(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
2014 年 5 月 8 日(08.05.2014)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2014/069426 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 235/26 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *C07D 493/04* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *C07D 519/00* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2013/079188

(22) 国際出願日: 2013 年 10 月 29 日(29.10.2013)

(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 2012-239735 2012 年 10 月 31 日(31.10.2012) JP
特願 2013-005039 2013 年 1 月 16 日(16.01.2013) JP
特願 2013-141311 2013 年 7 月 5 日(05.07.2013) JP

(71) 出願人: 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 児嶋 栄一(KOJIMA, Eiichi); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 藤岡 正彦(FUJIOKA, Masahiko); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高山 裕貢, 外(TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

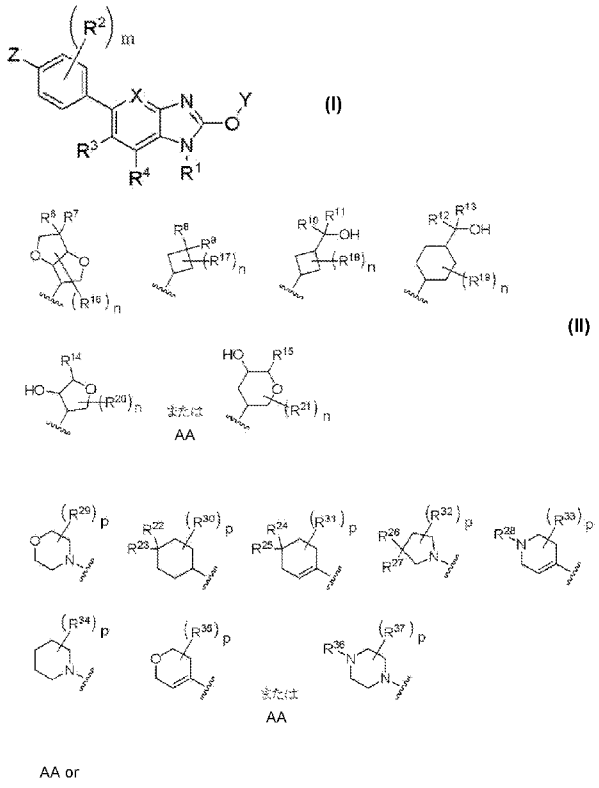
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,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

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシ

[続葉有]

(54) **Title**: BENZIMIDAZOLE HAVING AMPK ACTIVATING EFFECT AND AZABENZIMIDAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 : ＡＭＰＫ活性化作用を有するベンズイミダゾールおよびアザベンズイミダゾール誘導体



(57) **Abstract**: The present invention provides a compound that is useful as an AMPK activating agent. A compound expressed by formula (I) or a pharmaceutically permissible salt thereof (*X* represents -CR^5= or -N, *Y* represents (II), *Z* represents (III), R^1 represents a hydrogen, etc., R^2 represents a halogen, etc., R^3-R^7 represents hydrogen, a halogen, etc., *m* is an integer of 0-4, R^8-R^{15} represents a substituted or unsubstituted alkyl, R^{16}-R^{21} represents a halogen, etc., *n* is an integer of 0-4, R^{22}-R^{27} represents hydrogen, a halogen, etc., R^{28} and R^{36} represent hydrogen, etc., R^{29}-R^{35} and R^{37} represents a halogen, etc., and *p* is an integer of 0-4).

(57) 要約: ＡＭＰＫ活性化剤として有用な化合物を提供する。式（Ｉ）： （式中、Ｘは、－ＣＲ^5＝または－Ｎ＝であり、Ｙは（Ⅱ）であり、Ｚは（Ⅲ）であり、Ｒ^{1}は水素等であり、Ｒ^{2}はハロゲン等であり、Ｒ^3～Ｒ^{7}は水素、ハロゲン等であり、ｍは０～４の整数であり、Ｒ^8～Ｒ^{15}は置換もしくは非置換のアルキルであり、Ｒ^{16}～Ｒ^{21}はハロゲン等であり、ｎは０～４の整数であり、Ｒ^{22}～Ｒ^{27}は水素、ハロゲン等であり、Ｒ^{28}およびＲ^{36}は水素等であり、Ｒ^{29}～Ｒ^{35}およびＲ^{37}はハロゲン等であり、ｐは０～４の整数である。）で示される化合物、またはその製薬上許容される塩。

WO 2014/069426 A1

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:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明　細　書

発明の名称 ：

ＡＭＰＫ活性化作用を有するベンズイミダゾールおよびアザベンズイミダゾール誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、アデノシン一リン酸活性化プロテインキナーゼ（Adenosine monophosphate-activated protein kinase、以下ＡＭＰＫとする。）活性化作用を有し、医薬として有用な化合物に関する。

背景技術

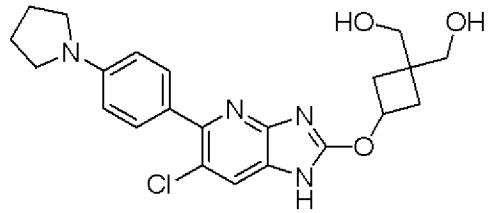
[0002] ＡＭＰＫはＡＭＰ によって活性化するセリン・スレオニンキナーゼで、3つのサブユニットα、β、γを持ち、各サブユニットには複数のアイソフォーム（α1，α2，β1，β2，γ1，γ2，γ3）が存在する。

ＡＭＰＫは生体内のエネルギーセンサーとして、肝臓での糖新生抑制や脂肪酸合成阻害、骨格筋での糖取り込みおよび脂肪酸酸化亢進等の様々な生理機能に関与しており、糖尿病治療薬のターゲット分子として注目されている。従って、ＡＭＰＫ活性化剤は、インスリン非依存的な血糖低下や脂質改善作用を持つインスリン抵抗性改善薬として糖尿病治療への有効性が期待されている（非特許文献１）。

[0003] 特許文献１～５、７および８には、ＡＭＰＫ活性化作用を有するベンズイミダゾールまたはアザベンズイミダゾール誘導体が開示されているが、本発明化合物のような２位側鎖と５位側鎖を有するベンズイミダゾールおよびアザベンズイミダゾール誘導体については記載されていない。

特許文献６には、ＡＭＰＫ活性化作用を有する化合物として、以下の１化合物が記載されている。

[化1]



先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第２０１０／０３６６１３号パンフレット

特許文献2：国際公開第２０１０／０４７９８２号パンフレット

特許文献3：国際公開第２０１０／０５１１７６号パンフレット

特許文献4：国際公開第２０１０／０５１２０６号パンフレット

特許文献5：国際公開第２０１１／１０６２７３号パンフレット

特許文献6：国際公開第２０１２／１１６１４５号パンフレット

特許文献7：国際公開第２０１２／０３３１４９号パンフレット

特許文献8：国際公開第２０１３／０１１９３２号パンフレット

非特許文献

[0005] 非特許文献1：Ｃｅｌｌ　Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ　Ｖｏｌ．９，　Ｉｓｓｕｅ５，　４０７－４１６，　２００９

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の目的は、優れたＡＭＰＫ活性化剤を提供することである。

課題を解決するための手段

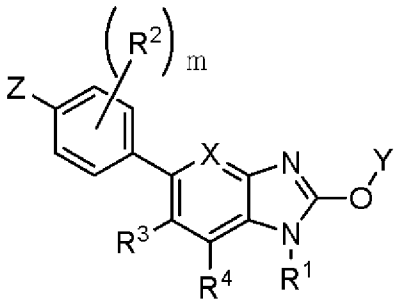
[0007] 本発明者らは、鋭意研究の結果、ＡＭＰＫ活性化作用を有する優れた化合物の合成に成功した。

本発明は、以下に関する。

（１）

式（Ｉ）：

[化2]



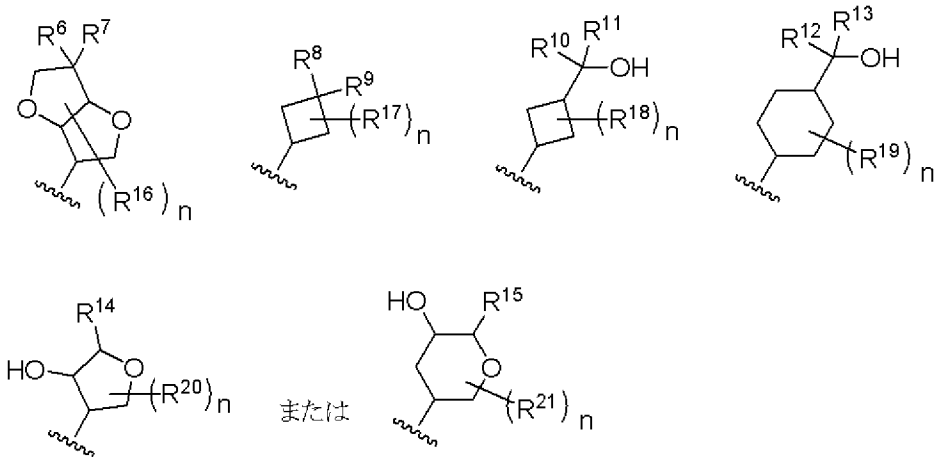
（I）

（式中、

Xは、－ＣＲ^{5}＝または－Ｎ＝であり、

Yは

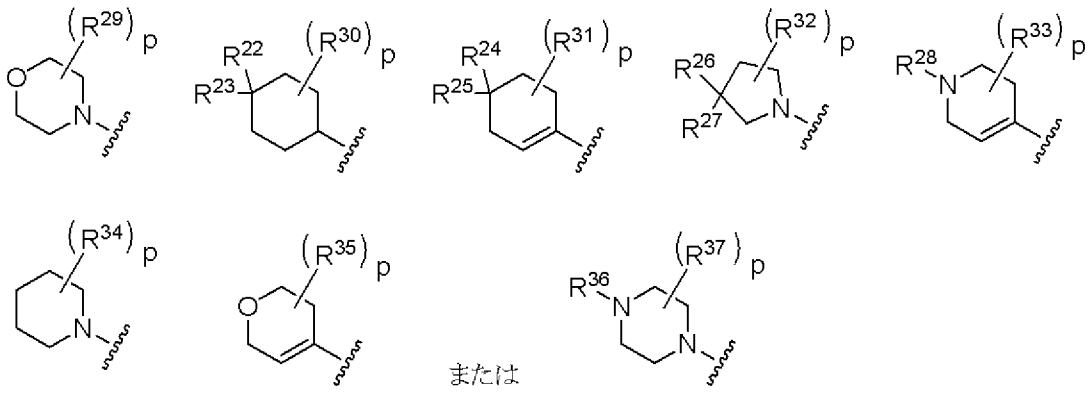
[化3]



であり、

Ｚは

[化4]



であり、

R^1は水素または置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

R^3、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

ｍは０～４の整数であり、

R^6およびR^7はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}およびR^{15}はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}およびR^{21}はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

ｎはそれぞれ独立して、０～４の整数であり、

R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}およびR^{27}はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

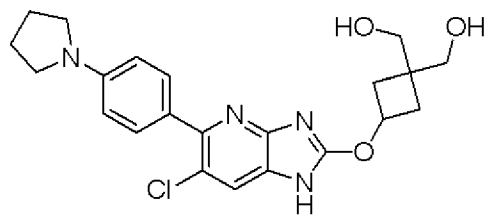
R^{28}およびR^{36}はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のスルファモイルであり、

R^{29}、R^{30}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{35}およびR^{37}はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

ｐはそれぞれ独立して、０～４の整数である。

但し、以下に示される化合物：

[化5]



を除く。）で示される化合物、またはその製薬上許容される塩。

（２）

Ｘが－Ｎ＝である、前記（１）記載の化合物、またはその製薬上許容される

塩。

（３）

Ｘが－ＣＲ^{5}＝である、前記（１）記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

（４）

Ｒ^{1}が水素である、前記（１）～（３）のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

（５）

Ｒ^{4}が水素である、前記（１）～（４）のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

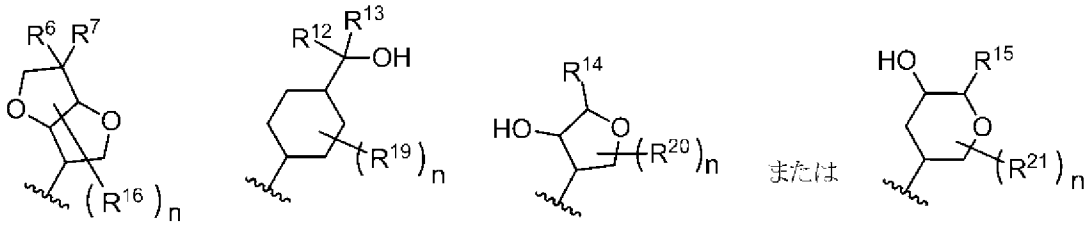
（６）

Ｒ^{3}がハロゲンである、前記（１）～（５）のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

（７）

Ｙが

[化6]

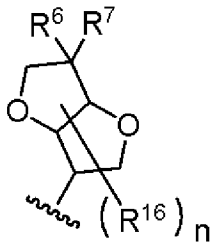


（ここで、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{12}～Ｒ^{16}、Ｒ^{19}～Ｒ^{21}およびｎは前記（１）と同意義である。）である、前記（１）～（６）のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

（８）

Ｙが

[化7]

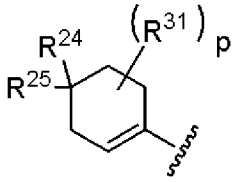


（ここで、R^6、R^7、R^{16}およびｎは前記（１）と同意義である。）である、前記（１）～（７）のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

（９）

Ｚが

[化8]

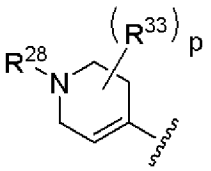


（ここで、R^{24}、R^{25}、R^{31}およびｐは前記（１）と同意義である。）である、前記（１）～（８）のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

（１０）

Ｚが

[化9]

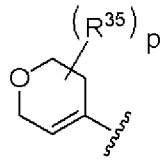


（ここで、R^{28}、R^{33}およびｐは前記（１）と同意義である。）である、前記（１）～（８）のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

（１１）

Ｚが

[化10]



（ここで、Ｒ^{35}およびｐは前記（１）と同意義である。）である、前記（１）～（８）のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

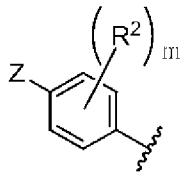
（１２）

ｍが２であり、かつ、Ｒ^{2}がそれぞれ独立して、ハロゲンである、前記（１）～（１１）のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

（１３）

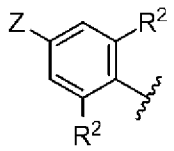
式（Ｉ）中、

[化11]



で示される基が

[化12]



であり、かつ、Ｒ^{2}がそれぞれ独立して、ハロゲンである、前記（１２）記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

（１４）

前記（１）～（１３）のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

（１５）

前記（１）～（１３）のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容さ

れる塩を含有するアデノシン一リン酸活性化プロテインキナーゼ活性化作用を有する医薬組成物。

（１６）

糖尿病の治療および／または予防のための、前記（１４）記載の医薬組成物。

（１７）

前記（１）～（１３）のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、糖尿病の予防または治療方法。

（１８）

糖尿病の治療および／または予防のための、前記（１）～（１３）のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

発明の効果

[0008] 本発明化合物はＡＭＰＫ活性化作用を有するので、本発明化合物を含む医薬組成物は、医薬品、特に、２型糖尿病、高血糖症、メタボリックシンドローム、肥満、高コレステロール血症および／または高血圧の治療および／または予防のための医薬として非常に有用である。その他、医薬としての有用性を備えた化合物である。ここで、医薬としての有用性としては、代謝安定性がよい点、薬物代謝酵素の誘導も少ない点、他の薬剤を代謝する薬物代謝酵素の阻害も小さい点、経口吸収性の高い化合物である点、クリアランスが小さい点、半減期が薬効を発現するために十分長い点、酵素活性が強い点、最大活性化率が高い点、タンパク結合率が低い点、標的組織への移行性が高い点、溶解性が高い点、安全性が高い点、エネルギー消費亢進に基づくインスリン抵抗性改善作用を有する点、ヘモグロビンA_{1c}（HbA1c）低下作用を有する点または脂肪肝改善作用を有する点などが含まれる。

発明を実施するための形態

[0009] 以下に本明細書中で使用する各用語を説明する。なお、本明細書中、各用語は単独で使用されている場合も、または他の用語と一緒になって使用されている場合も、同一の意義を有する。

[0010] 「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

[0011] 「アルキル」とは、炭素数１～１０個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられる。好ましくは、炭素数１～６または１～４個のアルキルであり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルが挙げられる。

[0012] 「アルケニル」とは、上記「アルキル」に１個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数２～８個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

[0013] 「アルキニル」とは、上記「アルキル」に１個又はそれ以上の三重結合を有する炭素数２～８個の直鎖状又は分枝状のアルキニルを意味し、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等が挙げられる。さらに二重結合を有してもよい。

[0014] 「シクロアルキル」とは、炭素数３～１５の環状飽和炭化水素基を意味し、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、橋かけ環式炭化水素基、スピロ炭化水素基などが挙げられる。好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、橋かけ環式炭化水素基が挙げられる。

[0015] 「橋かけ環式炭化水素基」とは、２つ以上の環が２個またはそれ以上の原子を共有している炭素数５～８の脂肪族環から水素を１つ除いてできる基を包含する。具体的にはビシクロ［２．１．０］ペンチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチルおよびビシクロ［３．２．１］オクチル、トリシクロ［２．２．１．０］ヘプチルなどが挙げられる。

[0016] 「スピロ炭化水素基」とは、２つの炭化水素環が１個の炭素原子を共有して構成されている環から水素を１つ除いてできる基を包含する。具体的にはスピロ［３．４］オクチルなどが挙げられる。

[0017] 「シクロアルケニル」とは、炭素数３～１０の環状の不飽和脂肪族炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロペニル（例えば、1-シクロプロペニル）、シクロブテニル（例えば、1-シクロブテニル）、シクロペンテニル（例えば、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル）、シクロヘキセニル（例えば、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル）、シクロヘプテニル（例えば、1-シクロヘプテニル）、シクロオクテニル（例えば、1-シクロオクテニル）等が挙げられる。好ましくはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルである。シクロアルケニルには、環中に不飽和結合を有する橋かけ環式炭化水素基およびスピロ炭化水素基も含む。

[0018] 「アリール」とは、単環芳香族炭化水素基（例：フェニル）及び多環芳香族炭化水素基（例：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、１－フェナントリル、２－フェナントリル、３－フェナントリル、４－フェナントリル、９－フェナントリル等）を意味する。好ましくは、フェニル又はナフチル（１－ナフチル、２－ナフチル）が挙げられる。

[0019] 「ヘテロアリール」とは、単環芳香族複素環式基及び縮合芳香族複素環式基を意味する。

「単環芳香族複素環式基」とは、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に１以上有する５～８員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

「縮合芳香族複素環式基」は、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に１以上有する５～８員の芳香環が、１～４個の５～８員の芳香族炭素環もしくは他の５～８員の芳

香族ヘテロ環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

[0020] 「ヘテロアリール」としては、例えば、フリル（例：２－フリル、３－フリル）、チエニル（例：２－チエニル、３－チエニル）、ピロリル（例：１－ピロリル、２－ピロリル、３－ピロリル）、イミダゾリル（例：１－イミダゾリル、２－イミダゾリル、４－イミダゾリル）、ピラゾリル（例：１－ピラゾリル、３－ピラゾリル、４－ピラゾリル）、トリアゾリル（例：１，２，４－トリアゾール－１－イル、１，２，４－トリアゾール－３－イル、１，２，４－トリアゾール－４－イル）、テトラゾリル（例：１－テトラゾリル、２－テトラゾリル、５－テトラゾリル）、オキサゾリル（例：２－オキサゾリル、４－オキサゾリル、５－オキサゾリル）、イソキサゾリル（例：３－イソキサゾリル、４－イソキサゾリル、５－イソキサゾリル）、チアゾリル（例：２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル）、チアジアゾリル、イソチアゾリル（例：３－イソチアゾリル、４－イソチアゾリル、５－イソチアゾリル）、ピリジル（例：２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル）、ピリダジニル（例：３－ピリダジニル、４－ピリダジニル）、ピリミジニル（例：２－ピリミジニル、４－ピリミジニル、５－ピリミジニル）、フラザニル（例：３－フラザニル）、ピラジニル（例：２－ピラジニル）、オキサジアゾリル（例：１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）、ベンゾフリル（例：２－ベンゾ［ｂ］フリル、３－ベンゾ［ｂ］フリル、４－ベンゾ［ｂ］フリル、５－ベンゾ［ｂ］フリル、６－ベンゾ［ｂ］フリル、７－ベンゾ［ｂ］フリル）、ベンゾチエニル（例：２－ベンゾ［ｂ］チエニル、３－ベンゾ［ｂ］チエニル、４－ベンゾ［ｂ］チエニル、５－ベンゾ［ｂ］チエニル、６－ベンゾ［ｂ］チエニル、７－ベンゾ［ｂ］チエニル）、ベンゾイミダゾリル（例：１－ベンゾイミダゾリル、２－ベンゾイミダゾリル、４－ベンゾイミダゾリル、５－ベンゾイミダゾリル）、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノキサリル（例：２－キノキサリニル、５－キノキサリニル、６－キノキサリニル）、シンノリニ

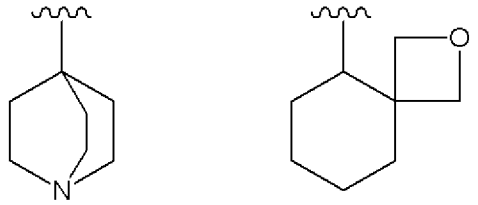
ル（例：３－シンノリニル、４－シンノリニル、５－シンノリニル、６－シンノリニル、７－シンノリニル、８－シンノリニル）、キナゾリル（例：２－キナゾリニル、４－キナゾリニル、５－キナゾリニル、６－キナゾリニル、７－キナゾリニル、８－キナゾリニル）、キノリル（例：２－キノリル、３－キノリル、４－キノリル、５－キノリル、６－キノリル、７－キノリル、８－キノリル）、フタラジニル（例：１－フタラジニル、５－フタラジニル、６－フタラジニル）、イソキノリル（例：１－イソキノリル、３－イソキノリル、４－イソキノリル、５－イソキノリル、６－イソキノリル、７－イソキノリル、８－イソキノリル）、プリル、プテリジニル（例：２－プテリジニル、４－プテリジニル、６－プテリジニル、７－プテリジニル）、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル（例：１－アクリジニル、２－アクリジニル、３－アクリジニル、４－アクリジニル、９－アクリジニル）、インドリル（例：１－インドリル、２－インドリル、３－インドリル、４－インドリル、５－インドリル、６－インドリル、７－インドリル）、イソインドリル、ファナジニル（例：１－フェナジニル、２－フェナジニル）又はフェノチアジニル（例：１－フェノチアジニル、２－フェノチアジニル、３－フェノチアジニル、４－フェノチアジニル）等が挙げられる。

[0021] 「ヘテロサイクリル」とは、窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子を少なくとも１以上環内に有する環、または、そのような環にシクロアルカン（５～６員が好ましい）、ベンゼン環および／または窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子を少なくとも１以上環内に有する環が縮合した環に、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい非芳香族複素環式基を意味する。なお、「非芳香族複素環式基」は、非芳香族であれば、飽和でも不飽和でもよい。好ましくは５～８員環である。例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、

ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-5-イル等が挙げられる。

さらに、「ヘテロサイクリル」は、以下のように架橋している基、またはスピロ環を形成する基も包含する。

[化13]



[0022] 「アシル」とは、ホルミル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニルを意味する。「アルキルカルボニル」、「アルケニルカルボニル」、「シクロアルキルカルボニル」、「シクロアルケニルカルボニル」、「アリールカルボニル」、「ヘテロアリールカルボニル」、「ヘテロサイクリルカルボニル」の「アルキル」部分、「アルケニル」部分、「シクロアルキル」部分、「シクロアルケニル」部分、「アリール」部分、「ヘテロアリール」部分、「ヘテロサイクリル」部分は、それぞれ、上記「アルキル」、「アルケニル」、「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「ヘテロサイクリル」を意味する。

[0023] 「アルキルオキシ」、「アルキルチオ」および「アルキルスルホニル」のアルキル部分は、上記「アルキル」を意味する。

「アリールオキシ」、「アリールチオ」および「アリールスルホニル」の

アリール部分は、上記「アリール」を意味する。

「ヘテロアリールオキシ」、「ヘテロアリールチオ」および「ヘテロアリールスルホニル」のヘテロアリール部分は、上記「ヘテロアリール」を意味する。

「シクロアルキルオキシ」、「シクロアルキルチオ」および「シクロアルキルスルホニル」のシクロアルキル部分は、上記「シクロアルキル」を意味する。

「シクロアルケニルオキシ」、「シクロアルケニルチオ」および「シクロアルケニルスルホニル」のシクロアルケニル部分は、上記「シクロアルケニル」を意味する。

「ヘテロサイクリルオキシ」、「ヘテロサイクリルチオ」および「ヘテロサイクリルスルホニル」のヘテロサイクリル部分は、上記「ヘテロサイクリル」を意味する。

[0024] 「置換アルキル」、「置換アルケニル」、「置換アルキニル」、「置換アルキルオキシ」、「置換アルキルチオ」、「置換アルキルスルホニル」、「置換アシル」、「置換アリール」、「置換ヘテロアリール」、「置換シクロアルキル」、「置換シクロアルケニル」、「置換ヘテロサイクリル」、「置換アリールオキシ」、「置換ヘテロアリールオキシ」、「置換シクロアルキルオキシ」、「置換シクロアルケニルオキシ」、「置換ヘテロサイクリルオキシ」、「置換アリールチオ」、「置換ヘテロアリールチオ」、「置換シクロアルキルチオ」、「置換シクロアルケニルチオ」、「置換ヘテロサイクリルチオ」、「置換アリールスルホニル」、「置換ヘテロアリールスルホニル」、「置換シクロアルキルスルホニル」、「置換シクロアルケニルスルホニル」または「置換ヘテロサイクリルスルホニル」における置換基としては、例えば、

ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、

置換もしくは非置換のアルキル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シク

ロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：メチル、エチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、CF_3）、

置換もしくは非置換のアルケニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：ビニル）、

置換もしくは非置換のアルキニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：エチニル）、

置換もしくは非置換のアリール（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：フェニル、ナフチル）、

置換もしくは非置換のシクロアルキル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：シクロプロピル、シクロブチル）、

置換もしくは非置換のシクロアルケニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：シクロプロペニル）、

置換もしくは非置換のヘテロアリール（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のヘテロサイクリル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル）、

置換もしくは非置換のアルキルオキシ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロ

キシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：メトキシ、エトキシ）、

置換もしくは非置換のアルケニルオキシ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：ビニルオキシ、アリルオキシ）、

置換もしくは非置換のアリールオキシ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：フェニルオキシ）、

置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のアリールアルキル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：ベンジル）、

置換もしくは非置換のシリルオキシ、

置換もしくは非置換のアミノ（例：アルキルアミノ（例：メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ）、アリールアミノ、シクロアルキルアミノ、シクロアルケニルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロサイクリルアミノ、アシルアミノ（例：アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ）、アリールアルキルアミノ（例：ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ、アルキルオキシカルボニルアミノ、カルバモイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、シクロアルケニルスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ヘテロサイクリルスルホニルアミノ）、

置換もしくは非置換のカルバモイル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：アルキルカルバモイル（例：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、フェニルエチルカルバモイル、ジメチルアミノエチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイル）、アルキルスルホニルカルバモイル、ヘテロアリールアルキルカルバモイル、アルキルオキシカルバモイル。）、

置換もしくは非置換のカルバモイルオキシ（置換基としては、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のアシル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：アルキルカルボニル、アリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルケニルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロサイクリルカルボニル、ホルミル、アセチル、イソプロピルカルボニル。）、

置換もしくは非置換のアルキルスルホニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアル

キル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：メタンスルホニル、エタンスルホニル）、

置換もしくは非置換のアリールスルホニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のアルキルチオ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のアリールチオ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
置換もしくは非置換のスルファモイル（置換基としては、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）、
アリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロアルケニルオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロサイクリルオキシカルボニル、
アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、シクロアルキルスルフィニル、シクロアルケニルスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロサイクリルスルフィニル、
ニトロソ、
置換もしくは非置換のアルキリデン（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
アジド、

イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、

ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキサロ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルホ、スルホアミノ、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、フタルイミドおよびオキソ等からなる群から選択される基があげられる。１～４個の当該置換基で置換されていてもよい。

[0025] 「置換カルバモイル」、「置換スルファモイル」または「置換アミノ」の置換基としては、好ましくは、

置換もしくは非置換のアルキル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：メチル、エチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、CF_3）、

置換もしくは非置換のアルケニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：ビニル）、

置換もしくは非置換のアリール（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：フェニル、ナフチル）、

置換もしくは非置換のシクロアルキル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：シクロプロピル、シクロブチル）、

置換もしくは非置換のシクロアルケニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：シクロプロペニル）、

置換もしくは非置換のヘテロアリール（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
置換もしくは非置換のヘテロサイクリル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
置換もしくは非置換のアリールアルキル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
置換もしくは非置換のアルキルオキシ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：メトキシ、エトキシ）、
置換もしくは非置換のアリールオキシ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：フェニルオキシ）、
置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロ

アルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
置換もしくは非置換のアシル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）、
アリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロアルケニルオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロサイクリルオキシカルボニル、
置換もしくは非置換のスルファモイル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
置換もしくは非置換のアルキルスルホニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：メタンスルホニル、エタンスルホニル）、
置換もしくは非置換のアリールスルホニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のカルバモイル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキルスルフィニル、シクロアルキルスルフィニル、シクロアルケニルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロサイクリルスルフィニル、アミノなどが挙げられる。

[0026] 「アルキルアミノ」、「アリールアルキルアミノ」、「アルキルオキシカルボニルアミノ」、「アルキルスルホニルアミノ」、「アルキルカルバモイル」、「アルキルスルホニルカルバモイル」、「ヘテロアリールアルキルカルバモイル」、「アルキルオキシカルバモイル」、「アルキルオキシカルボニル」および「アルキルスルフィニル」のアルキル部分は、上記「アルキル」を意味する。

「アルケニルオキシ」のアルケニル部分は、上記「アルケニル」を意味する。

「アリールアルキル」、「アリールアミノ」、「アリールアルキルアミノ」、「アリールスルホニルアミノ」、「アリールオキシカルボニル」および「アリールスルフィニル」のアリール部分は、上記「アリール」を意味する。

「ヘテロアリールアミノ」、「ヘテロアリールスルホニルアミノ」、「ヘ

テロアリールアルキルカルバモイル」、「ヘテロアリールオキシカルボニル」および「ヘテロアリールスルフィニル」のヘテロアリール部分は、上記「ヘテロアリール」を意味する。

「シクロアルキルアミノ」、「シクロアルキルスルホニルアミノ」、「シクロアルキルオキシカルボニル」および「シクロアルキルスルフィニル」のシクロアルキル部分は、上記「シクロアルキル」を意味する。

「シクロアルケニルアミノ」、「シクロアルケニルスルホニルアミノ」、「シクロアルケニルオキシカルボニル」および「シクロアルケニルスルフィニル」のシクロアルケニル部分は、上記「シクロアルケニル」を意味する。

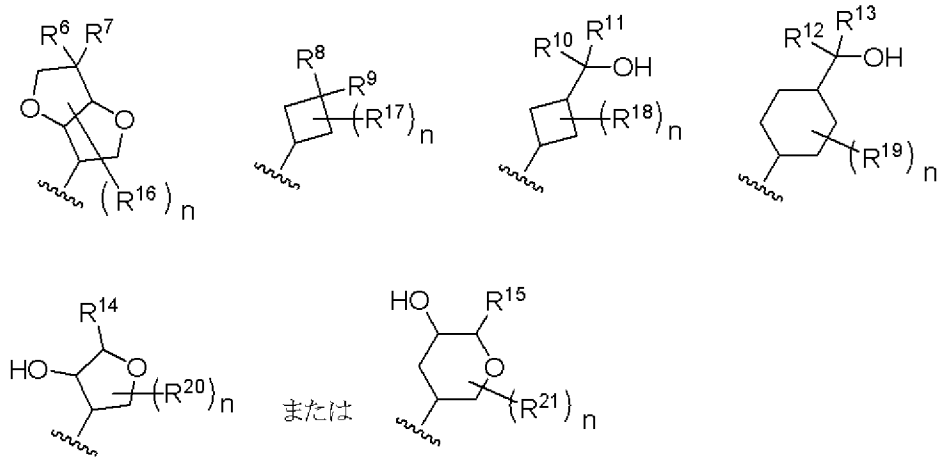
「ヘテロサイクリルアミノ」、「ヘテロサイクリルスルホニルアミノ」、「ヘテロサイクリルオキシカルボニル」および「ヘテロサイクリルスルフィニル」のヘテロサイクリル部分は、上記「ヘテロサイクリル」を意味する。

[0027] 本発明化合物のうち、以下の態様の化合物が好ましい。

[0028] Xは、－CR^5＝または－N＝である。好ましくは、－N＝である。

[0029] Yは

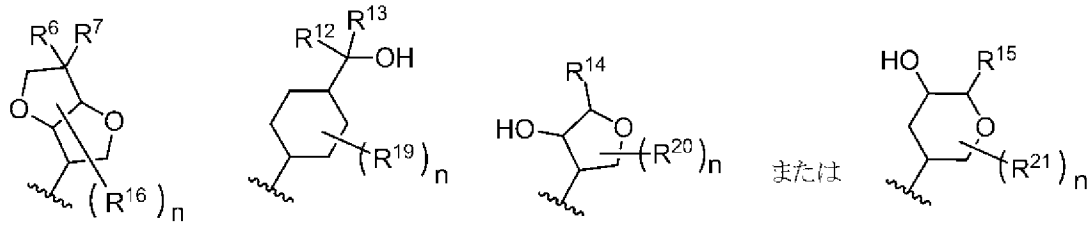
[化14]



である。

好ましくは、

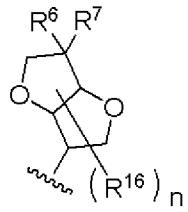
[化15]



である。

さらに好ましくは、

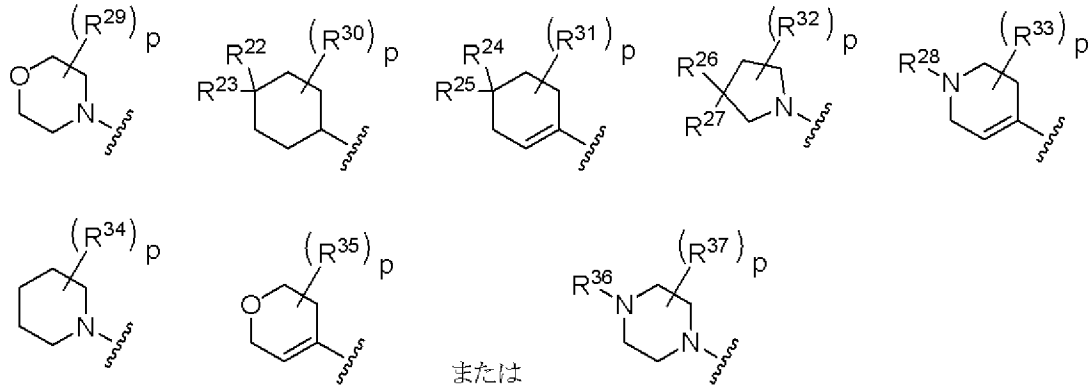
[化16]



である。

[0030] Zは

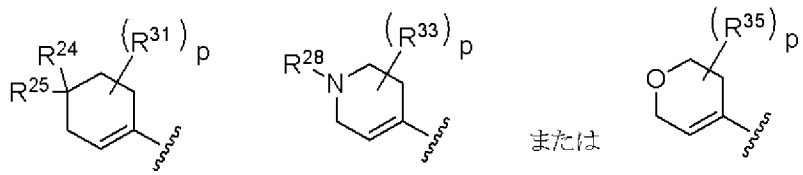
[化17]



である。

好ましくは、

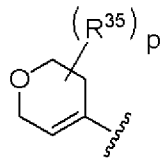
[化18]



である。

さらに好ましくは、

[化19]



である。

[0031] R^1は水素または置換もしくは非置換のアルキルである。好ましくは、水素である。

[0032] R^2はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

好ましくは、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシである。

さらに好ましくは、ハロゲンである。

[0033] R^3、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置

換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

[0034] R^3として好ましくは、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノである。

さらに好ましくは、水素またはハロゲンであり、特に好ましくはハロゲンである。

[0035] R^4として好ましくは、水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキルである。特に好ましくは、水素である。

[0036] R^5として好ましくは、水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキルである。特に好ましくは、水素である。

[0037] mは０～４の整数である。好ましくは、０～２の整数である。

[0038] R^6およびR^7はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

好ましくは、R^6およびR^7はそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、カル

ボキシまたは置換もしくは非置換のアルキルである。

さらに好ましくは、R^6およびR^7の一方が水素であり、他方がヒドロキシまたはカルボキシであり、または、R^6およびR^7の一方がヒドロキシであり、他方が置換もしくは非置換のアルキルである。

特に好ましくは、R^6およびR^7の一方が水素であり、他方がヒドロキシである。

[0039] R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}およびR^{15}はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキルである。

[0040] R^{16}はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

[0041] R^{17}はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

[0042] R^{18}はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノ

である。

[0043] R^{19}はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

[0044] R^{20}はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

[0045] R^{21}はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

[0046] ｎはそれぞれ独立して、０～４の整数である。好ましくは０～２の整数であり、さらに好ましくは０である。

[0047] R^{22}およびR^{23}はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の

シクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

好ましくは、R^{22}およびR^{23}の一方が水素であり、他方がカルボキシまたは置換もしくは非置換のアミノである。

[0048] R^{24}およびR^{25}はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

好ましくは、R^{24}およびR^{25}の一方が水素であり、他方がカルボキシまたは置換もしくは非置換のアミノである。

[0049] R^{26}およびR^{27}はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

好ましくは、R^{26}およびR^{27}の一方が水素であり、他方がヒドロキシであ

る。

[0050] R^{28}は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のスルファモイルである。

好ましくは、置換もしくは非置換のアルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアシルである。

[0051] R^{36}は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のスルファモイルである。

好ましくは、置換もしくは非置換のアシルである。

[0052] R^{29}はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスル

ファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

[0053] R^{30}はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

[0054] R^{31}はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

[0055] R^{32}はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

[0056] R^{33}はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

[0057] R^{34}はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

[0058] R^{35}はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

[0059] R^{37}はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カル

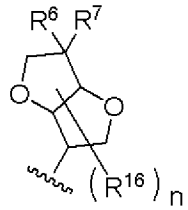
ボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

[0060] pはそれぞれ独立して、０～４の整数である。好ましくは０～２の整数であり、さらに好ましくは０である。

[0061] 式（Ｉ）で示される化合物の好ましい置換基の組合せとして、以下の１）～２０）が挙げられる。

１）Ｘが－Ｎ＝であり、Ｙが

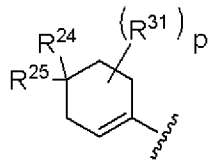
[化20]



であり、

Ｚが

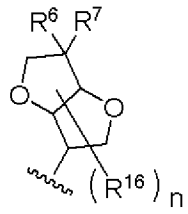
[化21]



であり、Ｒ[1]が水素であり、Ｒ[3]がハロゲンであり、Ｒ[4]が水素であり、ｍが０である化合物、

２）Ｘが－Ｎ＝であり、Ｙが

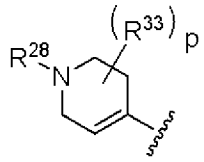
[化22]



であり、

Ｚが

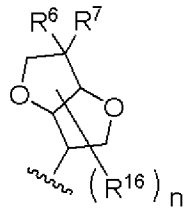
[化23]



であり、Ｒ[1]が水素であり、Ｒ[3]がハロゲンであり、Ｒ[4]が水素であり、ｍが０である化合物、

３）Ｘが－Ｎ＝であり、Ｙが

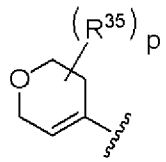
[化24]



であり、

Ｚが

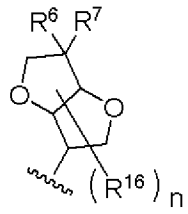
[化25]



であり、Ｒ[1]が水素であり、Ｒ[3]がハロゲンであり、Ｒ[4]が水素であり、ｍが０である化合物、

４）Ｘが－Ｎ＝であり、Ｙが

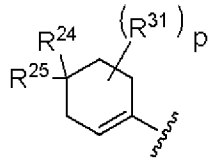
[化26]



であり、

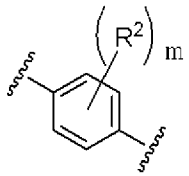
Ｚが

[化27]



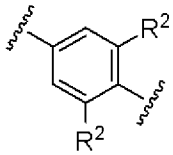
であり、Ｒ[1]が水素であり、Ｒ[3]がハロゲンであり、Ｒ[4]が水素であり、ｍが２であり、式（Ｉ）中、

[化28]



で示される基が

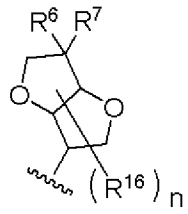
[化29]



であり、Ｒ[2]がそれぞれ独立して、ハロゲンである化合物、

５）Ｘが－Ｎ＝であり、Ｙが

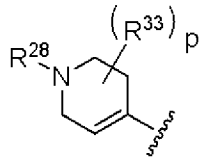
[化30]



であり、

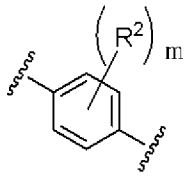
Ｚが

[化31]



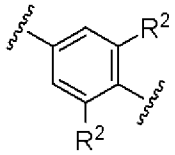
であり、Ｒ[1]が水素であり、Ｒ[3]がハロゲンであり、Ｒ[4]が水素であり、ｍが２であり、式（Ｉ）中、

[化32]



で示される基が

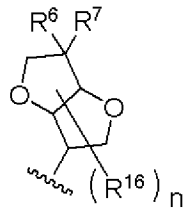
[化33]



であり、Ｒ[2]がそれぞれ独立して、ハロゲンである化合物、

６）Ｘが－Ｎ＝であり、Ｙが

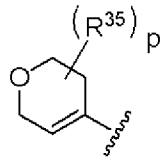
[化34]



であり、

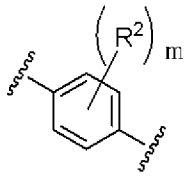
Ｚが

[化35]



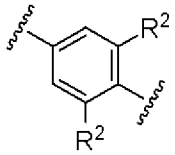
であり、Ｒ[1]が水素であり、Ｒ[3]がハロゲンであり、Ｒ[4]が水素であり、ｍが２であり、式（Ｉ）中、

[化36]



で示される基が

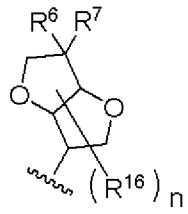
[化37]



であり、Ｒ[2]がそれぞれ独立して、ハロゲンである化合物、

７）Ｘが－ＣＲ[5]＝であり、Ｙが

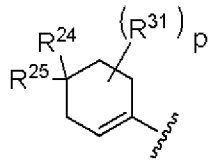
[化38]



であり、

Ｚが

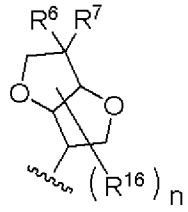
[化39]



であり、Ｒ[1]が水素であり、Ｒ[3]がハロゲンであり、Ｒ[4]が水素であり、ｍが０である化合物、

８）Ｘが－ＣＲ[5]＝であり、Ｙが

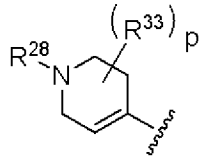
[化40]



であり、

Ｚが

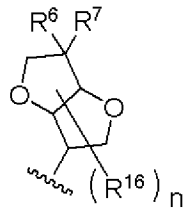
[化41]



であり、Ｒ[1]が水素であり、Ｒ[3]がハロゲンであり、Ｒ[4]が水素であり、ｍが０である化合物、

９）Ｘが－ＣＲ[5]＝であり、Ｙが

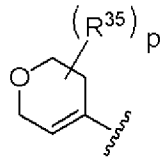
[化42]



であり、

Ｚが

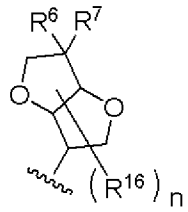
[化43]



であり、Ｒ[1]が水素であり、Ｒ[3]がハロゲンであり、Ｒ[4]が水素であり、ｍが０である化合物、

１０）Ｘが－ＣＲ[5]＝であり、Ｙが

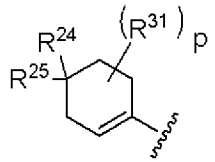
[化44]



であり、

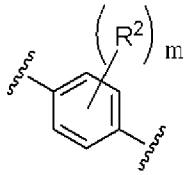
Ｚが

[化45]



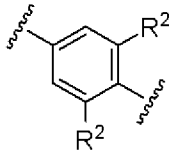
であり、Ｒ[1]が水素であり、Ｒ[3]がハロゲンであり、Ｒ[4]が水素であり、ｍが２であり、式（Ｉ）中、

[化46]



で示される基が

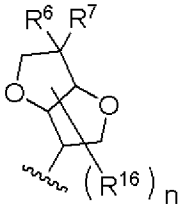
[化47]



であり、Ｒ^{2}がそれぞれ独立して、ハロゲンである化合物、

１１）Ｘが－ＣＲ^{5}＝であり、Ｙが

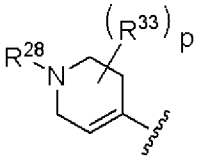
[化48]



であり、

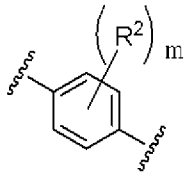
Ｚが

[化49]



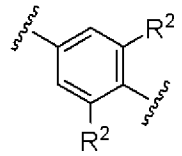
であり、Ｒ^{1}が水素であり、Ｒ^{3}がハロゲンであり、Ｒ^{4}が水素であり、ｍが２であり、式（Ｉ）中、

[化50]



で示される基が

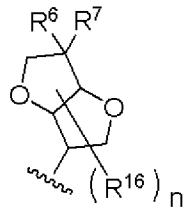
[化51]



であり、Ｒ^{2}がそれぞれ独立して、ハロゲンである化合物、

１２）Ｘが－ＣＲ^{5}＝であり、Ｙが

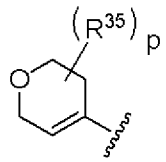
[化52]



であり、

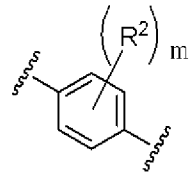
Ｚが

[化53]



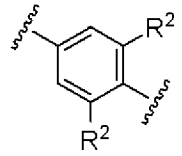
であり、Ｒ^{1}が水素であり、Ｒ^{3}がハロゲンであり、Ｒ^{4}が水素であり、ｍが２であり、式（Ｉ）中、

[化54]



で示される基が

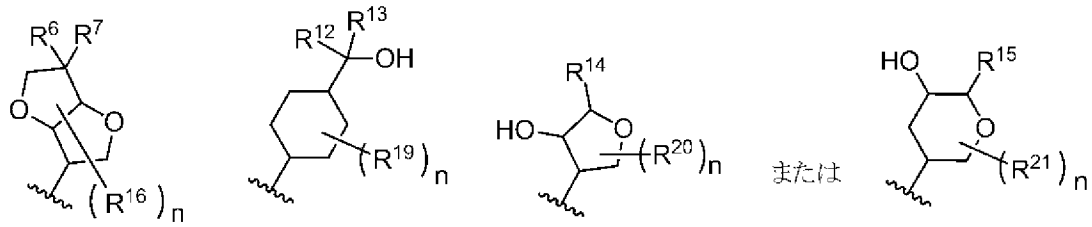
[化55]



であり、Ｒ２がそれぞれ独立して、ハロゲンである化合物。

１３）Ｙが

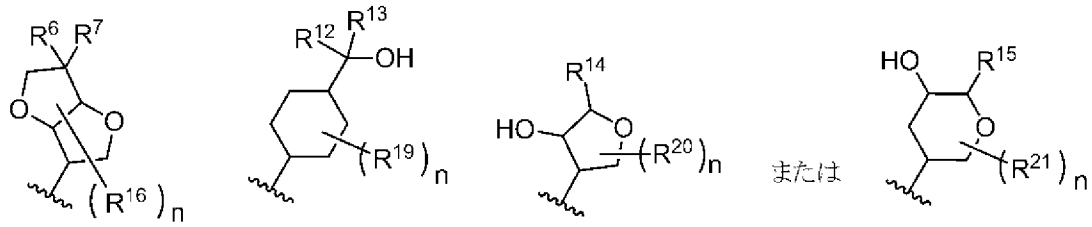
[化56]



である化合物。

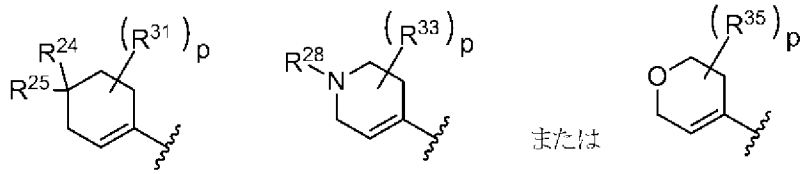
１４）Ｙが

[化57]



であり、Ｚが

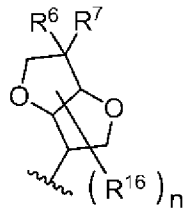
[化58]



である化合物。

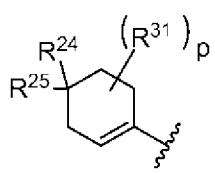
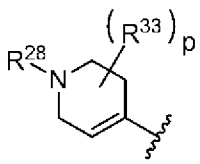
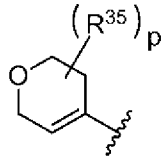
１５）Ｙが

[化59]



であり、Ｚが

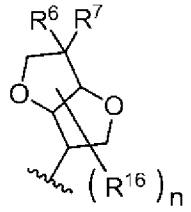
[化60]



または


である化合物。

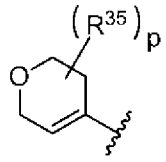
１６）Ｙが

[化61]



であり、Ｚが

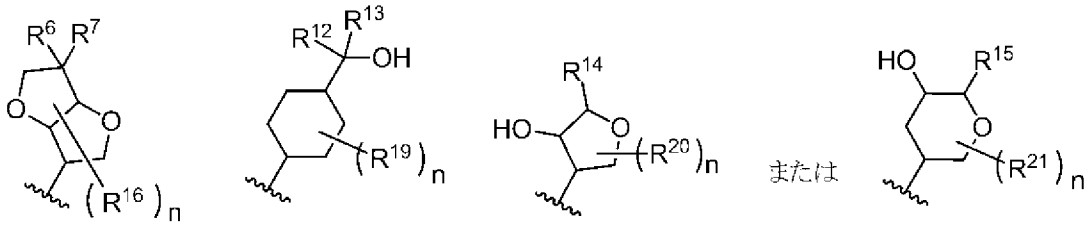
[化62]



である化合物。

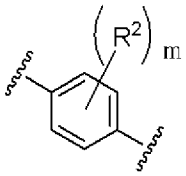
１７）Ｙが

[化63]



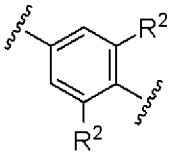
であり、Ｒ３がハロゲンであり、ｍが２であり、式（Ｉ）中、

[化64]



で示される基が

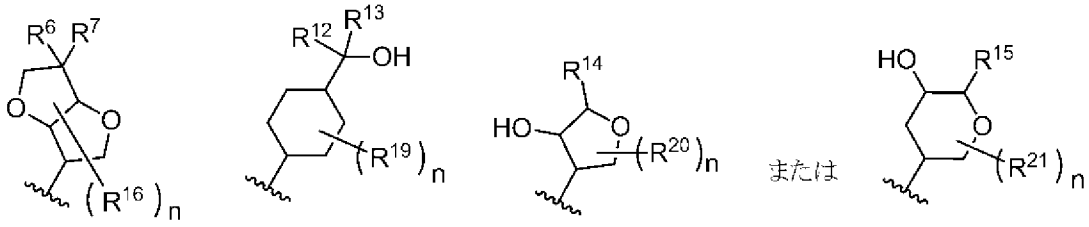
[化65]



であり、Ｒ２がそれぞれ独立して、ハロゲンである化合物。

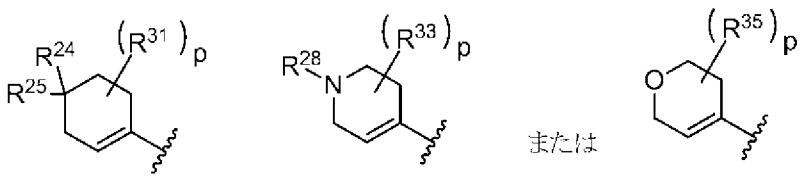
１８）Ｙが

[化66]



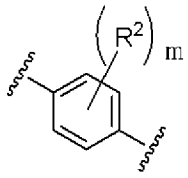
であり、Ｚが

[化67]



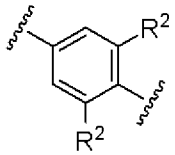
であり、Ｒ３がハロゲンであり、ｍが２であり、式（Ｉ）中、

[化68]



で示される基が

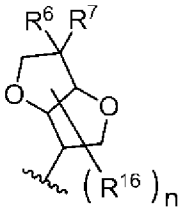
[化69]



であり、Ｒ２がそれぞれ独立して、ハロゲンである化合物。

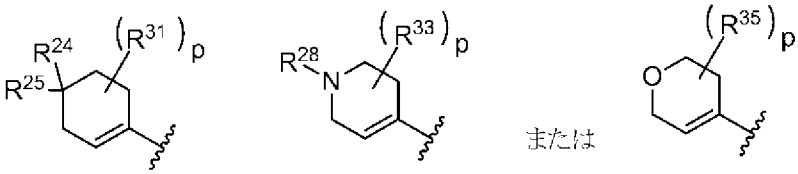
１９）Ｙが

[化70]



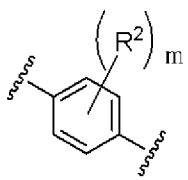
であり、Ｚが

[化71]



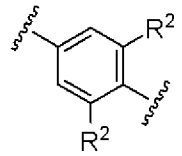
であり、Ｒ３がハロゲンであり、ｍが２であり、式（Ｉ）中、

[化72]



で示される基が

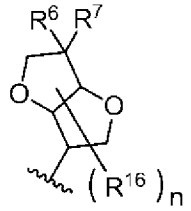
[化73]



であり、Ｒ２がそれぞれ独立して、ハロゲンである化合物。

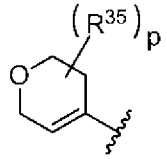
２０）Ｙが

[化74]



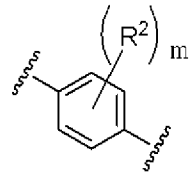
であり、Ｚが

[化75]



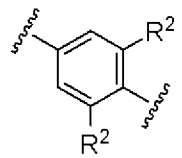
であり、Ｒ３がハロゲンであり、ｍが２であり、式（Ｉ）中、

[化76]



で示される基が

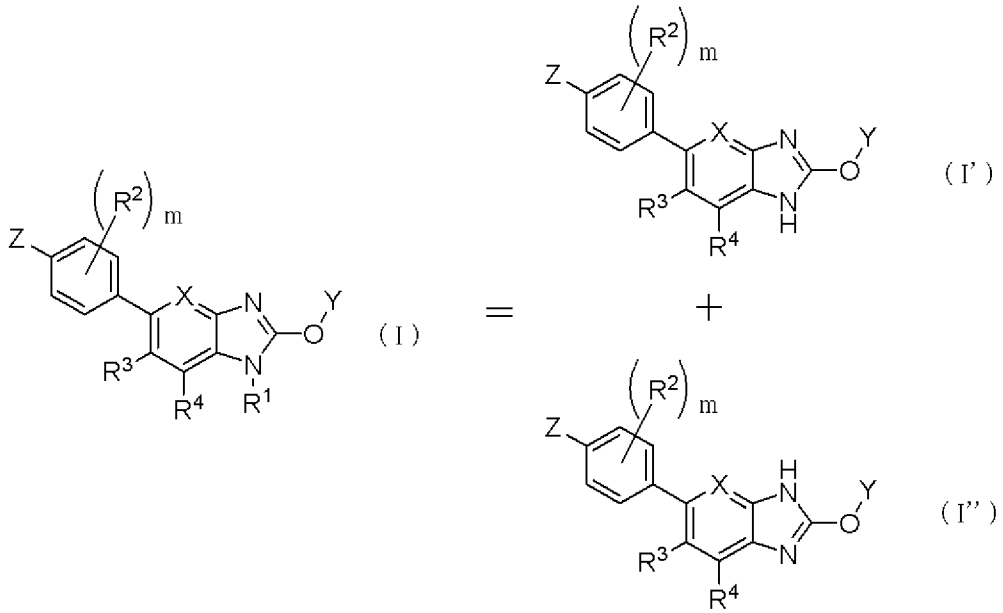
[化77]



であり、Ｒ２がそれぞれ独立して、ハロゲンである化合物。

[0062] 本発明化合物のうち、R^1が水素である場合、式（I）で示される化合物は、式（I’）で示される化合物または式（I’’）で示される化合物である。

[化78]



[0063] 本発明の式（I）の化合物の一つ以上の水素、炭素または他の原子は、水素、炭素または他の原子の同位体で置換され得る。

例えば、式（I）の化合物は、式（I）の化合物のすべての放射性標識体を包含する。式（I）の化合物のそのような「放射性標識化」、「放射性標識体」などは、それぞれが本発明に包含され、代謝薬物動態研究ならびに結合アッセイにおける研究および／または診断ツールとして有用である。本発明の式（I）の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、それぞれ^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、および^{36}Clのように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、および塩素が包含される。本発明の放射性標識化合物は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式（I）のトリチウム標識化合物は、例えば、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式（I）の特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばPd／Cの存在下、塩基の存在または非存在下で、式（I）の化合物が適切

にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含してもよい。他のトリチウム標識化合物を調製するための適切な方法としては、文書Ｉｓｏｔｏｐｅｓ ｉｎ ｔｈｅ Ｐｈｙｓｉｃａｌ ａｎｄ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｖｏｌ．１，Ｌａｂｅｌｅｄ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ （Ｐａｒｔ Ａ），Ｃｈａｐｔｅｒ ６ （１９８７年）を参照にできる。^{14}Ｃ－標識化合物は、^{14}Ｃ炭素を有する原料を用いることによって調製できる。

[0064] 本発明化合物の製薬上許容される塩としては、以下の塩が含まれる。

塩基性塩として、例えば、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、ストロンチウム塩等のアルカリ土類金属塩；ベリリウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩、遷移金属塩などの金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ブロカイン塩、メグルミン塩、ジエタノールアミン塩またはエチレンジアミン塩等の脂肪族アミン塩；N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ベネタミン塩等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第４級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が含まれる。

酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマール酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が含まれる。

[0065] 本発明の式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、溶

媒和物（例えば、水和物等）および／または結晶多形を形成する場合があり、本発明はそのような各種の溶媒和物および結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、式（Ｉ）で示される化合物に対し、任意の数の溶媒分子（例えば、水分子等）と配位していてもよい。式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合がある。また、式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、再結晶することでそれらの結晶多形を形成する場合がある。

[0066] 本発明の式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、プロドラッグを形成する場合があり、本発明はそのような各種のプロドラッグも包含する。プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、還元、加水分解等を受けて式（Ｉ）で示される化合物に変換される化合物、胃酸等により加水分解されて式（Ｉ）で示される化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばＤｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ａｍｓｔｅｒｄａｍ １９８５に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活性を有する場合がある。

[0067] 式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬上許容される塩がヒドロキシル基を有する場合は、例えば、ヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホニルクロライド、適当なスルホニルアンハイドライド及びミックスドアンハイドライドとを反応させることにより或いは縮合剤を用いて反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えば、CH_3COO-、C_2H_5COO-、ｔｅｒｔ－ＢｕＣＯＯ－、$C_{15}H_{31}COO-$、ＰｈＣＯＯ－、（ｍ－ＮａＯＯＣＰｈ）ＣＯＯ－、$NaOOCCH_2$

CH_2COO-、$CH_3CH(NH_2)COO-$、$CH_2N(CH_3)_2COO-$、CH_3SO_3-、$CH_3CH_2SO_3-$、CF_3SO_3-、CH_2FSO_3-、$CF_3CH_2SO_3-$、p－$CH_3O-PhSO_3-$、$PhSO_3-$、p－CH_3PhSO_3-が挙げられる。

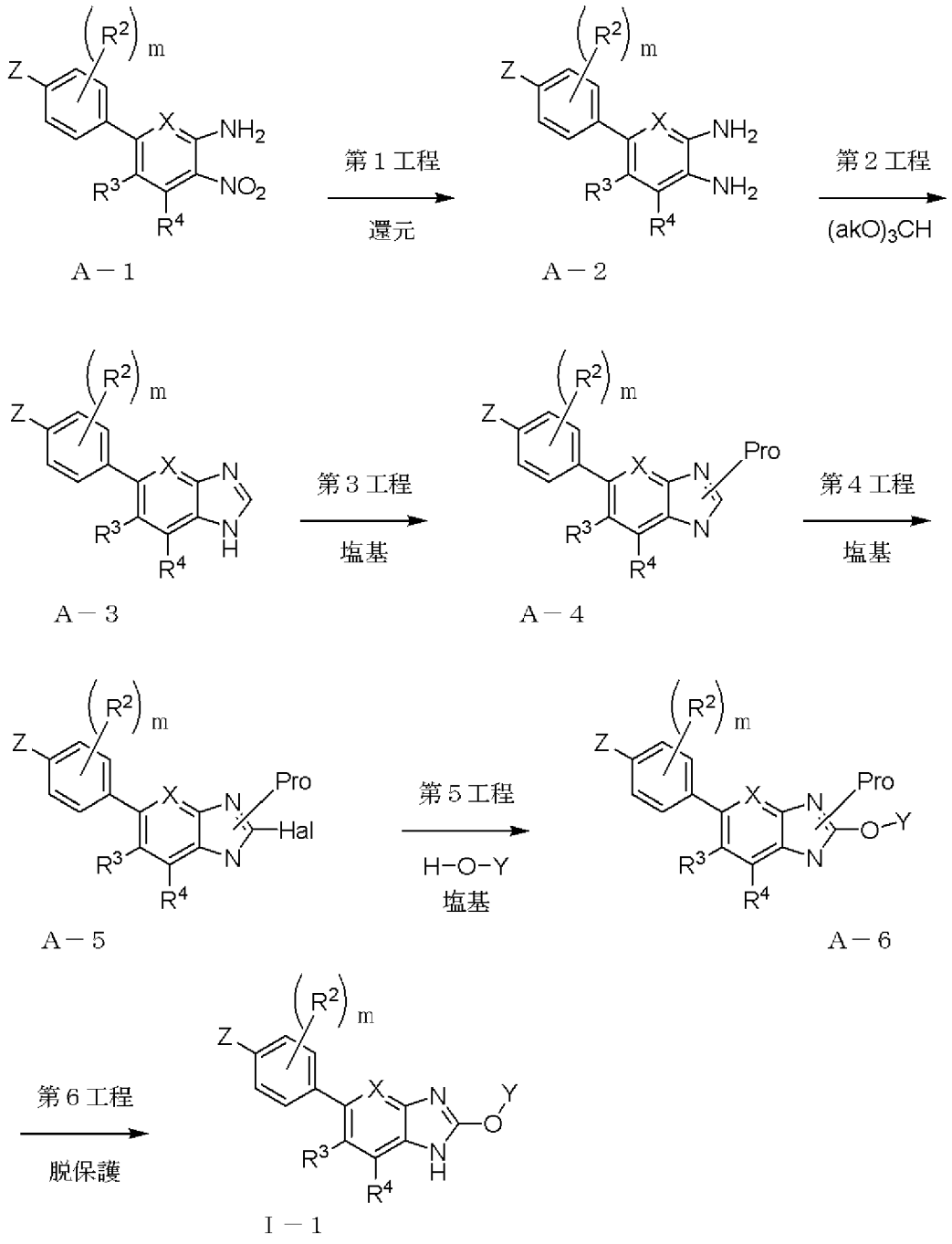
[0068] 「活性化」なる用語は、本発明化合物が、ＡＭＰＫの働きを活性化することを意味する。

「製薬上許容される」なる用語は、予防上又は治療上有害ではないことを意味する。

[0069] 本発明化合物の一般的製造法を以下に例示する。また、抽出、精製などは、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。

[0070] 式（Ｉ－１）で示される化合物は、以下のように合成することができる。

[化79]



（式中、各記号は前記と同意義であり、式（Ａ－１）で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。「ａｋ」は炭素数１～３のアルキル、「Ｈａｌ」はハロゲン、Ｐｒｏは保護基を意味する。Ｐｒｏとしては、ベンジル基、ベンゾイル基、ＳＥＭ（トリメチルシリルエトキシメチル）等が挙げられる。）

[0071] 第１工程

式（Ａ－１）で示される化合物を還元し、式（Ａ－２）で示される化合物を製造する工程である。

反応溶媒としては、N,Nージメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、芳香族炭化水素類（例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど）、飽和炭化水素類（例、シクロヘキサン、ヘキサンなど）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンなど）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンなど）、エステル類（例、酢酸メチル、酢酸エチルなど）、ケトン類（例、アセトン、メチルエチルケトンなど）、ニトリル類（例、アセトニトリルなど）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、ｔ－ブタノールなど）、水およびそれらの混合溶媒等が挙げられる。

好ましくは、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンなど）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンなど）、エステル類（例、酢酸メチル、酢酸エチルなど）、ニトリル類（例、アセトニトリルなど）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、ｔ－ブタノールなど）または水を用いればよい。

反応は、Fe、Pd/Ｃ、Sn等の存在下、室温～１００℃で０．５～１２時間反応させればよい。

酸を用いてもよいが、用いなくてもよい。酸として好ましくは、塩酸、塩化アンモニウム等が挙げられる。

本工程は、水素添加反応として知られている反応条件を用いて行うことができる。例えば、Pd/Ｃの存在下で還元を行えばよい。

なお、ニトロ基の還元方法として知られている有機化学反応を用いて、本工程を行ってもよい。

本工程は、適宜、式（Ａ－１）で示される化合物中の各置換基を保護して行ってもよい。

[0072] 第２工程

式（Ａ－２）で示される化合物と、式：（ａｋＯ）$_3$ＣＨで示される化合物とを反応させ、式（Ａ－３）で示される化合物を製造する工程である。

反応溶媒としては、工程１記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンなど）またはアルコール類（例、メタノール、エタノール、ｔ－ブタノールなど）等が挙げられる。

酸を用いてもよいが、用いなくてもよい。酸として好ましくは、塩酸、NH_3SO_3等が挙げられる。

室温～１５０℃で０．５～１２時間反応させればよい。

式：（ａｋＯ）$_3$ＣＨで示される化合物としては、たとえば、（ＭｅＯ）$_3$ＣＨ、（ＥｔＯ）$_3$ＣＨ等が挙げられる。

[0073] 第３工程

式（Ａ－３）で示される化合物から、式（Ａ－４）で示される化合物を製造する工程である。

反応溶媒としては、工程１記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、N,N－ジメチルホルムアミド、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンなど）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンなど）またはニトリル類（例、アセトニトリルなど）等が挙げられる。

塩基としては、例えば金属水素化物（例、水素化ナトリウムなど）、金属水酸化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど）、金属炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウムなど）、金属アルコキシド（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシドなど）、炭酸水素ナトリウム、金属ナトリウム、金属アミド、有機アミン（例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、２，６－ルチジンなど）、ピリジン、アルキルリチウム（ｎ－ＢｕＬｉ、ｓｅｃ－ＢｕＬｉ、ｔｅｒｔ－ＢｕＬｉ）等が挙げ

られる。

好ましくは、金属ナトリウム、有機アミン（例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、２，６－ルチジンなど）またはピリジン等を用いればよい。

０～１００℃で０．５～１２時間反応させればよい。

[0074] 第４工程

式（Ａ－４）で示される化合物をハロゲン化し、式（Ａ－５）で示される化合物を製造する工程である。

反応溶媒としては、工程１記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、Ｎ－ジメチルホルムアミド、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンなど）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンなど）またはニトリル類（例、アセトニトリルなど）等が挙げられる。更に好ましくは、アルコール類（例、メタノール、エタノール、ｔ－ブタノールなど）を用いることができる。

塩基としては、第３工程記載の塩基を用いることができる。好ましくは、例えば金属水素化物（例、水素化ナトリウムなど）、金属アミド（例、リチウムヘキサメチルジシラジドなど）またはアルキルリチウム（ｎ－ＢｕＬｉ、ｓｅｃ－ＢｕＬｉ、ｔｅｒｔ－ＢｕＬｉ）等が挙げられる。

－７８～５０℃で０．５～２４時間反応させればよい。

ハロゲン化剤としては、I_2、Br_2、NIS（Ｎ－ヨードサクシンイミド）、NBS（Ｎ－ブロモサクシンイミド）またはNCS（Ｎ－クロロサクシンイミド）を用いればよい。

[0075] 第５工程

式（Ａ－５）で示される化合物と、式：Ｈ－Ｏ－Ｙで示される化合物とを反応させ、式（Ａ－６）で示される化合物を製造する工程である。

式：Ｈ－Ｏ－Ｙで示される化合物としては、例えば、(3R,3aR,6R,6aS)-6-(t-ブチルジメチルシリロキシ)ヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-オール等が

挙げられる。

反応溶媒としては、工程１記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンなど）またはニトリル類（例、アセトニトリルなど）等が挙げられる。

塩基としては、第３工程記載の塩基を用いることができる。好ましくは、例えば金属水素化物（例、水素化ナトリウムなど）、金属炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウムなど）、金属アミド、有機アミン（例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ＤＢＵ、２，６－ルチジンなど）、ピリジンまたはアルキルリチウム（ｎ－ＢｕＬｉ、ｓｅｃ－ＢｕＬｉ、ｔｅｒｔ－ＢｕＬｉ）等が挙げられる。

更に好ましくは、金属水素化物（例、水素化ナトリウムなど）または金属炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウムなど）を用いればよい。

０～１００℃で０．５～１２時間反応させればよい。

（Ｈａｌが臭素またはヨウ素の場合）

ウルマン反応として知られている反応条件を用いて行うことができる。

反応溶媒としては、工程１記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンなど）またはニトリル類（例、アセトニトリルなど）等が挙げられる。

塩基としては、第３工程記載の塩基を用いることができる。好ましくは、例えば金属水素化物（例、水素化ナトリウムなど）、金属炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウムなど）、金属アミド、有機アミン（例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、２，６－ルチジンなど）、ピリジンまたはアルキルリチウム（ｎ－ＢｕＬｉ、ｓｅｃ－ＢｕＬｉ、ｔｅｒｔ－ＢｕＬｉ）等が挙げられる。

更に好ましくは、金属炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭

酸セシウムなど）を用いればよい。

触媒としては、ヨウ化銅を用いればよい。

室温～１００℃で０．５～１２時間反応させればよい。

[0076] 第６工程

式（Ａ－６）で示される化合物を脱保護し、式（Ｉ－１）で示される化合物を製造する工程である。

反応溶媒としては、工程１記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、Ｎ－ジメチルホルムアミド、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンなど）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンなど）、エステル類（例、酢酸メチル、酢酸エチルなど）、ニトリル類（例、アセトニトリルなど）またはアルコール類（例、メタノール、エタノール、ｔ－ブタノールなど）等が挙げられる。

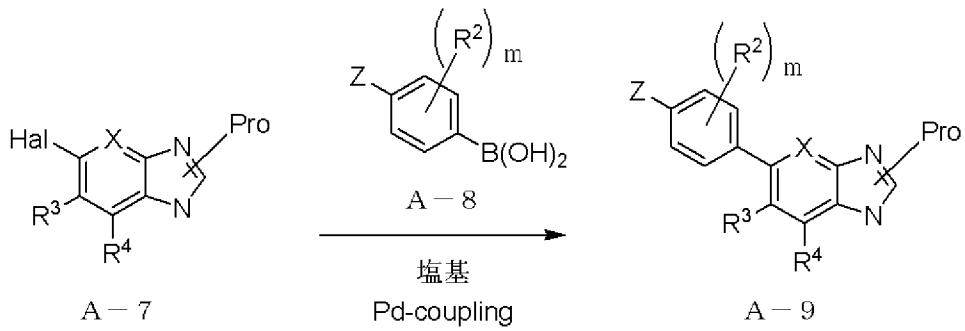
反応は、塩酸、ＴＦＡ（トリフルオロ酢酸）またはＴＢＡＦ（テトラブチルアンモニウムフルオライド）等の存在下、０～１００℃で０．５～２４時間反応させればよい。

[0077] 式（Ｉ－１）で示される化合物中、式：－Ｏ－Ｙで示される基以外の置換基の導入は、上記第１～第６工程のいずれの工程でも行うことができる。

例えば、５位のフェニル基は、以下の様にして導入することができる。

[化80]

第７工程



（式中、各記号は前記と同意義であり、式（Ａ－７）で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合

物を用いてもよい。「Ｈａｌ」はハロゲン、Ｐｒｏは保護基を意味する。Ｐｒｏとしては、ベンジル基、ベンゾイル基、ＳＥＭ（トリメチルシリルエトキシメチル）等が挙げられる。）

[0078] 第７工程

式（Ａ－７）で示される化合物と、式（Ａ－８）で示される化合物とをパラジウム触媒下で反応させ、式（Ａ－９）で示される化合物を製造する工程である。なお、式（Ａ－８）で示される化合物については、ボロン酸エステルを用いてもよい。

溶媒としては、工程１記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、Ｎ－ジメチルホルムアミド、芳香族炭化水素類（例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンなど）またはアルコール類（例、メタノール、エタノール、ｔ－ブタノールなど）を用いればよい。

塩基としては、第３工程記載の塩基を用いることができる。好ましくは、金属炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウムなど）または有機アミン（例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、２，６－ルチジンなど）を用いればよい。

反応は、パラジウム触媒（例：Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、ＰｄＣｌ$_2$、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$、Ｐｄ（ｄｂａ）$_2$等）とホスフィン配位子（例：ＰＰｈ$_3$、ＢＩＮＡＰ等）の存在下、使用する溶媒が還流する温度で０．５～１２時間反応させればよい。

マイクロウェーブを用いて反応を行う際は、８０～２００℃で５分～１時間反応させればよい。

式（Ａ－８）で示される化合物としては、たとえば、4-モルフォリノフェニルボロン酸などが挙げられる。

[0079] 本発明化合物の各種の置換基は、（１） Ａｌａｎ Ｒ．Ｋａｔｒｉｓｚｌｙ ｅｔ ａｌ．， Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ （２） Ａｌａｎ Ｒ．Ｋａｔｒｉｓｚｌ

ｙ ｅｔ ａｌ．， Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ＩＩ （３） ＲＯＤＤ’Ｓ ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ ＯＦ ＣＡＲＢＯＮ ＣＯＭＰＯＵＮＤＳ ＶＯＬＵＭＥ ＩＶ ＨＥＴＥＲＯＣＹＣＬＩＣ ＣＯＭＰＯＵＮＤＳ等を参考にして、導入することができる。

[0080] 本発明化合物は、優れたＡＭＰＫ活性化作用を有する。従って、ＡＭＰＫが関与する疾患、特に、２型糖尿病、高血糖症、メタボリックシンドローム、肥満、高コレステロール血症および／または高血圧などの疾患の治療または予防に用いることができる。特に、２型糖尿病、高血糖症、メタボリックシンドロームおよび肥満の治療または予防おいては、有用である。

[0081] 本発明に使用される化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明に使用される化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；又はシロップ剤若しくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明に使用される化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。特に、経口剤として使用する場合が好ましい。

本発明に使用される化合物の製剤は、治療有効量の本発明に使用される化合物を製薬上許容される担体または希釈剤とともに組み合わせる（例：混合する）ことによって製造される。本発明に使用される化合物の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。

本発明に使用される化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態及び疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人１日あたり約０．０５ｍｇ～３０００ｍｇ、好ましくは、約０．１ｍｇ～１０００ｍｇを、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人１日あたり約０．０１ｍｇ～１０００ｍｇ、好ましくは、約０．０５ｍｇ～

５００ｍｇを投与する。また投与においては他の治療剤と併用することもできる。

[0082] 本発明化合物は、該化合物の作用の増強または該化合物の投与量の低減等を目的として、インスリン分泌促進薬（例えば、スルホニル尿素（SU）薬）、速効型インスリン分泌促進薬（例えば、フェニルアラニン誘導体薬）、ブドウ糖吸収阻害薬（例えば、αグルコシダーゼ阻害薬（αＧＩ薬））、インスリン抵抗性改善薬（例えば、ビグアナイド系薬剤（ＢＧ薬）、チアゾリジン系誘導体（ＴＺＤ薬））、インスリン製剤、ペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ－ＩＶ）阻害薬、ＧＬＰ－１受容体アゴニスト、１型ナトリウム依存性グルコース輸送体（ＳＧＬＴ１）阻害薬、２型ナトリウム依存性グルコース輸送体（ＳＧＬＴ２）阻害薬等（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む２種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

[0083] 併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物１重量部に対し、併用薬剤を０．０１～１００重量部用いればよい。

[0084] 以下に実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

本発明化合物およびその中間体のＮＭＲスペクトルデータを示した。各実施例で得られたＮＭＲ分析は４００ＭＨｚで行い、$CDCl_3$またはジメチルスルホキシド（ｄ６－ＤＭＳＯ）を用いて測定した。

ＬＣ／ＭＳは以下の条件で測定した。

(Method A)

カラム：ＡＣＱＵＩＴＹ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ（登録商標）　Ｃ１８　（１．７μｍ　ｉ．ｄ．２．１ｘ５０ｍｍ）　（Ｗａｔｅｒｓ）

流速：０．８　ｍＬ／分

ＵＶ検出波長：２５４ｎｍ

移動相：［Ａ］は０．１％ギ酸含有水溶液、［Ｂ］は０．１％ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジェント：３．５分間で１０％－１００％溶媒［Ｂ］のリニアグラジエントを行い、０．５分間、１００％溶媒［Ｂ］を維持した。

(Method B)

カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　ＸＲ－ＯＤＳ　（２．２μｍ、ｉ．ｄ．５０ｘ３．０ｍｍ）　（Ｓｈｉｍａｄｚｕ）

流速：１．６ｍＬ／分

ＵＶ検出波長：２５４ｎｍ

移動相：［Ａ］は０．１％ギ酸含有水溶液、［Ｂ］は０．１％ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジェント：３分間で１０％－１００％溶媒［Ｂ］のリニアグラジエントを行い、０．５分間、１００％溶媒［Ｂ］を維持した。

(Method C)

カラム：ＡＣＱＵＩＴＹ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ（登録商標）　Ｃ１８　（１．７μｍ　ｉ．ｄ．２．１ｘ５０ｍｍ）　（Ｗａｔｅｒｓ）

流速：０．５５　ｍＬ／分

ＵＶ検出波長：２５４ｎｍ

移動相：［Ａ］は０．１％ギ酸含有水溶液、［Ｂ］は０．１％ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジェント：３分間で５％－１００％溶媒［Ｂ］のリニアグラジエントを行い、０．５分間、１００％溶媒［Ｂ］を維持した。

なお、実施例中の各用語の意味は以下のとおりである。

ＤＭＦ：　N,N-ジメチルホルムアミド

ＴＦＡ：　トリフルオロ酢酸

ＴＨＦ：　テトラヒドロフラン

ＴＢＡＦ：テトラブチルアンモニウムフルオライド

ＳＥＭ：　トリメチルシリルエトキシメチル

ＴＢＳ：　ｔ－ブチルジメチルシリル

ＨＡＴＵ：　2-(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ホスフェート

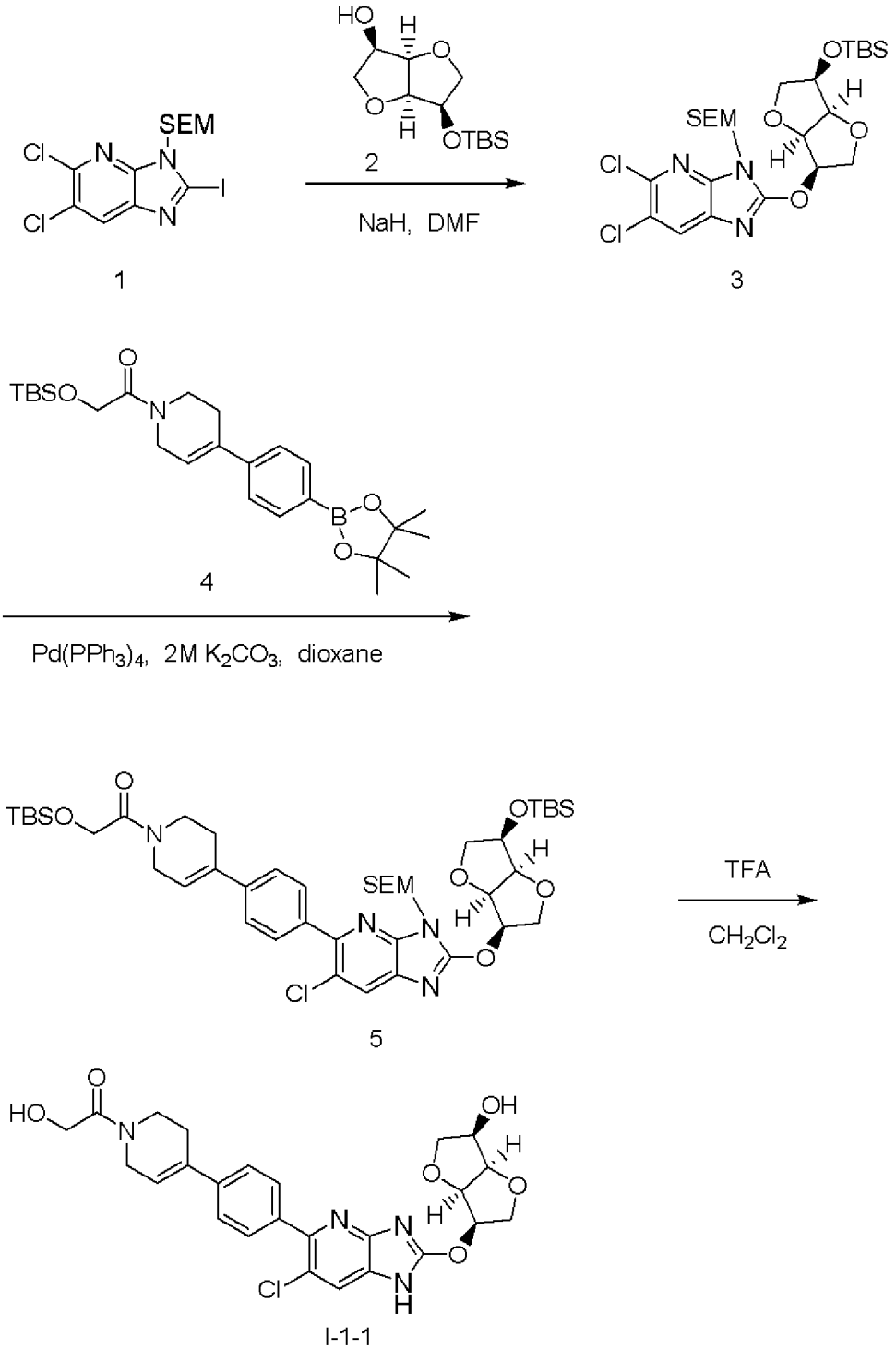
ＴＢＳＣＩ：　t-ブチルジメチルシリルクロライド

Ｂｏｃ：　t-ブトキシカルボニル

実施例 1

[0085]

[化81]



化合物１は、国際公開第２０１２／０３３１４９号パンフレット記載の方法に順じて製造した。

化合物１ (2.00 g, 4.50 mmol)および化合物２ (1.76 g, 6.75 mmol)のDMF (40 mL)溶液に、水素化ナトリウム (0.270 g, 6.75 mmol)を氷冷下で加え、

室温にて１時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、化合物３（1.83 g, 3.17 mmol, 71%)を白色固体として得た。

化合物３；^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: -0.03 (s, 9H), 0.12-0.14 (m, 6H), 0.91-0.95 (m, 11H), 3.61-3.69 (m, 3H), 3.83 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.13-4.15 (m, 2H), 4.29-4.32 (m, 1H), 4.41 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.46-5.53 (m, 3H), 7.81 (s, 1H).

[0086] 化合物３（150 mg, 0.260 mmol)および化合物４（187 mg, 0.325 mmol）のジオキサン（1.5 mL)溶液に、2M炭酸カリウム水溶液（0.39 mL, 0.78 mmol）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（45.1 mg, 0.0390 mmol)を室温下で順次加え、マイクロウェーブ照射下130℃にて30分間攪拌することで、粗成生物５（183.8 mg）を得た。

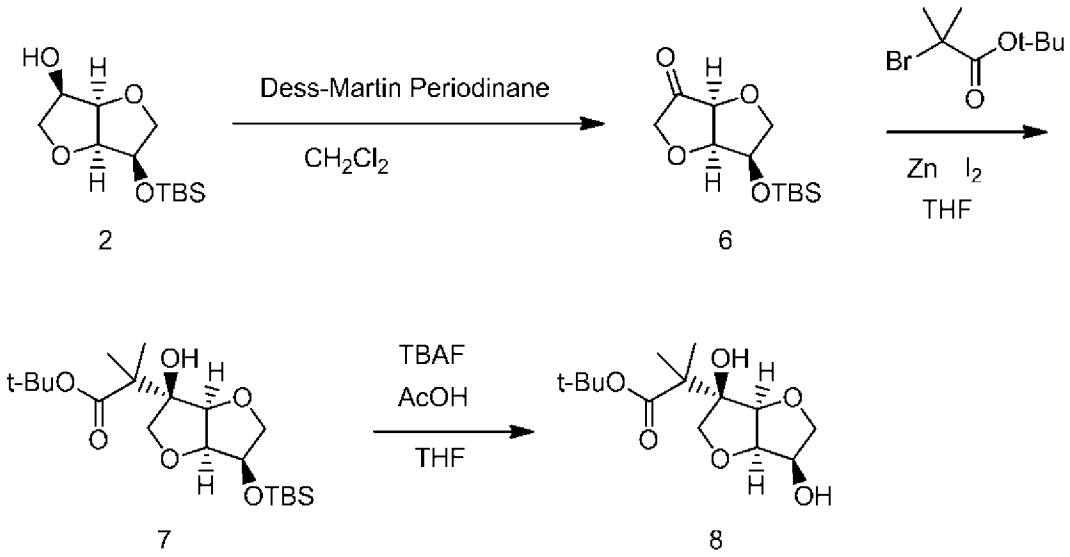
[0087] 粗成生物５（183.8 mg)のジクロロメタン(0.8 mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(1.6 mL, 5.2 mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。続いて氷冷下、反応液に2N水酸化ナトリウム水溶液を加えpHを12に調整後、室温にて20分間撹拌した。続いて2N塩酸を滴下し、pHを4に調整した。固体をろ取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製後、酢酸エチルとヘキサンを用いて再結晶を行い、化合物（Ｉ－１－１）（59 mg, 0.12 mmol, 55%）を無色固体として得た。

化合物（Ｉ－１－１）；^{1}H-NMR ($DMSO-D_6$) δ: 2.60 (s, 2H), 3.56-3.58 (m, 2H), 3.74-3.78 (m, 2H), 3.89-3.91 (m, 1H), 4.11-4.17 (m, 6H), 4.36 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.57-4.63 (m, 1H), 4.82 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.46 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 6.25-6.29 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H).

実施例 2

[0088]

[化82]



2 6 7 8

デスマーチン試薬（3.26 g, 7.68 mmol）のジクロロメタン（20 mL）溶液に、化合物２（1.00 g, 3.84 mmol)を氷冷下加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を氷冷下加え、酢酸エチルにて抽出した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、化合物６（1.00 g, 3.77 mmol, 98%)を無色オイルとして得た。

化合物６；^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.12-0.13 (m, 6H), 0.91 (s, 9H), 3.76 (dd, J = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 5.8 Hz, 1H).

[0089] 化合物６（963 mg, 3.73 mmol)のTHF（9.6 mL）溶液に、tert-butyl 2-bromo-2-methylpropanoate（1.08 ml, 5.59 mmol）、亜鉛粉末（366 mg, 5.59 mmol）およびヨウ素（95 mg, 0.37 mmol）を加え、50℃にて終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、化合物７（430 mg, 1.07 mmol, 29%)を無色オイルとして得た。

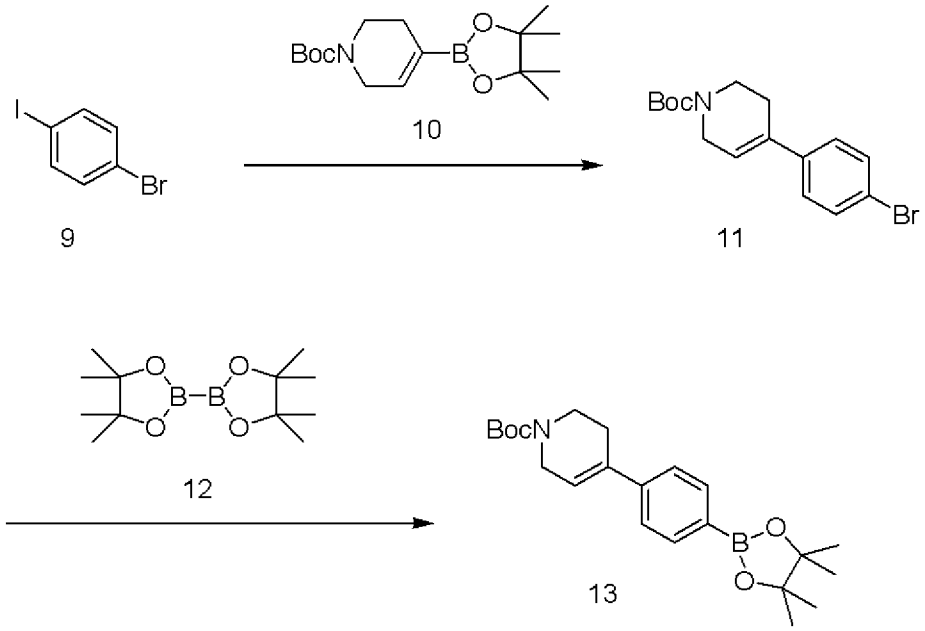
化合物７；^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.11-0.12 (m, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.20-1.21 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 3.73-3.76 (m, 2H), 3.90-3.93 (m, 3H), 4.24-4.27 (m, 2H), 4.68-4.69 (m, 1H).

[0090] 化合物７ (430 mg, 1.07 mmol) のTHF (10 mL) 溶液に、TBAF (1M THF溶液, 2.13 mL, 2.13 mmol) と酢酸 (0.12 mL, 2.1 mmol) の混合溶液を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液に水を氷冷下加え、酢酸エチルにて抽出した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、化合物８ (266.9 mg, 0.926 mmol, 87%)を無色オイルとして得た。

化合物８；^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21-1.22 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 2.97 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.97-4.10 (m, 3H), 4.21 (s, 1H), 4.50 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H).

実施例 3

[0091] [化83]



化合物９(10.0 g, 35.3 mmol)の1,4-ジオキサン (100 mL)溶液に、化合物１０(13.12 g, 42.4 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (2.04 g, 1.77 mmol) を加え、窒素気流下80℃にて2時間攪拌した。反応液に水 ３００ mL を加え、酢酸エチル 300 mL にて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去

した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物１１(10.6 g, 31.1 mmol, 89%)を黄色オイルとして得た。

化合物１１；^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.48 (s, 9H), 2.49 (br s, 2H), 3.63 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.06 (br s, 2H), 6.03 (br s, 1H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

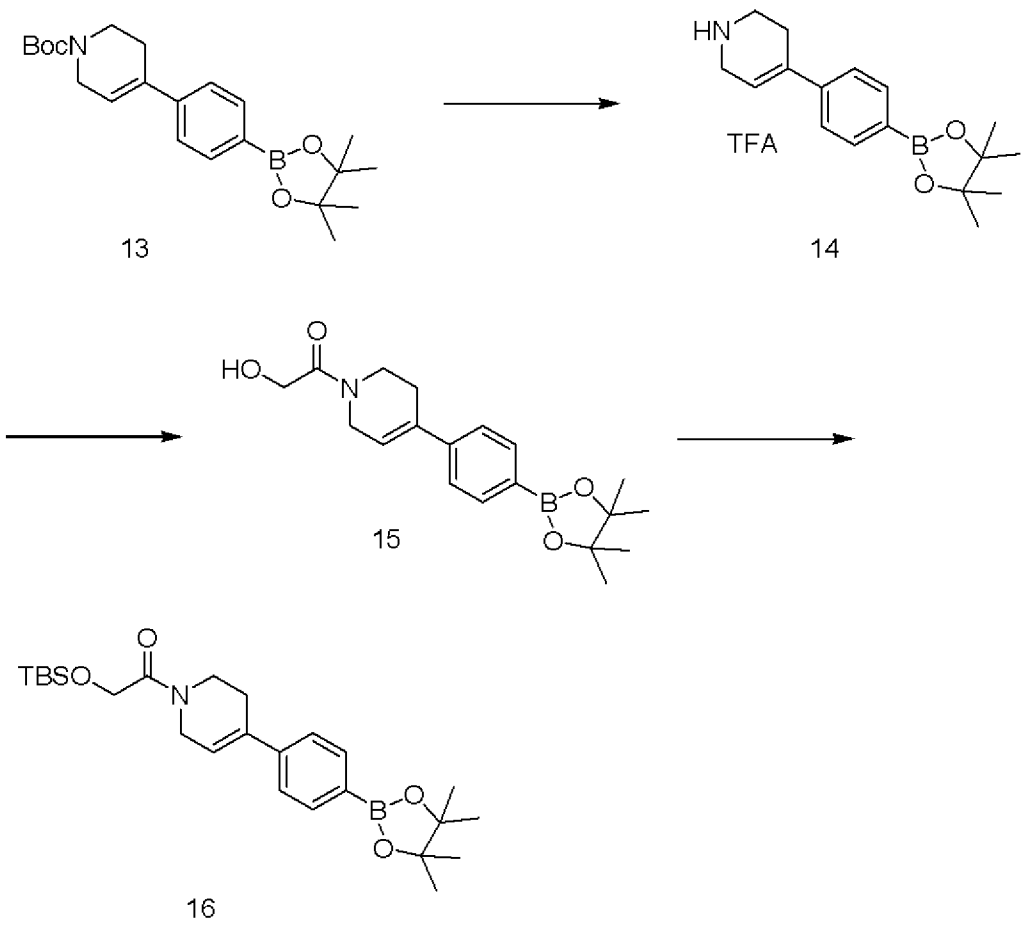
[0092] 化合物１１(1.0 g, 2.96 mmol)の1,4-ジオキサン (10 mL)溶液に、化合物１２(1.13 g, 4.43 mmol)、$PdCl_2$(dppf) CH_2Cl_2を加え、窒素気流下100℃にて2時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ過物をクロロホルムで洗浄後、ろ液を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物１３(905.1 mg, 2.35 mmol, 80%)を淡黄色固体として得た。

化合物１３；^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.34 (s, 13H), 1.49 (s, 9H), 2.54 (s, 2H), 3.64 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.10 (br s, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

実施例 4

[0093]

[化84]



化合物１３(12.7 g, 32.5 mmol)の塩化メチレン(51 mL)溶液に、TFA (51 mL, 657 mmol)を氷冷下加え、室温にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をヘキサン-酢酸エチルにて再結晶することで、化合物１４(9.60 g, 24.0 mmol, 74%)を白色粉末として得た。

化合物１４；^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.29 (s, 12H), 2.68 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 6.28 (s, 1H),7.49 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 8.83 (s, 2H).

[0094] 化合物１４(4.50 g, 11.2 mmol)のDMF (45 mL)溶液に、グリコール酸 (1.11 g, 14.7 mmol)、HATU (5.57 g, 14.7 mmol)およびトリエチルアミン(4.69 ml, 33.8 mmol)を氷冷下で順次加え、室温に昇温後1.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた粗生成物１５

（3.84 g）をそのまま次の反応に用いた。

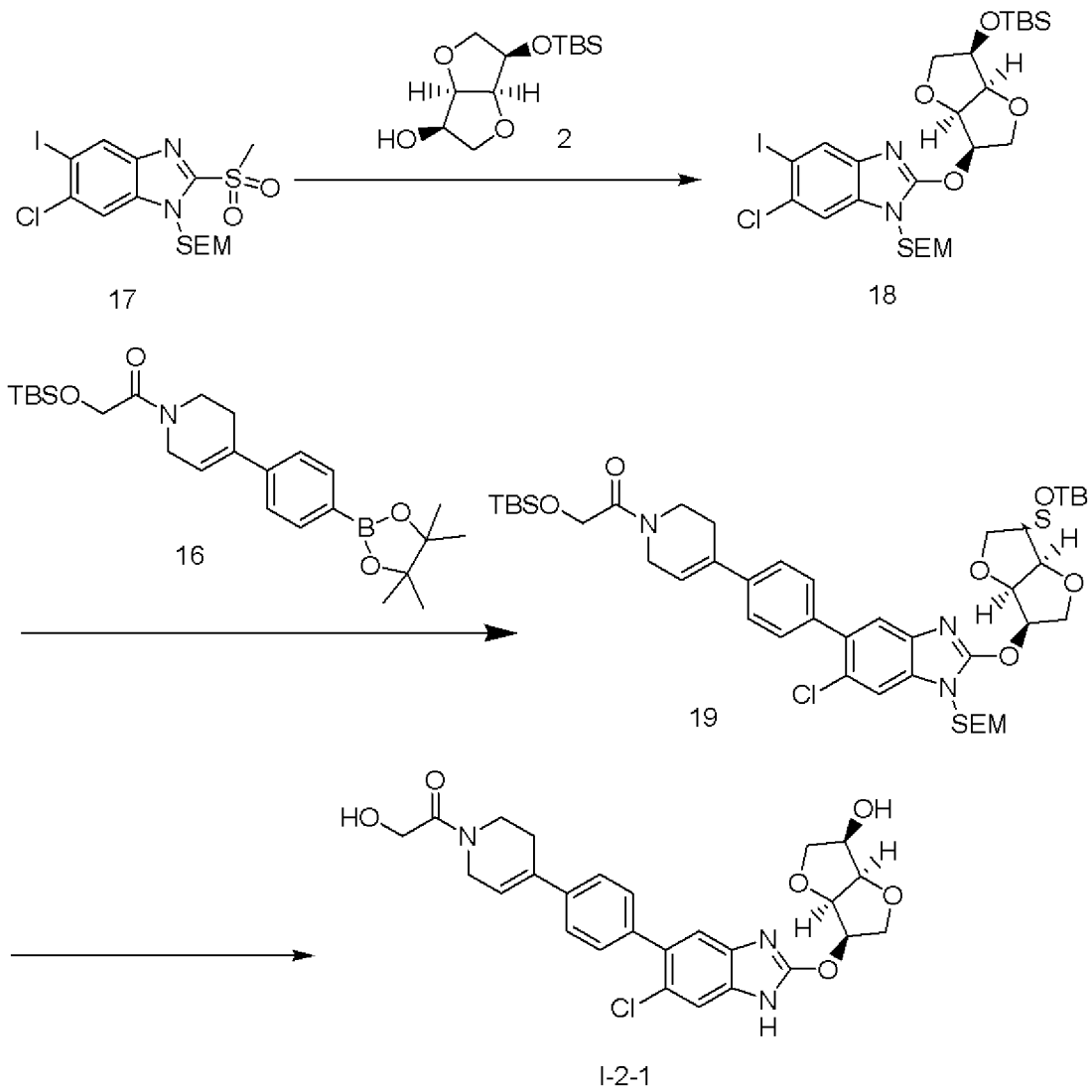
粗生成物１５(3.84 g)のDMF (19 mL)溶液に、TBSCl (2.53 g, 16.8 mmol)およびイミダゾール(1.14 g, 16.8 mmol)を氷冷下加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、生じた白色固体をろ取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、化合物１６(2.45 g, 5.36 mmol, 48% in 2 steps)を白色固体として得た。

化合物１６；^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.11-0.12 (m, 6H), 0.91-0.93 (m, 9H), 1.35 (s, 12H), 2.56-2.60 (m, 2H), 3.76-3.81 (m, 2H), 4.20-4.23 (m, 2H), 4.34-4.36 (m, 2H), 6.08-6.15 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 2H).

実施例 5

[0095]

[化85]



[0096] 化合物１７は、国際公開第２０１０／０３６６１３号パンフレット記載の方法に順じて製造した。

化合物１７（2.0 g, 4.11 mmol）のDMF（20 mL)溶液に、化合物２（1.28 g, 4.93 mmol）、Cs_2CO_3（3.35 g, 10.27 mmol)を加え、70℃で60分間攪拌した。反応懸濁液に水および酢酸エチルを加え抽出後、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、化合物１８（2.18 g, 80%）を無色固体として得た。

化合物１８；^{1}H-NMR（DMSO-d_6）δ：-0.03（s, 9H), 0.13（d, J = 6.0 Hz, 6

H), 0.92 (s, 9H), 3.50-3.58 (m, 3H), 3.58-3.64 (m, 3H), 3.79-3.86 (m, 1H), 4.05-4.18 (m, 2H), 4.29-4.34 (m, 1H), 4.41 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 18.8, 11.2 Hz, 1H), 5.45-5.52 (m, 1H), 7.45 (s, 0.5H), 7.63 (s, 0.5H) , 7.79 (s, 0.5H), 7.98 (s, 0.5H).

[0097] 化合物１８（200 mg, 0.30 mmol）のエタノール（2 mL)溶液に、化合物１６（137 mg, 0.30 mmol）、$PdCl_2(PPh_3)_2$（21.0 mg, 0.03 mmol)、炭酸カリウム水溶液（2 M, 0.42 ml, 0.838 mmol)を加え、マイクロウェーブ照射下、130℃で10分間攪拌した。反応懸濁液に水および酢酸エチルを加え抽出後、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、化合物１９（150 mg, 58%）を黄色油状物質として得た。

化合物１９；^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: -0.16 (s, 6H), -0.15 (s, 6H), 0.00 (s, 9H), 1.91 (s, 18H), 2.45-2.60 (m, 1H), 3.37-3.54 (m, 3H), 3.60-3.75 (m, 3H), 3.93-4.15 (m, 6H), 4.15-4.33 (m, 4H), 4.79 (br, 1H), 5.25 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 5.40 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.96-6.03 (m, 1H), 7.13 (s, 3H), 7.28-7.35 (m, 4H).

[0098] 化合物１９（150 mg, 0.17 mmol）の塩化メチレン（1.5 mL)溶液に、トリフルオロ酢酸（1.5 ml)を加え、室温で3.0時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣に2N水酸化ナトリウム水溶液を加えることでpH10として、室温で2.0時間攪拌した。その後、反応液を2N塩酸で中和(pH 7)し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、化合物（Ｉ-２－１）（34 mg, 39%）を淡黄色泡状物質として得た。

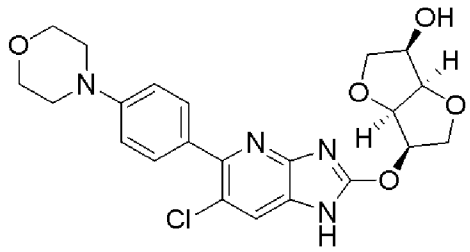
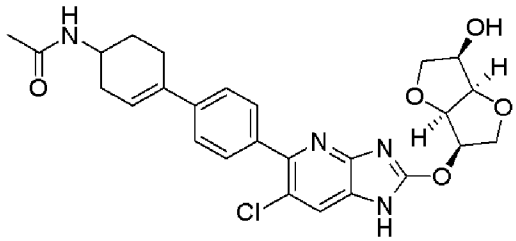
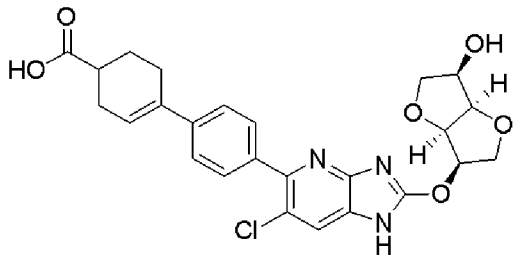
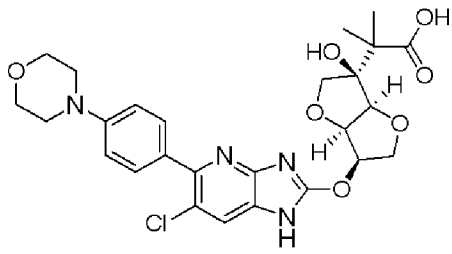
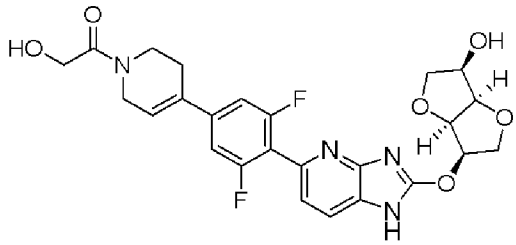
化合物（Ｉ-２－１）；^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.62-2.57 (m, 1H), 3.43 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.55-3.60 (m, 1H), 3.70-3.75 (m, 2H), 3.78 (t, J =7.4 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 9.3, 6.3 Hz, 1H), 4.06-4.22 (m, 6H), 4.36 (t

, J = 4.8 Hz, 1H), 4.54-4.65 (1H, m), 4.82 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.42 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 6.21-6.29 (m, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.38-7.55 (m, 5H).

[0099] 以下に示した化合物も同様にして合成した。各化合物については、ＮＭＲまたはＬＣ／ＭＳの測定結果を示した。

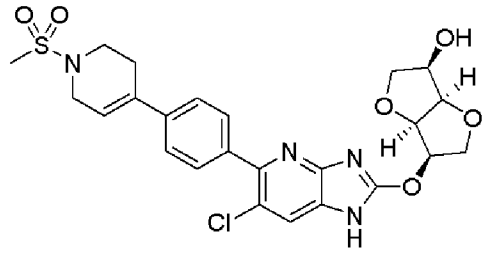
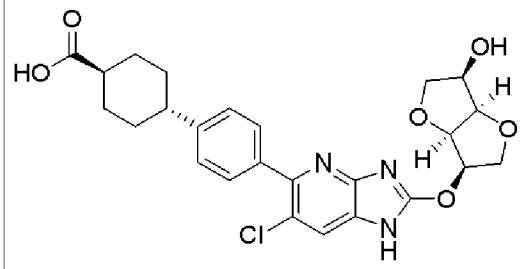
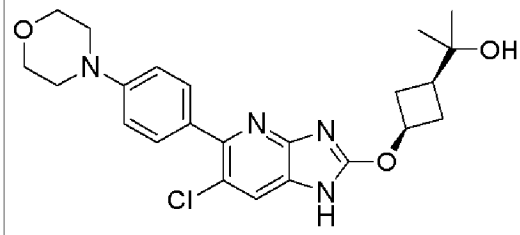
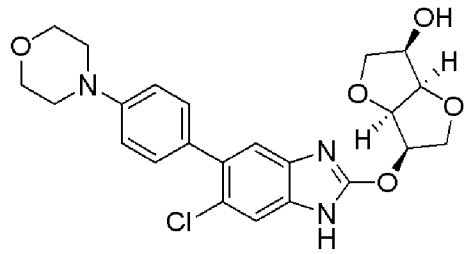
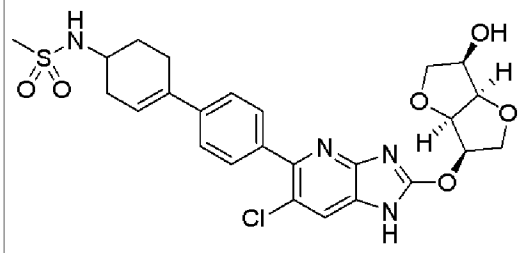
[0100]

[表1]

化合物番号	構造式	NMR(δ)	retention time	Mass (M+H)	method
I-1-2		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.17-3.20 (m, 4H), 3.34-3.35 (m, 1H), 3.77-3.79 (m, 5H), 3.89 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.09-4.15 (m, 2H), 4.36 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.45 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H).			
I-1-3		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.60-1.63 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.90-1.93 (m, 1H), 2.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.54 (s, 2H), 3.31-3.33 (m, 1H), 3.76-3.93 (m, 3H), 4.11 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.89-7.91 (m, 2H).			
I-1-4		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.70-1.75 (m, 1H), 2.08-2.11 (m, 1H), 2.38-2.47 (m, 5H), 3.64-3.66 (m, 1H), 3.78 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 9.5, 5.8 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 9.5, 6.3 Hz, 2H), 4.36 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.46 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H).			
I-1-5		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.13 (d, J = 12.8 Hz, 6H), 1.20-1.29 (m, 1H), 1.23 (s, 0H), 3.19 (s, 4H), 3.63 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.89-3.91 (m, 2H), 4.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.71-4.72 (m, 1H), 5.37 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H).			
I-1-6		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.56 (m, 4H), 3.71 (m, 1H), 3.78 (t, J = 7.34 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 7.59 Hz, 1H), 4.07-4.20 (m, 6H), 4.36 (t, J = 4.89 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.84 (t, J = 4.89 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 6.53 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 5.77, 11.00 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 13.18 Hz, 1H), 7.23-7.36 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 12.80 (br s, 1H).			

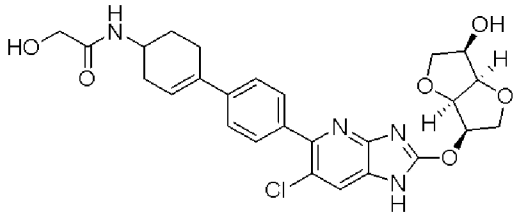
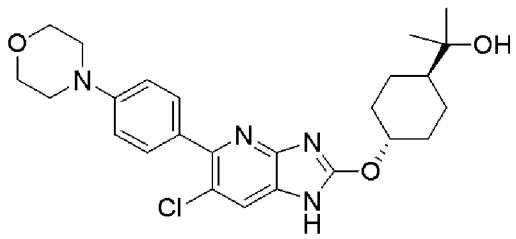
[0101]

[表2]

I-1-7		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 2.67 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.42-3.44 (m, 3H), 3.78 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 10.5 Hz, 3H), 4.11 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.83 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.47 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H).			
I-1-8		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.46-1.55 (m, 4H), 1.88-1.91 (m, 2H), 2.00-2.02 (m, 2H), 2.27-2.30 (m, 1H), 2.55-2.57 (m, 1H), 3.43 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.89-3.91 (m, 1H), 4.10-4.13 (m, 2H), 4.36 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.47 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H).			
I-1-9		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.02 (6H, s), 1.83-1.97 (1H, m), 2.04-2.17 (2H, m), 2.29-2.41 (2H, m), 3.18 (4H, t, J = 4.4 Hz), 3.76 (4H, t, J = 4.4 Hz), 4.30 (1H, s), 5.04-5.16 (1H, m), 7.01 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.82 (1H, s).			
I-1-10		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 3.35 (s, 4H), 3.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 5H), 3.89-3.81 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 2H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 5.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.42 (t, J 6.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.14 (s, 0.5H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.50 (s, 0.5H), 12.20 (s, 1H).			
I-1-11		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.64-1.72 (m, 1H), 2.02-2.22 (m, 2H), 2.57 (br s, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.33 (br s, 1H), 3.43 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.48 (br s, 1H), 3.78 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.90-3.92 (m, 1H), 4.09-4.18 (m, 2H), 4.36 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.47-5.48 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.88 (br s, 1H), 12.73 (br s, 1H).	1.61	549.1	C

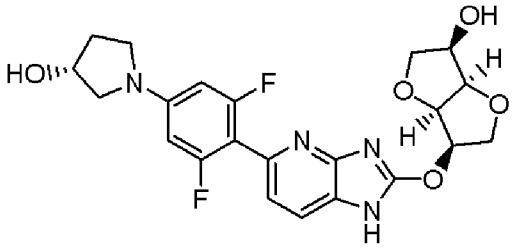
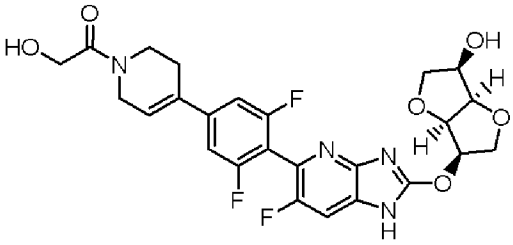
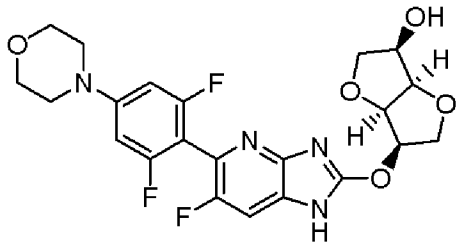
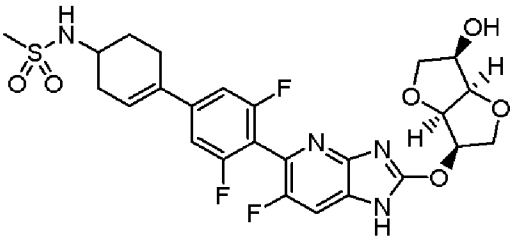
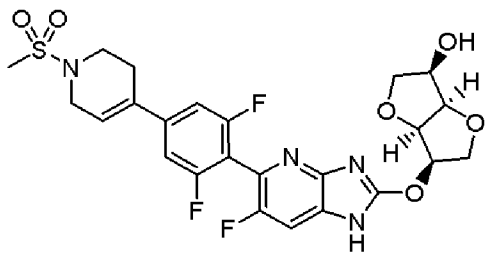
[0102]

[表3]

I-1-12		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.74-1.76 (m, 1H), 1.89-1.91 (m, 1H), 2.24-2.27 (m, 1H), 2.40-2.42 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 3.42-3.44 (m, 1H), 3.77-3.82 (m, 3H), 3.90-3.91 (m, 2H), 4.11-4.13 (m, 2H), 4.36 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.60-7.62 (m, 3H), 7.90 (s, 1H).			
I-1-13		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.06 (6H, s), 1.11-1.33 (3H, m), 1.43 (2H, q, J = 11.4 Hz), 1.89 (2H, d, J = 12.3 Hz), 2.27 (2H, d, J = 9.5 Hz), 3.18 (4H, t, J = 4.4 Hz), 3.76 (4H, t, J = 4.4 Hz), 4.13 (1H, s), 4.84-4.99 (1H, m), 7.01 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (1H, s).			

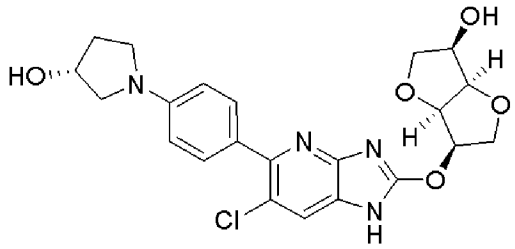
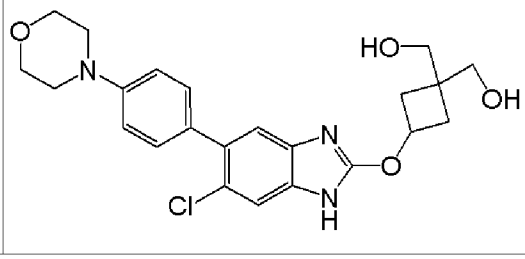
[0103]

[表4]

化合物番号	構造式	NMR(δ)	retention time	Mass (M+H)	method
I-2-2		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.93 (br s, 1H), 2.12 (br s, 1H), 3.00-3.37 (m, 5H), 3.44 (t, J = 8.41 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 7.28 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 7.53 Hz, 1H), 4.10-4.18 (m, 2H), 4.37 (t, J = 4.77 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 4.77 Hz, 1H), 5.06 (br s, 1H), 5.47 (dd, J = 5.77, 11.29 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H).			
I-2-3		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 2.50-2.58 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.78 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.08-4.20 (m, 6H), 4.35 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 6.47 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 12.97-13.08 (m, 1H).	1.38	533.2	C
I-2-4		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 3.24 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.73 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.77 (1H, t, J = 7.4 Hz), 3.90 (1H, dd, J = 9.5, 5.8 Hz), 4.07-4.18 (2H, m), 4.35 (1H, t, J = 4.9 Hz), 4.82 (1H, t, J = 5.1 Hz), 4.99 (1H, br s), 5.45 (1H, q, J = 5.8 Hz), 6.76 (2H, d, J = 11.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 9.8 Hz).	1.45	479.0	C
I-2-5		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.64-1.68 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.50-2.58 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.34-3.37 (m, 1H), 3.42 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.47 (br s, 1H), 3.78 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.89-3.95 (m, 1H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.35 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.17 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 7.75-7.91 (m, 1H), 13.00 (s, 1H).	1.56	567.2	C
I-2-6		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 2.65 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.38-3.46 (m, 3H), 3.78 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.89-3.95 (m, 3H), 4.10-4.14 (m, 2H), 4.35 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 13.02 (s, 1H).	1.56	553.1	C

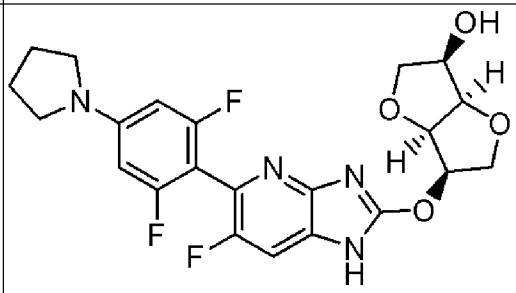
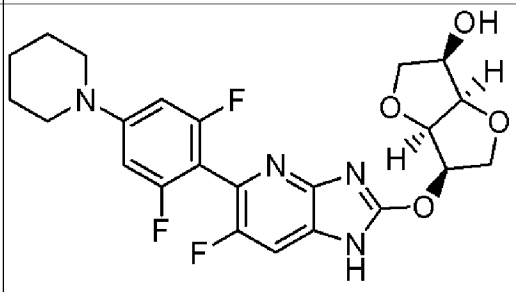
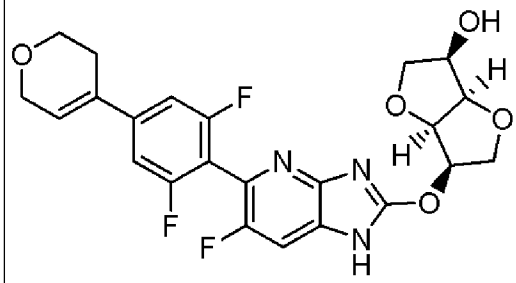
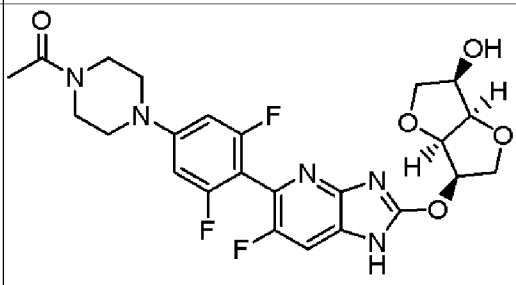
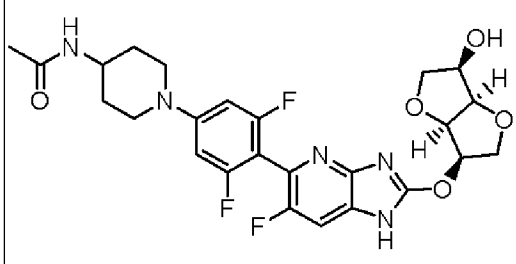
[0104]

[表5]

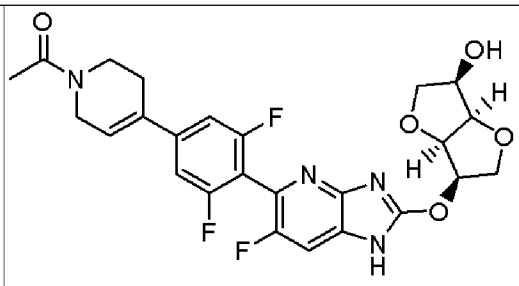
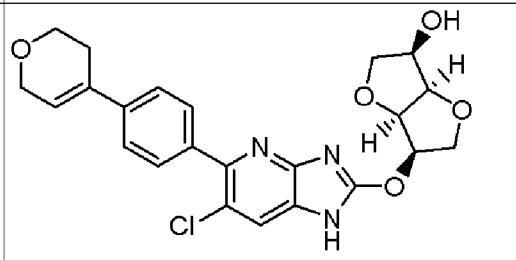
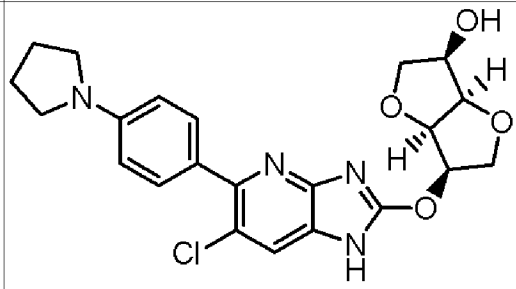
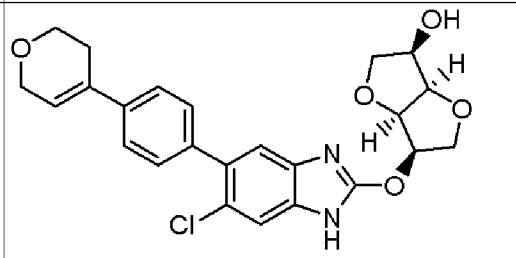
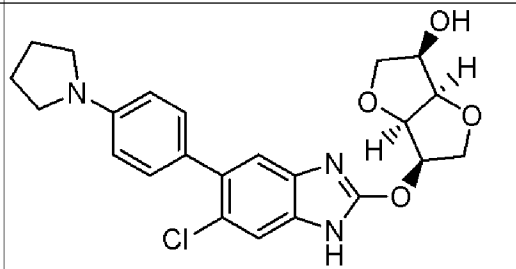
I-2-7			1.00	459.0	A
I-2-8		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 2.02-2.12 (2H, m), 2.24-2.36 (2H, m), 3.18 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.34 (2H, d, J = 5.0 Hz), 3.41 (2H, d, J = 5.3 Hz), 3.76 (4H, t, J = 4.8 Hz), 4.66 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.73 (1H, t, J = 5.1 Hz), 5.20-5.32 (1H, m), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (1H, s), 12.68 (1H, s).	1.52	445.0	C

[0105]

[表6]

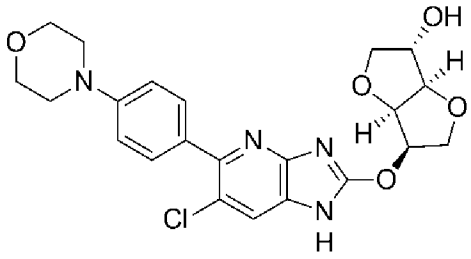
化合物番号	構造式	NMR(δ)	retention time	Mass (M+H)	method
I-3-1		(DMSO-D6) δ: 1.91-2.02 (4H, m), 3.18-3.31 (4H, m), 3.43 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.78 (1H, t, J = 7.3 Hz), 3.89 (1H, dd, J = 9.7, 6.1 Hz), 4.04-4.20 (2H, m), 4.36 (1H, t, J = 4.8 Hz), 4.82 (1H, t, J = 4.9 Hz), 4.98 (1H, d, J = 6.0 Hz), 5.45 (1H, d, J = 6.3 Hz), 6.30 (2H, d, J = 11.3 Hz), 7.70 (1H, s).	1.89	463.0	C
I-3-2		(DMSO-D6) δ: 1.53-1.65 (6H, m), 3.26-3.34 (4H, m), 3.43 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.78 (1H, t, J = 7.4 Hz), 3.91 (1H, dd, J = 9.5, 5.8 Hz), 4.06-4.19 (2H, m), 4.35 (1H, t, J = 4.8 Hz), 4.83 (1H, t, J = 5.0 Hz), 5.00 (1H, d, J = 6.8 Hz), 5.46 (1H, q, J = 5.8 Hz), 6.71 (2H, d, J = 12.0 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 12.81 (1H, br s).	1.98	477.0	C
I-3-3		(DMSO-D6) δ: 3.43 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.78 (1H, t, J = 7.4 Hz), 3.84 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.91 (1H, dd, J = 9.5, 5.8 Hz), 4.08-4.19 (2H, m), 4.26 (2H, d, J = 2.5 Hz), 4.36 (1H, t, J = 4.9 Hz), 4.84 (1H, t, J = 5.1 Hz), 5.00 (1H, d, J = 6.8 Hz), 5.47 (1H, q, J = 5.8 Hz), 6.55 (1H, s), 7.35 (2H, d, J = 9.5 Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.8 Hz), 12.92 (1H, br s).	1.67	476.0	C
I-3-4		(DMSO-D6) δ: 2.05 (3H, s), 3.28 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.43 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.57 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.78 (1H, t, J = 7.4 Hz), 3.89 (1H, dd, J = 9.5, 5.8 Hz), 4.08-4.18 (2H, m), 4.35 (1H, t, J = 4.8 Hz), 4.83 (1H, t, J = 5.0 Hz), 5.04 (1H, d, J = 6.8 Hz), 5.45 (1H, q, J = 5.9 Hz), 6.78 (2H, d, J = 11.8 Hz), 7.72 (1H, s).	1.40	520.0	C
I-3-5		(DMSO-D6) δ: 1.41 (2H, dd, J = 20.6, 11.0 Hz), 1.73-1.82 (2H, m), 1.80 (3H, s), 2.96 (2H, t, J = 11.4 Hz), 3.43 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.72-3.85 (4H, m), 3.90 (1H, dd, J = 9.4, 5.9 Hz), 4.07-4.19 (2H, m), 4.36 (1H, t, J = 4.8 Hz), 4.83 (1H, t, J = 5.0 Hz), 4.99 (1H, d, J = 6.3 Hz), 5.46 (1H, q, J = 5.8 Hz), 6.75 (2H, d, J = 11.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.8 Hz).	1.40	534.0	C

[0106] [表7]

I-3-6		(DMSO-D6) δ : 2.02-2.14 (2H, m), 2.09 (3H, s), 3.43 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.60-3.71 (2H, m), 3.78 (1H, t, J = 7.4 Hz), 3.91 (1H, dd, J = 9.7, 5.9 Hz), 4.07-4.23 (4H, m), 4.36 (1H, t, J = 4.6 Hz), 4.84 (1H, t, J = 5.0 Hz), 5.00 (1H, d, J = 6.3 Hz), 5.47 (1H, q, J = 5.9 Hz), 6.47 (1H, s), 7.35 (2H, t, J = 9.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 10.5 Hz).	1.47	517.0	C
I-3-7		(CDCl3) δ : 2.58 (2H, s), 2.80 (1H, brs), 3.64 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.90-4.10 (4H, m), 4.25-4.40 (4H, m), 4.56 (1H, t, J = 4.8 Hz), 4.94 (1H, d, J = 6.0 Hz), 5.57 (1H, d, J = 6.3 Hz), 6.24 (1H, brs), 7.51 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.70 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.85 (1H, s).			
I-3-8		(CDCl3) δ : 1.98-2.08 (4H, m), 2.73 (1H, brs), 3.30-3.41 (4H, m), 3.55 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.92-3.97 (2H, m), 4.22 (1H, t, J = 8.5 Hz), 4.34 (1H, t, J = 8.5 Hz), 4.54 (1H, t, J = 4.8 Hz), 4.91 (1H, d, J = 6.0 Hz), 5.54 (1H, d, J = 6.3 Hz), 6.62 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.62 (2H, d, J = 7.8Hz), 7.82 (1H, s).			
I-3-9		(CDCl3) δ : 2.52 (2H, s), 3.73 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.90-4.10 (4H, m), 4.30-4.40 (4H, m), 4.62 (1H, t, J = 4.8 Hz), 4.94 (1H, d, J = 6.0 Hz), 5.57 (1H, d, J = 6.3 Hz), 6.21 (1H, brs), 7.29 (1H, s), 7.43-7.50 (5H, m).			
I-3-10		(CDCl3) δ : 1.98-2.08 (4H, m), 3.30-3.41 (4H, m), 3.73 (1H, t, J = 8.5 Hz), 4.02 (1H, t, J = 7.3 Hz), 4.32-4.40 (2H, m), 4.60 (1H, t, J = 4.8 Hz), 4.98 (1H, d, J = 6.0 Hz), 5.57 (1H, d, J = 6.3 Hz), 6.62 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.26 (1H, s), 7.32 (2H, d, J = 7.8Hz), 7.45 (1H, s).			

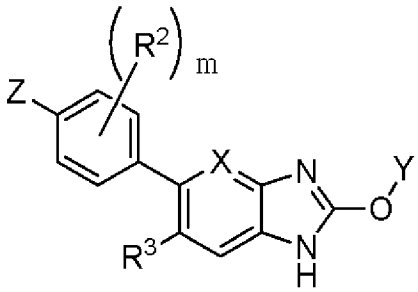
[0107]

[表8]

化合物番号	構造式	NMR(δ)	retention time	Mass (M+H)	method
I-4-1		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.19 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.68-3.86 (m, 3H), 3.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.95-4.03 (m, 1H), 4.13 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.49 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 12.81 (s, 1H).	1.55	460.2	C

[0108] 上記実施例と同様に、本発明化合物として、例えば、以下の化合物も合成することができる。

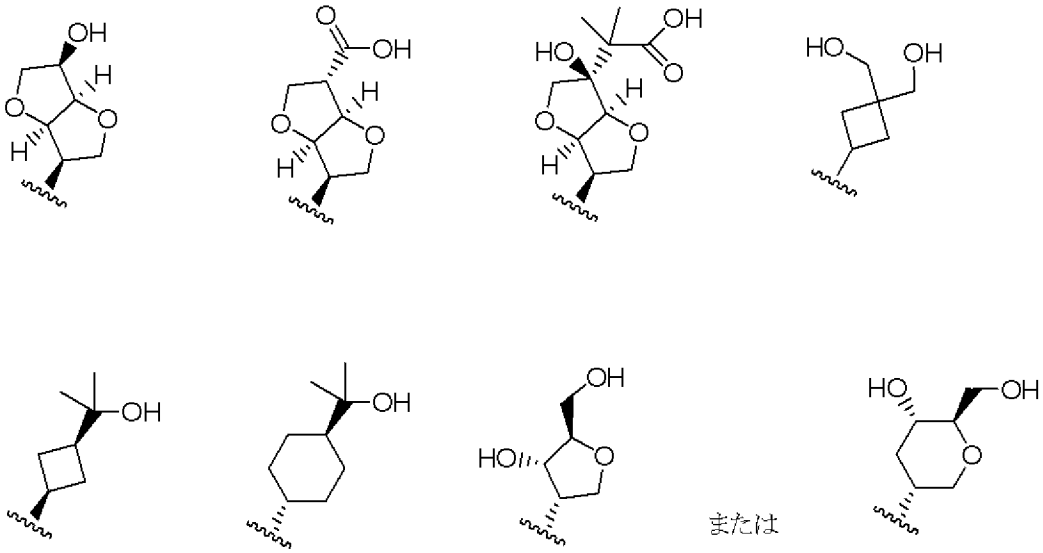
[化86]



ここで、Xとしては、－ＣＨ＝または－Ｎ＝が挙げられる。

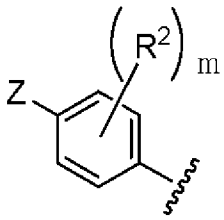
ここで、Yとしては、以下の置換基が挙げられる。

[化87]



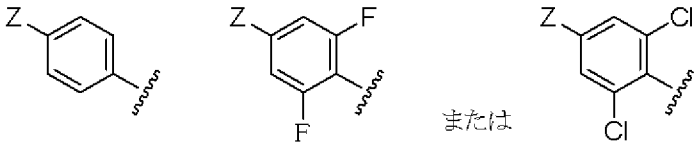
ここで、

[化88]



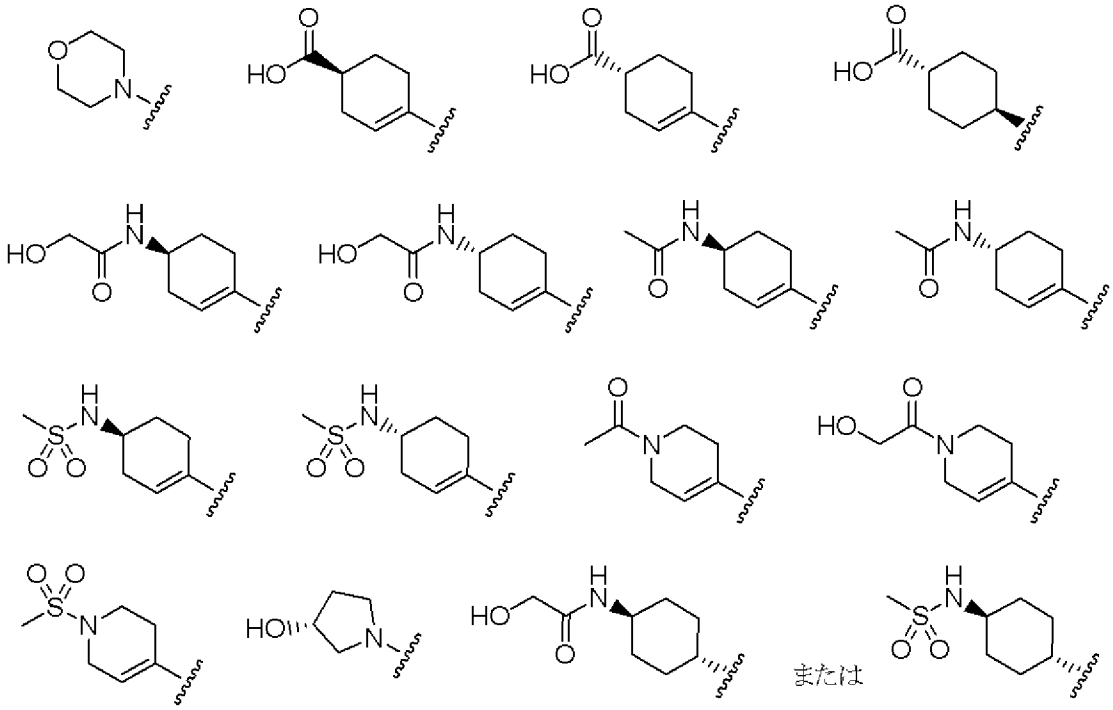
で示される基としては、以下の基が挙げられる。

[化89]



ここで、Ｚとしては、以下の置換基が挙げられる。

[化90]



ここで、Ｒ^{3}としては、ＦまたはＣｌが挙げられる。

[0109] AMP活性化プロテインキナーゼ（AMPK）活性化剤の評価法

（試験例１）

50 mM HEPES-NaOH緩衝液（pH 7.0）、100 mM NaCl、 10 mM 塩化マグネシ

ウム、0.1 % ウシ血清アルブミン、0.2 mM オルトバナジン(V)酸ナトリウム、1 mM エチレングリコール-ビス（2アミノエチルエーテル）-N,N,N',N'-四酢酸（EGTA）、5 mM β-グリセロリン酸二ナトリウム、2 mM ジチオスレイトールからなる緩衝液に2時間反応で約10 %の転換率を与える量のヒトAMPKα1β1γ1酵素（カルナバイオサイエンス社製）を添加し、DMSOに溶解した化合物を1 % DMSO濃度になるように加え、10分間静置した。

その液に50 mM HEPES-NaOH緩衝液（pH 7.0）、100 mM NaCl, 10 mM 塩化マグネシウム、0.1 % ウシ血清アルブミン、0.2 mM オルトバナジン(V)酸ナトリウム、1 mM エチレングリコール-ビス（2アミノエチルエーテル）-N,N,N',N'-四酢酸（EGTA）、5 mM β-グリセロリン酸二ナトリウム、2 mM ジチオスレイトール、0.4 mM ATP、3μM FL-Peptide 7（キャリパーライフサイエンス社製）からなる基質溶液を等量加えた（全量で10μl）。25℃で2時間反応させた後、20 mM EDTAを10μl添加し反応を停止させた。

リン酸化された蛍光基質を検出するために電荷差による移動度の差を利用して蛍光検出する測定器キャリパーサイエンス社製LabChip EZ Reader IIに反応液を供した。装置の設定条件は圧力を-1.5 PSI、アップストリーム電圧を-2250 V、ダウンストリーム電圧を-400 V、ポストサンプルバッファーシップタイムを40秒、ファイナルディレイを120秒、ピークオーダーをProduct Firstと設定した。

得られた基質と生成物のピーク高から転換率を算出し、化合物を含まない時の転換率をコントロールとし、化合物の各濃度でのコントロールに対する活性上昇率をプロットした濃度依存性曲線を作成した。コントロール（100 %）に対して150%を示す化合物濃度をEC150値とし、測定範囲内で最大の活性上昇率をEmaxとした。

[0110] ヒトAMPKα2β2γ1の調製法

ヒトAMPKβ2（NM_005399.3)とヒトAMPKα2（NM_006252.3)の全長cDNAをpETDuet-1ベクターのMCS1、MCS2へ挿入し、ヒトAMPKβ2とヒトAMPKα2（5'末端に6xHisタグ付加）発現プラスミドを作製した。ヒトAMPKγ1(NM_002733.3)全

長cDNAをpET28b(+)へ挿入した発現プラスミドと合わせてBL21 CodonPlus(DE3)-RILへ共導入し、発現菌株を得た。発現菌株をTB培地で培養後、0.5mM IPTG誘導し、25℃ 3時間培養後、集菌した。超音波破砕後、上清を回収しHistrap FFカラム（GE）、RESOUECE Qカラム（GE）に供し、1.8L培養液から3種のサブユニットを含む精製試料12.5mgを調製した。

[0111] AMPKに活性を付与するために使用するヒトCaMKK2の調製法

ヒトCAMKKβ全長cDNA（NM_172226.1)をpGEX-6P-3に挿入した発現ベクターをBL21 Star(DE3)へ導入した。発現菌株をTB培地で培養後、0.5mM IPTG誘導し、25℃ 3時間培養後、集菌した。超音波破砕後、上清を回収し、GSTrapFFカラム（GE）に供し、720ml培養液から、14mgのGST融合CAMKKβを調製した。

[0112] AMP活性化プロテインキナーゼ（AMPK）活性化剤の評価法

（試験例２）

大腸菌で調製されたヒトAMPKα2β2γ1はリン酸化されておらず活性を示さないため、前処理としてリン酸化処理を行った。

2時間反応で約10 %の転換率を与える量のヒトAMPKα2β2γ1と1時間でAMPKに十分活性を付与できる量のCaMKK2を50 mM HEPES-NaOH緩衝液（pH 7.0）、100 mM NaCl, 5 mM 塩化マグネシウム、0.1 % ウシ血清アルブミン、0.2 mM オルトバナジン(V)酸ナトリウム、1 mM エチレングリコール-ビス（2アミノエチルエーテル）-N,N,N’,N’-四酢酸（EGTA）、5 mM β-グリセロリン酸二ナトリウム、1 mM ジチオスレイトール、0.2 mM ATPからなる緩衝液中に混合し、25℃で1～1.5時間静置し、十分にAMPKのリン酸化を行なった。

次にリン酸化処理を行なった酵素液にDMSOに溶解した化合物を1 % DMSO濃度になるように加え、10分間静置した。

その液に50 mM HEPES-NaOH緩衝液（pH 7.0）、100 mM NaCl, 10 mM 塩化マグネシウム、0.1 % ウシ血清アルブミン、0.2 mM オルトバナジン(V)酸ナトリウム、1 mM エチレングリコール-ビス（2アミノエチルエーテル）-N,N,N’,N’-四酢酸（EGTA）、5 mM β-グリセロリン酸二ナトリウム、2 mM ジチオスレイトール、0.4 mM ATP、3μM FL-Peptide 7（キャリパーライフサイエン

ス社製）からなる基質溶液を等量加えた（全量で10μl）。25℃で2時間反応させた後、20 mM EDTAを10μl添加し反応を停止させた。

リン酸化された蛍光基質を検出するために電荷差による移動度の差を利用して蛍光検出する測定器キャリパーサイエンス社製LabChip EZ Reader IIに反応液を供した。装置の設定条件は圧力を-1.5 PSI、アップストリーム電圧を-2250 V、ダウンストリーム電圧を-400 V、ポストサンプルバッファーシップタイムを40秒、ファイナルディレイを120秒、ピークオーダーをProduct Firstと設定した。

得られた基質と生成物のピーク高から転換率を算出し、化合物を含まない時の転換率をコントロールとし、化合物の各濃度でのコントロールに対する活性上昇率をプロットした濃度依存性曲線を作成した。コントロール（100 %）に対して150%を示す化合物濃度をEC150値とし、測定範囲内で最大の活性上昇率をEmaxとした。

[0113] 試験例２の結果を以下に示す。

化合物（Ｉ－１－２）：ＥＣ１５０＝１．３ｎＭ、Ｅｍａｘ＝６３０％

化合物（Ｉ－１－４）：ＥＣ１５０＝０．３８ｎＭ、Ｅｍａｘ＝６６０％

化合物（Ｉ－１－６）：ＥＣ１５０＝６．４ｎＭ、Ｅｍａｘ＝６０８％

化合物（Ｉ－１－１０）：ＥＣ１５０＝１２ｎＭ、Ｅｍａｘ＝６３５％

化合物（Ｉ－２－１）：ＥＣ１５０＝１．１ｎＭ、Ｅｍａｘ＝７１０％

化合物（Ｉ－２－５）：ＥＣ１５０＝０．８ｎＭ、Ｅｍａｘ＝６３６％

化合物（Ｉ－２－６）：ＥＣ１５０＝０．９ｎＭ、Ｅｍａｘ＝６５５％

化合物（Ｉ－３－１）：ＥＣ１５０＝１．２ｎＭ、Ｅｍａｘ＝６７２％

化合物（Ｉ－３－３）：ＥＣ１５０＝２．２ｎＭ、Ｅｍａｘ＝７５６％

化合物（Ｉ－３－８）：ＥＣ１５０＝０．４９ｎＭ、Ｅｍａｘ＝６０６％

化合物（Ｉ－３－９）：ＥＣ１５０＝２．４ｎＭ、Ｅｍａｘ＝５６４％

[0114] 本発明化合物は、AMPKα1トリマーおよびAMPKα２トリマーのいずれに対しても優れた活性化作用を有する。

[0115] 医薬としての有用性については、以下の試験などで調べることができる。

ＣＹＰ３Ａ４蛍光ＭＢＩ試験

ＣＹＰ３Ａ４蛍光ＭＢＩ試験は、代謝反応による化合物のＣＹＰ３Ａ４阻害の増強を調べる試験であり、酵素に大腸菌発現ＣＹＰ３Ａ４を用いて、７-ベンジルオキシトリフルオロメチルクマリン（７－ＢＦＣ）がＣＹＰ３Ａ４酵素により脱ベンジル化し、蛍光を発する代謝物７-ハイドロキシトリフルオロメチルクマリン（ＨＦＣ）を生成する反応を指標として行った。

[0116] 反応条件は以下のとおり：基質、５．６μｍｏｌ／Ｌ　７－ＢＦＣ；プレ反応時間、０または３０分；反応時間、１５分；反応温度、２５℃（室温）；ＣＹＰ３Ａ４含量（大腸菌発現酵素）、プレ反応時６２．５ｐｍｏｌ／ｍＬ，反応時６．２５ｐｍｏｌ／ｍＬ（１０倍希釈時）；被検薬物濃度、０．６２５、１．２５、２．５、５、１０、２０μｍｏｌ／Ｌ（６点）。

[0117] ９６穴プレートにプレ反応液としてＫ－Ｐｉ緩衝液（ｐＨ７．４）中に酵素、被検薬物溶液を上記のプレ反応の組成で加え、別の９６穴プレートに基質とＫ－Ｐｉ緩衝液で１／１０希釈されるようにその一部を移行し、補酵素であるＮＡＤＰＨを添加して指標とする反応を開始し（プレ反応無）、所定の時間反応後、アセトニトリル／０．５mol/L　Ｔｒｉｓ（トリスヒドロキシアミノメタン）＝４／１を加えることによって反応を停止させた。また残りのプレ反応液にもＮＡＤＰＨを添加しプレ反応を開始し（プレ反応有）、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質とＫ－Ｐｉ緩衝液で１／１０希釈されるように一部を移行し指標とする反応を開始させた。所定の時間反応後、アセトニトリル／０．５ｍｏｌ／Ｌ　Ｔｒｉｓ（トリスヒドロキシアミノメタン）＝４／１を加えることによって反応を停止させた。それぞれの指標反応を行ったプレートを蛍光プレートリーダーで代謝物である７－ＨＦＣの蛍光値を測定した。（Ｅｘ＝４２０ｎｍ、Ｅｍ＝５３５ｎｍ）

[0118] 薬物を溶解した溶媒であるＤＭＳＯのみを反応系に添加したものをコントロール（１００％）とし、被検薬物溶液を加えたそれぞれの濃度での残存活性（％）を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりIC_{50}を算出した。IC_{50}値の差が５μＭ以上の場合を（＋）と

し、３μM以下の場合を（－）とした。

[0119] ＣＹＰ阻害試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト主要CYP5分子種(CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4)の典型的基質代謝反応として7-エトキシレゾルフィンのO-脱エチル化(CYP1A2)、トルブタミドのメチルー水酸化(CYP2C9)、メフェニトインの４’ー水酸化(CYP2C19)、 デキストロメトルファンのO脱メチル化(CYP2D6)、テルフェナジンの水酸化(CYP3A4)を指標とし、それぞれの代謝物生成量が被検化合物によって阻害される程度を評価した。

[0120] 反応条件は以下のとおり：基質、0.5 μｍｏｌ／Ｌ エトキシレゾルフィン(CYP1A2)、100 μｍｏｌ／Ｌ トルブタミド(CYP2C9)、50 μｍｏｌ／Ｌ S-メフェニトイン(CYP2C19)、5μｍｏｌ／Ｌ デキストロメトルファン(CYP2D6)、1 μｍｏｌ／Ｌ テルフェナジン(CYP3A4)；反応時間、15分；反応温度、37℃；酵素、プールドヒト肝ミクロソーム 0.2mg タンパク質/mL；被検薬物濃度、1、5、10、20 μｍｏｌ／Ｌ(４点)。

[0121] 96穴プレートに反応溶液として、50mM Hepes 緩衝液中に各5種の基質、ヒト肝ミクロソーム、被検薬物を上記組成で加え、補酵素であるNADPHを添加して、指標とする代謝反応を開始し、37℃、15分間反応した後、メタノール/アセトニトリル=1/1 (v/v) 溶液を添加することで反応を停止させた。3000rpm、15分間の遠心操作後、遠心上清中のレゾルフィン(CYP1A2代謝物)を蛍光マルチラベルカウンタで、トルブタミド水酸化体 (CYP2C9代謝物)、メフェニトイン４’水酸化体(CYP2C19代謝物)、デキストロルファン(CYP2D6代謝物)、テルフェナジンアルコール体(CYP3A4代謝物)をLC/MS/MSで定量した。

[0122] 薬物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール(100%)とし、被検薬物溶液を加えたそれぞれの濃度での残存活性(%)を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりＩＣ$_{50}$を算出した。

[0123] ＦＡＴ試験

凍結保存しているネズミチフス菌 (Salmonella typhimurium TA98株、TA10

0株）20 μLを10 mL液体栄養培地（2.5% Oxoid nutrient broth No.2）に接種し37℃にて10 時間、振盪前培養する。TA98株は9mLの菌液を遠心（2000×g、10 分間）して培養液を除去し、9mLのMicro F緩衝液(K_2HPO_4：3.5 g/L、 KH_2PO_4：1 g/L、 $(NH_4)_2SO_4$：1g/L、 クエン酸三ナトリウム二水和物：0.25 g/L、 $MgSO_4 \cdot 7H_20$：0.1g/L)に菌を懸濁し、110 mLのExposure培地(ビオチン：8 μg/mL、ヒスチジン：0.2 μg/mL、 グルコース：8 mg/mLを含むMicroF緩衝液)に添加し、TA100株は3.16mL菌液に対しExposure培地120mLに添加し試験菌液を調製する。被験物質DMSO溶液（最高用量50mg/mLから2倍公比で8段階希釈）、陰性対照としてDMSO、陽性対照として非代謝活性化条件ではTA98株に対しては50 μg/mLの4-ニトロキノリン-1-オキシドDMSO溶液、 TA100株に対しては0.25 μg/mLの2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド DMSO溶液、 代謝活性化条件ではTA98株に対して40μg/mLの2-アミノアントラセンDMSO溶液、 TA100株に対しては20 μg/mLの2-アミノアントラセンDMSO溶液それぞれ12 μL と試験菌液588μL（代謝活性化条件では試験菌液498 μLとS9 mix 90 μLの混合液）を混和し、37℃にて90分間、振盪培養する。被験物質を暴露した菌液460 μLを、Indicator培地(ビオチン：8 μg/mL、ヒスチジン：0.2 μg/mL、グルコース：8 mg/mL、ブロモクレゾールパープル：37.5 μg/mLを含むMicroF緩衝液)2300μLに混和し50 μLずつマイクロプレート48ウェル/用量に分注し、37℃にて 3日間、 静置培養する。アミノ酸(ヒスチジン)合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、pH変化により紫色から黄色に変色するため、1用量あたり48ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価する。

[0124] 溶解性試験

化合物の溶解度は、1%DMSO添加条件下で決定した。DMSOにて10mM化合物溶液を調製し、化合物溶液6 μLをpH 6.8 人工腸液（0.2 mol/L リン酸二水素カリウム試液 250 mL に 0.2 mol/L NaOH 試液 118 mL、水を加えて 1000 mL とした） 594 μLに添加した。25℃で16時間静置させた後、混液を吸引濾過した。濾液をメタノール/水= 1/1にて2倍希釈し、絶対検量線法によりHPLC

またはLC/MS/MSを用いてろ液中濃度を測定した。

[0125] 代謝安定性試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、対象化合物を一定時間反応させ、反応サンプルと未反応サンプルの比較により残存率を算出し、肝で代謝される程度を評価した。

[0126] ヒト肝ミクロソーム0.5mg タンパク質/mLを含む0.2 mLの緩衝液（50ｍｍｏｌ／Ｌ tris-HCl pH7.4、 150ｍｍｏｌ／Ｌ 塩化カリウム、 10 ｍｍｏｌ／Ｌ 塩化マグネシウム）中で、１ｍｍｏｌ／Ｌ NADPH存在下で37℃、0分あるいは30分間反応させた（酸化的反応）。反応後、メタノール/アセトニトリル=1/1（v/v）溶液の100μＬに反応液50 μLを添加、混合し、3000rpmで15分間遠心した。その遠心上清中の試験化合物をLC/MS/MSにて定量し、反応後の試験化合物の残存量を0分反応時の化合物量を100%として計算した。なお、加水分解反応はNADPH非存在下で、グルクロン酸抱合反応はNADPHに換えて5mM UDP-グルクロン酸の存在下で反応を行い、以後同じ操作を実施した。

[0127] ｈＥＲＧ試験

心電図QT間隔延長のリスク評価を目的として、human ether-a-go-go related gene（hERG）チャンネルを発現させたHEK293細胞を用いて、心室再分極過程に重要な役割を果たす遅延整流K^+電流（I_{Kr}）への作用を検討した。

全自動パッチクランプシステム（PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.）を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を-80 mVの膜電位に保持した後、+40mVの脱分極刺激を2秒間、さらに-50 mVの再分極刺激を2秒間与えた際に誘発されるI_{Kr}を記録した。発生する電流が安定した後、被検物質を目的の濃度で溶解させた細胞外液（NaCl: 135 mmol/L、 KCl: 5.4 mmol/L、NaH_2PO_4: 0.3 mmol/L、$CaCl_2 \cdot 2H_2O$: 1.8 mmol/L、 $MgCl_2 \cdot 6H_2O$: 1 mmol/L、 グルコース: 10 mmol/L、 HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethane sulfonic acid、４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸）: 10 mmol/L、 pH = 7.4）を室温条件下で、10分間細胞に適用させた。得られたI_{Kr}から、解析ソフト（DataXpress ver. 1、 Molecular Devices

Corporation）を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測した。さらに、被検物質適用前の最大テール電流に対する阻害率を算出し、媒体適用群（0.1 % ジメチルスルホキシド溶液）と比較して、被検物質のI_{Kr}への影響を評価した。

[0128] 粉末溶解度試験

適当な容器に検体を適量入れ、JP-1液(塩化ナトリウム2.0g、塩酸7.0mLに水を加えて1000mLとした)、JP-2液(pH6.8のリン酸塩緩衝液500mLに水500mLを加えた)、20mmol/L TCA(タウロコール酸ナトリウム)/JP-2液(TCA 1.08gに水を加え100mLとした)を200μLずつ添加した。試験液添加後に溶解した場合には、適宜原末を追加した。密閉し37℃で1時間振とうした。濾過し、各濾液100μLにメタノール100μLを添加して2倍希釈を行った。希釈倍率は、必要に応じて変更した。気泡および析出物がないかを確認し、密閉して振とうした。絶対検量線法によりHPLCを用いて定量を行った。

[0129] ＢＡ試験

経口吸収性の検討実験材料と方法

（１）使用動物：マウスあるいはラットを使用した。

（２）飼育条件：マウス及びラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させた。

（３）投与量、群分けの設定：経口投与、静脈内投与を所定の投与量により投与した。以下のように群を設定した。（化合物ごとで投与量は変更有）

経口投与 １～３０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝２～３）

静脈内投与 ０．５～１０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝２～３）

（４）投与液の調製：経口投与は溶液または懸濁液として投与した。静脈内投与は可溶化して投与した。

（５）投与方法：経口投与は、経口ゾンデにより強制的に胃内に投与した。静脈内投与は、注射針を付けたシリンジにより尾静脈から投与した。

（６）評価項目：経時的に採血し、血漿中薬物濃度をＬＣ/ＭＳ/ＭＳを用いて測定した。

（７）統計解析：血漿中濃度推移について、非線形最小二乗法プログラムＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（登録商標）を用いて血漿中濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）を算出し、経口投与群と静脈内投与群のＡＵＣからバイオアベイラビリティ（ＢＡ）を算出した。

[0130] （製剤例１）

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

	用量（ｍｇ／カプセル）
活性成分	２５０
デンプン（乾燥）	２００
ステアリン酸マグネシウム	１０
合計	４６０ｍｇ

[0131] （製剤例２）

錠剤は下記の成分を用いて製造する：

	用量（ｍｇ／錠剤）
活性成分	２５０
セルロース（微結晶）	４００
二酸化ケイ素（ヒューム）	１０
ステアリン酸	５
合計	６６５ｍｇ

成分を混合し、圧縮して各重量６６５ｍｇの錠剤にする。

[0132] （製剤例３）

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

	重量
活性成分	０．２５
エタノール	２５．７５
プロペラント２２（クロロジフルオロメタン）	７４．００

合計	１００．００

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント２２の一部に加え、－３０℃に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

[0133] （製剤例４）

活性成分６０ｍｇを含む錠剤は次のように製造する：

活性成分	６０ｍｇ
デンプン	４５ｍｇ
微結晶性セルロース	３５ｍｇ
ポリビニルピロリドン（水中１０％溶液）	４ｍｇ
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	４．５ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	０．５ｍｇ
滑石	１ｍｇ
合計	１５０ｍｇ

活性成分、デンプン、およびセルロースはＮｏ．４５メッシュＵ．Ｓ．のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物をＮｏ．１４メッシュＵ．Ｓ．ふるいに通す。このようにして得た顆粒を５０℃で乾燥してＮｏ．１８メッシュＵ．Ｓ．ふるいに通す。あらかじめＮｏ．６０メッシュＵ．Ｓ．ふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量１５０ｍｇの錠剤を得る。

[0134] （製剤例５）

活性成分８０ｍｇを含むカプセル剤は次のように製造する：

活性成分	８０ｍｇ
デンプン	５９ｍｇ
微結晶性セルロース	５９ｍｇ

ステアリン酸マグネシウム	２ｍｇ
合計	２００ｍｇ

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、Ｎｏ．４５メッシュＵ．Ｓ．のふるいに通して硬質ゼラチンカプセルに２００ｍｇずつ充填する。

[0135] （製剤例６）

活性成分２２５ｍｇを含む坐剤は次のように製造する：

活性成分	２２５ｍｇ
飽和脂肪酸グリセリド	２０００ｍｇ
合計	２２２５ｍｇ

活性成分をＮｏ．６０メッシュＵ．Ｓ．のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ２ｇの型に入れて冷却する。

[0136] （製剤例７）

活性成分５０ｍｇを含む懸濁剤は次のように製造する：

活性成分	５０ｍｇ
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	５０ｍｇ
シロップ	１．２５ｍｌ
安息香酸溶液	０．１０ｍｌ
香料	ｑ．ｖ．
色素	ｑ．ｖ．
精製水を加え合計	５ｍｌ

活性成分をＮｏ．４５メッシュＵ．Ｓ．のふるいにかけ、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

[0137] （製剤例８）

静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分	１００ｍｇ
飽和脂肪酸グリセリド	１０００ｍｌ

上記成分の溶液は通常、１分間に１ｍｌの速度で患者に静脈内投与される。

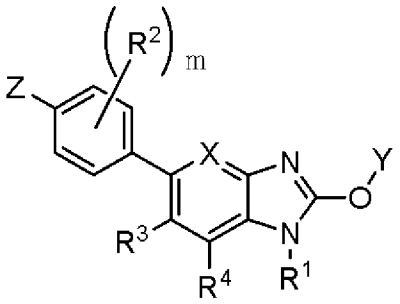
産業上の利用可能性

[0138] 以上の試験例から明らかなように、本発明に係る化合物はＡＭＰＫ活性化作用を示す。従って、本発明に係る化合物は、２型糖尿病、高血糖症、メタボリックシンドローム、肥満、高コレステロール血症および高血圧治療薬として非常に有用である。

請求の範囲

［請求項1］ 式（Ｉ）：

［化1］



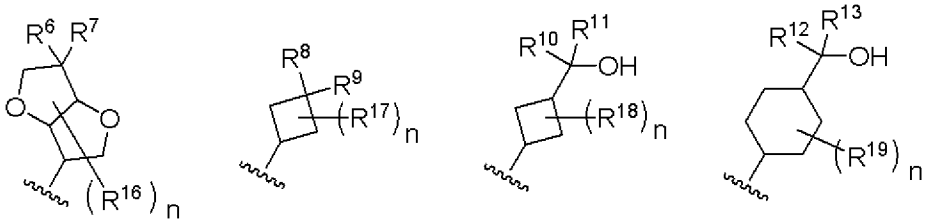
（Ｉ）

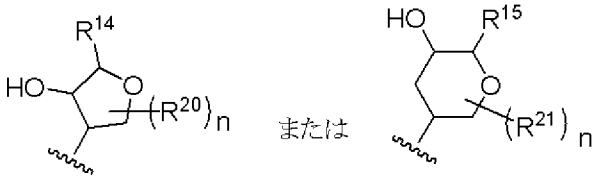
（式中、

Ｘは、－ＣＲ^{5}＝または－Ｎ＝であり、

Ｙは

［化2］

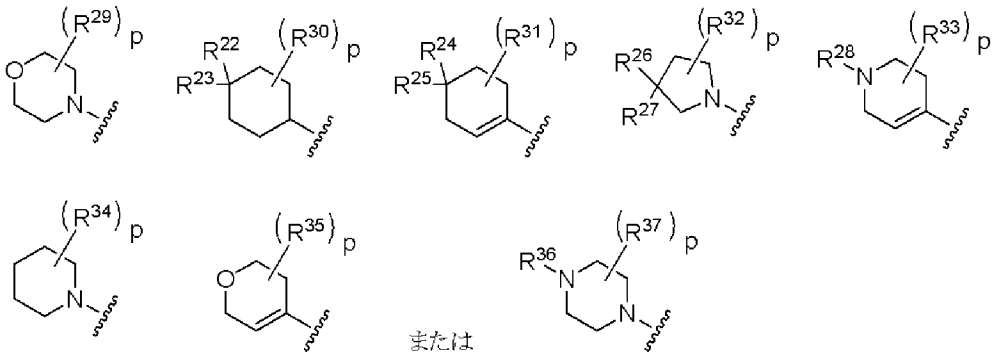




であり、

Ｚは

[化3]



であり、

R^1は水素または置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

R^3、R^4およびR^5はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロ

アルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

ｍは０～４の整数であり、

R^6およびR^7はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}およびR^{15}はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}およびR^{21}はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

ｎはそれぞれ独立して、０～４の整数であり、

R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}およびR^{27}はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

R^{28}およびR^{36}はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のスルファモイルであり、

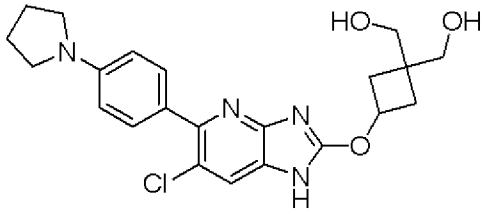
R^{29}、R^{30}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{35}およびR^{37}はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルキルス

ルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

ｐはそれぞれ独立して、０～４の整数である。

但し、以下に示される化合物：

［化4］



を除く。）で示される化合物、またはその製薬上許容される塩。

［請求項2］ Ｘが－Ｎ＝である、請求項１記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

［請求項3］ Ｘが－ＣＲ^{5}＝である、請求項１記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

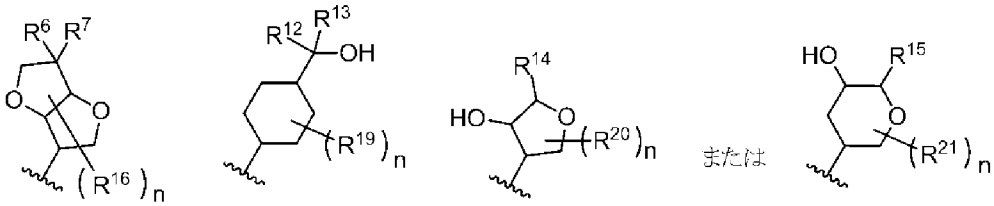
［請求項4］ Ｒ^{1}が水素である、請求項１～３のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

［請求項5］ Ｒ^{4}が水素である、請求項１～４のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

［請求項6］ Ｒ^{3}がハロゲンである、請求項１～５のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

［請求項7］ Ｙが

［化5］

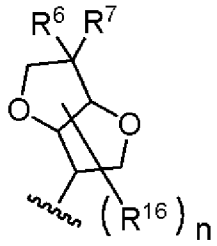


（ここで、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{12}～Ｒ^{16}、Ｒ^{19}～Ｒ^{21}およびｎは請求項１

と同意義である。）である、請求項１～６のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[請求項8] Ｙが

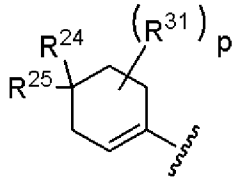
[化6]



（ここで、Ｒ[6]、Ｒ[7]、Ｒ[16]およびｎは請求項１と同意義である。）である、請求項１～７のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[請求項9] Ｚが

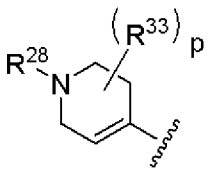
[化7]



（ここで、Ｒ[24]、Ｒ[25]、Ｒ[31]およびｐは請求項１と同意義である。）である、請求項１～８のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[請求項10] Ｚが

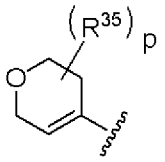
[化8]



（ここで、Ｒ[28]、Ｒ[33]およびｐは請求項１と同意義である。）である、請求項１～８のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[請求項11] Ｚが

[化9]

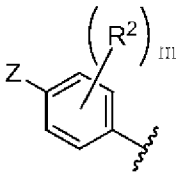


（ここで、Ｒ^{35}およびｐは請求項１と同意義である。）である、請求項１～８のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[請求項12] ｍが２であり、かつ、Ｒ^{2}がそれぞれ独立して、ハロゲンである、請求項１～１１のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

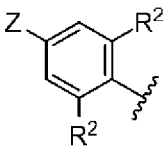
[請求項13] 式（Ｉ）中、

[化10]



で示される基が

[化11]



であり、かつ、Ｒ^{2}がそれぞれ独立して、ハロゲンである、請求項１２記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[請求項14] 請求項１～１３のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

[請求項15] 請求項１～１３のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有するアデノシン一リン酸活性化プロテインキナーゼ活性化作用を有する医薬組成物。

［請求項16］ 糖尿病の治療および／または予防のための、請求項１４記載の医薬組成物。

［請求項17］ 請求項１～１３のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、糖尿病の予防または治療方法。

［請求項18］ 糖尿病の治療および／または予防のための、請求項１～１３のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/079188

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D235/26(2006.01)i, *A61K31/437*(2006.01)i, *A61K31/4545*(2006.01)i, *A61K31/5377*(2006.01)i, *A61P3/10*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D471/04*(2006.01)i, *C07D493/04*(2006.01)i, *C07D519/00*(2006.01)i
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)
C07D235/26, A61K31/437, A61K31/4545, A61K31/5377, A61P3/10, A61P43/00, C07D471/04, C07D493/04, C07D519/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013

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.
X	WO 2012/116145 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.), 30 August 2012 (30.08.2012), examples; claims & US 2013/0123237 A1	1-16,18
A	WO 2012/033149 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 15 March 2012 (15.03.2012), & US 2013/0184240 A1 & EP 2617722 A1 & AU 2011299894 A & CA 2811025 A & CN 103209981 A & MX 2013002558 A & TW 201217372 A	1-16,18
A	WO 2011/106273 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.), 01 September 2011 (01.09.2011), & JP 2013-520502 A & US 2012/0309736 A1 & EP 2538784 A1 & AU 2011218830 A & CA 2786314 A	1-16,18

☒ 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	Date of mailing of the international search report
28 November, 2013 (28.11.13)	10 December, 2013 (10.12.13)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/079188

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/047982 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.), 29 April 2010 (29.04.2010), & JP 2012-506432 A & US 2011/0263533 A1 & EP 2348857 A1 & AU 2009307884 A & CA 2741125 A & CN 102264228 A & MX 2011004258 A	1-16,18
P,A	WO 2013/011932 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 24 January 2013 (24.01.2013), (Family: none)	1-16,18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/079188

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: 17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention of claim 17 involves "a method for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy".

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１３／０７９１８８

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D235/26(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i, C07D493/04(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D235/26, A61K31/437, A61K31/4545, A61K31/5377, A61P3/10, A61P43/00, C07D471/04, C07D493/04, C07D519/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１３年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１３年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１３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
X	WO 2012/116145 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 2012.08.30, 実施例、特許請求の範囲 & US 2013/0123237 A1	1-16,18
A	WO 2012/033149 A1 (塩野義製薬株式会社) 2012.03.15, & US 2013/0184240 A1 & EP 2617722 A1 & AU 2011299894 A & CA 2811025 A & CN 103209981 A & MX 2013002558 A & TW 201217372 A	1-16,18

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
２８．１１．２０１３	１０．１２．２０１３

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　４８６６
春日　淳一
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WO 2011/106273 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 2011.09.01, & JP 2013-520502 A & US 2012/0309736 A1 & EP 2538784 A1 & AU 2011218830 A & CA 2786314 A	1-16,18
A	WO 2010/047982 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 2010.04.29, & JP 2012-506432 A & US 2011/0263533 A1 & EP 2348857 A1 & AU 2009307884 A & CA 2741125 A & CN 102264228 A & MX 2011004258 A	1-16,18
P,A	WO 2013/011932 A1 (塩野義製薬株式会社) 2013.01.24, (ファミリーなし)	1-16,18

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１３／０７９１８８

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

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

１．☑ 請求項　17　は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項１７に係る発明は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。

２．☐ 請求項　　は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求項　　は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

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

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。