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1R,4S)-4-ブチルシクロヘキシル]オキシ)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		425.3
81	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1S,4S)-4-(エトキシメチル)シクロヘキシル]オキシ)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		427.3
82	N-[(3SR,4RS)-7-メチル-4-([[(1S,4S)-4-[(オキサソ-2-イル)オキシ]メチル]シクロヘキシル]オキシ)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		481.3
83	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1S,4S)-4-(2-メトキシエチル)シクロヘキシル]オキシ)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		427.3
84	rac-エチル [(1S,4s)-4-([[(3S,4R)-3-[(メタンスルホニル)アミノ]-7-メチル-6-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-4-イル]メトキシ)シクロヘキシル]アセタート		455.2

[0265]

[表1-13]

実施例番号	IUPAC名	Structure	MS
85	rac-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)シクロヘキシル]オキシ}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		441.3
86	rac-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-(フルオロメチル)シクロヘキシル]オキシ}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		401.2
87	rac-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-(シクロプロピルメチル)シクロヘキシル]オキシ}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
88	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-4-({[(1s,4S)-4-(2-メチルプロピル)シクロヘキシル]オキシ}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		425.3
89	SFC (カラム: CHIRALCEL OD-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-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-(2,6-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル]オキシ}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		481.2
90	SFC (カラム: CHIRALCEL OD-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-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-(2-メトキシフェニル)シクロヘキシル]オキシ}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		475.3
91	SFC (カラム: CHIRALPAK AD-H、移動相: 二酸化炭素/0.1% 水酸化アンモニウム in EtOH)で保持時間の大きい方のrel-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ}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]エタンスルホンアミド		425.3

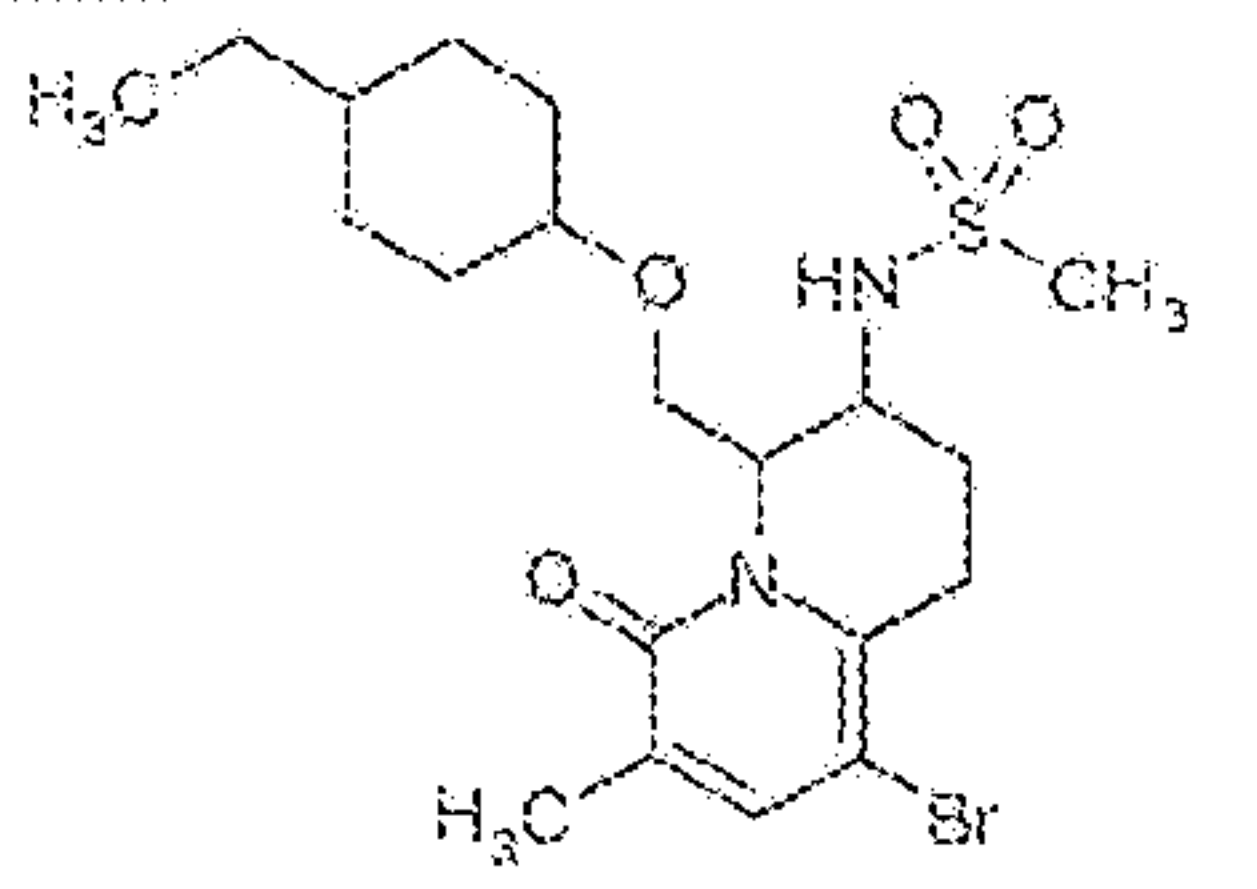
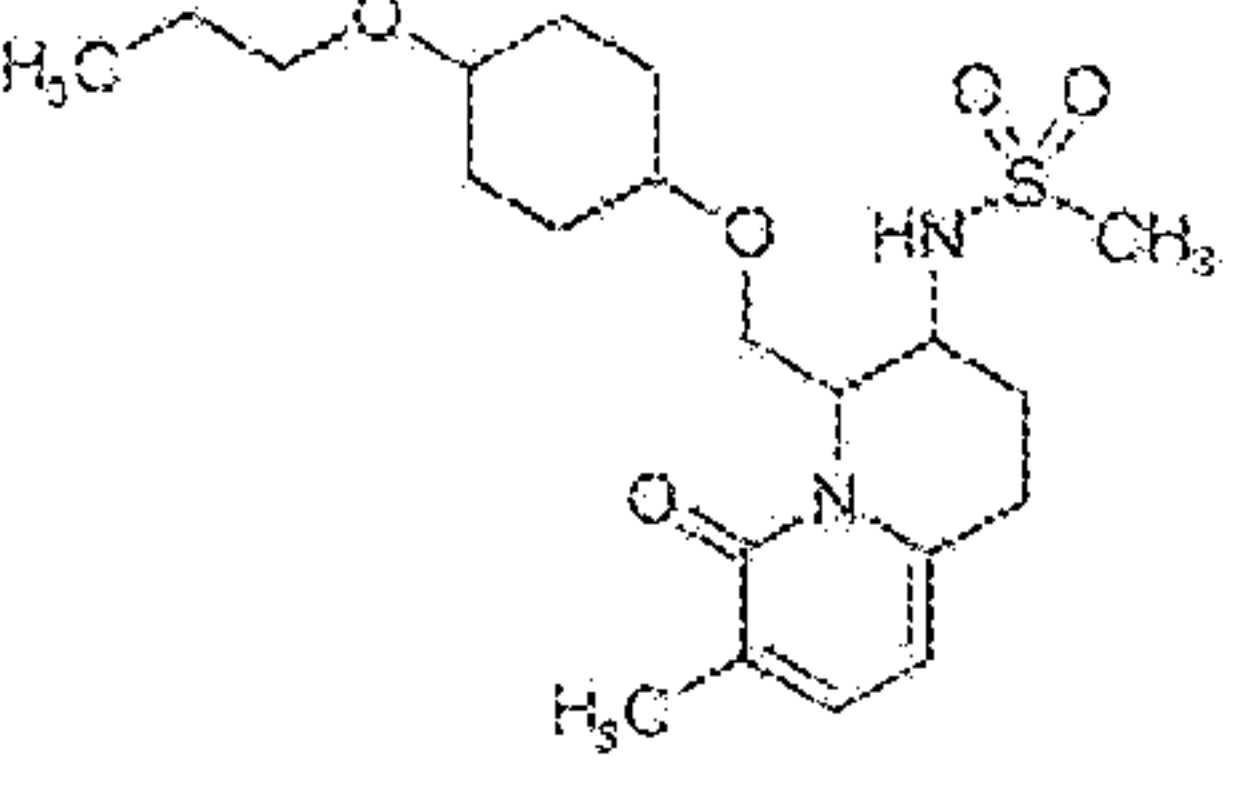
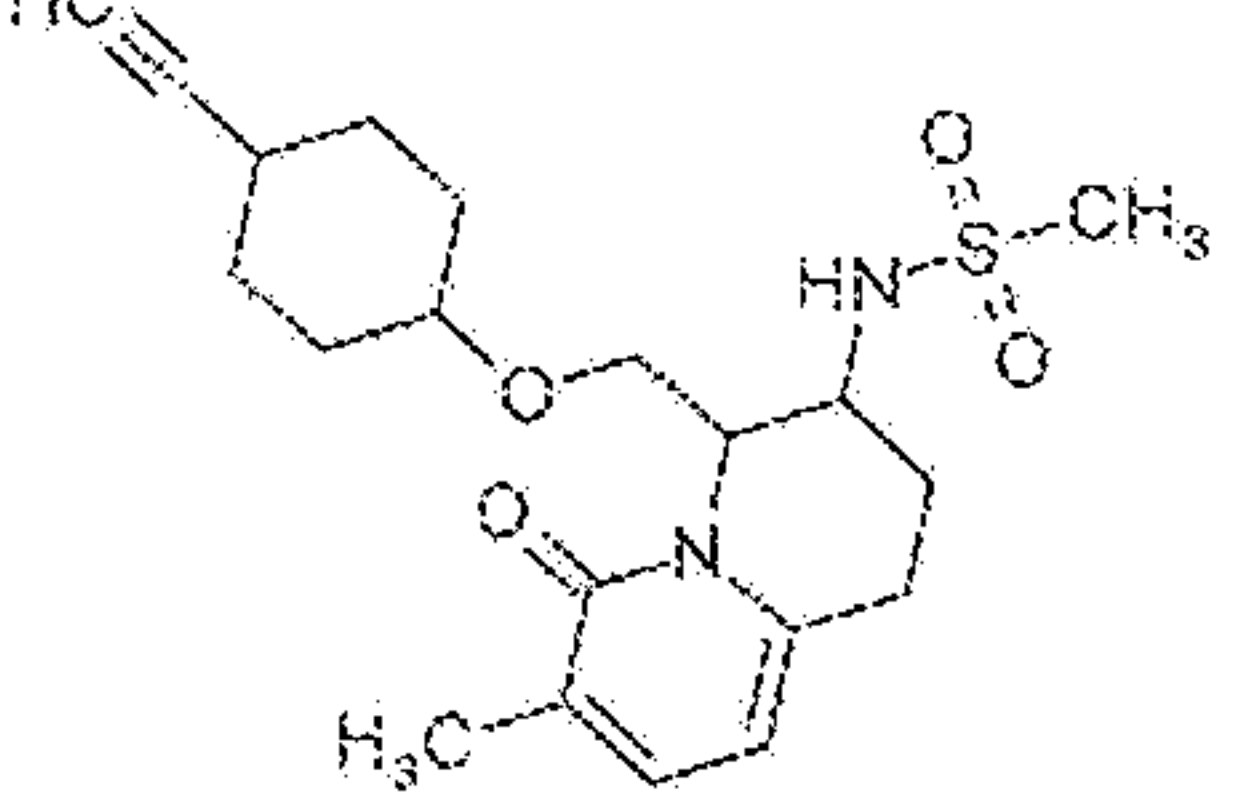
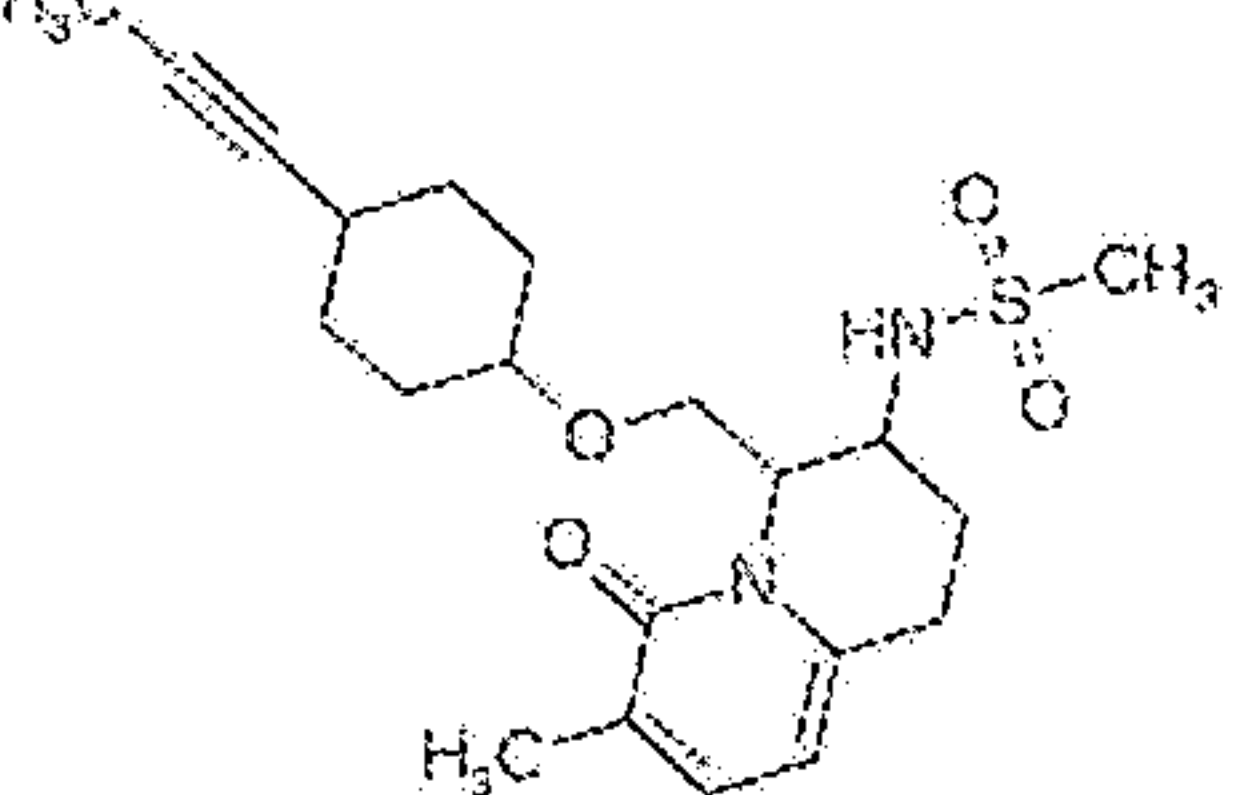
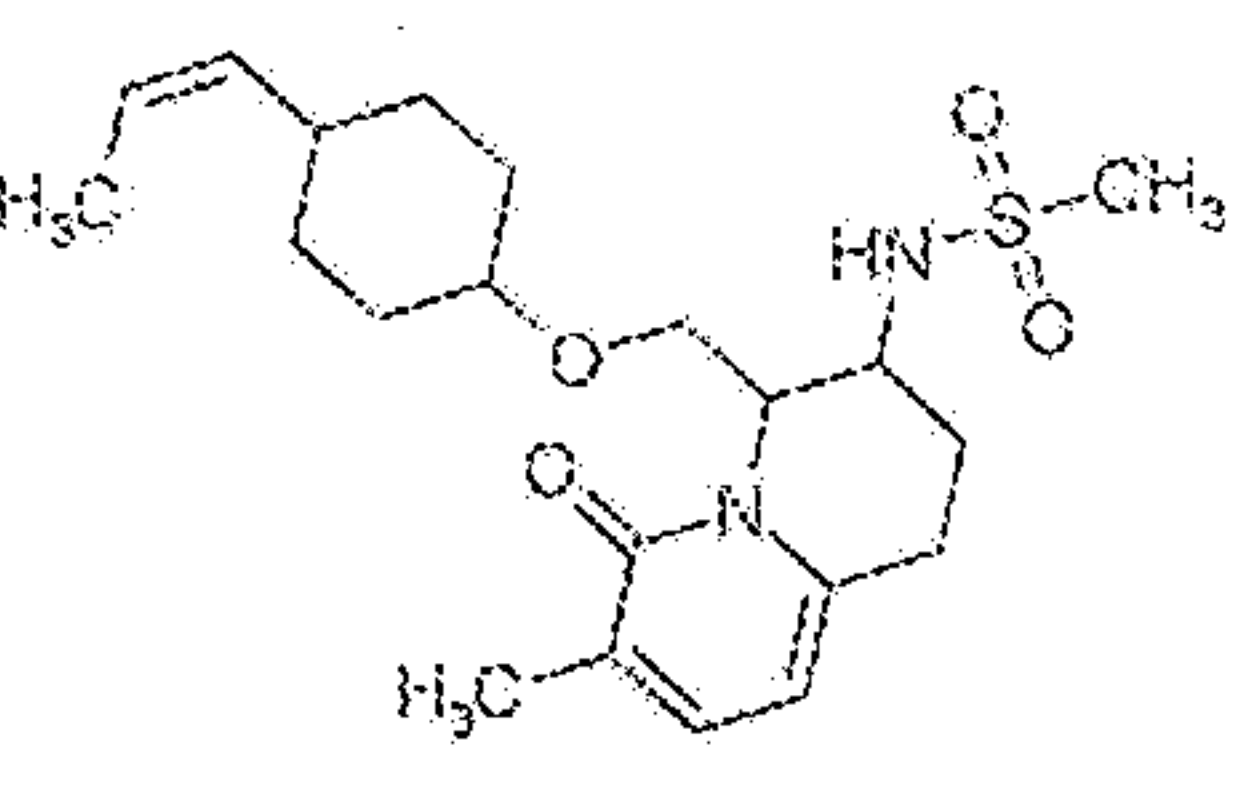
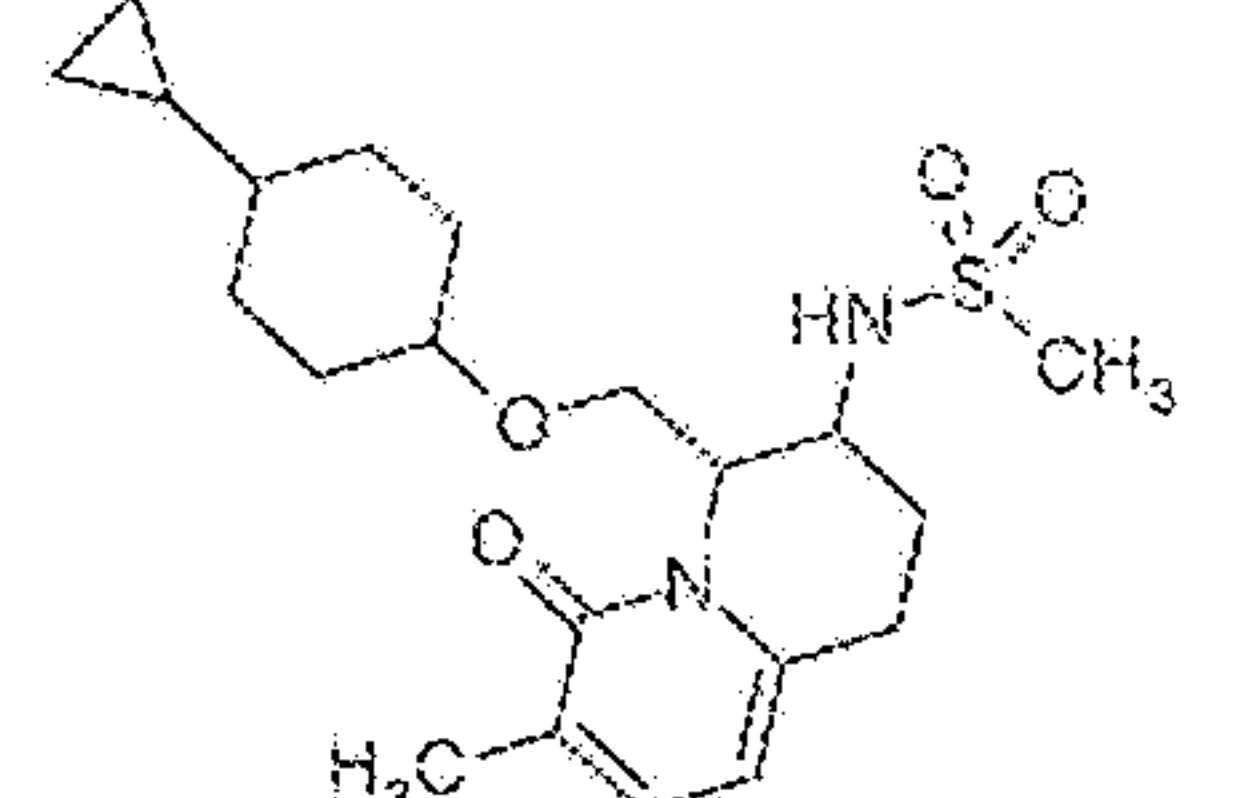
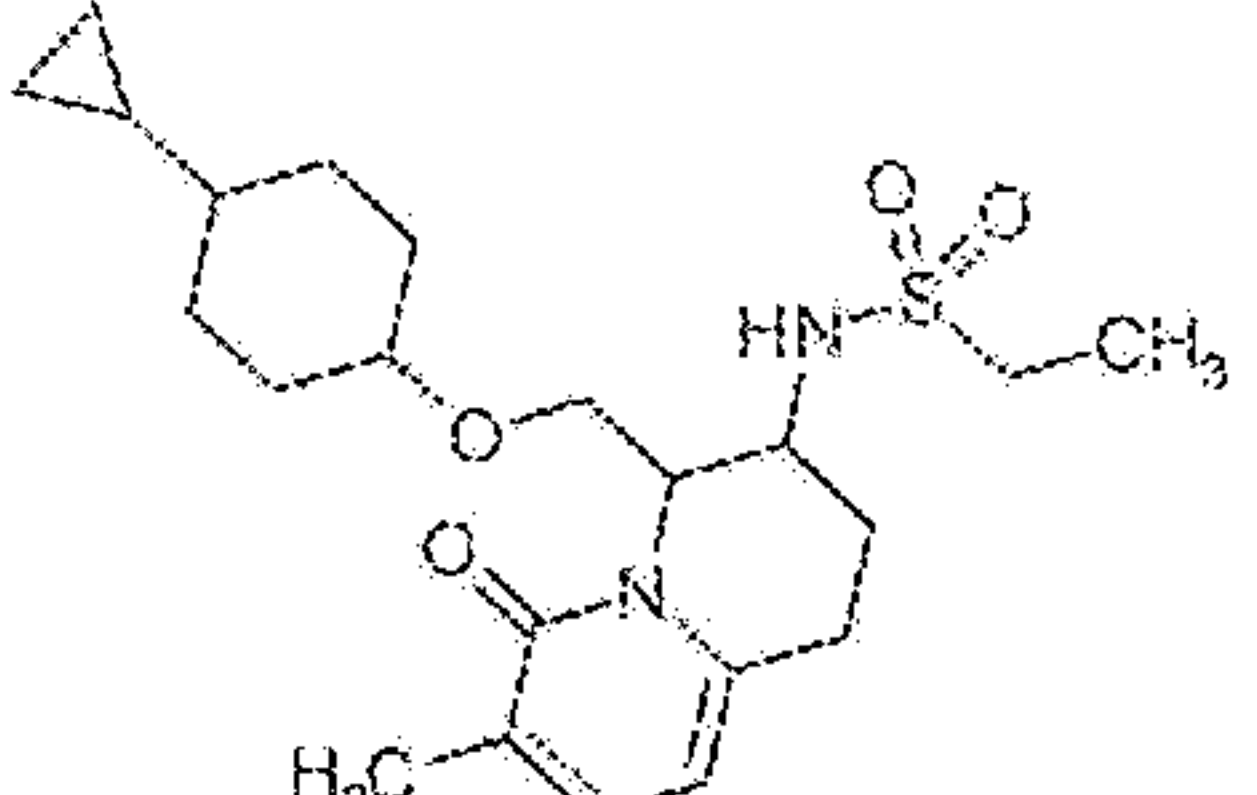
[表1-14]

実施例番号	IUPAC名	Structure	MS
92	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-[[プロパン-2-イル)オキシ]メチル]シクロヘキシル]オキシ]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		441.2
93	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-シクロブチルシクロヘキシル]オキシ]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
94	SFC (カラム: CHIRALPAK AD-3、移動相: 二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in 2-プロパノール)で保持時間の小さい方のrel-N-[(3S,4R)-7-シクロプロピル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-フェニルシクロヘキシル]オキシ]メチル)-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		485.3
95	SFC (カラム: CHIRALPAK AD-3、移動相: 二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in EtOH)で保持時間の大きい方のrel-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ]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]メタンスルホンアミド		411.3
96	SFC (カラム: CHIRALPAK AD-3、移動相: 二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in EtOH)で保持時間の大きい方のrel-N-[(3S,4R)-7-シクロプロピル-4-([[(1s,4S)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ]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		423.2
97	N-{7-メチル-4-([[(1S,4S)-4-[(1RS,2SR)-2-メチルシクロプロピル]シクロヘキシル]オキシ]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
98	N-{7-メチル-4-([[(1S,4S)-4-[(1RS,2RS)-2-メチルシクロプロピル]シクロヘキシル]オキシ]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

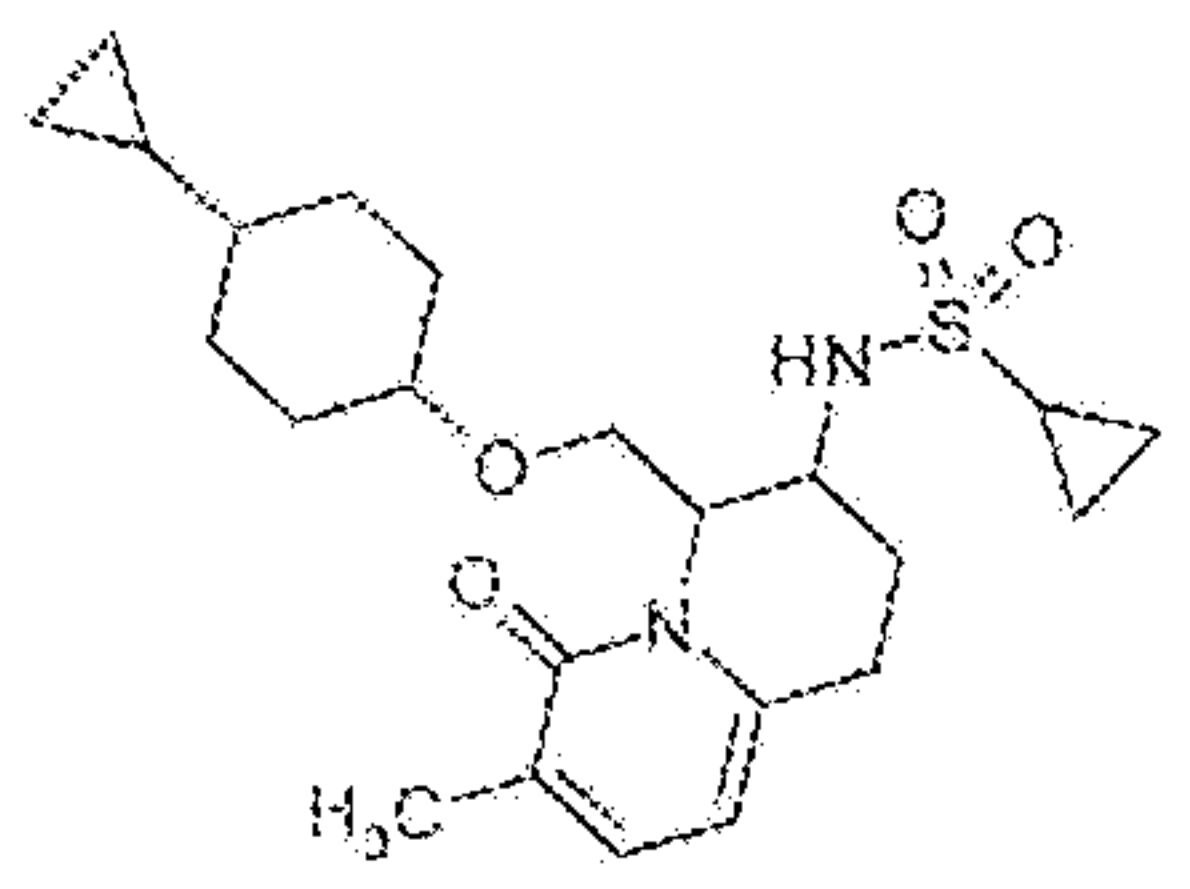
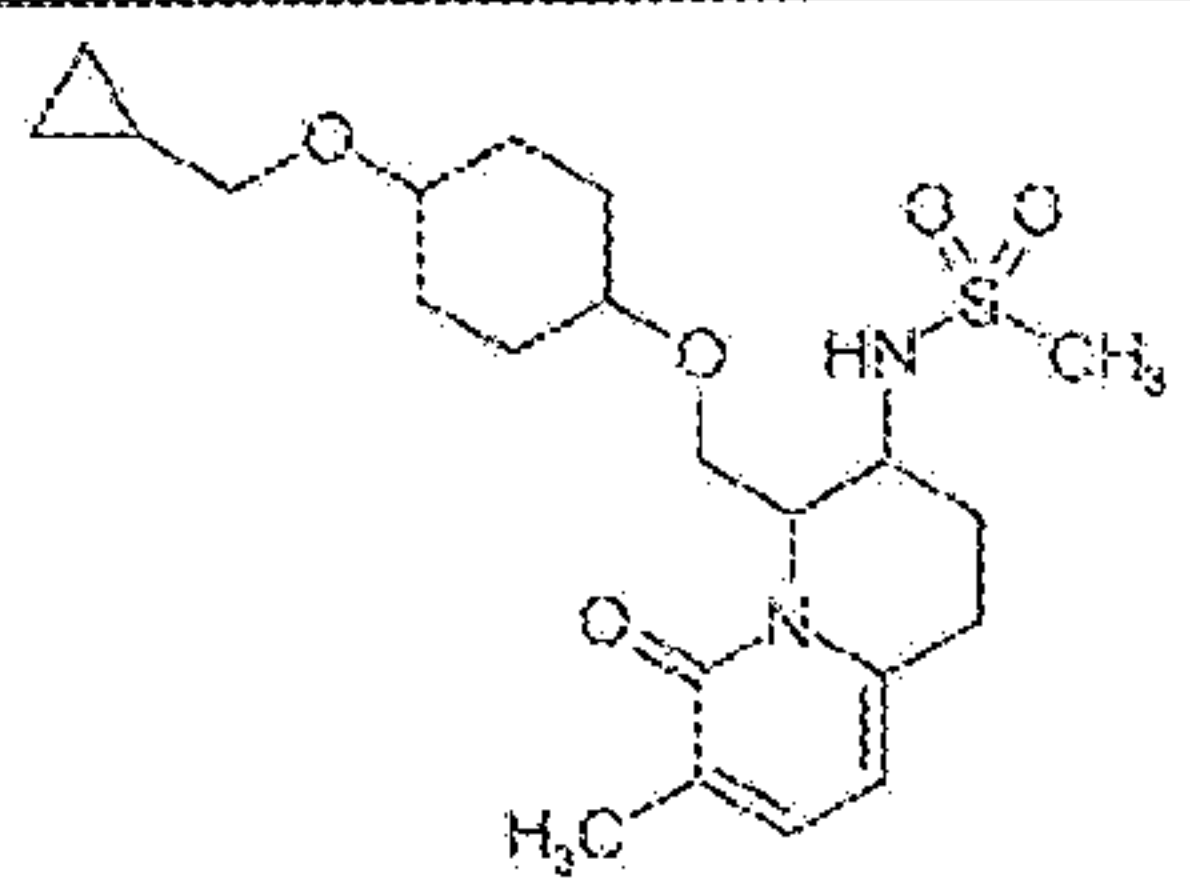
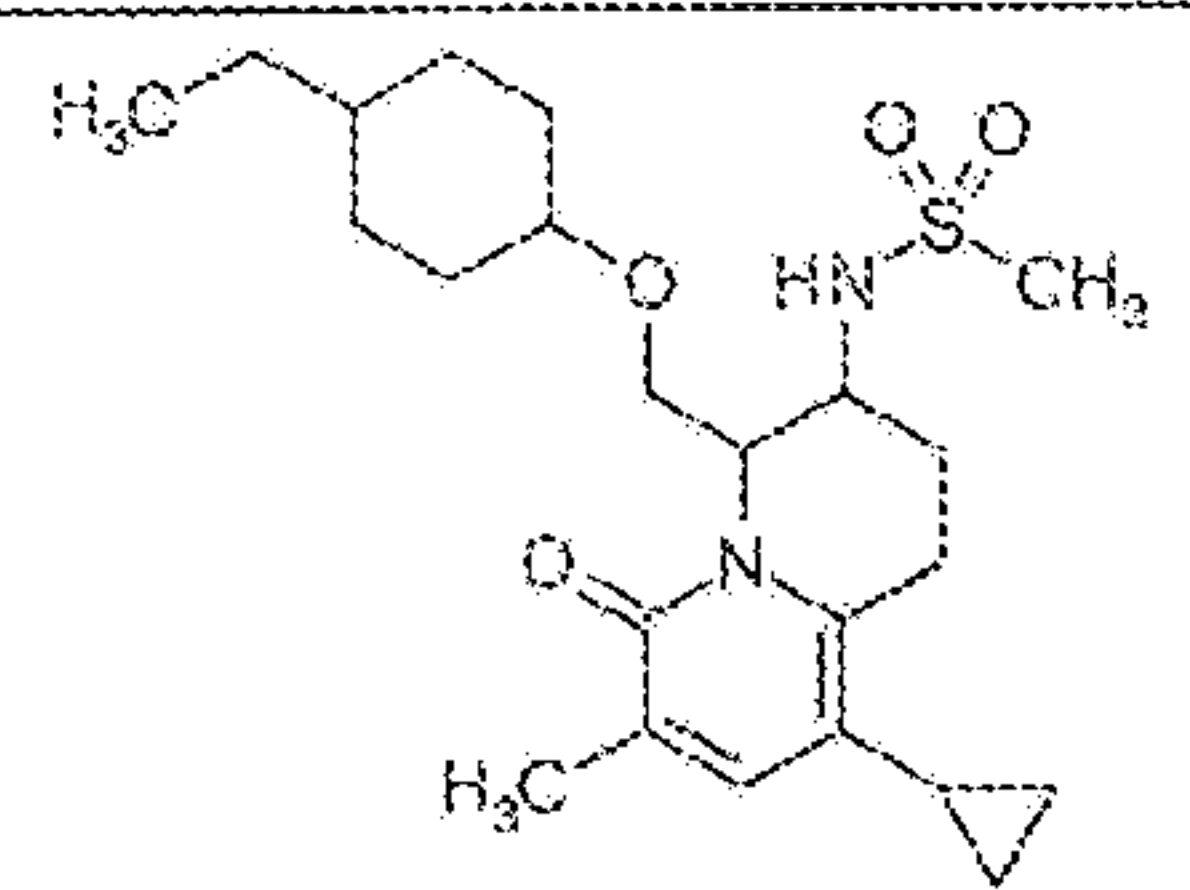
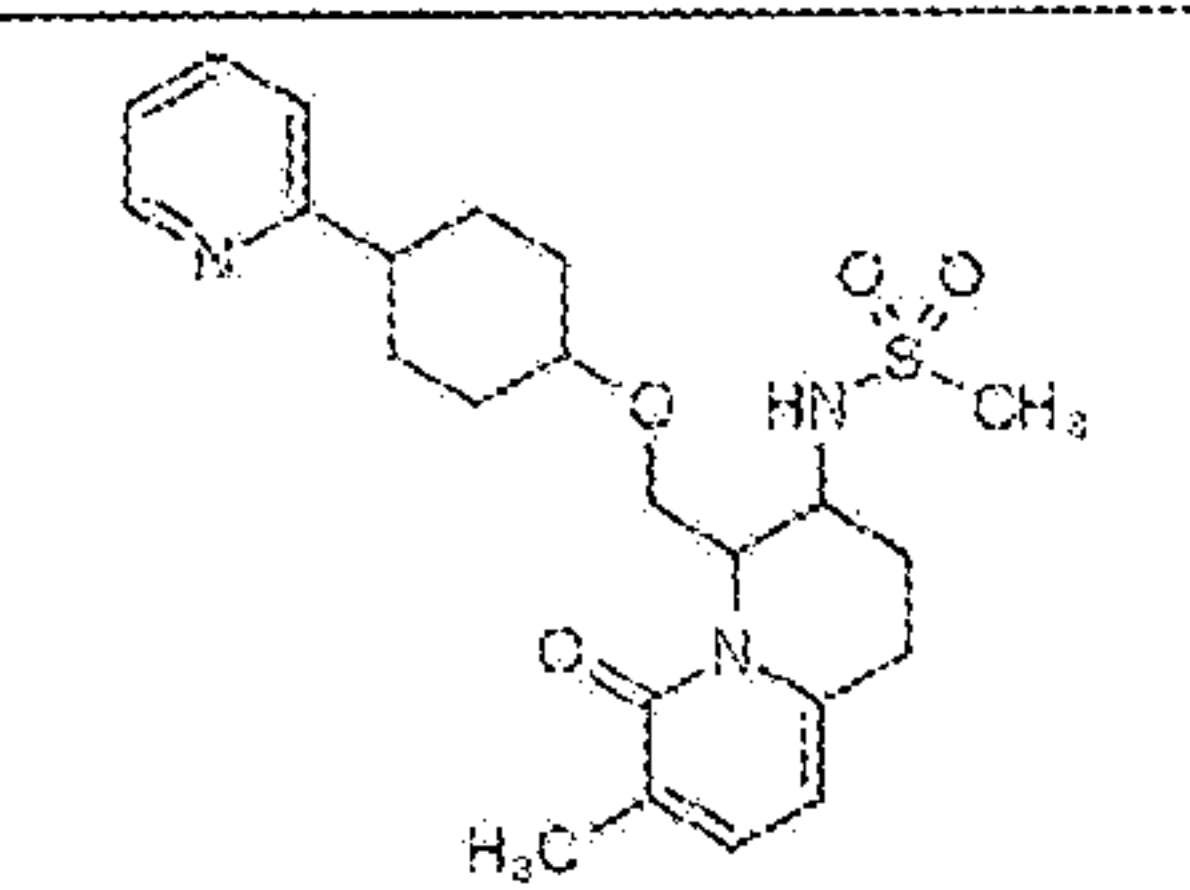
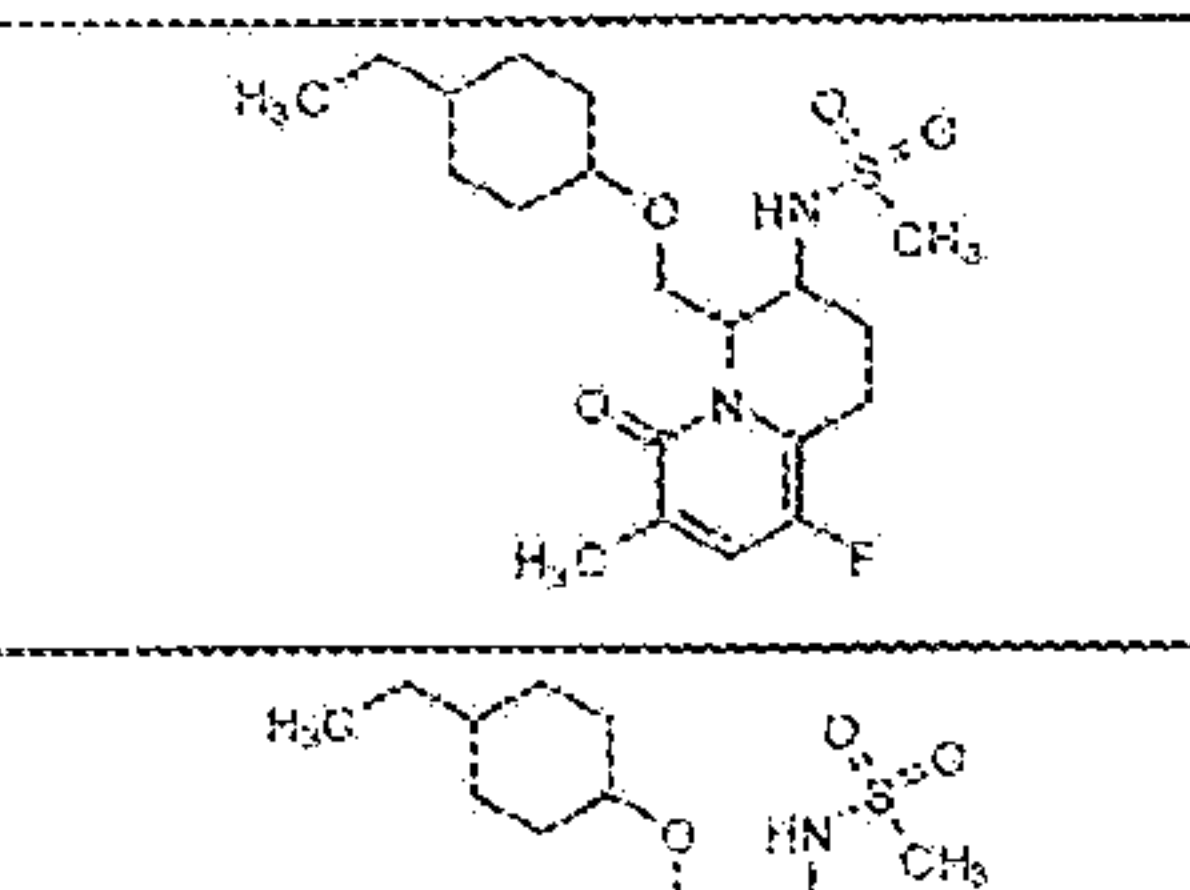
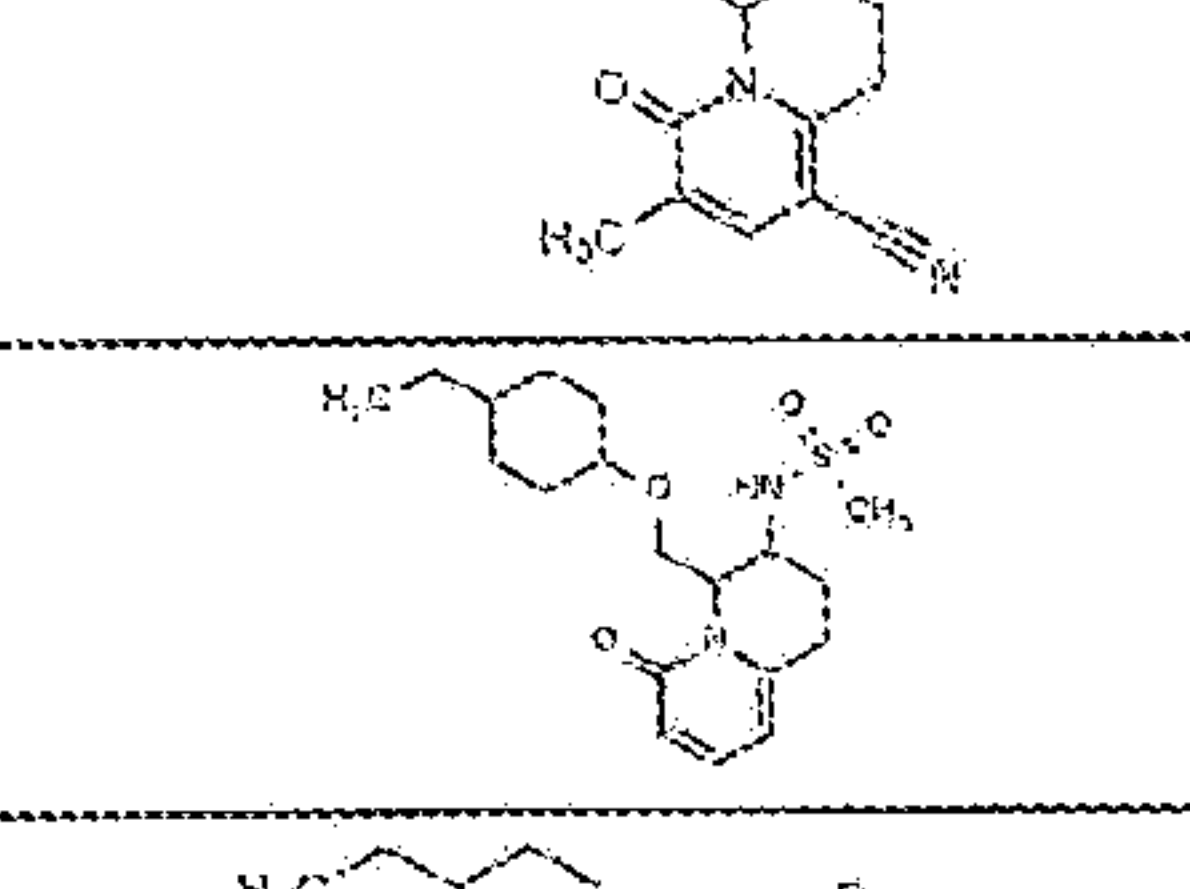
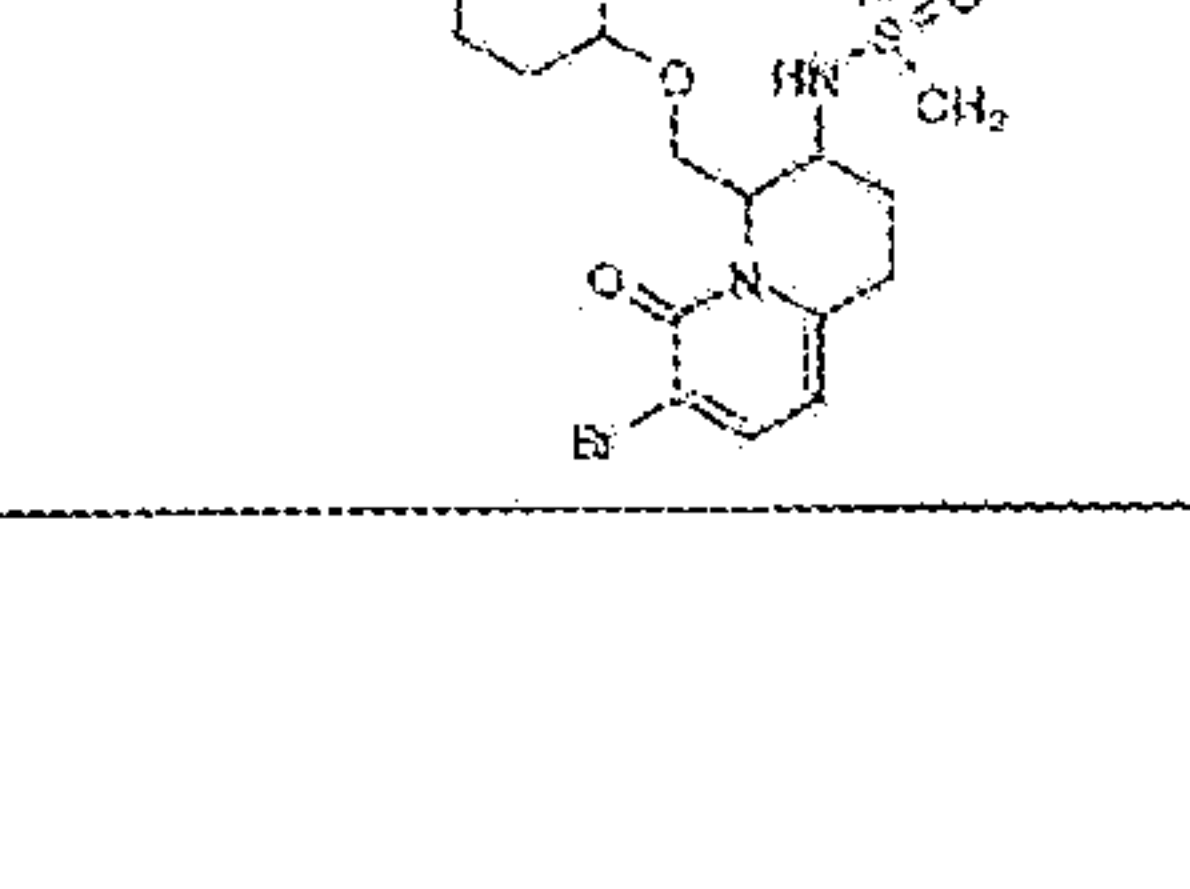
[表1-15]

実施例番号	IUPAC名	Structure	MS
99	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-エテニルシクロヘキシル]オキシ)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		395.3
100	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-N-[(3S,4R)-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-フェニルシクロヘキシル]オキシ)メチル]-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]メタンスルホンアミド		473.3
101	SFC (カラム: CHIRALPAK AD-3、移動相: 二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in 2-プロパノール)で保持時間の小さい方のrel-N-[(3S,4R)-7-シクロプロピル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-フェニルシクロヘキシル]オキシ)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		471.2
102	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-N-[(3S,4R)-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-フェニルシクロヘキシル]オキシ)メチル]-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]エタンスルホンアミド		487.2
103	N-{7-メチル-4-([[(1S,4S)-4-[(1RS,2SR)-2-メチルシクロプロピル]シクロヘキシル]オキシ)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		437.3
104	N-{7-メチル-4-([[(1S,4S)-4-[(1RS,2SR)-2-メチルシクロプロピル]シクロヘキシル]オキシ)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}シクロプロパンスルホンアミド		449.2
105	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-N-[(3S,4R)-7-シクロプロピル-4-([[(1s,4S)-4-メチルシクロヘキシル]オキシ)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		409.3

[表1-16]

実施例番号	IUPAC名	Structure	MS
106	SFC (カラム: CHIRALCEL OD-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-N-[(3S,4R)-9-ブromo-4-({[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ}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		475.1
107	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-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s,4S)-4-プロポキシシクロヘキシル]オキシ}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		427.3
108	rac-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-エチニルシクロヘキシル]オキシ}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		393.2
109	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s,4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}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		407.3
110	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s,4S)-4-[(1Z)-プロパ-1-エン-1-イル]シクロヘキシル]オキシ}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		409.3
111	HPLC (カラム: CHIRALCEL OJ-H、移動相: ヘキサン/EtOH)で保持時間の小さい方のrel-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}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		409.3
112	HPLC (カラム: CHIRALCEL OJ-H、移動相: ヘキサン/EtOH)で保持時間の小さい方のrel-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ}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		423.3

[表1-17]

実施例番号	IUPAC名	Structure	MS
113	HPLC (カラム: CHIRALCEL OJ-H、移動相: ヘキサン/EtOH)で保持時間の小さい方のrel-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル]オキシ]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]シクロプロパンスルホンアミド		435.3
114	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-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-(シクロプロピルメトキシ)シクロヘキシル]オキシ]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		439.3
115	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-N-[(3S,4R)-9-シクロプロピル-4-([[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ]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		437.3
116	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-(ピリジン-2-イル)シクロヘキシル]オキシ]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		446.2
117	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ]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		415.1
118	rac-N-[(3S,4R)-9-シアノ-4-([[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ]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		422.2
119	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ]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		383.1
120	rac-N-[(3S,4R)-7-ブromo-4-([[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ]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		462.8

[0270]

[表1-18]

実施例番号	IUPAC名	Structure	MS
121	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ)メチル]-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		421.3
122	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ)メチル]-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]シクロプロパンスルホンアミド		433.4
123	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-(ブタ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ)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		421.0
124	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-4-([[(1s,4S)-4-(3-メチルブタ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ)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		435.3
125	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-(シクロプロピルエチニル)シクロヘキシル]オキシ)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		433.2
126	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-(ペンタ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ)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		435.1
127	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-[(1Z)-プロパ-1-エン-1-イル]シクロヘキシル]オキシ)メチル]-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		423.4
128	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-[(1Z)-プロパ-1-エン-1-イル]シクロヘキシル]オキシ)メチル]-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]シクロプロパンスルホンアミド		435.4
129	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-[(1E)-プロパ-1-エン-1-イル]シクロヘキシル]オキシ)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		409.1
130	rac-N-[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-[(1Z)-ブタ-1-エン-1-イル]シクロヘキシル]オキシ)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

[表1-19]

実施例番号	IUPAC名	Structure	MS
131	rac-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-エトキシシクロヘキシル]オキシ}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		427.0
132	rac-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-エトキシシクロヘキシル]オキシ}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]シクロプロパンスルホンアミド		439.1
133	rac-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-(シクロブチルオキシ)シクロヘキシル]オキシ}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		439.1
134	rac-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-9-メトキシ-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		427.1
135	rac-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ}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		401.3
136	rac-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ}メチル)-7-(ヒドロキシメチル)-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		413.3
137	rac-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ}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		423.1
138	rac-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ}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		413.3
139	rac-N-[(3S,4R)-7-シアノ-4-({[(1s,4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ}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		408.3
140	rac-N-[(3S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-(フラン-2-イル)シクロヘキシル]オキシ}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		435.3

[0272]

[表1-20]

実施例番号	IUPAC名	Structure	MS
141	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-4-([[(1s,4S)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロヘキシル]オキシ]メチル)-6-オキシ-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		449.1
142	rac-N-[(3S,4R)-7-メチル-4-([[(1s,4S)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ]メチル)-6-オキシ-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		449.3
143	N-[(3SR,4RS)-7-メチル-4-([[(1s,4S)-4-(オキセタン-2-イル)シクロヘキシル]オキシ]メチル)-6-オキシ-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		425.2

[0273]

[表1-21]

実施例番号	IUPAC名	Structure	MS
144	SFC (カラム：CHIRALPAK AS-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-N,N,N-ジメチル-N'-[[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ]メチル)-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]硫酸ジアミド		436.4
145	SFC (カラム：CHIRALPAK AD-3、移動相：二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in EtOH) で保持時間の大きい方のrel-N'-[[(3S,4R)-4-([[(1s,4S)-4-エトキシシクロヘキシル]オキシ]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		413.4
146	SFC (カラム：CHIRALPAK AD-3、移動相：二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in EtOH) で保持時間の大きい方のrel-N'-[[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ]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		407.4
147	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-N'-[[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ]メチル)-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		421.4
148	SFC (カラム：CHIRALPAK AD-3、移動相：二酸化炭素/0.05% ジエチルアミン in EtOH) で保持時間の大きい方のrel-N'-[[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ]メチル)-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]プロパンスルホンアミド		433.4
149	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,N-メチル-N'-[[(3S,4R)-7-メチル-6-オキソ-4-([[(1s,4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ]メチル)-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-キノリジン-3-イル]硫酸ジアミド		422.4

[0274] 試験例 1：ヒトオレキシン 2 型受容体（h O X 2 R）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、p c

DNA 3. 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(pcDNA 3. 1 (+) /hOX2R)をクローニングした。このプラスミドDNAをCHO-K1細胞にエレクトロポレーション法により導入し、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。

[0275] 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10,000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。

[0276]

[表2-1]

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	96	28	92	82	56
2	94	29	93	83	91
3	89	30	94	84	75
4	58	31	89	85	59
5	112	32	81	86	89
6	92	33	78	87	89
7	85	34	78	88	95
8	90	35	88	89	89
9	88	36	84	90	87
10	97	37	94	92	90
11	100	38	88	93	97
12	98	40	89	97	94
13	96	45	95	98	91
14	100	48	95	105	84
15	96	55	88	106	91
16	91	56	84	107	65
17	85	58	95	108	101
18	96	59	93	109	96
19	89	61	103	110	91
20	97	66	96	111	98
21	92	71	99	112	94
22	83	72	108	113	87
23	96	74	95	114	69
24	86	76	93	115	100
25	92	78	88	116	99
26	86	80	99		
27	85	81	102		

[0277] [表2-2]

実施例番号	OX2R agonist 活性 (3 μ M, %)
144	99
145	96
146	104
147	99
148	97
149	95

[0278] 試験例 3 :SDラットにおける覚醒促進効果の評価

覚醒促進効果は、SDラット (CrI:CD(SD), CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, Kanagawa, Japan.) の脳波 (EEG)および筋電図 (EMG) を慢性実験テレメトリー自動計測システム (PhysioTel^(R) and PONEMAHTM, Data Sciences International Inc., Minnesota, U.S.A.) を用いて測定することにより評価した。8週齢の雄性SDラットに、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)下で、送信器の埋め込み手術を行った。EEGリードは頭頂部の2箇所硬膜上に接触させて、頭蓋にデンタルセメントで固定した。また、EMGリードは頸部背面筋肉の2箇所に固定し、送信機を背部皮下に埋め込み、頭部皮膚を縫合した。少なくとも1週間回復させた後、SDラットの皮質のEEGおよびEMGシグナルをハイエンド・データ取得・実時間解析システム (PONEMAHTM) を用いて記録した。睡眠評価システム (SleepSign(R), Kissei Comtec Co., Ltd. Nagano, Japan.) 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(1、または10 mg/kg, 表3)、またはビヒクル (即ち、10% DMSO, 10% Cremophor EL, 20% PEG400および60% H₂Oを含む混合溶液) を、Zeitgeber time (ZT) 5 (明周期の開始時刻をZT0とする)に、5 mL/kgの容量でSDラットに皮下投与 (s.c.) した。EEGおよびEMGは、化合物投与後3時間記録した。投与後3時間の覚醒時間 (ビヒクル群に対する%) をSleepSignを用いて算出した。その結果を表3に示す。

[0279] [表3]

試験化合物 (s.c.)	用量 (mg/kg)	覚醒時間 (ビヒクル群に対する%) (Mean, n = 2)
実施例 78	1	130.53
実施例 111	1	126.37
実施例 148	10	166.75

[0280] 結果から明らかなように、本発明の試験化合物は、SDラットにおいて、ビ

ヒクル群と比較して覚醒時間を増加させた。

[0281] 試験例4 : カニクイザルにおける覚醒促進効果の評価

覚醒促進効果は、カニクイザルの脳波図 (EEG), 筋電図 (EMG) および眼電図 (EOG) を測定することにより評価した。イソフルラン麻酔 (1-5%, Pfizer Japan Inc., Tokyo, Japan) 下、雄カニクイザル (2-3年齢, Hamri Co., Ltd., Ibaraki, Japan) に、手術でラジオテレメトリ送信器 (TL10M3-D70-EEE, Data Sciences International Inc., MN, USA) を埋め込んだ。EEG リードを頭頂部に定位的に配置し、ステンレス製のねじを硬膜上に接触させて頭蓋に固定した。片側EOGリードを片方の目の眼窩上縁に配置し、ステンレス製のねじで固定した。両側EMGリードを頸部背面筋肉に埋め込んだ。手術後、各カニクイザルにペニシリン (100,000 units/head, i.m., Meiji Seika Pharma Co., Ltd., Tokyo, Japan)、ブプレノルフィン (0.02 mg/kg, i.m., Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan) およびプレドニゾロン (1 mg/kg, s.c., Kyoritsu Seiyaku Co., Ltd., Tokyo, Japan) を毎日1週間与えた。ケージ内での少なくとも1ヶ月の回復期間後、カニクイザルを、電氣的に遮蔽された防音室にある記録チャンバー (アクリル製ケージ、60W x 55D x 75H (cm)) で馴化させた。カニクイザルが実験室で十分に眠っていることを確認した後、皮質のEEG、EMGおよびEOGシグナルをDataquest ART ソフトウェア (Data Sciences International Inc., MN, USA) を用いて記録した。睡眠評価システム (SleepSign, Kissei Comtec Co., Ltd., Nagano, Japan) により、シグナルを20秒epochで半自動的にスコア化した。この1次スコアを目視で確認し、必要に応じて修正した。5%DMSO, 5% Cremophor EL, 20%PEG400 および70% soluplus (1%(w/v)) を含む混合溶液に溶解した試験化合物 (0.1, 0.3, 1, または10 mg/kg, 表4)、またはビヒクル (即ち、5%DMSO, 5% Cremophor EL, 20%PEG400 および70% soluplus (1%(w/v)) を含む混合溶液) を、pre-post デザインで、ZT12に、0.5 mL/kgの容量でカニクイザルに皮下投与 (s.c.) した。EEG、EMGおよびEOGは、化合物投与後4時間記録した。投与後4時間の覚醒時間 (ビヒクル群に対する%) を、SleepSignを用いて算出した。その結果を表4に示す。

[0282] [表4]

試験化合物 (s.c.)	用量 (mg/kg)	覚醒時間 (ビヒクル群に対する%) (Mean, n = 2)
実施例 6	0.3	352.87
実施例 9	0.3	521.43
実施例 112	0.1	671.65
実施例 113	0.1	380.66
実施例 145	10	277.67
実施例 147	1	389.64
実施例 148	1	324.87

[0283] 結果から明らかなように、本発明の試験化合物は、カニクイザルにおいて、ビヒク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。

[0284] 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。

[0285] 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30mgを含有する錠剤1000錠を得る。

産業上の利用可能性

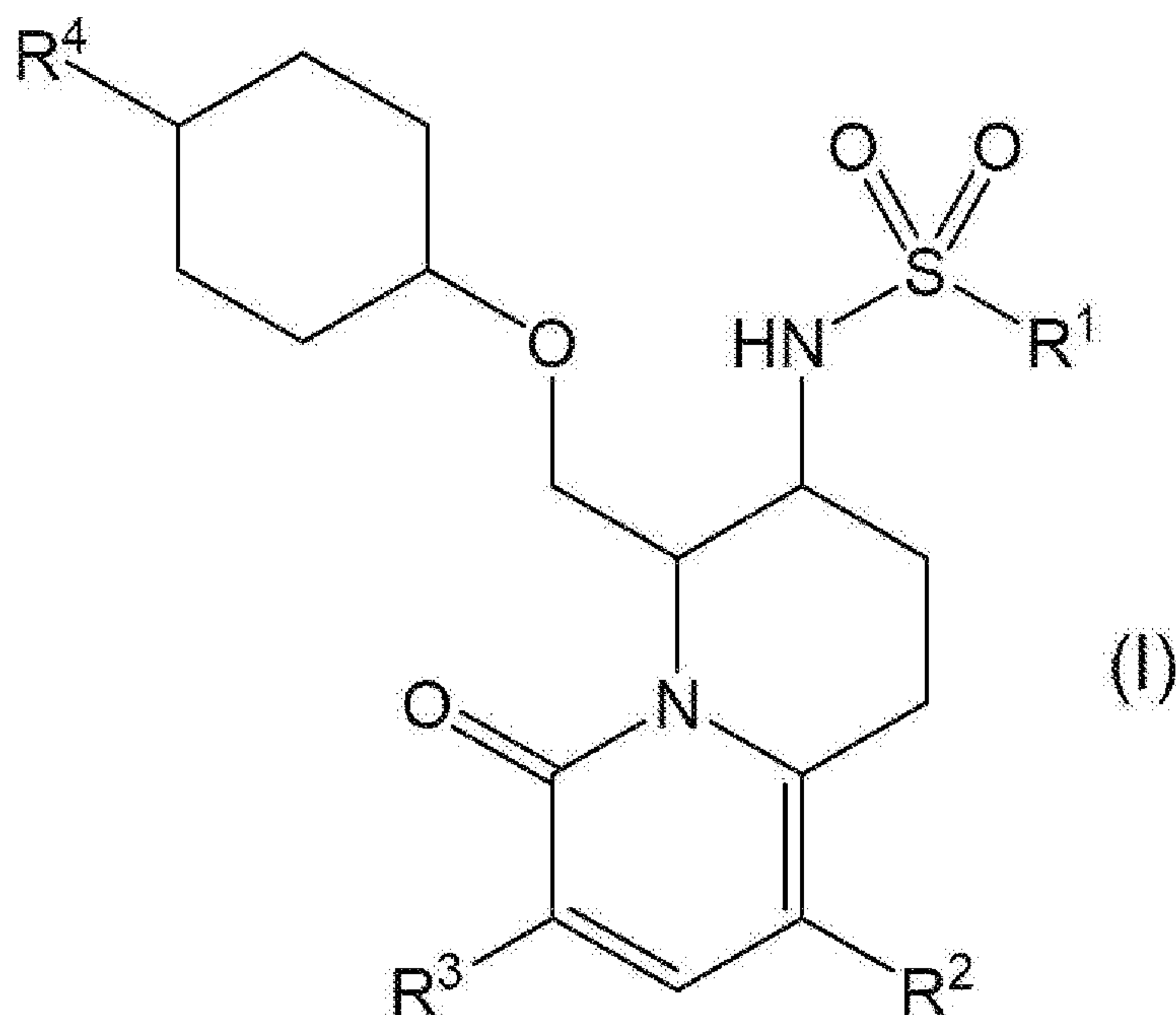
[0286] 本発明化合物は、オレキシン2型受容体作動活性を有し、ナルコレプシーの予防または治療剤として有用である。

[0287] 本出願は、日本で2019年11月27日に出願された特願2019-214206号および2020年5月28日に出願された特願2020-093604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、

R^1 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、または置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を示し；

R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示し；

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示し；

R^4 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基、または置換

されていてもよい4ないし6員の複素環基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

- [請求項2] R^2 が、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；
 R^3 が、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；
 R^4 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基である、請求項1記載の化合物またはその塩。

- [請求項3] R^1 が、 C_{1-6} アルキル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、または C_{3-6} シクロアルキル基；
 R^2 が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、または C_{1-6} アルコキシ基；
 R^3 が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、または C_{1-6} アルコキシ基；かつ
 R^4 が、
(1) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、および3ないし14員非芳香族複素環オ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、
(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い C_{3-6} シクロアルキル基、
(3) C_{2-6} アルケニル基、
(4) 1ないし3個の C_{3-6} シクロアルキル基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、
(5) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

およびC₁₋₆アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換
されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、

(6) 1ないし3個のC₃₋₆シクロアルコキシ基で置換されていてもよ
いC₁₋₆アルコキシ基、

(7) C₃₋₆シクロアルコキシ基、または

(8) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい4ない
し6員の複素環基

である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項4] R¹が、C₁₋₆アルキル基、モノーまたはジ- C₁₋₆アルキルアミノ
基、またはC₃₋₆シクロアルキル基；

R²が、水素原子；

R³が、C₁₋₆アルキル基；かつ

R⁴が、

(1) C₁₋₆アルキル基、

(2) C₃₋₆シクロアルキル基、

(3) C₂₋₆アルケニル基、

(4) C₂₋₆アルキニル基、

(5) C₆₋₁₀アリール基、または

(6) C₁₋₆アルコキシ基

である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項5] R¹が、C₁₋₆アルキル基；

R²が、水素原子；

R³が、C₁₋₆アルキル基；かつ

R⁴が、

(1) C₁₋₆アルキル基、

(2) C₂₋₆アルキニル基、または

(3) C₁₋₆アルコキシ基

である、請求項1記載の化合物またはその塩。

- [請求項6] N-[4-({[(1s, 4S)-4-エトキシシクロヘキシル]オキシ}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またはその塩。
- [請求項7] N-[7-メチル-6-オキソ-4-({[(1s, 4S)-4-(プロパ-1-イン-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}メチル)-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またはその塩。
- [請求項8] N-[4-({[(1s, 4S)-4-エチルシクロヘキシル]オキシ}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/JP2020/043924

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61P 3/04(2006.01)i; A61P 5/50(2006.01)i; A61P 9/04(2006.01)i; A61P 19/08(2006.01)i; A61P 23/00(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/20(2006.01)i; A61P 25/26(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07D 455/02(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i

FI: C07D455/02 CSP; A61K31/4375; A61P25/20; A61P25/16; A61P25/28; A61P3/04; A61P5/50; A61P9/04; A61P19/08; A61P23/00; A61P25/26; A61P43/00 111; A61K31/444; C07D471/04 CSP; C07D471/04 112

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)

A61P3/04; A61P5/50; A61P9/04; A61P19/08; A61P23/00; A61P25/16; A61P25/20; A61P25/26; A61P25/28; A61P43/00; C07D455/02; C07D471/04; A61K31/4375; A61K31/444

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

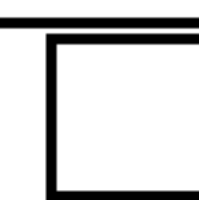
Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

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

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2019-504098 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 14 February 2019 (2019-02-14) entire text	1-15
A	WO 2019/027003 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 07 February 2019 (2019-02-07) entire text	1-15
A	WO 2016/199906 A1 (UNIVERSITY OF TSUKUBA) 15 December 2016 (2016-12-15) entire text	1-15
P, A	WO 2020/122092 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 18 June 2020 (2020-06-18) entire text	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

06 January 2021 (06.01.2021)

Date of mailing of the international search report

19 January 2021 (19.01.2021)

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

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/043924

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2019-504098 A	14 Feb. 2019	US 2017/0226137 A1 WO 2017/135306 A1 EP 3411358 A1 KR 10-2018-0103985 A CN 108884043 A	
WO 2019/027003 A1	07 Feb. 2019	(Family: none)	
WO 2016/199906 A1	15 Dec. 2016	US 2018/0179151 A1 EP 3309146 A1	
WO 2020/122092 A1	18 Jun. 2020	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
A61P 3/04(2006.01)i; A61P 5/50(2006.01)i; A61P 9/04(2006.01)i; A61P 19/08(2006.01)i;
A61P 23/00(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/20(2006.01)i; A61P 25/26(2006.01)i;
A61P 25/28(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07D 455/02(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i;
A61K 31/4375(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i
FI: C07D455/02 CSP; A61K31/4375; A61P25/20; A61P25/16; A61P25/28; A61P3/04; A61P5/50; A61P9/04;
A61P19/08; A61P23/00; A61P25/26; A61P43/00 111; A61K31/444; C07D471/04 CSP; C07D471/04 112

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））
A61P3/04; A61P5/50; A61P9/04; A61P19/08; A61P23/00; A61P25/16; A61P25/20; A61P25/26; A61P25/28;
A61P43/00; C07D455/02; C07D471/04; A61K31/4375; A61K31/444

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
日本国実用新案公報 1922 - 1996年
日本国公開実用新案公報 1971 - 2020年
日本国実用新案登録公報 1996 - 2020年
日本国登録実用新案公報 1994 - 2020年

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

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2019-504098 A（武田薬品工業株式会社）14.02.2019（2019 - 02 - 14） 全文	1-15
A	WO 2019/027003 A1（武田薬品工業株式会社）07.02.2019（2019 - 02 - 07） 全文	1-15
A	WO 2016/199906 A1（国立大学法人筑波大学）15.12.2016（2016 - 12 - 15） 全文	1-15
P, A	WO 2020/122092 A1（武田薬品工業株式会社）18.06.2020（2020 - 06 - 18） 全文	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。

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

“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と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
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
06.01.2021	19.01.2021

名称及びあて先 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	権限のある職員（特許庁審査官） 三上 晶子 4P 4042 電話番号 03-3581-1101 内線 3492
--	---

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/JP2020/043924

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2019-504098	A	14.02.2019	US	2017/0226137	A1	
				WO	2017/135306	A1	
				EP	3411358	A1	
				KR	10-2018-0103985	A	
				CN	108884043	A	
WO	2019/027003	A1	07.02.2019	(ファミリーなし)			
WO	2016/199906	A1	15.12.2016	US	2018/0179151	A1	
				EP	3309146	A1	
WO	2020/122092	A1	18.06.2020	(ファミリーなし)			