

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-518365

(P2005-518365A)

(43) 公表日 平成17年6月23日(2005.6.23)

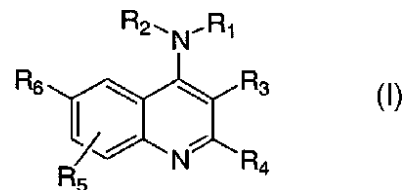
(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 215/42	C O 7 D 215/42 C S P	4 C O 3 1
A61K 31/4706	A 6 1 K 31/4706	4 C O 3 4
A61K 31/4709	A 6 1 K 31/4709	4 C O 5 0
A61K 31/473	A 6 1 K 31/473	4 C O 6 3
A61K 31/496	A 6 1 K 31/496	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 132 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-547372 (P2003-547372)	(71) 出願人	390023526
(86) (22) 出願日	平成14年11月22日 (2002.11.22)		メルク エンド カムパニー インコーポ
(85) 翻訳文提出日	平成16年7月14日 (2004.7.14)		レーテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/037510		MERCK & COMPANY INC
(87) 国際公開番号	W02003/045920		OPERATED
(87) 国際公開日	平成15年6月5日 (2003.6.5)		アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー
(31) 優先権主張番号	60/333,464		ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ
(32) 優先日	平成13年11月27日 (2001.11.27)		ュー 126
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062007
			弁理士 川口 義雄
		(74) 代理人	100113332
			弁理士 一入 章夫
		(74) 代理人	100114188
			弁理士 小野 誠
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 4-アミノキノリン化合物

(57) 【要約】

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

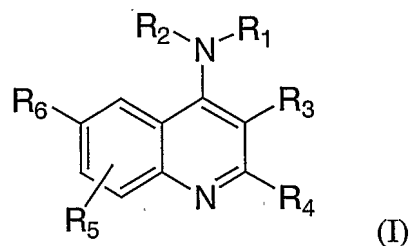


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記構造式 (I) の化合物および該化合物の製薬上許容される塩。

【化 1】



10

[式中、

R^1 および R^2 は独立に、

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

20

からなる群から選択され；

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

あるいは R^1 および R^2 が、それらが結合している窒素原子と一体となって、N、S および O から選択される 1 個もしくは 2 個の別のヘテロ原子を有していても良く、1 以上の不飽和度を有していても良く、6 員のヘテロ芳香環もしくは芳香環に縮合していても良い、未置換であるか独立に R^b から選択される 1～4 個の置換基で置換されている 4～10 員の架橋もしくは非架橋複素環を形成しており；含硫黄複素環は、硫黄原子上でモノ酸化もしくはジ酸化されていても良く；

30

R^3 および R^4 は独立に、

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

40

50

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

からなる群から選択され；

上記のアルキル、アルケニルおよびアルキニル部分は、独立に R^a から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール部分は、独立に R^b から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；含硫黄複素環は、硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良く；あるいは R^3 および R^4 が、それらが結合している環炭素原子とともに、未置換であるか独立に R^b から選択される 1～4 個の置換基で置換されている 5～7 員のヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキル環を形成しており；

10

R^5 は、

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

から選択され；

R^6 は、

20

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

30

40

からなる群から選択され；

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

R^7 は各場合で独立に、

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

50

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

からなる群から選択され；

10

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

各 R^a は独立に、

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

20

30

から選択され；

40

各 R^b は独立に、

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

50

から選択され；

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

各 R^c は独立に、

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

から選択され；

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

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

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

m は 1 および 2 から選択され；

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

p は 0、1 および 2 から選択される。]

【請求項 2】

R^1 および R^2 が独立に、

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

からなる群から選択され；

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

あるいは R^1 および R^2 が、それらが結合している窒素原子と一体となって、N、S および O から選択される 1 個の別のヘテロ原子を有していても良く、1 以上の不飽和度を有していても良く、6 員のヘテロ芳香環もしくは芳香環に縮合していても良い、未置換であるか R^b 置換基で置換されている 4～10 員の架橋もしくは非架橋複素環を形成しており；

R^3 および R^4 が独立に、

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

10

からなる群から選択され；

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

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

R^5 が、

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

30

から選択され；

R^6 が、

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

40

50

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

からなる群から選択され；

$(CH_2)_n$ 中の水素原子のうちの 1 個もしくは 2 個が R^a で置換されていても良く； 10
 R^7 が各場合で独立に、

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

からなる群から選択され；

前記アルキルおよびアルケニル部分が R^a から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル部分が、独立に R^b から選択される 1～4 個の置換基で置換されており；含硫黄複素環が、硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良く； 30

各 R^a が独立に、

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

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

から選択され；

各 R^b が独立に、

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

から選択され；

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

各 R^c が独立に、

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

から選択され；

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

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

m が 1 および 2 から選択され；

n が 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

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

【請求項 3】

R^1 が、

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

10

20

30

40

50

ルキル

からなる群から選択され；

R^2 が、

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

からなる群から選択され；

10

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

あるいは R^1 および R^2 が、それらが結合している窒素原子と一体となって、N、S および O から選択される 1 個の別のヘテロ原子を有していても良い、未置換であるか R^b 置換基で置換された 4～10 員の架橋もしくは非架橋複素環を形成しており；

R^3 が、

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

20

から選択され；

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

R^4 が

30

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

40

からなる群から選択され；

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

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

50

R^5 が、

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

10

から選択され；

R^6 が、

- (1) $-(CH_2)_n-R^7$ 、
- (2) $-(CH_2)_n$ -アリーール- R^7 、
- (3) $-(CH_2)_n$ -ヘテロアリーール- R^7 、
- (4) $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクロアルキル- R^7 、
- (5) $-(CH_2)_n-C\equiv N$ 、
- (6) $-(CH_2)_n-CO-N(R^7)_2$ 、
- (7) $-(CH_2)_n-CO_2R^7$ 、
- (8) $-(CH_2)_n-COR^7$ 、
- (9) $-(CH_2)_n-NR^7-C(O)R^7$ 、
- (10) $-(CH_2)_n-NR^7-C(O)-(CH_2)_n-SR^7$ 、
- (11) $-(CH_2)_n-NR^7-CO_2R^7$ 、
- (12) $-(CH_2)_n-NR^7-C(O)-N(R^7)_2$ 、
- (13) $-(CH_2)_n-NR^7-SO_2R^7$ 、
- (14) $-(CH_2)_n-S(O)_pR^7$ 、
- (15) $-(CH_2)_n-SO_2-N(R^7)_2$ 、
- (16) $-(CH_2)_n-OR^7$ 、
- (17) $-(CH_2)_n-OC(O)R^7$ 、
- (18) $-(CH_2)_n-OC(O)OR^7$ 、
- (19) $-(CH_2)_n-OC(O)-N(R^7)_2$ 、
- (20) $-(CH_2)_n-N(R^7)_2$ 、および
- (21) $-(CH_2)_n-NR^7-SO_2-N(R^7)_2$

20

30

からなる群から選択され；

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

R^7 が各場合で独立に、

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

40

50

(14) ヘテロシクロアルキル C_{2-3} アルケニル
からなる群から選択され；

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

各 R^a が独立に、

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

から選択され；

各 R^b が独立に、

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

から選択され；

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

各 R^c が独立に、

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

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

から選択され；

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

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

m が 1 および 2 から選択され；

n が 0、1、2、3 および 4 から選択され；

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

【請求項 4】

R^1 が、

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

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

R^2 が、

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

からなる群から選択され；

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

あるいは R^1 および R^2 が、それらが結合している窒素原子と一体となって、N、S および O から選択される 1 個の別のヘテロ原子を有していても良い、未置換であるか R^b 置換基で置換された 4～10 員の架橋もしくは非架橋複素環を形成しており；

R^3 が、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) C_{1-8} アルキル、
- (4) トリフルオロメチル、
- (5) $-OH$ 、
- (6) $-OCH_3$ 、

10

20

30

40

50

- (7) $-\text{NH}_2$ 、
- (8) $-\text{CO}_2\text{H}$ 、
- (9) $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、
- (10) $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、および
- (11) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$

からなる群から選択され；

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

R^4 が、

- (1) C_{1-8} アルキル、
- (2) トリフルオロメチル、
- (3) シクロアルキル、
- (4) シクロヘテロアルキル、
- (5) アリール、
- (6) ヘテロアリール、
- (7) $-\text{NH}_2$ 、
- (8) $-\text{CO}_2\text{H}$ 、
- (9) CO_2CH_3 および
- (10) $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

からなる群から選択され；

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

あるいは R^3 および R^4 がそれらが結合している環炭素原子とともに、未置換であるか
オキソまたはヒドロキシで置換されている 5～7 員のシクロアルキル環を形成しており；

R^5 が、

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

から選択され；

R^6 が、

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

からなる群から選択され；

$(\text{CH}_2)_n$ 中の水素原子のうちの 1 個もしくは 2 個が R^a で置換されていても良く；

R^7 が各場合で独立に、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、

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

10

からなる群から選択され；

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

各 R^a が独立に、

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

20

30

40

から選択され；

各 R^b が独立に、

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

50

(6) アリール、および

(7) アリール- C_{1-10} アルキル

から選択され；

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

各 R^c が独立に、

(1) ハロゲン、

(2) アミノ、

(3) カルボキシ、

(4) C_{1-4} アルキル、

(5) C_{1-4} アルコキシ、

(6) アリール、

(7) アリール C_{1-4} アルキル、

(8) ヒドロキシ、

(9) $-CF_3$ 、

(10) $-OC(O)C_{1-4}$ アルキル、

(11) $-OC(O)N(R^d)_2$ 、および

(12) アリールオキシ

から選択され；

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

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

m が 1 および 2 から選択され；

n が 0、1、2、3 および 4 から選択され；

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

【請求項 5】

R^1 が、

(1) 水素、

(2) メチル、

(3) エチル、および

(4) プロピル

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

R^2 が、

(1) 水素、

(2) メチル、

(3) エチル、

(4) n -プロピル、

(5) イソプロピル、

(6) t -ブチル、

(7) n -ブチル、

(8) シクロプロピル、

10

20

30

40

50

(9) シクロブチル、

(10) シクロペンチル、

(11) シクロヘキシル、

(12) ヘテロシクロアルキル部分がアゼチジニル、ピロリジニルおよびピリジルから選択されるヘテロシクロアルキル- C_{0-6} アルキル、および

(13) フェニル- C_{0-3} アルキル

からなる群から選択され；

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

あるいは R^1 および R^2 が、それらが結合している窒素原子と一体となって、未置換であるか R^b 置換基で置換されたアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、1-チア-4-アザシクロヘキシル、アザシクロヘプチル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクチル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクチルおよび3-アザビシクロ[3.2.2]ノニルから選択される4～10員の架橋もしくは非架橋複素環を形成しており；

R^3 が、

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) C_{1-8} アルキル、

(4) トリフルオロメチル、

(5) -OH、

(6) -OCH₃、

(7) -NH₂、

(8) -CO₂H、

(9) -CO₂CH₃、および

(10) -CO₂CH₂CH₃

からなる群から選択され；

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

R^4 が独立に、

(1) C_{1-8} アルキル、

(2) トリフルオロメチル、

(3) シクロブチル、

(4) シクロペンチル、

(5) シクロヘキシル、

(6) フェニル、

(7) -CO₂H、

(8) -CO₂CH₃ および

(9) -CO₂CH₂CH₃

からなる群から選択され；

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

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

R^5 が水素であり；

R^6 が、

10

20

30

40

50

- (1) $-R^7$ 、
- (2) $-\text{ヘテロアリール}-R^7$ 、
- (3) $-\text{CONHR}^7$ 、
- (4) $-\text{CON}(R^7)(\text{CH}_3)$ 、
- (5) $-\text{CH}_2\text{CONHR}^7$ 、
- (6) $-\text{CH}_2\text{CON}(R^7)(\text{CH}_3)$ 、
- (7) $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})R^7$ 、
- (8) $-\text{NHC}(\text{O})R^7$ 、
- (9) $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{SR}^7$ 、
- (10) $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(R^7)$ 、
- (11) $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(R^7)$ 、
- (12) $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}\text{SO}_2R^7$ 、
- (13) $-\text{NH}(R^7)$ 、
- (14) $-\text{N}(\text{COCH}_3)(R^7)$ 、
- (15) $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}(R^7)$ 、および
- (16) $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{COCH}_3)(R^7)$

からなる群から選択され；

$(\text{CH}_2)_n$ 中の水素原子のうちの1個もしくは2個が R^a で置換されていても良く；
 R^7 が、各場合において独立に、

(1) 水素、

(2) C_{1-6} アルキル、

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

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

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

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

10

20

30

40

50

(7) アリール $C_1 - 3$ アルキル (前記アリール部分は、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、インドリル、キナゾリニル、キノリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロインダニル、ベンゾイソジアゾリル、スピロシクロヘキシルインドリニル、スピロー (ジヒドロベンゾチオフェニル) ピペリジニル、スピローインドリニルピペリジニル、インドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾジオキサソリル、テトラヒドロナフチル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾピラニルおよび1, 4-ベンゾジオキサニルから選択される)

(8) ヘテロアリール $C_1 - 3$ アルキル (前記ヘテロアリール部分は、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、フロ [2, 3-b] ピリジル、キノリル、インドリル、イソキノリル、キナゾリニル、ベンゾイソジアゾリル、トリアゾロピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリニル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾリルおよびチエノピリジニルから選択される)、

(9) シクロアルキル $C_1 - 3$ アルキル (前記シクロアルキル部分は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、インダニル、ビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、テトラヒドロナフチルおよびジヒドロインダニルから選択される)、

(10) ヘテロシクロアルキル $C_1 - 3$ アルキル (前記ヘテロシクロアルキル部分は、アゼチジニル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、1-チア-4-アザ-シクロヘキサン、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、2, 3-ジヒドロフロ [2, 3-b] ピリジル、ベンゾオキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、ヘキサヒドロチエノピリジニル、チエノピリジニル、アザシクロヘプチル、4, 4-スピロ [2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-3, 3-イル] ピペリジニルおよび4, 4-スピロ [インドリ-3, 3-イル] ピペリジニルから選択される)、

(11) アリール $C_2 - 3$ アルケニル (前記アリール部分は、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、インドリル、キナゾリニル、キノリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロインダニル、ベンゾイソジアゾリル、スピロシクロヘキシルインドリニル、スピロー (ジヒドロベンゾチオフェニル) ピペリジニル、スピローインドリニルピペリジニル、インドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾジオキサソリル、テトラヒドロナフチル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾピラニルおよび1, 4-ベンゾジオキサニルから選択される)、

(12) ヘテロアリール $C_2 - 3$ アルケニル (前記ヘテロアリール部分は、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、フロ [2, 3-b] ピリジル、キノリル、インドリル、イソキノリル、キナゾリニル、ベンゾイソジアゾリル、トリアゾロピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリニル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾリルおよびチエノピリジニルから選択される)、

(13) シクロアルキル $C_2 - 3$ アルケニル (前記シクロアルキル部分は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、インダニル、ビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、テト

ラヒドロナフチルおよびジヒドロインダニルから選択される)、および

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

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

各 R^a が独立に、

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

から選択され;

各 R^b が独立に、

- (1) $-R^a$ 、
- (2) $-Sn(CH_3)_3$ 、
- (3) C_{1-6} アルキル、

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

から選択され；

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

各 R^c が独立に、

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

から選択され；

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

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

m が 1 および 2 から選択され；

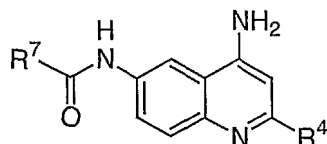
n が 0、1、2、3 および 4 から選択され；

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

【請求項 6】

下記構造式を有する請求項 1 に記載の化合物および該化合物の製薬上許容される塩。

【化 2】



[式中、 R^4 および R^7 は下記の表に従って選択される。]

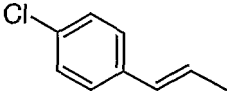
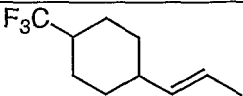
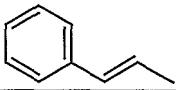
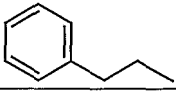
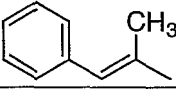
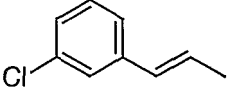
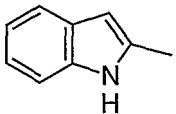
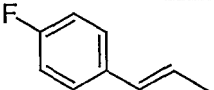
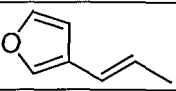
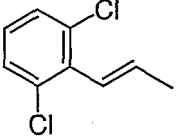
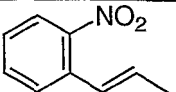
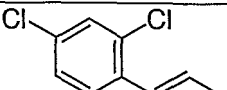
10

20

30

40

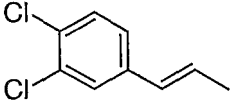
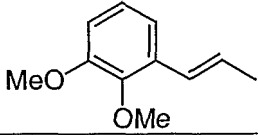
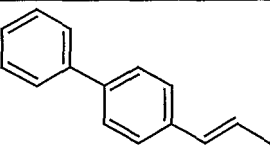
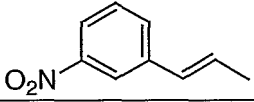
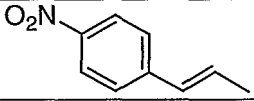
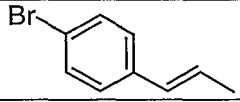
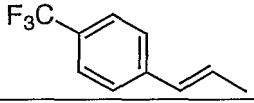
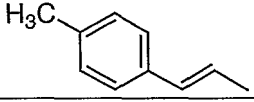
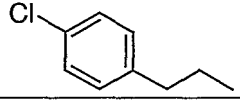
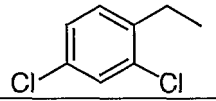
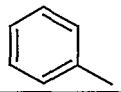
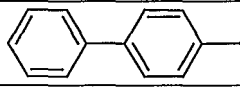
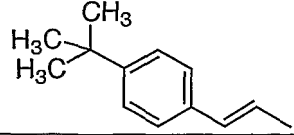
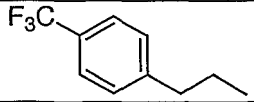
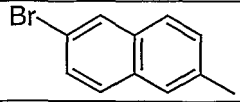
【表 1】

実施例番号	<u>R</u> ⁷	<u>R</u> ⁴
1		-n-プロピル
2		-n-プロピル
3		-n-プロピル
4		-n-プロピル
5		-n-プロピル
6		-n-プロピル
7		-n-プロピル
8		-n-プロピル
9		-n-プロピル
10		-n-プロピル
11		-n-プロピル
12		-n-プロピル

10

20

30

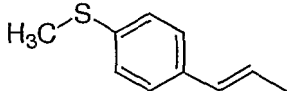
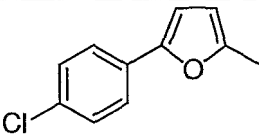
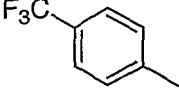
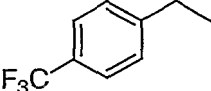
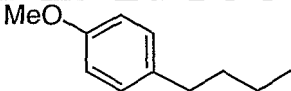
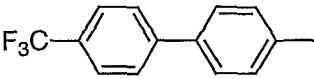
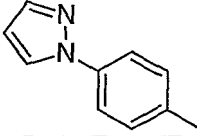
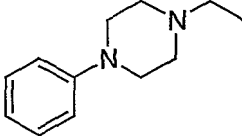
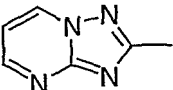
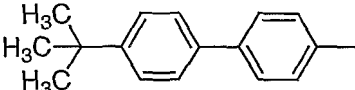
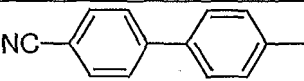
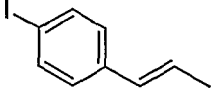
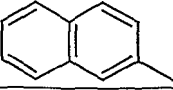
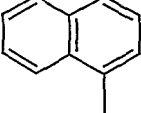
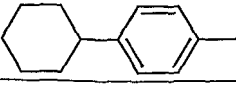
13		-n-プロピル
14		-n-プロピル
15		-n-プロピル
16		-n-プロピル
17		-n-プロピル
18		-n-プロピル
19		-n-プロピル
20		-n-プロピル
21		-n-プロピル
22		-n-プロピル
23		-n-プロピル
24		-n-プロピル
25		-n-プロピル
26		-n-プロピル
27		-n-プロピル

10

20

30

40

28		-n-プロピル
29		-n-プロピル
30		-n-プロピル
31		-n-プロピル
32		-n-プロピル
33		-n-プロピル
34		-n-プロピル
35		-n-プロピル
36		-n-プロピル
37		-n-プロピル
38		-n-プロピル
39		-n-プロピル
40		-n-プロピル
41		-n-プロピル
42		-n-プロピル

10

20

30

40

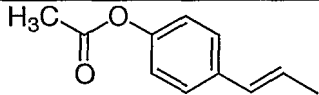
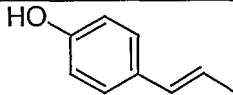
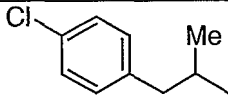
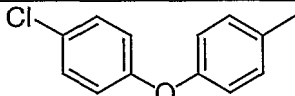
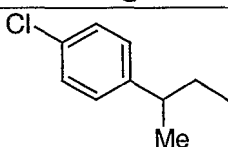
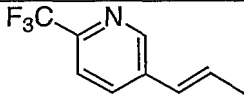
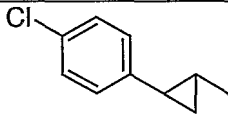
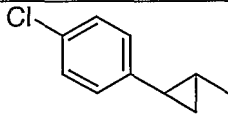
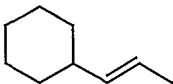
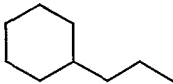
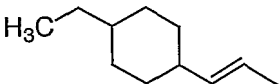
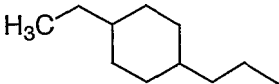
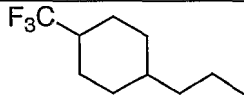
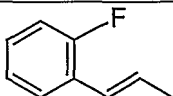
43		-n-プロピル
44		-n-プロピル
45		-n-プロピル
46		-n-プロピル
47		-n-プロピル
48		-n-プロピル
49		-n-プロピル
50		-n-プロピル
51		-n-プロピル
52		-n-プロピル
53		-n-プロピル
54		-n-プロピル
55		-n-プロピル
56		-n-プロピル
57		-n-プロピル

10

20

30

40

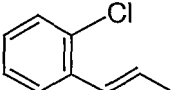
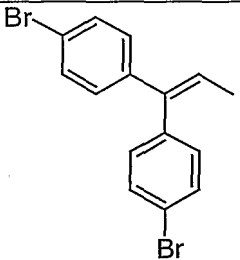
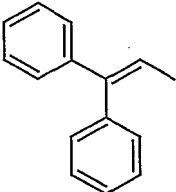
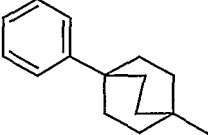
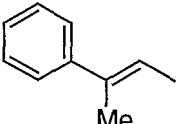
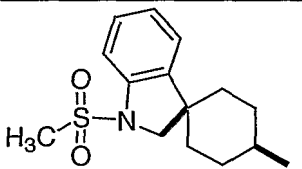
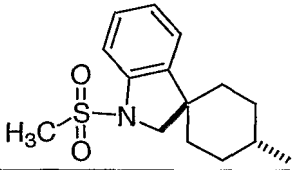
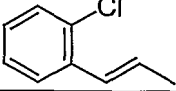
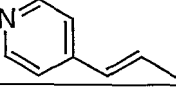
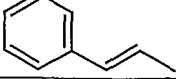
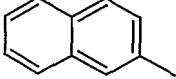
58		-n-プロピル
59		-n-プロピル
60		-n-プロピル
61		-n-プロピル
62		-n-プロピル
63		-n-プロピル
64	 異性体 A	-n-プロピル
65	 異性体 B	-n-プロピル
66		-n-プロピル
67		-n-プロピル
68		-n-プロピル
69		-n-プロピル
70		-n-プロピル
71		-n-プロピル

10

20

30

40

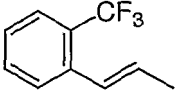
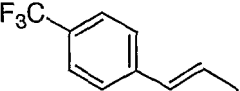
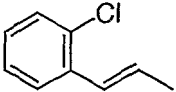
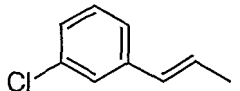
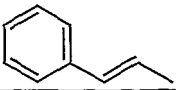
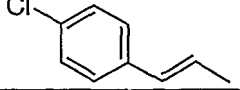
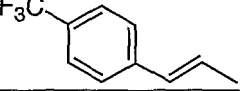
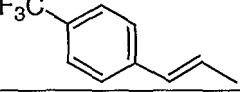
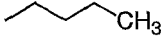
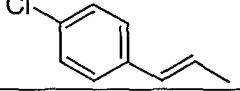
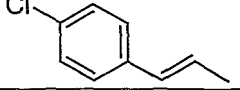
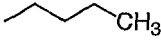
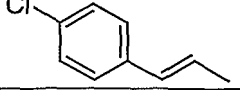
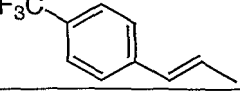
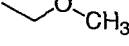
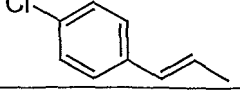
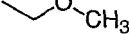
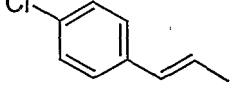
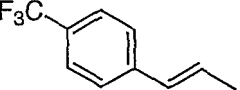
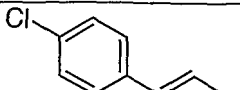
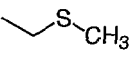
72		-n-プロピル
73		-n-プロピル
74		-n-プロピル
75		-n-プロピル
76		-n-プロピル
77		-n-プロピル
78		-n-プロピル
79		-CH ₃
80		-CH ₃
81		-CH ₃
82		-CH ₃

10

20

30

40

83		
84		
85		
86		
87		
88		
89		
90		
91		
92		
93		
94		
95		
96		
97		
98		

10

20

30

40

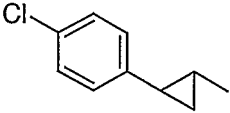
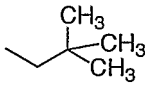
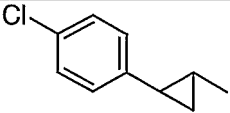
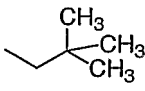
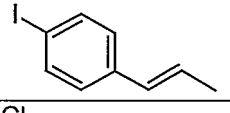
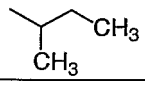
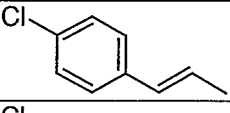
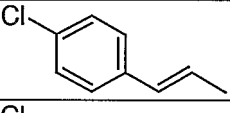
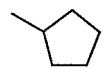
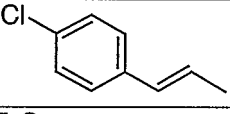
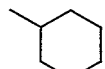
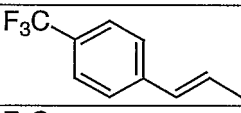
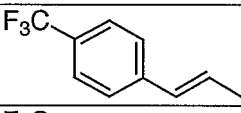
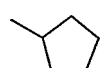
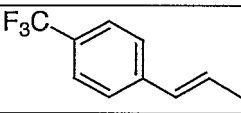
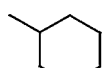
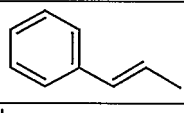
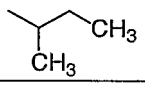
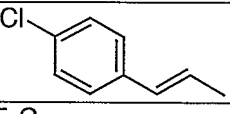
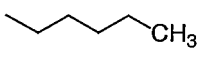
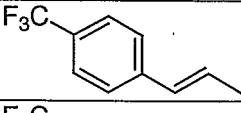
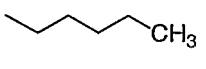
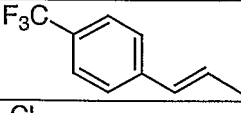
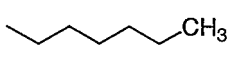
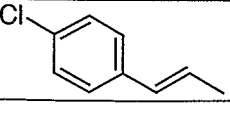
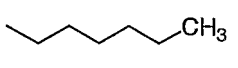
99		
100		
101		
102		
103		
104		
105		
106		
107		
108		
109		
110		
111		
112		
113		

10

20

30

40

114	 (異性体 A)	
115	 (異性体 B)	
116		
117		
118		
119		
120		
121		
122		
123		
124		
125		
126		
127		

10

20

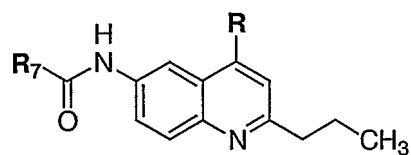
30

40

【請求項 7】

下記構造式を有する請求項 1 に記載の化合物および該化合物の製薬上許容される塩。

【化 3】



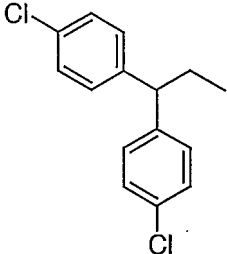
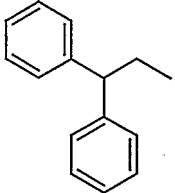
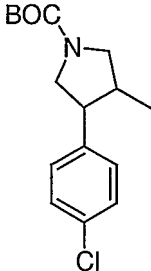
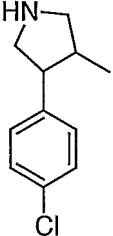
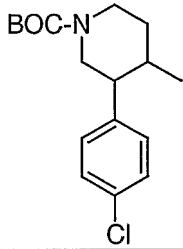
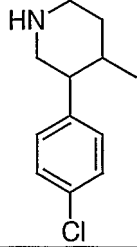
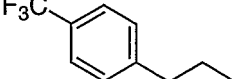
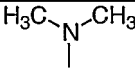
[式中、 $-R^7$ および $-R$ は下記の表に従って選択される。]

【表 2】

実施例番号	R ⁷	R = -NR ¹ R ²
128		
129		
130		
131		
132		
133		
134		
135		

異性体 A

異性体 A

136		
137		
138		
139		
140		
141		
142		

10

20

30

40

143		
144		
145		
146		
147		
148		
149		
150		
151		
152		
153		
154		
155		

10

20

30

【請求項 8】

下記のものから選択される請求項 1 に記載の化合物および該化合物の製薬上許容される塩。

【表 3】

実施例番号	構造
-------	----

40

156	
157	
158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	

10

20

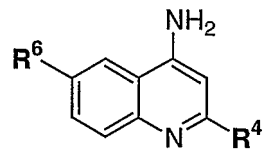
30

40

50

下記構造式を有する請求項 1 に記載の化合物および該化合物の製薬上許容される塩。

【化 4】



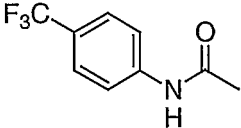
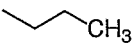
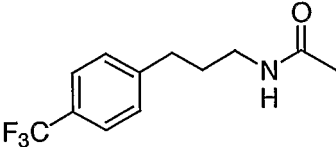
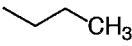
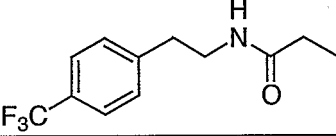
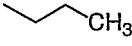
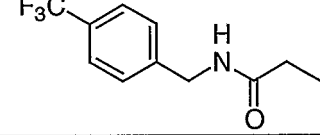
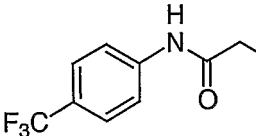
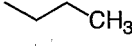
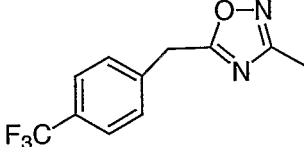
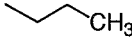
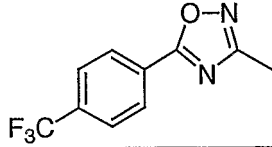
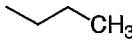
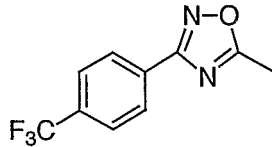
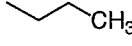
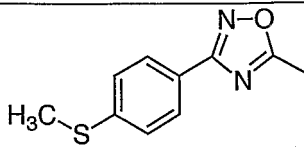
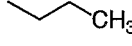
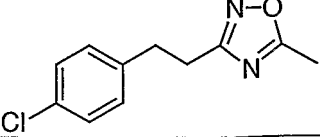
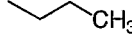
[式中、 R^6 および R^4 は下記の表に従って選択される。]

【表 4】

実施例番号	R^6	R^4
167		
168		
169		
170		

10

20

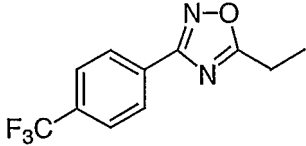
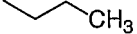
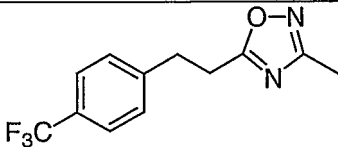
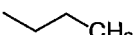
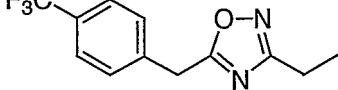
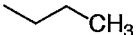
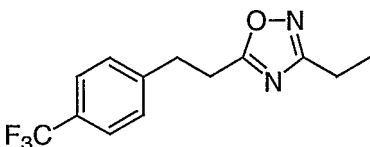
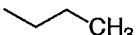
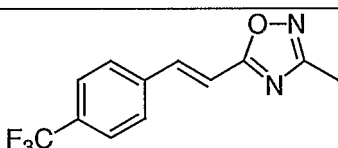
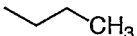
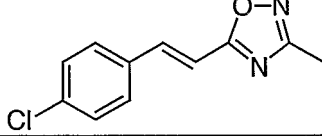
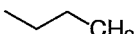
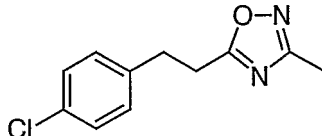
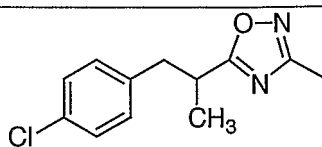
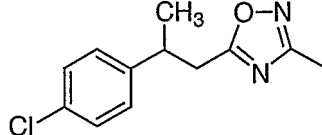
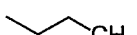
171		
172		
173		
174		
175		
176		
177		
178		
179		
180		

10

20

30

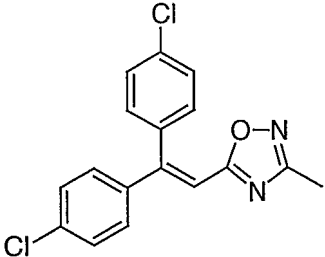
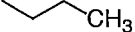
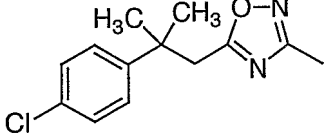
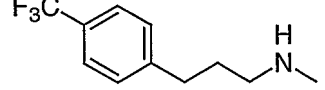
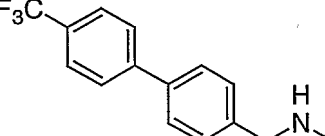
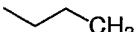
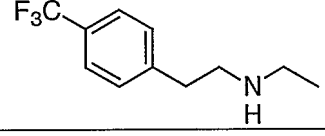
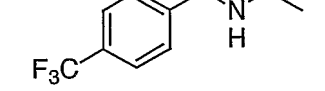
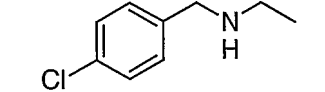
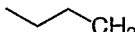
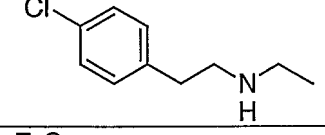
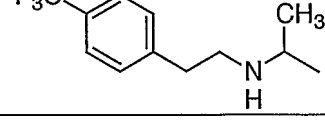
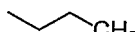
40

181		
182		
183		
184		
185		
186		
187		
188		
189		

10

20

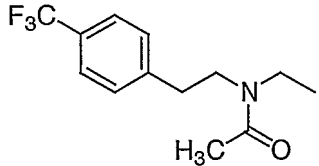
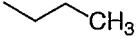
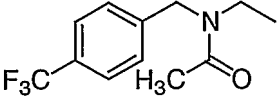
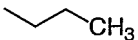
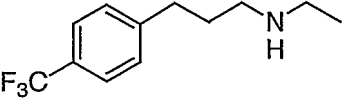
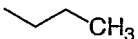
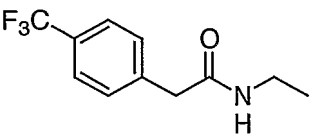
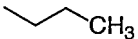
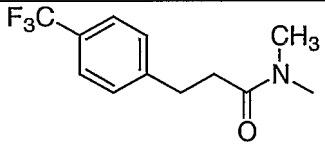
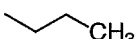
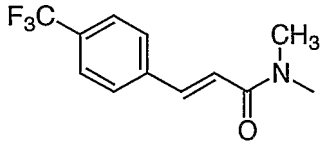
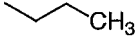
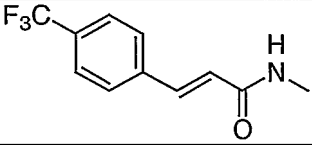
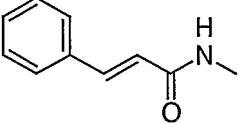
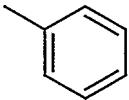
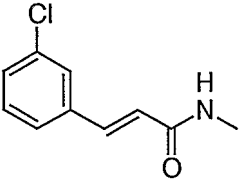
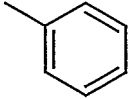
30

190		
191		
192		
193		
194A		
194B		
195		
196		
197		

10

20

30

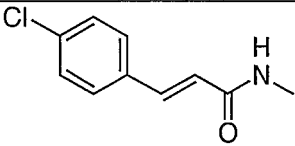
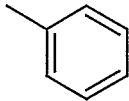
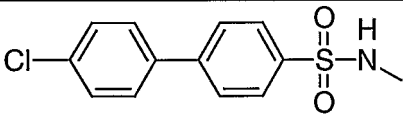
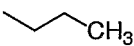
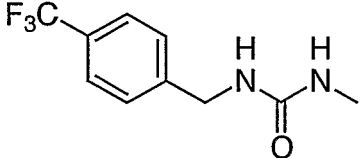
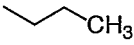
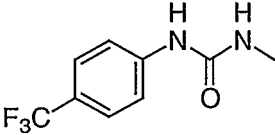
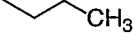
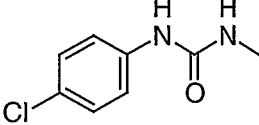
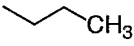
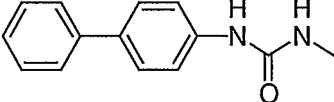
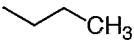
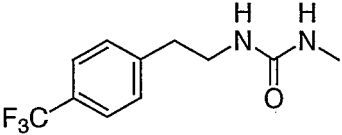
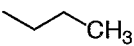
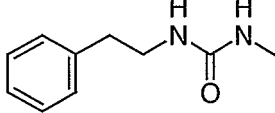
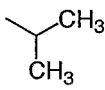
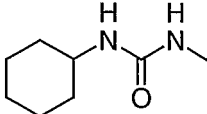
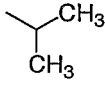
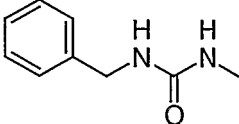
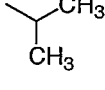
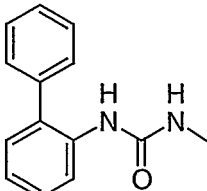
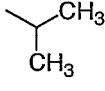
198		
199		
200		
201		
202		
203		
204		
205		
206		

10

20

30

40

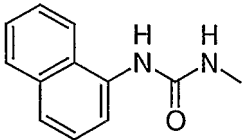
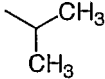
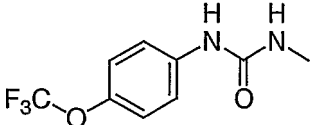
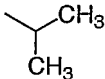
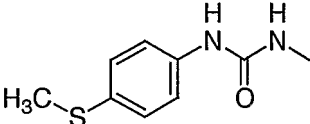
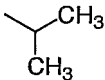
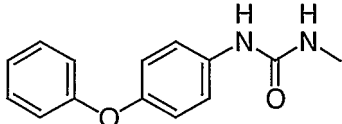
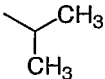
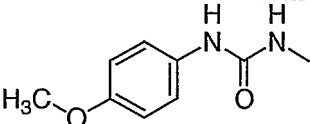
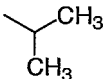
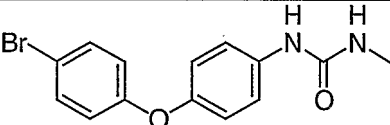
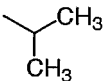
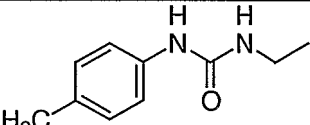
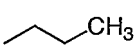
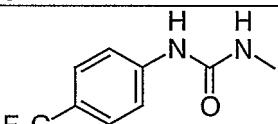
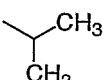
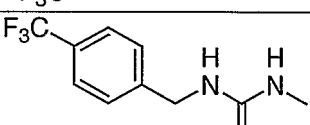
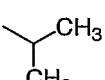
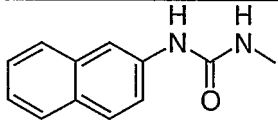
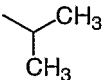
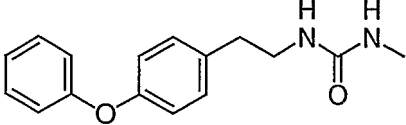
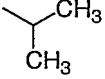
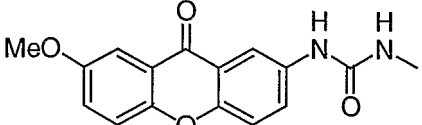
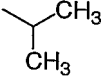
207		
208		
209		
210		
211		
212		
213		
214		
215		
216		
217		

10

20

30

40

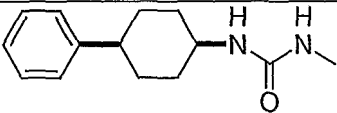
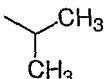
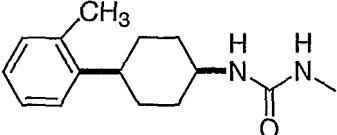
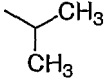
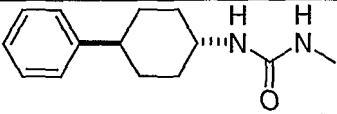
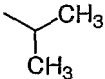
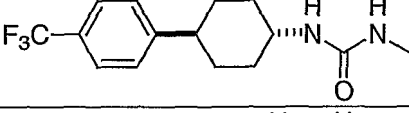
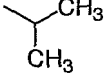
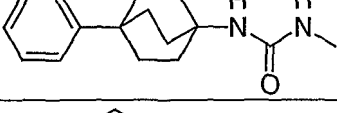
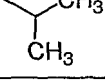
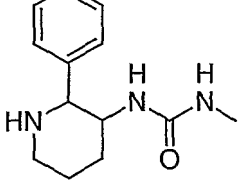
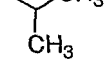
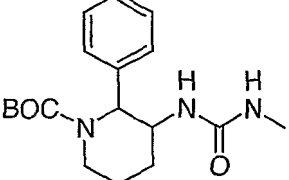
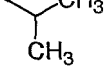
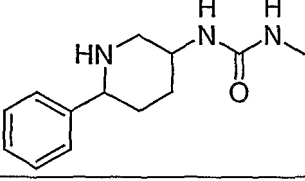
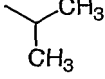
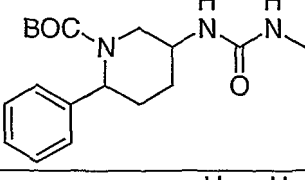
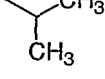
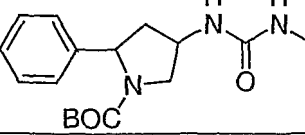
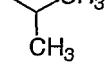
218		
219		
220		
221		
222		
223		
224		
225		
226		
227		
228		
229		

10

20

30

40

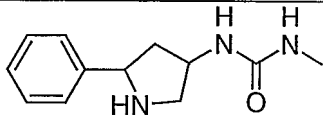
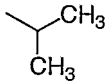
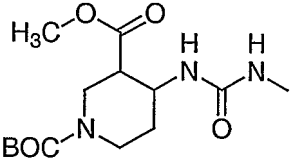
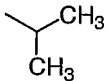
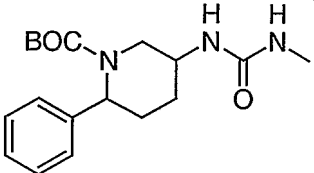
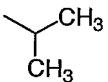
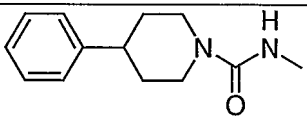
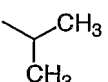
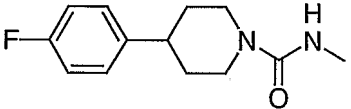
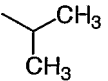
230		
231		
232		
233		
234		
235		
236		
237		
238		
239		

10

20

30

40

240		
241		
242		
243		
244		

10

【請求項 10】

20

(1) (2E)-N-(4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル)-3-(4-クロロフェニル)プロプ-2-エンアミド、

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

(3) (2E)-N-(4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル)-3-(1,1'-ビフェニル-4-イル)プロプ-2-エンアミド、

(4) (2E)-N-(4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル)-3-(4-ブロモフェニル)プロプ-2-エンアミド、

(5) (2E)-N-(4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

30

(6) (2E)-N-(4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル)-3-(4-メチルフェニル)プロプ-2-エンアミド、

(7) N-(4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド、

(8) (2E)-N-(4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル)-3-[4-(メチルチオ)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

(9) (2E)-N-[4-(ジメチルアミノ)-2-プロピルキノリン-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

(10) N-(4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル)-4'-(トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド、

40

(11) (2E)-N-(4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル)-3-(4-ヨードフェニル)プロプ-2-エンアミド、

(12) (2E)-N-(4-アゼチジン-1-イル-2-プロピルキノリン-6-イル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

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

(14) (2E)-N-(4-アミノ-2-エチルキノリン-6-イル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

(15) (2E)-N-(4-アミノ-2-ブチルキノリン-6-イル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド、

50

(16) (2E) - N - (4-アミノ-2-エチルキノリン-6-イル) - 3 - (4-クロロフェニル) プロブ-2-エンアミド、

(17) (2E) - N - (4-アミノ-2-ブチルキノリン-6-イル) - 3 - (4-クロロフェニル) プロブ-2-エンアミド、

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

(19) (2E) - N - (4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル) - 3 - (4-エチルフェニル) プロブ-2-エンアミド、

(20) (2E) - N - (4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル) - 3 - (4-イソプロピルフェニル) プロブ-2-エンアミド、

(21) (2E) - N - (4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル) - 3 - (4-プロピルフェニル) プロブ-2-エンアミド、

(22) N - [4-アミノ-3-(ヒドロキシメチル)-2-プロピルキノリン-6-イル] - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロパンアミド、

(23) (2E) - N [4-アミノ-2-(メトキシメチル)キノリン-6-イル] - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロブ-2-エンアミド、

(24) (2E) - N - (4-アミノ-2-ヘキシルキノリン-6-イル) - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロブ-2-エンアミド、

(25) (2E) - N - [4-アミノ-2-(メトキシメチル)キノリン-6-イル] - 3 - (4-クロロフェニル) プロブ-2-エンアミド、

(26) (2E) - N - (4-アミノ-2-ペンチルキノリン-6-イル) - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロブ-2-エンアミド、

(27) (2E) - N - (4-アミノ-2-ペンチルキノリン-6-イル) - 3 - (4-クロロフェニル) プロブ-2-エンアミド、

(28) (2E) - N - (4-アミノ-2-ヘキシルキノリン-6-イル) - 3 - (4-クロロフェニル) プロブ-2-エンアミド、

(29) N - (4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル) - 4 - (4-クロロフェニル) シクロヘキサカルボキサミド、

(30) N - (4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル) - 4' - クロロ-1, 1' - ビフェニル-4-カルボキサミド、

(31) N - [4-(メチルアミノ)-2-プロピルキノリン-6-イル] - 4' - (トリフルオロメチル)-1, 1' - ビフェニル-4-カルボキサミド、

(32) N - (4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル) - 4' - エチル-1, 1' - ビフェニル-4-カルボキサミド、

(33) (2E) - N - (4-アミノ-2-イソプロピルキノリン-6-イル) - 3 - (4-クロロフェニル) プロブ-2-エンアミド、

(34) (2E) - N - (4-アミノ-2-イソプロピルキノリン-6-イル) - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロブ-2-エンアミド、

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

(36) (2E) - N - (4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル) - 3 [6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] プロブ-2-エンアミド、

(37) (2E) - N - (4-アゼチジン-1-イル-2-プロピルキノリン-6-イル) - 3 - (4-クロロフェニル) プロブ-2-エンアミド、

(38) N - (4-アゼチジン-1-イル-2-プロピルキノリン-6-イル) - 4' - クロロ-1, 1' - ビフェニル-4-カルボキサミド、

(39) (2E) - N - (9-アミノ-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロアクリジン-2-イル) - 3 - (4-クロロフェニル) プロブ-2-エンアミド、

(40) (2E) - N - [4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)キノリン-6-イル] - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロブ-2-エンアミド、

10

20

30

40

50

(41) (2E) - N - (9-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロアクリジン-2-イル) - 3 - (4-クロロフェニル) プロプ-2-エンアミド、

(42) (2E) - N - (9-アミノ-8-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロアクリジン-2-イル) - 3 - (4-クロロフェニル) プロプ-2-エンアミド、

(43) (2E) - N - (9-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロアクリジン-2-イル) - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(44) (2E) - N - (4-アミノ-2-sec-ブチルキノリン-6-イル) - 3 - (4-クロロフェニル) プロプ-2-エンアミド、

(45) (2E) - N - (4-アミノ-2-sec-ブチルキノリン-6-イル) - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(46) (2E) - 3 - (4-クロロフェニル) - N - [4-(エチルアミノ) - 2-プロピルキノリン-6-イル] プロプ-2-エンアミド、

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

(48) (2E) - N - (4-アミノ-2-tert-ブチルキノリン-6-イル) - 3 - (4-クロロフェニル) プロプ-2-エンアミド、

(49) (2E) - N - (4-アミノ-2-tert-ブチルキノリン-6-イル) - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロプ-2-エンアミド、

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

(51) (2E) - N - (4-アミノ-2-ネオペンチルキノリン-6-イル) - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(52) N - (4-アミノ-2-イソプロピルキノリン-6-イル) - N' - (4-フェノキシフェニル) 尿素、

(53) (2E) - N - (4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル) - 3 - (4-エチルシクロヘキシル) プロプ-2-エンアミド、

(54) (2E) - N - (4-アミノ-2-sec-ブチルキノリン-6-イル) - 3 - (4-ヨードフェニル) プロプ-2-エンアミド、

(55) N - (4-アミノ-2-イソプロピルキノリン-6-イル) - N' - (4-フェニルシクロヘキシル) 尿素、

(56) N - (4-アミノ-2-イソプロピルキノリン-6-イル) - N' - (2-ナフチル) 尿素、

(57) (2E) - N - (4-アミノ-2-シクロブチルキノリン-6-イル) - 3 - (4-クロロフェニル) プロプ-2-エンアミド、

(58) (2E) - N - (4-アミノ-2-シクロペンチルキノリン-6-イル) - 3 - (4-クロロフェニル) プロプ-2-エンアミド、

(59) (2E) - N - (4-アミノ-2-シクロヘキシルキノリン-6-イル) - 3 - (4-クロロフェニル) プロプ-2-エンアミド、

(60) (2E) - N - (4-アミノ-2-シクロブチルキノリン-6-イル) - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(61) (2E) - N - (4-アミノ-2-シクロペンチルキノリン-6-イル) - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(62) (2E) - N - (4-アミノ-2-シクロヘキシルキノリン-6-イル) - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(63) (2E) - N - (4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル) - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロプ-2-エンアミド、

(64) 2-プロピル-6-(5-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)キノリン-4-アミン

からなる群から選択される請求項1に記載の化合物および該化合物の製薬上許容される塩。

10

20

30

40

50

【請求項 11】

- (1) (2E) - N - (4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル) - 3 - (4-クロロフェニル) プロプ-2-エンアミド、
- (2) (2E) - N - (4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル) - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロプ-2-エンアミド、
- (3) (2E) - N - [4-(ジメチルアミノ) - 2-プロピルキノリン-6-イル] - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロプ-2-エンアミド、
- (4) (2E) - N - (4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル) - 3 - (4-ヨードフェニル) プロプ-2-エンアミド、
- (5) (2E) - N - (4-アゼチジン-1-イル-2-プロピルキノリン-6-イル) - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロプ-2-エンアミド、 10
- (6) (2E) - N - [4-(メチルアミノ) - 2-プロピルキノリン-6-イル] - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロプ-2-エンアミド、
- (7) N - (4-アゼチジン-1-イル-2-プロピルキノリン-6-イル) - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロパンアミド、
- (8) (2E) - N - (4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル) - 3 - (4-エチルフェニル) プロプ-2-エンアミド、
- (9) (2E) - N - (4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル) - 3 - (4-イソプロピルフェニル) プロプ-2-エンアミド、
- (10) N - (4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル) - 4'-クロロ-1, 20
1'-ビフェニル-4-カルボキサミド、
- (11) N - [4-(メチルアミノ) - 2-プロピルキノリン-6-イル] - 4'- (トリフルオロメチル) - 1, 1'-ビフェニル-4-カルボキサミド、
- (12) (2E) - N - (4-アミノ-2-イソプロピルキノリン-6-イル) - 3 - (4-クロロフェニル) プロプ-2-エンアミド、
- (13) (2E) - N - (4-アミノ-2-イソプロピルキノリン-6-イル) - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロプ-2-エンアミド、
- (14) N - (4-アミノ-2-イソプロピルキノリン-6-イル) - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロパンアミド、
- (15) (2E) - N - (4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル) - 3 - [6 30
-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] プロプ-2-エンアミド、
- (16) (2E) - N - (4-アゼチジン-1-イル-2-プロピルキノリン-6-イル) - 3 - (4-クロロフェニル) プロプ-2-エンアミド、
- (17) N - (4-アゼチジン-1-イル-2-プロピルキノリン-6-イル) - 4'-クロロ-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキサミド、
- (18) (2E) - N - (9-アミノ-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロアクリジン-2-イル) - 3 - (4-クロロフェニル) プロプ-2-エンアミド、
- (19) (2E) - N - (9-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロアクリジン-2-イル) - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロプ-2-エンアミド、
- (20) (2E) - N - (4-アミノ-2-s e c-ブチルキノリン-6-イル) - 3 40
- (4-クロロフェニル) プロプ-2-エンアミド、
- (21) (2E) - N - (4-アミノ-2-s e c-ブチルキノリン-6-イル) - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロプ-2-エンアミド、
- (22) (2E) - 3 - (4-クロロフェニル) - N [4-(エチルアミノ) - 2-プロピルキノリン-6-イル] プロプ-2-エンアミド、
- (23) (2E) - N - [4-(エチルアミノ) - 2-プロピルキノリン-6-イル] - 3 - [4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロプ-2-エンアミド、
- (24) (2E) - N - (4-アミノ-2-t e r t-ブチルキノリン-6-イル) - 3 - (4-クロロフェニル) プロプ-2-エンアミド、
- (25) (2E) - N - (4-アミノ-2-t e r t-ブチルキノリン-6-イル) - 50

- 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、
 (26) N - (4-アミノ-2-sec-ブチルキノリン-6-イル) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
 (27) N - (4-アミノ-2-イソプロピルキノリン-6-イル) - N' - (4-フェノキシフェニル) 尿素、
 (28) (2E) - N - (4-アミノ-2-sec-ブチルキノリン-6-イル) - 3 - (4-ヨードフェニル) プロプ-2-エンアミド、
 (29) (2E) - N - (4-アミノ-2-シクロブチルキノリン-6-イル) - 3 - (4-クロロフェニル) プロプ-2-エンアミド、
 (30) (2E) - N - (4-アミノ-2-シクロペンチルキノリン-6-イル) - 3 - (4-クロロフェニル) プロプ-2-エンアミド、
 (31) (2E) - N - (4-アミノ-2-シクロヘキシルキノリン-6-イル) - 3 - (4-クロロフェニル) プロプ-2-エンアミド、
 (32) (2E) - N - (4-アミノ-2-シクロブチルキノリン-6-イル) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、
 (33) (2E) - N - (4-アミノ-2-シクロペンチルキノリン-6-イル) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、
 (34) (2E) - N - (4-アミノ-2-シクロヘキシルキノリン-6-イル) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、
 (35) (2E) - N - (4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロプ-2-エンアミド、
 (36) 2-プロピル-6- (5- {2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) キノリン-4-アミン

から選択される請求項10に記載の化合物および該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項12】

治療上有効量の請求項1に記載の化合物を投与する段階を有する、処置を必要とする被験者におけるMCH受容体が介在する疾患の治療または抑制方法。

【請求項13】

前記疾患がMCH1R受容体が介在するものである請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記MCH受容体が介在する前記疾患が、肥満、糖尿病、食欲および摂食障害、心血管疾患、高血圧、異脂肪症、心筋梗塞、胆石、骨関節炎、ある種の癌、AIDS消耗、悪液質、脆弱（特に高齢者におけるもの）、過食症などの過食障害、食欲不振、躁鬱病などの精神障害、抑鬱、精神分裂病、気分障害、譫妄、痴呆、重度の能発育不全、不安、ストレス、認識障害、性機能、生殖機能、腎機能、利尿、運動機能障害、注意欠陥障害（ADD）、薬物乱用障害ならびになどの運動異常パーキンソン病、パーキンソン様症候群、トゥレット症候群、ハンチントン病、癲癇、記憶機能向上および棘筋萎縮から選択される請求項12に記載の方法。

【請求項15】

治療上有効量の請求項1に記載の化合物を投与する段階を有する、治療を必要とする被験者における肥満の治療方法。

【請求項16】

治療上有効量の食欲抑制剤または選択的セロトニン再取り込み阻害薬を投与する段階をさらに有する請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記食欲抑制剤が、アミノレックス、アンフェクロラル、アンフェタミン、ベンズフェタミン、クロルフェンテルミン、クロベンゾレックス、クロフォレックス、クロミノレックス、クロルテルミン、シクレキセドリン、デクスフェンフルラミン、デキストロアンフェタミン、ジエチルプロピオン、ジフェメトキシジン、N-エチルアンフェタミン、フェンブトラゼート、フェンフルラミン、フェニソレックス、フェンプロポレックス、フルドレ

10

20

30

40

50

クス、フルミノレクス、フルフリルメチルアンフェタミン、レバムフェタミン、レボファセトペラン、マジンドール、メフェノレックス、メタンフェプラモン、メタンフェタミン、ノルブソイドエフェドリン、ペントレクス、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、ピシロレクスおよびシブトラミンから選択され；前記選択的セロトニン再取り込み阻害薬が、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンおよびセルトラリンから選択される請求項16に記載の方法。

【請求項18】

肥満のリスクがある人物における肥満の予防方法であって、前記人物に対して約0.01mgから約100mg/kgの請求項1に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

【請求項19】

請求項1に記載の化合物および製薬上許容される担体を含む組成物。

10

【請求項20】

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

【請求項21】

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

【請求項22】

治療を必要とする被験者における精神分裂病、双極性障害および抑鬱から選択される状態の治療方法であって、前記被験者に対して有効量のMCH-1R受容体拮抗薬化合物を投与する段階を有する方法。

20

【請求項23】

治療を必要とする被験者における抑鬱を治療する方法であって、前記被験者に対して有効量の請求項1に記載のMCH-1R受容体拮抗薬化合物を投与する段階を有する方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

ある身体の大きさに関する過剰脂肪症と定義される肥満は、エネルギー摂取とエネルギー消費との間の慢性的な不均衡の結果である。肥満指数(BMI、 kg/m^2)が、過体重(BMI 25~30)および肥満(BMI > 30)の許容されている臨床的算定法である。BMIが $30\text{ kg}/\text{m}^2$ を超えると、糖尿病、高血圧、異脂肪症および心血管疾患、胆石、骨関節炎ならびにある形態の癌のリスクが大幅に高くなり、期待余命が短くなる。

30

【0002】

大多数の肥満者において、過剰脂肪症の原因はただちに明らかになるものではない。現在認められている作業仮説は、低コスト/エネルギー密度の食品が際限なく入手可能であること、ならびに座りがちな生活などの環境負荷に対する生来の代謝応答の適応不良の結果であるというものである(Hill et al., Science 1998; 280: 1371)。自由に生活しているヒトにおけるエネルギー摂取の研究は、奏功したのはごく限られた範囲であり、過食が最も多くの形態のヒト肥満の原因であるという決定的な実験的証拠は得られていない。レプチンの発見後、食物摂取の神経ホルモンの調節に対する関心が高まってきた。しかしながら、齧歯類および他の動物における食物摂取の調節について多くの知見が得られてきたが、ヒトにおける摂食行動の神経生理学についての理解は極めて限られたままである。

40

【0003】

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

50

R Fにより刺激されるA C T H放出に参与していることが示されている (Kawauchi et al., 1983, Nature 305, 321-323)。

【0004】

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

【0005】

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

【0006】

M C Hの作用は摂食の調節に限定されるものではない。なぜなら、視床下部一下垂体一軸に対する効果が報告されているからである (Nahon, 1994, Critical Rev. in Neurobiol., 8, 221-262)。M C Hは、視床下部からのC R Fの及び下垂体からのA C T Hのストレス誘導性放出を調節し得るため、M C Hはストレスに対する身体応答に参与している可能性がある。

【0007】

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

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

ヒトにおいて、M C H-1 RおよびM C H-2 Rという2種類の受容体サブタイプが確認されている。両方の受容体ならびにM C Hペプチドの遺伝子は、精神障害に関する感受性遺伝子を有すると以前に報告されている領域にマッピングされている。特に、M C H-1 Rは染色体22q13.2にマッピングされた (Kolakowski et al., 1996)。この領域における精神分裂病感受性座に関連がある可能性が、2つの研究グループからの独立の試験によって示唆されている (Pulver et al., 1994; Coon et al., 1994)。その上、非

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

10

【0009】

20

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

30

【0010】

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

【0011】

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

40

【0012】

ヒト遺伝的連鎖試験により、確認されているhMCH座が染色体12 (12q23~2

50

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

10

【0013】

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

【0014】

さらに、MCH 受容体結合の調節剤は、癲癇の治療においても有用となり得る。PTZ 発作モデルにおいて、発作誘発前の MCH 注射によって、ラットおよびモルモットの両方で発作活動が防止され、それは MCH 含有ニューロンが、PZT 誘発発作の基礎となる神経回路に関与し得ることを示唆している (Knigge and Wagner, 1997)。

20

【0015】

MCH はまた、認識機能の行動相関性に影響を与えることも認められている。MCH 治療によって、ラットにおいて受動回避応答の消滅が促進され (McBride et al., 1994)、MCH 受容体拮抗薬が記憶貯蔵および／または保持において有用である可能性が高まっている。

【0016】

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

30

【0017】

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

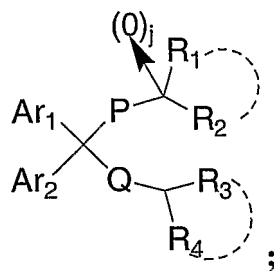
【0018】

タケダ (Takeda) に対する PCT 公開 WO 01/21169 には、下記に示した構造式の MCH 拮抗薬：

40

【0019】

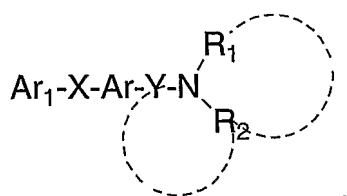
【化 1】



が開示されており；PCT公開WO 01/21577には下記構造式のMCH拮抗薬： 10

【0020】

【化 2】



が開示されている。

【0021】

20

ランザらの報告（Lanza et al., J. Med. Chem., 1992, 35: 252-258）には、C5a受容体結合の阻害薬として有用な置換4, 6-ジアミノキノリンが記載されている。シンカイらの報告（Shinkai, et al., J. Med. Chem., 2000, 43: 4667-4677）には、鎮痛活性を有するノシセプチン拮抗薬としての4-アミノキノリン類が記載されている。

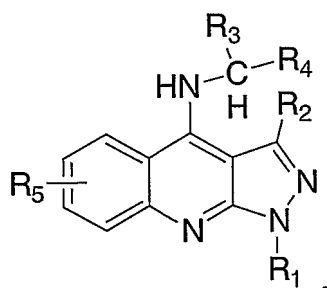
【0022】

PCT公開WO 96/28446には、cGMPホスホジエステラーゼの阻害薬としてのN-シクロアルキルメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-アミン類が開示されており；米国特許第5942520号では、哺乳動物における前癌病変を下記構造式の化合物：

【0023】

30

【化 3】



で治療することが特許請求されている。

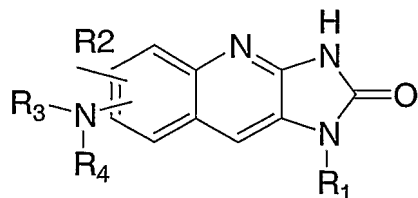
40

【0024】

米国特許第4701459号およびEP 0252503には、血小板凝集の阻害において有用な下記構造式：

【0025】

【化 4】

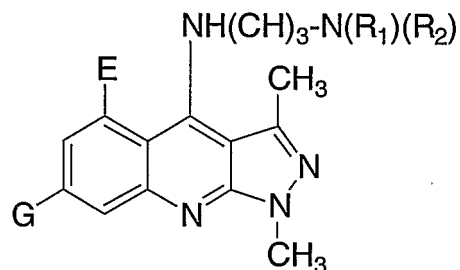


の 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-イミダゾ[4, 5-b]キノリニルアミン誘導体が開示されている。米国特許第 4013665 号では、下記構造式：

【0026】

10

【化 5】



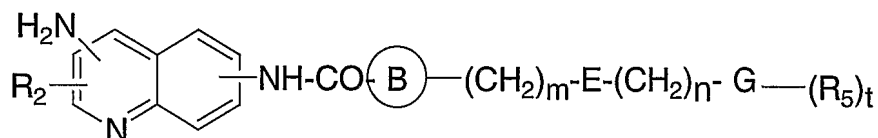
の抗ウィルス薬置換 1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリンが特許請求されている。 20

【0027】

PCT 公開 WO 99/48492 には、下記式：

【0028】

【化 6】



30

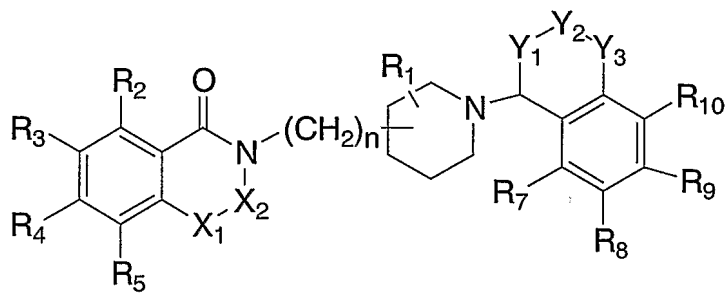
のノシセプチン拮抗薬が開示されている。

【0029】

PCT 公開 WO 99/53924 には、下記式：

【0030】

【化 7】

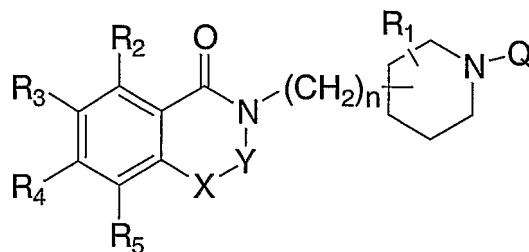


40

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

【0031】

【化 8】



【0032】

10

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

20

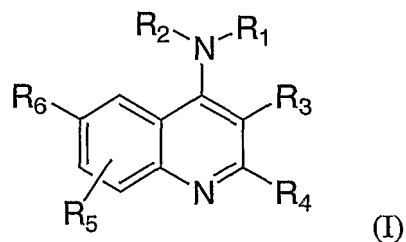
【課題を解決するための手段】

【0033】

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

【0034】

【化 9】



(I)

30

【0035】

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

40

【0036】

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

【0037】

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

50

【0038】

本発明はさらに、本発明の化合物の製造方法に関するものでもある。

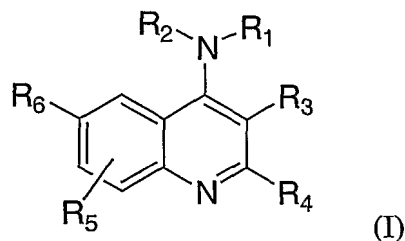
【発明を実施するための最良の形態】

【0039】

本発明の化合物は、下記構造式 I の化合物ならびにその製薬上許容される塩によって表される。

【0040】

【化10】



【0041】

本発明の1実施形態において、 R^1 は、

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

から選択され；

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

30

【0042】

本発明のこの実施形態の1群において R^1 は、

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

から選択され；

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

40

【0043】

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

【0044】

本発明のこの群の別の小群において R^1 は、

50

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

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

【0045】

本発明の 1 実施形態において R^2 は、

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

から選択され；

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

10

20

【0046】

本発明のこの実施形態の 1 群において R^2 は、

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

から選択され；

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

30

【0047】

この群の 1 小群において R^2 は、

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

から選択され；

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

40

【0048】

本発明のこの群の別の小群において R^2 は、

50

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

から選択され；

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

【0049】

10

本発明のこの群のさらに別の小群において R^2 は、

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

20

(12) 前記ヘテロシクロアルキル部分がアゼチジニル、ピロリジニルおよびピリジニル
から選択されるヘテロシクロアルキル- C_{0-6} アルキル、および

- (13) フェニル- C_{0-3} アルキル

からなる群から選択され；

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

【0050】

30

本発明の別の実施形態において R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素原子と一
体となって、N、S および O から選択される 1 個もしくは 2 個の別のヘテロ原子を有して
いても良く、1 以上の不飽和度を有していても良く、6 員のヘテロ芳香環もしくは芳香環
に縮合していても良く、未置換であるか独立に R^b から選択される 1～4 個の置換基で置
換されている 4～10 員の架橋もしくは非架橋複素環を形成しており；含硫黄複素環は、
硫黄原子上でモノ酸化もしくはジ酸化されていて良い。本発明のこの実施形態の 1 群に
おいて R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素原子と一体となって、N、S および
O から選択される 1 個の別のヘテロ原子を有していても良く、1 以上の不飽和度を有して
いても良く、6 員のヘテロ芳香環もしくは芳香環に縮合していても良く、未置換であるか
 R^b 置換基で置換されている 4～10 員の架橋もしくは非架橋複素環を形成している。こ
の群の 1 小群において R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素原子と一体となっ
て、N、S および O から選択される 1 個の別のヘテロ原子を有していても良く、未置換で
あるか R^b 置換基で置換された 4～10 員の架橋もしくは非架橋複素環を形成している。本
発明のさらに別の小群では R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素原子と一体とな
って、未置換であるか R^b 置換基で置換されたアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニ
ル、モルホリニル、1-チア-4-アザシクロヘキシル、アザシクロヘプチル、2-オキ
サ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1]
ヘプチル、2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、7-アザビシクロ [2. 2. 1]
ヘプチル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、2-アザビシクロ [2. 2.
2] オクチルおよび 3-アザビシクロ [3. 2. 2] ノニルから選択される 4～10 員

40

50

の架橋もしくは非架橋複素環を形成している。本発明のさらに別の小群では R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素原子と一体となって、未置換であるか R^b 置換基で置換されたアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルから選択される 4～6 員の非架橋複素環を形成している。

【0051】

本発明のさらに別の態様では、 R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素原子と一体となって、未置換アミノ、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N-シクロプロピルアミノ、N-シクロブチルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルおよび 4-(4-フルオロフェニル)ピペリジニルから選択される。

10

【0052】

本発明のさらに別の実施形態では R^3 は、

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

20

からなる群から選択され；

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

30

【0053】

本発明のこの実施形態の 1 群において R^3 は、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) C_{1-8} アルキル、
- (4) トリフルオロメチル、
- (5) C_{2-6} アルケニル、
- (6) シクロアルキル、
- (7) シクロアルキル- C_{1-6} アルキル、
- (8) シクロヘテロアルキル、
- (9) シクロヘテロアルキル- C_{1-6} アルキル、
- (10) アリール、
- (11) アリール- C_{1-6} アルキル、

40

50

- (12) ヘテロアリール、
- (13) ヘテロアリール-C₁₋₆ アルキル、
- (14) -OR⁷、
- (15) -NR⁷R⁷、
- (16) -CO₂R⁷ および
- (17) -C(O)NR⁷R⁷

から選択され；

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

10

【0054】

この群の 1 小群において R³ は、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) C₁₋₈ アルキル、
- (4) トリフルオロメチル、
- (5) -OH、
- (6) -OCH₃、
- (7) -NH₂、
- (8) -CO₂R⁷ および
- (9) -C(O)NH₂

20

から選択され；

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

【0055】

この群の別の小群では R³ は、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) C₁₋₈ アルキル、
- (4) トリフルオロメチル、
- (5) -OH、
- (6) -OCH₃、
- (7) -NH₂、
- (8) -CO₂H、
- (9) -CO₂CH₃、
- (10) -CO₂CH₂CH₃、および
- (11) -C(O)NH₂

30

から選択され；

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

40

【0056】

この群のさらに別の小群では R³ は、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) C₁₋₈ アルキル、
- (4) トリフルオロメチル、
- (5) -OH、
- (6) -OCH₃、
- (7) -NH₂、
- (8) -CO₂H

50

- (9) CO_2CH_3 、および
 (10) $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

から選択され；

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

【0057】

この群のさらに別の小群では R^3 は、水素および $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ から選択される。さらに別の小群では、 R^3 は水素である。

【0058】

本発明のさらに別の実施形態では R^4 は、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) C_{1-8} アルキル、
- (4) パーフルオロ C_{1-6} アルキル、
- (5) C_{2-6} アルケニル、
- (6) C_{2-6} アルキニル、
- (7) シクロアルキル、
- (8) シクロアルキル- C_{1-6} アルキル、
- (9) シクロヘテロアルキル、
- (10) シクロヘテロアルキル- C_{1-6} アルキル、
- (11) アリール、
- (12) アリール- C_{1-6} アルキル、
- (13) ヘテロアリール、
- (14) ヘテロアリール- C_{1-6} アルキル、
- (15) $-\text{OR}^7$ 、
- (16) $-\text{NR}^7\text{R}^7$ 、
- (17) $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、および
- (18) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$

からなる群から選択され；

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

【0059】

本発明のこの実施形態の 1 群において R^4 は、

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

- (15) $-NR^7R^7$ 、
 (16) $-CO_2R^7$ および
 (17) $-C(O)NR^7R^7$

から選択され；

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

【0060】

本発明のこの群の 1 小群において、 R^4 は

- (1) 水素、
 (2) ハロゲン、
 (3) C_{1-8} アルキル、
 (4) トリフルオロメチル、
 (5) シクロアルキル、
 (6) シクロヘテロアルキル、
 (7) アリール、
 (8) アリール- C_{1-6} アルキル、
 (9) ヘテロアリール、
 (10) $-OH$ 、
 (11) $-OCH$ 、
 (12) $-NH_2$ 、
 (13) $-CO_2R^7$ および
 (14) $-C(O)NH_2$

からなる群から選択され；

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

【0061】

本発明のこの群の別の小群において R^4 は、

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

から選択され；

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

【0062】

この群のさらに別の小群では R^4 は、

- (1) C_{1-8} アルキル、
 (2) トリフルオロメチル、
 (3) シクロブチル、
 (4) シクロペンチル、
 (5) シクロヘキシル、

- (6) フェニル、
- (7) $-\text{CO}_2\text{H}$ 、
- (8) CO_2CH_3 および
- (9) $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

から選択され；

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

【0063】

この群のさらに別の小群では R^4 は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 t -ブチル、2, 2-ジメチルプロピル、1-メチルプロピル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、フェニル、メトキシメチル、メチルチオメチル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルから選択される。

10

【0064】

本発明の 1 実施形態において R^3 および R^4 は、両方とも水素であることはない。

【0065】

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

20

【0066】

本発明の 1 実施形態において R^5 は、

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

から選択される。

30

【0067】

本発明のこの実施形態の 1 群において R^5 は、

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

から選択される。

40

【0068】

本発明のこの実施形態の 1 群において R^5 は、

50

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

から選択される。

10

【0069】

本発明の1小群において R^5 は、

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

から選択される。

20

【0070】

本発明の別の小群において、 R^5 は水素である。

【0071】

本発明の別の実施形態において R^6 は、

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

から選択され；

30

40

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

【0072】

本発明の1群において R^6 は、

50

- (1) - $(CH_2)_n - R^7$ 、
 (2) - $(CH_2)_n$ - アリール - R^7 、
 (3) - $(CH_2)_n$ - ヘテロアリール - R^7 、
 (4) - $(CH_2)_n$ - ヘテロシクロアルキル - R^7 、
 (5) - $(CH_2)_n C \equiv N$ 、
 (6) - $(CH_2)_n CON(R^7)_2$ 、
 (7) - $(CH_2)_n CO_2 R^7$ (ただし、 n は 1、2、3、4 または 5 である)、
 (8) - $(CH_2)_n COR^7$ 、
 (9) - $(CH_2)_n NR^7 C(O)R^7$ (ただし、 n は 1、2、3、4 または 5 である)、

10

- (10) - $(CH_2)_n NR^7 C(O)(CH_2)_n SR^7$ 、
 (11) - $(CH_2)_n NR^7 CO_2 R^7$ 、
 (12) - $(CH_2)_n NR^7 C(O)N(R^7)_2$ 、
 (13) - $(CH_2)_n NR^7 SO_2 R^7$ (ただし、 n は 1、2、3、4 または 5 である)、

- (14) - $(CH_2)_n S(O)_p R^7$ 、
 (15) - $(CH_2)_n SO_2 N(R^7)_2$ 、
 (16) - $(CH_2)_n OR^7$ 、
 (17) - $(CH_2)_n OC(O)R^7$ 、
 (18) - $(CH_2)_n OC(O)OR^7$ 、
 (19) - $(CH_2)_n OC(O)N(R^7)_2$ 、
 (20) - $(CH_2)_n N(R^7)_2$ (ただし、 n がゼロの場合、少なくとも 1 個の R^7 が水素、フェニルおよびアルキル以外である)、および

20

- (21) - $(CH_2)_n NR^7 SO_2 N(R^7)_2$

から選択され；

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

【0073】

本発明の 1 群において R^6 は、

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

30

から選択され；

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

40

【0074】

本発明の別の群において R^6 は、

- (1) - R^7 、
 (2) - ヘテロアリール - R^7 、
 (3) - $CONHR^7$ 、
 (4) - $CON(R^7)(CH_3)$ 、
 (5) - $CH_2 CONHR^7$ 、
 (6) - $CH_2 CON(R^7)(CH_3)$ 、
 (7) - $CH_2 NHC(O)R^7$ 、

50

- (8) $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$ 、
 (9) $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{SR}^7$ 、
 (10) $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{R}^7)$ 、
 (11) $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^7)$ 、
 (12) $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^7$ 、
 (13) $-\text{NH}(\text{R}^7)$ 、
 (14) $-\text{N}(\text{COCH}_3)(\text{R}^7)$ 、
 (15) $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}(\text{R}^7)$ 、および
 (16) $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{COCH}_3)(\text{R}^7)$

から選択され；

$(\text{CH}_2)_n$ 中の水素原子のうちの 1 個もしくは 2 個が R^a で置換されていても良い。

10

【0075】

本発明の特定の小群では R^6 は、 $-\text{オキサジアゾリル}-\text{R}^7$ である。

【0076】

本発明のさらに別の実施形態では R^7 は、各場合で独立に、

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

からなる群から選択され；

20

30

前記アルキルおよびアルケニル部分は R^a から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル部分が独立に、 R^b から選択される 1～4 個の置換基で置換されており；含硫黄複素環は、硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良い。本発明の化合物の 1 群において R^7 では、前記アルキルおよびアルケニル部分は、 R^a から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良く；前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル部分は独立に、 R^b から選択される 1～3 個の置換基で置換置換されており；含硫黄複素環は、硫黄原子上でモノ酸化またはジ酸化されていても良い。

【0077】

本発明の 1 群において R^7 は、各場合において独立に、

40

- (1) 水素、
 (2) C_{1-6} アルキル、
 (3) フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、インドリル、キナゾリニル、キノリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロインダニル、ベンゾイソジアゾリル、スピロシクロヘキシルインドリニル、スピロー（ジヒドロベンゾチオフェニル）ピペリジニル、スピローインドリニルピペリジニル、インドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾジオキサソリル、テトラヒドロナフチル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾピラニルおよび 1, 4-ベンゾジオキサニルから選択されるアリール、

50

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

(5) シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、インダニル、ビシクロ[2. 2. 2]オクタニル、テトラヒドロナフチルおよびジヒドロインダニルから選択されるシクロアルキル、 10

(6) アゼチジニル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、1-チア-4-アザ-シクロヘキサン、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、2, 3-ジヒドロフロ[2, 3-b]ピリジル、ベンゾオキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、ヘキサヒドロチエノピリジニル、チエノピリジニル、アザシクロヘプチル、4, 4-スピロ[2, 3-ジヒドロベンゾチオフエン-3, 3-イル]ピペリジニルおよび4, 4-スピロ[インドリ-3, 3-イル]ピペリジニルから選択されるヘテロシクロアルキル、 20

(7) アリールC₁₋₃アルキル(前記アリール部分は、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、インドリル、キナゾリニル、キノリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロインダニル、ベンゾイソジアゾリル、スピロシクロヘキシルインドリニル、スピロ-(ジヒドロベンゾチオフエニル)ピペリジニル、スピロ-インドリニルピペリジニル、インドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾジオキサソリル、テトラヒドロナフチル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾピラニルおよび1, 4-ベンゾジオキサニルから選択される)、

(8) ヘテロアリールC₁₋₃アルキル(前記ヘテロアリール部分は、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、フロ[2, 3-b]ピリジル、キノリル、インドリル、イソキノリル、キナゾリニル、ベンゾイソジアゾリル、トリアゾロピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリニル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾリルおよびチエノピリジニルから選択される)、 30

(9) シクロアルキルC₁₋₃アルキル(前記シクロアルキル部分は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、インダニル、ビシクロ[2. 2. 2]オクタニル、テトラヒドロナフチルおよびジヒドロインダニルから選択される)、 40

(10) ヘテロシクロアルキルC₁₋₃アルキル(前記ヘテロシクロアルキル部分は、アゼチジニル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、1-チア-4-アザ-シクロヘキサン、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタニル、2, 3-ジヒドロフロ[2, 3-b]ピリジル、ベンゾオキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、ヘキサヒドロチエノピリジニル、チエノピリジニル、アザシクロヘプチル、4, 4-スピロ[2, 3-ジヒドロベンゾチオフエン-3, 3-イル]ピペリジ 50

ニルおよび 4, 4-スピロ [インドリ-3, 3-イル] ピペリジニルから選択される)、

(11) アリール $C_2 - 3$ アルケニル (前記アリール部分は、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、インドリル、キナゾリニル、キノリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロインダニル、ベンゾイソジアゾリル、スピロシクロヘキシルインドリニル、スピロー (ジヒドロベンゾチオフェニル) ピペリジニル、スピローインドリニルピペリジニル、インドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾジオキサソリル、テトラヒドロナフチル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾピラニルおよび 1, 4-ベンゾジオキサニルから選択される)、

10

(12) ヘテロアリール $C_2 - 3$ アルケニル (前記ヘテロアリール部分は、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、フロ [2, 3-b] ピリジル、キノリル、インドリル、イソキノリル、キナゾリニル、ベンゾイソジアゾリル、トリアゾロピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリニル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾリルおよびチエノピリジニルから選択される)、

(13) シクロアルキル $C_2 - 3$ アルケニル (前記シクロアルキル部分は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、インダニル、ビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、テトラヒドロナフチルおよびジヒドロインダニルから選択される)、および

20

(14) ヘテロシクロアルキル $C_2 - 3$ アルケニル (前記ヘテロシクロアルキル部分は、アゼチジニル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、1-チア-4-アザ-シクロヘキサ-ン、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、2, 3-ジヒドロフロ [2, 3-b] ピリジル、ベンゾオキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、ヘキサヒドロチエノピリジニル、チエノピリジニル、アザシクロヘプチル、4, 4-スピロ [2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-3, 3-イル] ピペリジニルおよび 4, 4-スピロ [インドリ-3, 3-イル] ピペリジニルから選択される) から選択され;

30

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

【0078】

本発明の別の実施形態では R^a は各場合で独立に、

- (1) $-OR^d$ 、
- (2) $-NR^dS(O)_mR^d$ 、
- (3) $-NO_2$ 、
- (4) ハロゲン、
- (5) $-S(O)_mR^d$ 、
- (6) $-SR^d$ 、
- (7) $-S(O)_2OR^d$ 、
- (8) $-S(O)_pN(R^d)_2$ 、
- (9) $-N(R^d)_2$ 、
- (10) $-O(CR^dR^d)_nN(R^d)_2$ 、
- (11) $-C(O)R^d$ 、
- (12) $-CO_2R^d$ 、

40

50

- (13) $-\text{CO}_2 (\text{CR}^{\text{d}} \text{R}^{\text{d}})_n \text{CON} (\text{R}^{\text{d}})_2$ 、
- (14) $-\text{OC} (\text{O}) \text{R}^{\text{d}}$ 、
- (15) $-\text{CN}$ 、
- (16) $-\text{C} (\text{O}) \text{N} (\text{R}^{\text{d}})_2$ 、
- (17) $-\text{NR}^{\text{d}} \text{C} (\text{O}) \text{R}^{\text{d}}$ 、
- (18) $-\text{OC} (\text{O}) \text{N} (\text{R}^{\text{d}})_2$ 、
- (19) $-\text{NR}^{\text{d}} \text{C} (\text{O}) \text{OR}^{\text{d}}$ 、
- (20) $-\text{NR}^{\text{d}} \text{C} (\text{O}) \text{N} (\text{R}^{\text{d}})_2$ 、
- (21) $-\text{CR}^{\text{d}} (\text{N}-\text{OR}^{\text{d}})$ 、
- (22) $-\text{CF}_3$ 、
- (23) シクロアルキル、
- (24) シクロヘテロアルキル、および
- (25) オキソ

から選択される。

10

【0079】

本発明のこの実施形態の1群において R^{a} は各場合で独立に、

- (1) $-\text{OR}^{\text{d}}$ 、
- (2) $-\text{NHSO}_2 \text{CH}_3$ 、
- (3) $-\text{NO}_2$ 、
- (4) ハロゲン、
- (5) $-\text{S} (\text{O})_m \text{CH}_3$ 、
- (6) $-\text{SR}^{\text{d}}$ 、
- (7) $-\text{S} (\text{O})_2 \text{OR}^{\text{d}}$ 、
- (8) $-\text{S} (\text{O})_p \text{N} (\text{R}^{\text{d}})_2$ 、
- (9) $-\text{N} (\text{R}^{\text{d}})_2$ 、
- (10) $-\text{O} (\text{CR}^{\text{d}} \text{R}^{\text{d}})_n \text{N} (\text{R}^{\text{d}})_2$ 、
- (11) $-\text{C} (\text{O}) \text{R}^{\text{d}}$ 、
- (12) $-\text{CO}_2 \text{R}^{\text{d}}$ 、
- (13) $-\text{CO}_2 (\text{CR}^{\text{d}} \text{R}^{\text{d}})_n \text{CON} (\text{R}^{\text{d}})_2$ 、
- (14) $-\text{OC} (\text{O}) \text{R}^{\text{d}}$ 、
- (15) $-\text{CN}$ 、
- (16) $-\text{C} (\text{O}) \text{N} (\text{R}^{\text{d}})_2$ 、
- (17) $-\text{NR}^{\text{d}} \text{C} (\text{O}) \text{R}^{\text{d}}$ 、
- (18) $-\text{OC} (\text{O}) \text{N} (\text{R}^{\text{d}})_2$ 、
- (19) $-\text{NR}^{\text{d}} \text{C} (\text{O}) \text{OR}^{\text{d}}$ 、
- (20) $-\text{NR}^{\text{d}} \text{C} (\text{O}) \text{N} (\text{R}^{\text{d}})_2$ 、
- (21) $-\text{CR}^{\text{d}} (\text{N}-\text{OR}^{\text{d}})$ 、
- (22) $-\text{CF}_3$ 、
- (23) シクロアルキル、
- (24) シクロヘテロアルキル、および
- (25) オキソ

から選択される。

20

30

40

【0080】

本発明のこの群の1小群において R^{a} は各場合で独立に、

- (1) $-\text{OR}^{\text{d}}$ 、
- (2) $-\text{NHSO}_2 \text{CH}_3$ 、
- (3) $-\text{NO}_2$ 、
- (4) ハロゲン、
- (5) $\text{S} (\text{O})_m \text{CH}_3$ 、
- (6) $-\text{SCH}_3$ 、

50

- (7) $-\text{SCF}_3$ 、
- (8) $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、
- (9) $-\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^d)_2$ 、
- (10) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、
- (11) $-\text{NH}_2$ 、
- (12) $-\text{O}(\text{CR}^d\text{R}^d)_n\text{N}(\text{R}^d)_2$ 、
- (13) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、
- (14) $-\text{CO}_2\text{H}$ 、
- (15) $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、
- (16) t -ブチルオキシカルボニル、
- (17) $-\text{CO}_2(\text{CR}^d\text{R}^d)_n\text{CON}(\text{R}^d)_2$ 、
- (18) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^d$ 、
- (19) $-\text{CN}$ 、
- (20) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^d)_2$ 、
- (21) $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、
- (22) $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^d)_2$ 、
- (23) $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、
- (24) $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^d)_2$ 、
- (25) $-\text{CR}^d(\text{N}-\text{OR}^d)$ 、
- (26) $-\text{CF}_3$ 、
- (27) シクロアルキル、
- (28) シクロヘテロアルキル、および
- (29) オキソ

10

20

から選択される。

【0081】

本発明の別の実施形態において各 R^b は独立に、

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

30

から選択され；

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

【0082】

本発明のこの実施形態の 1 群において各 R^b は独立に、

40

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

から選択され；

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

50

ていても良い。

【0083】

本発明のこの群の1小群において各 R^b は独立に、

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

10

から選択され；

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

【0084】

本発明の別の小群では各 R^b は独立に、

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

20

から選択され；

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

【0085】

本発明のさらに別の実施形態では各 R^c は独立に、

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

30

から選択される。

【0086】

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

40

50

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

【0087】

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

【0088】

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

10

【0089】

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

【0090】

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

20

【0091】

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

30

40

【0092】

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

【0093】

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

【0094】

50

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

【0095】

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

【0096】

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

【0097】

「ヘテロシクロアルキル」とは、N、S および O から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を有する単環式もしくは二環式飽和環であって、前記各環が 3 ～ 14 個の原子を有し、結合箇所が炭素または窒素であることができるものを意味する。その用語はまた、架橋環を指すものでもあり、結合箇所が非芳香族部分上であるアリールもしくはヘテロアリール基に縮合した単環式複素環をも含む。「ヘテロシクロアルキル」の例には、アゼチジニル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、1-チア-4-アザシクロヘキサン、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、2, 3-ジヒドロフロ [2, 3-b] ピリジル、ベンゾオキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、ヘキサヒドロチエノピリジニル、チエノピリジニル、アザシクロヘプチル、2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、2, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、3-アザビシクロ [3, 2. 2] ノニル、2H-ピロリル、4, 4-スプロ [2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-3, 3-イル] ピペリジニル、4, 4-スプロ [インドリ-3, 3-イル] ピペリジニルなどがある。この用語には、窒素を介して結合した 2-または 4-ピリドンなどの芳香族ではない部分不飽和単環式環または N-置換-(1H, 3H)-ピリミジン-2, 4-ジオン類 (N-置換ウラシル類) も

10

20

30

40

50

含まれる。

【0098】

「ハロゲン」には、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素などがある。

【0099】

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

【0100】

本明細書に記載の化合物の中には、オレフィン系二重結合を有するものもあり、別段の断りがない限り、E および Z の両方の幾何異性体を含むものである。 10

【0101】

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

【0102】

式 I の化合物は、例えば好適な溶媒（例：MeOH または酢酸エチルあるいはそれらの混合物）からの分別結晶によって、エナンチオマーのジアステレオマー対に分離することができる。そうして得られたエナンチオマー対は、従来の手段によって、例えば分割剤として光学活性アミンを用いることで、あるいはキラル HPLC カラムを用いることで個々の立体異性体に分離することができる。 20

【0103】

別法として、一般式 I の化合物のいずれかのエナンチオマーを、立体配置が既知である光学的に純粋な出発原料または試薬を用いる立体特異的合成によって得ることができる。

【0104】

「製薬上許容される塩」という用語は、無機もしくは有機塩基および無機もしくは有機酸などの製薬上許容される無毒性の塩基または酸から製造される塩を指す。無機塩基から誘導される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩などがある。特に好ましいものは、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩およびナトリウム塩である。製薬上許容される有機無毒性塩基から誘導される塩には、1 級、2 級および 3 級アミン類、天然置換アミン類などの置換アミン類、環状アミン類および塩基性イオン交換樹脂の塩などがあり、例を挙げるとアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂類、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンの塩 30 40

【0105】

本発明の化合物が塩基性である場合、無機酸および有機酸などの製薬上許容される無毒性酸から塩を製造することができる。そのような酸には、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などがある。特に好ましいものは、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸および酒石酸である。

【0106】

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

【0107】

本発明の化合物は、MCH-1R受容体の拮抗薬であることから、MCH-1R受容体に関連する障害または疾患の予防および治療において有用である。従って本発明の別の態様は、MCH-1R受容体結合とそれに続く細胞活性化が介在する疾患または障害または症状の治療（予防、緩和、改善または抑制など）方法であって、哺乳動物に対して有効量の式 I の化合物を投与する段階を有する方法を提供する。そのような疾患、障害、状態または症状には例えば、肥満、糖尿病、食欲および摂食障害、心血管疾患、高血圧、異脂肪症、心筋梗塞、胆石、骨関節炎、ある種の癌、AIDS消耗、悪液質、脆弱（特に高齢者におけるもの）、過食症などの過食障害、食欲不振、躁鬱病などの精神障害、抑鬱、精神分裂病、気分障害、譫妄、痴呆、重度の能発育不全、不安、ストレス、認識障害、性功能、生殖機能、腎機能、利尿、運動機能障害、注意欠陥障害（ADD）、薬物乱用障害ならびになどの運動異常パーキンソン病、パーキンソン様症候群、トゥレット症候群、ハンチントン病、癲癇、記憶機能向上および棘筋萎縮がある。

10

【0108】

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

20

【0109】

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

30

【0110】

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

【0111】

経口組成物を用いる場合、好適な用量範囲は例えば、式 I の化合物約0.01mg～約100mg/日、好ましくは約0.1mg～約10mg/日である。経口投与の場合、その組成物は好ましくは、治療を受ける患者に対する用量を症状に応じて調節するために有効成分を0.01～1000mg、好ましくは0.01、0.05、0.1、0.5、1、0、2.5、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、30.0、40.0、50.0または1000.0mg含む錠剤の形態で提供される。

40

【0112】

本発明の別の態様は、式 I の化合物および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物の場合のような「組成物」という用語は、有効成分、および担体を構成する不活性成分（製薬上許容される賦形剤）を含む製造物、ならびにいずれか2種類以上の成分の組み合わせ、複合体化もしくは凝集から、または1以上の成分の解離から、ま

50

たは1以上の成分の他の種類の反応もしくは相互作用から直接または間接に得られる製造物を包含するものである。従って本発明の医薬組成物は、式Iの化合物、別の有効成分および製薬上許容される賦形剤を混合することで製造される組成物を包含するものである。

【0113】

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

【0114】

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

10

【0115】

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

【0116】

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

20

【0117】

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

30

【0118】

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

40

【0119】

上記の一般的な製剤以外に、式Iの化合物は米国特許第3845770号；同3916899号；同3536809号；同3598123号；同3630200号；および同4008719に記載のものなどの徐放手段および／または投薬機器によって投与することもできる。

【0120】

経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、それぞれが所定量の有効成分を含むカプセル

50

、カシェ剤または錠剤などの個別の単位として；粉剤もしくは粒剤として；あるいは水系液体、非水系液体中の溶液または懸濁液、水中油型乳濁液もしくは油中水型乳濁液として提供することができる。そのような組成物は、いずれかの製薬方法によって調製可能であるが、全ての方法において、1以上の必要な成分を構成する担体と有効成分とを組み合わせる段階がある。通常その組成物は、有効成分と液体担体もしくは微粉碎固体担体またはその両方と均一かつ十分に混合し、そして必要に応じて所望の形態に製造物を成形することで製造される。例えば錠剤は、適宜に1以上の補助成分とともに、圧縮または成形によって製造することができる。圧縮錠は、好適な機械で、適宜に結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、界面活性剤または分散剤と混合して、粉末もしくは顆粒などの自由に流動する形の有効成分を圧縮することで製造することができる。すりこみ錠は、好適な機械で、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することで製造することができる。望ましくは各錠剤には、有効成分約1mg～約500mgを含有させ、各カシェ剤またはカプセルには、有効成分約1～約500mgを含有させる。

10

【0121】

以下に、式Iの化合物についての代表的な医薬製剤の例を示す。

【0122】

【表1】

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

20

【0123】

【表2】

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

30

【0124】

【表3】

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

40

【0125】

【表 4】

成分	缶当たり
式 I の化合物	24 mg
リン, NF 濃縮液	1.2 mg
トリクロフル和メチン, NF	4.025 g
ジクロロフル和メチン, NF	12.15 g

【0126】

式 I の化合物は、式 I の化合物が有用な疾患または状態の治療／予防／抑制または改善で使用される他の薬剤と併用することができる。そのような他薬剤は、それらに通常使用される経路および量で、式 I の化合物と同時または該化合物と順次に投与することができる。式 I の化合物を 1 以上の他薬剤と同時に使用する場合、式 I の化合物に加えてそのような他薬剤とを含有する医薬組成物が好ましい。従って、本発明の医薬組成物には、式 I の化合物以外に、1 以上の他の有効成分も含有するものが含まれる。

【0127】

肥満、神経性多食症および強迫摂食障害などの摂食障害の治療または予防において、本発明の化合物を他の食欲抑制剤と併用可能であることは明らかであろう。

【0128】

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

【0129】

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

【0130】

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

【0131】

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

【0132】

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

【0133】

本発明はさらに、肥満の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して、併用している薬剤が有効な軽減を与えるような量の本発明の化合物およびそ

のような量の S S R I を投与する段階を有する方法も提供する。

【0134】

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

【0135】

本発明は、肥満の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して、併用している薬剤が効果的な軽減を与えるような量の本発明の化合物ならびにそのような量の米国特許第 5 5 3 6 7 1 6 号に開示および具体的に記載されているものなどの成長ホルモン分泌促進剤；メラノタン I I などのメラノコルチン作働薬；特許公開 WO 9 4 / 1 8 1 6 1、WO 9 5 / 2 9 1 5 9、WO 9 7 / 4 6 5 5 6、WO 9 8 / 0 4 5 2 6 および WO 9 8 / 3 2 7 5 3 に開示および具体的に記載されているものなどの β -3 作働薬；5 H T-2 作働薬；オレキシン拮抗薬；メラニン凝集ホルモン拮抗薬；ガラニン拮抗薬；C C K 作働薬；G L P-1 作働薬；コルチコトロピン放出ホルモン作働薬；N P Y-5 拮抗薬；N-(1-ピペリジニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-(2, 4-ジクロロフェニル)-4-メチルピラゾール-3-カルボキサミド (S R 1 4 1 7 1 6 A)、ならびに米国特許第 5 6 2 4 9 4 1 号および同 6 0 2 8 0 8 4 号、P C T 出願 WO 9 8 / 4 3 6 3 6、WO 9 8 / 3 1 2 2 7、WO 9 8 / 4 1 5 1 9、WO 9 8 / 3 7 0 6 1、WO 0 0 / 1 0 9 6 7、WO 0 0 / 1 0 9 6 8、WO 9 7 / 2 9 0 7 9、WO 9 9 / 0 2 4 9 9 および WO 9 8 / 4 3 6 3 5、および E P O 出願 E P-6 5 8 5 4 6 に記載のものなどの C B 1 調節剤；ならびに Y 1 拮抗薬を投与する段階を有する方法も提供するものである。

【0136】

本明細書で使用される場合の「肥満」とは、哺乳動物が有する身長平方当たりの体重 (kg/m^2) として計算される肥満指数 (B M I) が少なくとも 2 5. 9 である状態を指す。簡便には、正常な体重を有する者において、B M I は 1 9. 9 から 2 5. 9 未満である。

【0137】

肥満の治療または予防において本発明の化合物を、ヒスタミン受容体-3 (H 3) 調節剤、C B 1 カンナビノイド受容体拮抗薬または逆作働薬および／またはホスホジエステラーゼ-3 B (P D E 3 B) 阻害薬とも併用可能であることは明らかであろう。

【0138】

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

【0139】

(肥満の)「治療」とは、哺乳動物の B M I を約 2 5. 9 未満まで減らし、その体重を少なくとも 6 ヶ月間維持することを指す。治療によって好適には、哺乳動物による食物またはカロリー摂取が減少する。

【0140】

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

【0141】

過剰体重は、高血圧、糖尿病、異脂肪症、心血管疾患、胆石、骨関節炎およびある形態の癌などの各種疾患に寄与する因子である。体重減少をもたらすことで、例えばそのような疾患の可能性を低下させたり、そのような疾患に対する治療の一部とすることができる。体重減少は、MCH-1R受容体活性と拮抗して、例えば食欲低下、代謝速度上昇、脂肪取り込み減少または炭水化物渴望の低下という効果のうちの1以上を実現することで達成することができる。

【0142】

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

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

(b) インシュリンまたはインシュリン様薬;

(c) トルブタミドおよびグリピジドなどのスルホニル尿素類;

(d) α -グルコシダーゼ阻害薬 (アカルボースなど);

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

(f) WO97/28149に開示のものなどのPPAR δ 作働薬;

(g) フェンフルラミン、デキスフェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、オルリスタット (orlistat) または β 3アドレナリン受容体作働薬などの抗肥満化合物; 30

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

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

(j) WO97/10813に記載のようなPPAR γ 拮抗薬;

(k) フルオキセチンおよびセルトラリンなどのセロトニン再取り込み阻害薬;

(l) MK-0677などの成長ホルモン分泌促進剤

などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0143】

ストレスの治療または予防において本発明の化合物を、抗不安薬などの他の抗ストレス剤と併用することが可能であることは明らかであろう。好適な抗不安薬の群には、ベンゾジアゼピン類および5-HT_{1A}作働薬もしくは拮抗薬、特に5-HT_{1A}部分作働薬、そしてコルチコトロピン放出因子 (CRF) 拮抗薬などがある。 40

【0144】

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

【0145】

好適な5-HT_{1A}受容体作働薬または拮抗薬には、特に5-HT_{1A}受容体部分作働 50

薬であるブスピロン、フレシノキサン、ゲピロン (gepirone) およびイプサピロン (ipirone) ならびにそれらの製薬上許容される塩などがある。

【0146】

好適なCRF拮抗薬には、米国特許第6187781号に開示の4-テトラヒドロピリジルピリミジン誘導体；米国特許第6124300号に開示のアリールオキシおよびアリールチオ縮合ピリジンおよびピリミジン誘導体；米国特許第6107300号に開示のアリールアミノ縮合ピリミジン誘導体；米国特許第5705646号、米国特許第5712303号、米国特許第5968944号、米国特許第5958948号、米国特許第6103900号および米国特許第6005109号に開示のピラゾールおよびピラゾロピリミジン誘導体；米国特許第6083948号に開示のテトラヒドロプテリジン誘導体；米国特許第5861398号に開示のベンゾペリミジンカルボン酸誘導体；米国特許第5880135号に開示の置換4-フェニルアミノチアゾール誘導体；米国特許第5493006号、米国特許第5663292号および米国特許第5874227号に開示の環状CRF類縁体；および米国特許第5063245号、米国特許第5245009号、米国特許第5510458号および米国特許第5109111号に開示の化合物；ならびに国際特許出願明細書WO 94/13643、WO 94/13644、WO 94/13661、WO 94/13676およびWO 94/13677に記載の化合物などがある。

【0147】

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

【0148】

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

【0149】

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

【0150】

同様に式Iの化合物は、現在は他の薬剤または成分と併用投与される製剤中の従来の疼痛緩和剤に対する部分的または完全な代替薬として有用であろう。そこでさらに別の態様において本発明は、無毒性で治療上有効量の上記で定義の式Iの化合物ならびにアセトアミノフェンもしくはフェナセチンまたはシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害薬などの別の疼痛緩和薬；カフェインなどの増強物質；ミソプロストール、エンプロスチル、リオプロスチル (rioprostil)、オルノプロスチル (ornoprostol) またはロサプロスチル (rosaprostol) などのプロスタグランジン；利尿剤；鎮静性または非鎮静性抗ヒスタミンなどの1以上の成分を含む疼痛の知覚を調節するための医薬組成物を包含するものである。シクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬の例には、ロフェコキシブ (VIOXX (登録商標)、米国特許第5474995号参照)、エトリコキシブ (etoricoxib) (ARCOXIA (商標名)、米国特許第5861419号参照)、セレコキシブ (CELEBREX (登録商標)、米国特許第5466823号参照)、バルデコキシブ (valdecoxib) (米国特許第6633272号参照)、パレコキシブ (parecoxib) (米国特許第5932598号参照)、COX-189 (Novartis)、BMS347070 (Bristo

l Myers Squibb)、チラコキシブ(JTE522、日本たばこ)、ABT963(Abbott)、CS502(三共)およびGW406381(GlaxoSmithKline)などがある。シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬化合物の他の例が、米国特許第6020343号に開示されている。さらに本発明は、疼痛の治療方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して、直前に挙げたような成分のうち1以上と併用投与しても良い無毒性で治療上有効量の式Iの化合物を投与する段階を有する方法を包含する。

【0151】

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

10

20

【0152】

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

【0153】

精神分裂病の治療において本発明の化合物との併用に好適な抗精神病薬には、フェノチアジン、チオキサnten、複素環ジベンザゼピン、ブチロフェノン、ジフェニルブチルピペリジンおよびインドロン類の抗精神病薬などがある。フェノチアジン類の好適な例には、クロルプロマジン、メソリダジン、チオリダジン、アセトフェナジン、フルフェナジン、ペルフェナジンおよびトリフルオペラジンなどがある。チオキサnten類の好適な例には、クロルプロチキセンおよびチオチキセンなどがある。ジベンザゼピン類の好適な例には、クロザピンおよびオランザピンなどがある。ブチロフェノンの例は、ハロペリドールである。ジフェニルブチルピペリジンの例はピモジドである。インドロンの例は、モリンドロン(molindolone)である。他の抗精神病薬には、ロクサピン、スルピリドおよびリスペリドンなどがある。CB1受容体調節剤と併用される場合の抗精神病薬は、例えば塩酸クロルプロマジン、ベシル酸メソリダジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸アセトフェナジン、塩酸フルフェナジン、エナント酸(enanthate)フルフェナジン、デカン酸フルフェナジン、塩酸トリフルオペラジン、塩酸チオチキセン、デカン酸ハロペリドール、コハク酸ロキサピンおよび塩酸モリンドンなどの製薬上許容される塩の形態であることができることは明らかであろう。ペルフェナジン、クロルプロチキセン、クロザピン、オランザピン、ハロペリドール、ピモジドおよびリスペリドンは一般的に、非塩型で使用する。

30

40

【0154】

本発明の化合物と併用される他の種類の抗精神病薬には、ドーパミン受容体拮抗薬、特にD2、D3およびD4ドーパミン受容体拮抗薬、およびムスカリンM1受容体作働薬などがある。D3ドーパミン受容体拮抗薬の例には、化合物PNU-99194Aがある。

50

D 4 ドーパミン受容体拮抗薬の例には P N U - 1 0 1 3 8 7 がある。ムスカリン M 1 受容体作働薬の例には、キサノメリン (xanomeline) がある。

【0155】

C B 1 受容体調節剤と併用される別の種類の抗精神病薬は 5 - H T _{2 A} 受容体拮抗薬であり、その例には M D L 1 0 0 9 0 7 およびファンアンセリン (fananserin) などがある。5 - H T _{2 A} 活性とドーパミン受容体拮抗薬活性を併せ持つと考えられているセロトニン系ドーパミン拮抗薬 (S D A) も本発明の化合物との併用で有用であり、その例にはオランザピンおよびジペラシドン (ziperasidone) などがある。

【0156】

抑鬱または不安の治療において、本発明の化合物を他の抗鬱薬または抗不安薬と併用できることは明らかである。

10

【0157】

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

【0158】

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

20

【0159】

好適な選択的セロトニン再取り込み阻害薬には、上記で記載のものなどがある。

【0160】

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

【0161】

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

30

【0162】

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

【0163】

好適な C R F 拮抗薬には、本明細書で前述の化合物などがある。

【0164】

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

40

【0165】

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

【0166】

ニューロキニン-1 受容体拮抗薬は、ペプチド性または非ペプチド性であることができるが、非ペプチド性ニューロキニン-1 受容体拮抗薬の使用が好ましい。好ましい実施形態では、ニューロキニン-1 受容体拮抗薬は C N S 浸透性ニューロキニン-1 受容体拮抗薬である。さらに簡便のため、経口活性なニューロキニン-1 受容体拮抗薬を用いることが好ましい。服用を促進するため、ニューロキニン-1 受容体拮抗薬が長期作用性ニュー

50

ロキニン-1 受容体拮抗薬であることも好ましい。本発明での使用に特に好ましい種類のニューロキニン-1 受容体拮抗薬は、経口活性で長期作用性の化合物である。

【0167】

本発明で使用されるニューロキニン-1 受容体拮抗薬については、例えば米国特許第 5162339号、同5232929号、同5242930号、同5373003号、同5387595号、同5459270号、同5494926号、同5496833号、同5637699号；欧州特許公開EP0360390、同0394989、同0428434、同0429366、同0430771、同0436334、同0443132、同0482539、同0498069、同0499313、同0512901、同0512902、同0514273、同0514274、同0514275、同0514276、同0515681、同0517589、同0520555、同0522808、同0528495、同0532456、同0533280、同0536817、同0545478、同0558156、同0577394、同0585913、同0590152、同0599538、同0610793、同0634402、同0686629、同0693489、同0694535、同0699655、同0699674、同0707006、同0708101、同0709375、同0709376、同0714891、同0723959、同0733632および同0776893；PCT国際特許公開WO 90/05525、同90/05729、同91/09844、同91/18899、同92/01688、同92/06079、同92/12151、同92/15585、同92/17449、同92/20661、同92/20676、同92/21677、同92/22569、同93/00330、同93/00331、同93/01159、同93/01165、同93/01169、同93/01170、同93/06099、同93/09116、同93/10073、同93/14084、同93/14113、同93/18023、同93/19064、同93/21155、同93/21181、同93/23380、同93/24465、同94/00440、同94/01402、同94/02461、同94/02595、同94/03429、同94/03445、同94/04494、同94/04496、同94/05625、同94/07843、同94/08997、同94/10165、同94/10167、同94/10168、同94/10170、同94/11368、同94/13639、同94/13663、同94/14767、同94/15903、同94/19320、同94/19323、同94/20500、同94/26735、同94/26740、同94/29309、同95/02595、同95/04040、同95/04042、同95/06645、同95/07886、同95/07908、同95/08549、同95/11880、同95/14017、同95/15311、同95/16679、同95/17382、同95/18124、同95/18129、同95/19344、同95/20575、同95/21819、同95/22525、同95/23798、同95/26338、同95/28418、同95/30674、同95/30687、同95/33744、同96/05181、同96/05193、同96/05203、同96/06094、同96/07649、同96/10562、同96/16939、同96/18643、同96/20197、同96/21661、同96/29304、同96/29317、同96/29326、同96/29328、同96/31214、同96/32385、同96/37489、同97/01553、同97/01554、同97/03066、同97/08144、同97/14671、同97/17362、同97/18206、同97/19084、同97/19942、同97/21702および同97/49710；ならびに英国特許公開2266529、同2268931、同2269170、同2269590、同2271774、同2292144、同2293168、同2293169および同2302689に詳細に記載されている。

【0168】

本発明で使用される具体的なニューロキニン-1 受容体拮抗薬には、

(±) - (2R3R, 2S3S) - N - { [2-シクロプロポキシ-5-(トリフルオ 50

ロメトキシ) - フェニル] メチル} - 2 - フェニルピペリジン - 3 - アミン ;

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

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

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

10

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

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

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

(3 S, 5 R, 6 S) - 3 - [2 - シクロプロポキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - フェニル - 1 - オキサ - 7 - アザースピロ [4. 5] デカン ;

20

(3 R, 5 R, 6 S) - 3 - [2 - シクロプロポキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - フェニル - 1 - オキサ - 7 - アザースピロ [4. 5] デカン ;

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

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

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

30

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

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

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

40

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

あるいはこれらの製薬上許容される塩などがある。

【0169】

好適なベンゾジアゼピンには、本明細書で前述したものなどがある。

【0170】

好適な 5 - HT_{1A} 受容体作働薬または拮抗薬には、特に上記のものなどがある。

【0171】

50

自閉症の治療には、本発明の化合物をブチロフェノン類と併用することができる。

【0172】

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

【0173】

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

10

【0174】

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

【0175】

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

20

【0176】

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

30

【0177】

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

【0178】

本発明の式Iの化合物は、適切な材料を用いて下記の図式および実施例の手順に従って製造することができ、下記の具体的例によってさらに例示される。さらに、本明細書に含まれる開示内容で記載された手順を用いることで、当業者は本願で特許請求される別の本発明の化合物を容易に製造することができる。しかしながら、実施例で示した化合物は、本発明であると見なされる唯一の属を形成するものと解釈されるべきではない。実施例はさらに、本発明の化合物の製造の詳細について説明するものである。当業者であれば、下記の製造手順の条件および工程に対して既知の変更を加えて、これら化合物を製造可能であることは容易に理解できよう。本発明の化合物は通常、上記ですでに述べたものなどの製薬上許容される塩の形で単離される。単離された塩に相当する遊離アミン塩基は、炭酸水素ナトリウム水溶液、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどの好適な塩基による中和、ならびに遊離したアミン遊離塩基の有機溶媒への抽出、それに続

40

50

く溶媒留去によって得ることができる。このようにして単離されるアミン遊離塩基はさらに、有機溶媒に溶解させ、次に適切な酸を加え、そして溶媒留去、沈殿または結晶化を行うことで、別の製薬上許容される塩に変換することができる。温度はいずれも、別段の断りがない限り摂氏単位である。質量分析スペクトラム (MS) は、電子スプレーイオン化によって測定した。

【0179】

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

【0180】

本発明の化合物の製造および生物学的アッセイの説明で使用される略称

B O C (b o c) : t-ブチルオキシカルボニル

B O P : ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート 30

B S A : ウシ血清アルブミン

B u : ブチル

c a l c . : 計算値

C B Z (C b z) : ベンジルオキシカルボニル

c - h e x : シクロヘキシル

c - p e n : シクロペンチル

c - p r o : シクロプロピル

D C C : 1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド

D I E A : ジイソプロピルエチルアミン 40

D M A P : 4-ジメチルアミノピリジン

D M F : N, N-ジメチルホルムアミド

E C B 緩衝液 : 細胞外緩衝液 : 140 nM N a C l、20 nM K C l、20 mM H E P E S - N a O H p H 7. 4、5 mM グルコース、1 mM M g C l₂、1 mM C a C l₂、0. 1 mg/mL B S A

E D C : 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド H C l

E D T A エチレンジアミン・4酢酸

e q . : 当量

E S - M S : 電子スプレーイオン質量分析

E t : エチル 50

EtOAc : 酢酸エチル

h : 時間

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

HOAc : 酢酸

HOBT : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

HPLC : 高速液体クロマトグラフィー

Me : メチル

MF : 分子式

MS : 質量スペクトラム

Ms : メタンスルホニル

POCl₃ : オキシ塩化リン

Ph : フェニル

Pr : プロピル

prep. : 分取

r. t. : 室温

TEA : トリエチルアミン

TFA : トリフルオロ酢酸

THF : テトラヒドロフラン

TLC : 薄層クロマトグラフィー。

10

【0181】

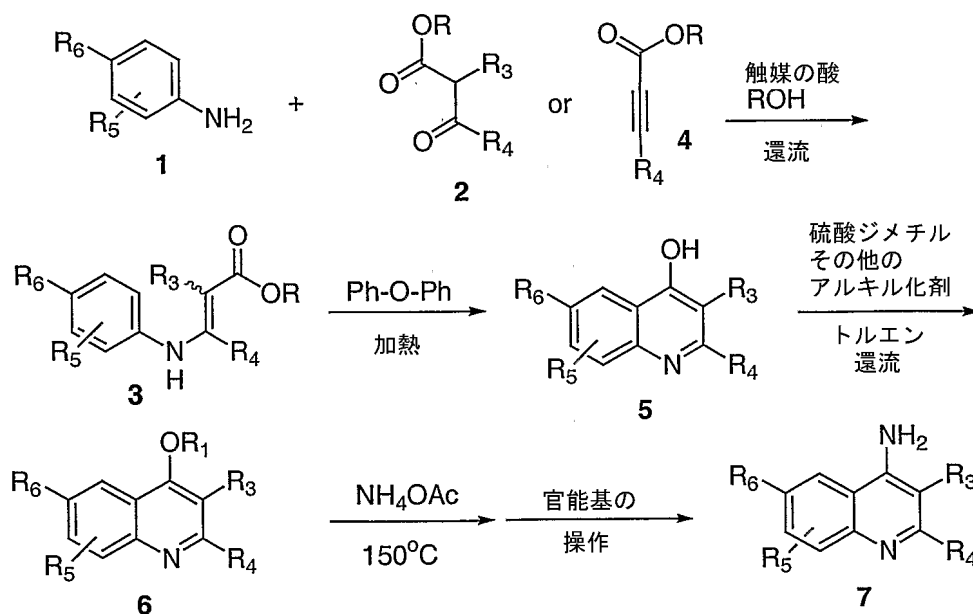
4-アミノ-6-置換キノリン中間体の一般的製造

20

【0182】

【化11】

図式A



30

40

【0183】

多くの公知のキノリン製造方法が当業者には使用可能である。図式Aには、本発明において使用される置換キノリンの製造を示してあり、それはランザらの報告 (Lanza et al., J. Med. Chem., 1992, 35, 252-258) で発表されている手順に忠実に従うものである。適切な溶媒中、塩酸またはp-トルエンスルホン酸などの酸触媒を加えて各種置換ケトエステル2とともに置換アニリン1、特に4-置換アニリンを数時間加熱することで、3-(置換フェニル)エステル中間体3を得る。これらの中間体3を単離することで、あるいは単に粗中間体3をジフェニルエーテルなどの不活性溶媒中にて比較的高温でさらに加熱することで、置換4-ヒドロキシキノリン中間体5を得る。別法として、アニリン原料1

50

およびアルキニルエステル中間体 4 を酸触媒とともに加熱することで中間体 3 を得る。それをさらに加熱することで同様にして（単離を行ったりあるいは行わずに）、キノリン中間体 5 に変換することができる。還流下にトルエン中にて硫酸ジメチルまたは同様のアルキル化剤で 4-ヒドロキシキノリン中間体 5 を処理する等の各種条件下での中間体 5 の 4-ヒドロキシル基のアルキル化によって、4-アルコキシキノリン中間体 6 を得る。4-アルコキシキノリン中間体 6 ($R^1 = Me$) を酢酸アンモニウムなどのアンモニウム塩とともに加熱することで、4位のさらなる置換を生じて 4-アミノキノリン中間体 7 が得られる。別法として、アンモニア溶液、置換アミン（無希釈または適切な溶媒中）またはアミン塩および適切な塩基とともに封管中にて 4-アルコキシキノリン中間体 6 ($R^1 = Me$) を加熱することで、4-アミノキノリン中間体 7 が得られる。当業者には公知のキノリン環系の置換基についての標準的な官能基操作によって、本発明の化合物 7 が得られる。

10

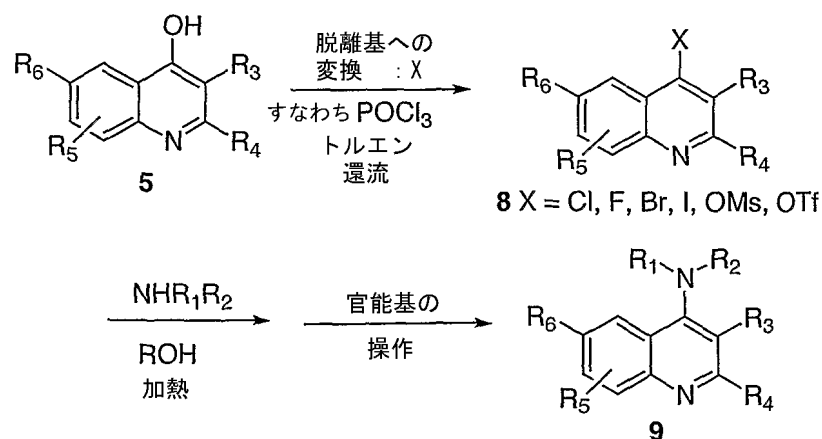
【0184】

N-置換 4-アミノキノリン中間体 9 の一般的製造

【0185】

【化12】

図式B



20

30

【0186】

N-置換 4-アミノキノリン中間体 9 の改善された製造が、図式 B に示した方法に従って利用可能である。還流トルエン中でオキシ塩化リンなどの塩素化試薬で処理する等の各種方法によって、置換 4-ヒドロキシキノリン中間体 5 を 4-クロロキノリン中間体 8 ($X = Cl$) に変換することができる。この変換によってキノリン環の 4 位に改善された脱離基が形成される。同様に、当業者が中間体 5 の 4-ヒドロキシル基を他の公知の改善された脱離基、例えばフッ化物、臭化物、ヨウ化物、メタンスルホン酸エステルまたはトリフルオロメタンスルホン酸エステルなど（これらに限定されるものではない）に変換することができる。適切な溶媒中で 4 位に脱離基を有する 4-クロロキノリン 8 ($X = Cl$) または同様のキノリン中間体 8 をアンモニア、1 級もしくは 2 級アミンとともに加熱することで、N-置換 4-アミノキノリン中間体 9 が得られる。アンモニアまたは揮発性アミンを封管中にて、無希釈あるいは適切な溶媒とともに加熱して、これらの中間体を得ることができる。別法として、適切な 3 級アミン塩基または重炭酸ナトリウムなどの無機塩基とアミン塩を組み合わせることで、所望の置換アミノキノリン中間体 9 を得ることができる。当業者には公知のキノリン環系の置換基の標準的な官能基操作によって、本発明の化合物 9 が得られる。

40

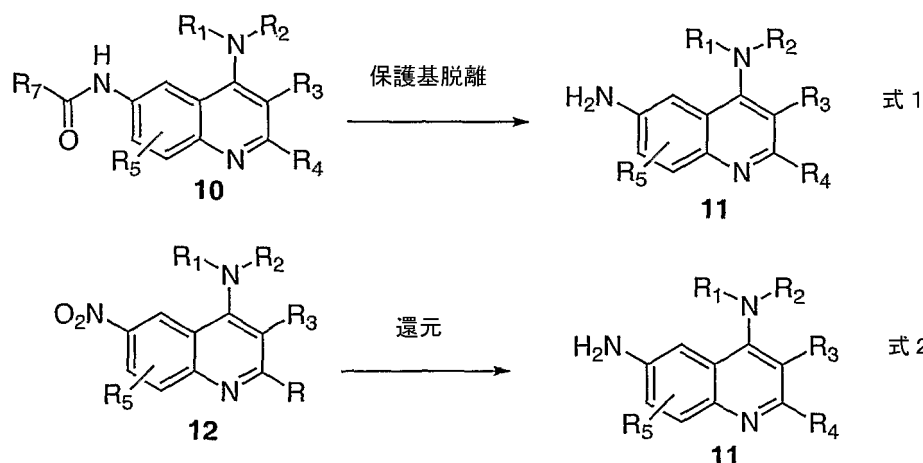
【0187】

4, 6-ジアミノキノリン中間体の一般的製造

【0188】

【化 1 3】

図式 C



10

【0189】

4, 6-ジアミノキノリン中間体 11 は、図式 C に示した方法に従って製造することができる。上記のような当業者には公知の方法を用いて保護基を脱離させることで、保護 6-アミノ基を有する 4, 6-ジアミノキノリン中間体 10 を 6-アミノ誘導体 11 に変換させることができる（式 1）。そのような保護基は、例えばアセチル基などのカルボキサミドまたは BOC 基もしくは CBZ 基などのカーベンメート保護基であることができる。別法として、当業者には公知の各種の方法を用いてニトロ基を還元することで、4-アミノ-6-ニトロキノリン中間体 12 を 4, 6-ジアミノキノリン中間体 11 に変換することができる（式 2）。例えば、中間体 12 のニトロ基を塩化スズ（II）、塩化第 2 鉄、炭素存在下でのヒドラジン系または水素化リチウムアルミニウムなどの化学還元剤で処理することで、中間体 11 のアミノ基を形成することができる。同様に、中間体 12 のニトロ基をパラジウム／炭素または酸化白金などの貴金属触媒存在下にて水素で接触還元することで、所望のアミノ化合物 11 を得ることができる。当業者による還元条件の選択は、ニトロ基還元条件には禁忌である中間体 12 に存在する他の官能基によって決めることができる。6-ニトロキノリン中間体 12 は、図式 A および B に示した合成経路を用いて、適切な置換ニトロアニリンおよび他の適切な原料から当業者が製造することができる。

20

30

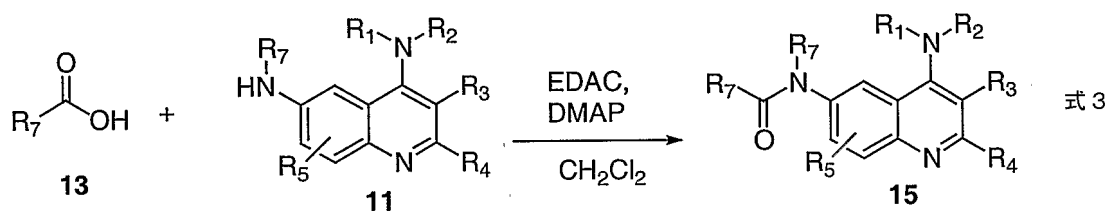
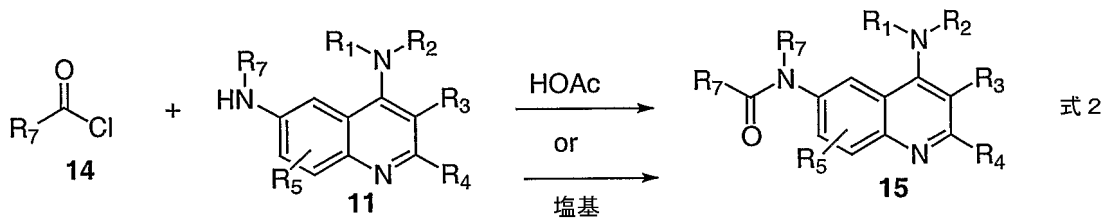
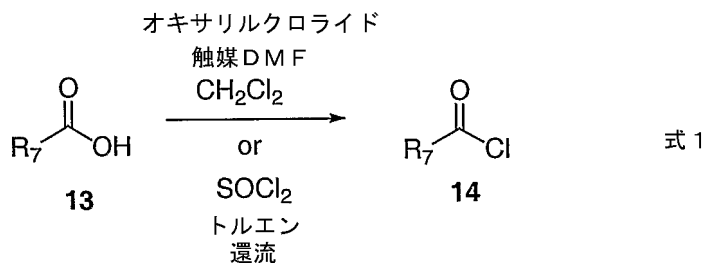
【0190】

N-（4-アミノキノリン-6-イル）カルボキサミドの一般的製造

【0191】

【化 1 4】

図式 D



【0192】

当業者は、図式 D に示した方法に従って各種条件下で、4, 6-ジアミノキノリン中間体 11 をカルボン酸誘導体 13 と反応させることで本発明の化合物を製造して、所望の N-(4-アミノキノリン-6-イル)カルボキサミド 15 を得ることができる。不活性雰囲気下で塩化メチレンなどの不活性溶媒中、カルボン酸中間体 13 を触媒量の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) とともにオキサリルクロライドで処理することで、相当する酸塩化物中間体 14 が得られる。同様に、還流下にトルエン中でカルボン酸中間体 13 を塩化チオニルで処理することで、酸塩化物中間体 14 が得られる。酢酸溶媒中で酸塩化物中間体 14 と 4, 6-ジアミノキノリン中間体 11 を反応させることで、所望の N-(4-アミノキノリン-6-イル)カルボキサミド 15 を得て、それを当業者に公知の濾過その他の方法によって反応混合物から塩として単離することができる。別法として、生成物 15 を分取薄層クロマトグラフィー (t l c)、H P L C、逆相 H P L C またはシリカゲルまたはアルミナなどの各種の吸着剤でのカラムクロマトグラフィーなどの (これらに限定されるものではない) 当業者に公知の各種方法によって精製することができる。同様に、塩化メチレンなどの不活性溶媒中、3 級アミンその他の塩基存在下に酸塩化物誘導体 14 と 4, 6-ジアミノキノリン中間体 11 を反応させることで、所望の N-(4-アミノキノリン-6-イル)カルボキサミド 15 を得る。別法として、カルボン酸誘導体 13 および 4, 6-ジアミノキノリン中間体 11 から直接、塩化メチレンなどの不活性溶媒中 E D C および D M A P などの前述のような各種の標準的なペプチドカップリング試薬を用い、それに続いて前述のような標準的な後処理および精製を行うことで、N-(4-アミノキノリン-6-イル)カルボキサミド 15 を製造することができる。

【0193】

カルボン酸中間体 13 は、広範囲の商業的入手源から入手可能である。別法としてカルボン酸誘導体 13 は、他の官能基の酸化、カルボニル化、エステル中間体のケン化または保護カルボン酸の脱保護など (これらに限定されるものではない) の当業者に公知の各種方法によって製造することができる。ホモロゲーション化カルボン酸の製造を、カルボン酸から、相当するカルボキシアルデヒド中間体に変換し (または入手可能なカルボキシアルデヒドから直接)、次に安定化ウィティッヒもしくはホーナー-エモンズ試薬を用いるホモロゲーションによって行って、不飽和酸またはエステル中間体を得ることができる。これらの中間体は、カルボン酸誘導体 13 に直接変換することができる。別法として、得

られたオレフィンを、官能基化するか、あるいはパラジウム／炭素もしくは酸化白金などの貴金属触媒存在下での接触水素化等の当業者には公知の各種条件によって飽和誘導体に還元することができる。それらの飽和中間体を次に、カルボン酸誘導体 13 に変換することができる。

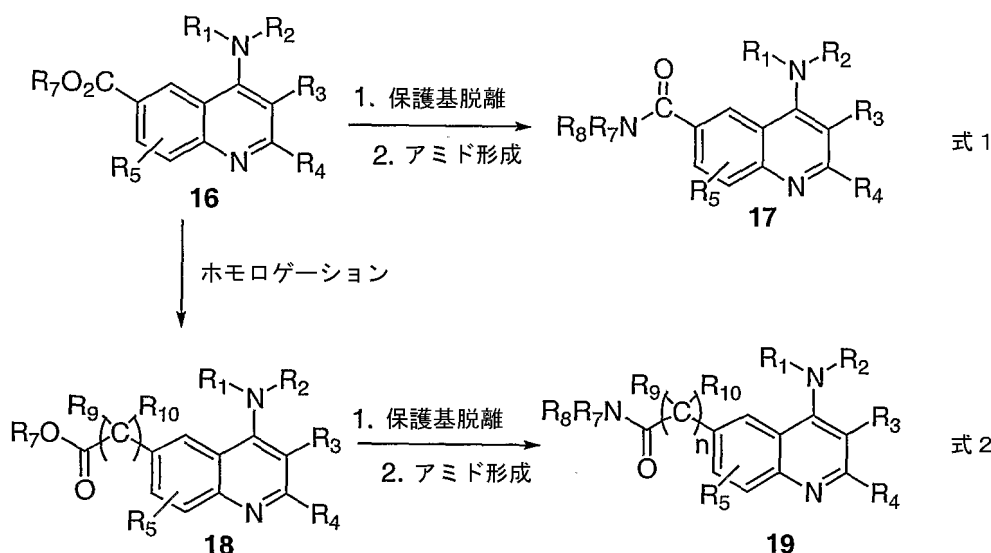
【0194】

4-アミノキノリン-6-カルボキサミドおよび関連誘導体の一般的製造

【0195】

【化15】

図式E



【0196】

4-アミノキノリン-6-カルボキサミド誘導体 17 は、6-置換基がカルボン酸または保護カルボン酸誘導体である図式 A に記載の 4-アミノ-6-置換キノリン誘導体 16 から図式 E に示した方法に従って製造することができる。塩化メチレンなどの不活性溶媒中 EDC および DMA P などの標準的なペプチドカップリング条件下にカルボン酸中間体 16 ($R_7 = H$) をアミンで直接処理することで、所望のキノリン-6-カルボキサミド 17 を得る。同様に、カルボン酸誘導体 16 の保護基を脱離させ、次にカルボキサミド形成することで、キノリン-6-カルボキサミド 17 を得る。ホモロゲーション化類縁体は、アルント-アイシュテルト (Arndt-Eistert) ホモロゲーションなどの（それに限定されるものではない）当業者には公知の方法を用いるカルボン酸中間体 16 またはそれから誘導される他の中間体のホモロゲーションによって、あるいは酸のアルコールへの変換、脱離基形成、シアニド置き換えとそれに続くホモロゲーション化カルボン酸中間体 18 への加水分解という手順によって製造することができる。同様に、カルボン酸中間体 16 は、カルボキシアルデヒド中間体に変換することができ、次に前述のようにウィティッヒまたはホーナー-エモンズホモロゲーションとそれに続く官能基操作を行うことができる。別法として当業者は、図式 A および B に示したキノリン合成を用い、必要なホモロゲーション化酸を含む置換アニリン中間体および他の適切な原料からホモロゲーション化カルボン酸中間体 18 を製造することができる。最後に、それらのホモロゲーション化カルボン酸中間体 18 は、図式 D に記載のような標準的なペプチドカップリング法によって、各種のアミンを用いてホモロゲーション化カルボキサミド誘導体 19 に変換することができる。

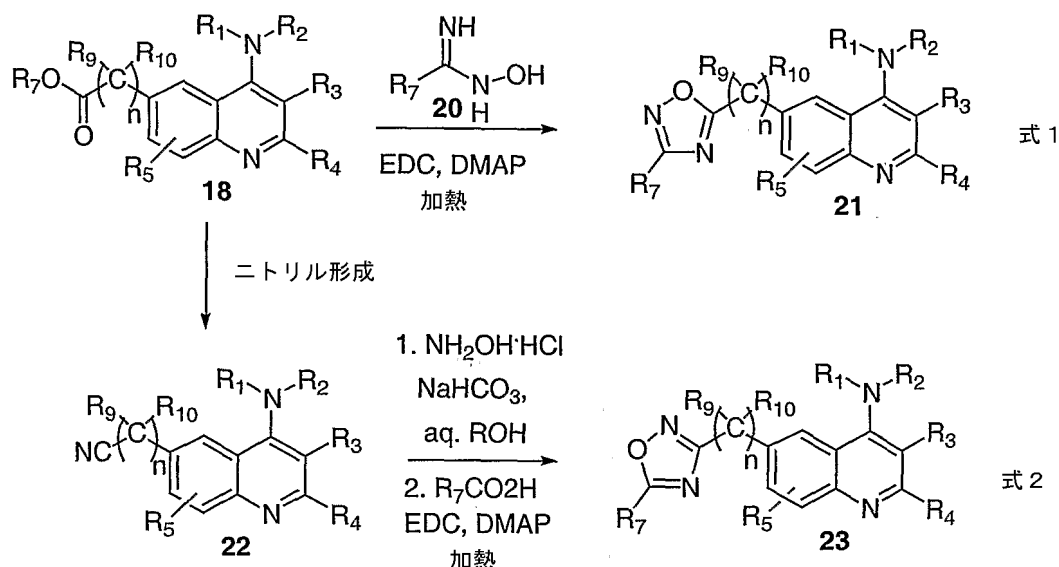
【0197】

4-アミノ-6-複素環置換キノリン誘導体および関連類縁体の一般的製造

【0198】

【化 1 6】

図式 F



10

【0199】

4-アミノキノリン-6-カルボキサミドまたは関連する類縁体に代えて、あるいはN-(4-アミノキノリン-6-イル)カルボキサミドまたは関連する類縁体に代えて6位に複素環基を有するキノリン誘導体を、キノリン-6-カルボン酸誘導体18または関連する同族体から図式Fに示した方法に従って製造することができる。オキサジアゾールまたは関連する複素環誘導体は、カルボキサミド、尿素、スルホンアミドおよび他の水素結合供与性官能基に対する有用な代替物であることが知られている。これらの水素結合基の脱離によって、水溶解度を高めることができ、水和の水を脱離させることができ、またはこれら化合物の経口吸収、経口生物学的利用能もしくは体内薬物動態などの薬物動態パラメータを改善することができる他の物理化学的特性を変えることができる。

20

【0200】

これらの複素環置換キノリン誘導体は、当業者に公知の各種方法によって製造することができる。例えば、アミドキシム誘導体20存在下にキノリン-6-カルボン酸中間体18をEDCおよびDMAPで処理し、次に1,4-ジオキサンまたは1,2-ジメトキシエタンなどの不活性溶媒中で加熱還流することで、(3-置換-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)キノリン-4-イルアミン誘導体21を得る。同様に、ホモロゲーシオン化4-アミノキノリン-6-イルカルボン酸中間体18から、関連するホモロゲーシオン化(3-置換-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)キノリン-4-イルアミン類縁体21が得られる。アミドキシム中間体20は市販されているか、あるいはアルコール系溶媒中にて重炭酸ナトリウムなどの無機塩基存在下に、ヒドロキシルアミン塩酸塩で処理することでニトリル中間体から製造することができる。

30

【0201】

異性体の6-(5-置換-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キノリン-4-アミン23は、4-アミノキノリン-6-ニトリル中間体22または関連する同族体から同様にして製造することができる。4-アミノキノリン-6-ニトリル中間体22は、ニトリル置換アニリンから直接、図式Aに示した方法に従って製造することができる。別法として、キノリン-6-カルボン酸誘導体18は、前述の方法に従ってキノリン-6-カルボキサミド誘導体に変換することができ、次に当業者には公知の各種の方法を用いて脱水することができる。上記の方法に従ってニトリル中間体22をヒドロキシルアミンと反応させることで、相当するアミドキシム中間体を得る。EDCおよびDMAPの存在下におけるアミドキシム中間体のカルボン酸誘導体13とのカップリングと、それに続く不活性溶媒中での加熱によって、異性体の(5-置換-1,2,4-オキサジアゾール-3-

40

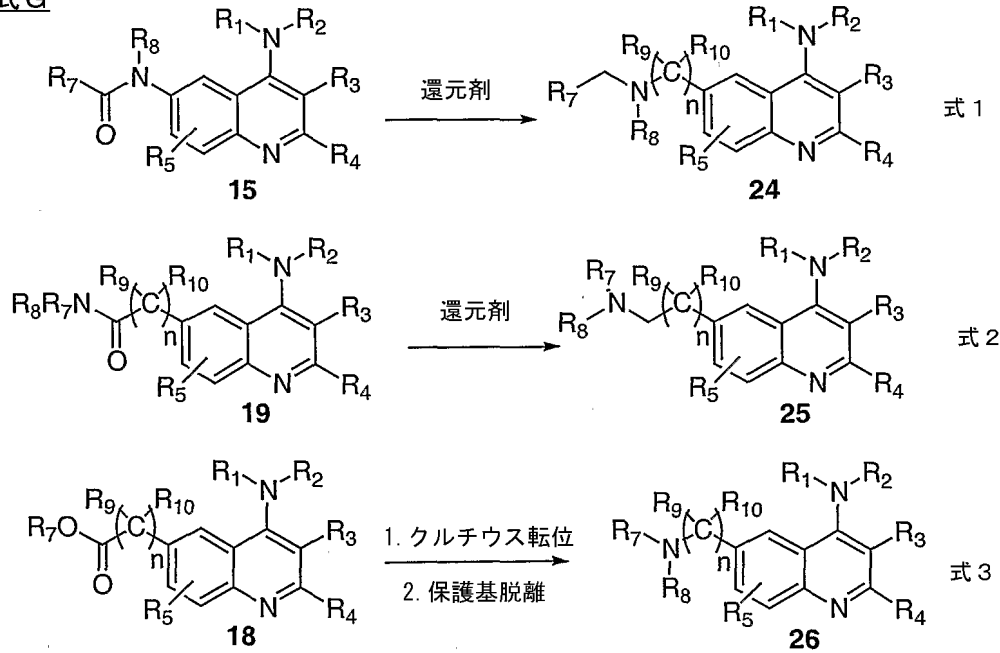
50

イル) キノリン-4-アミン類縁体 23 が得られる。同様に、ホモロゲーション化 4-アミノキノリン-6-イル-カルボン酸中間体 18 を、関連する (5-置換-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) キノリン-4-アミン同族体 23 と同様にしてホモロゲーション化ニトリル中間体 22 に変換することができる。

【0202】

【化17】

図式 G



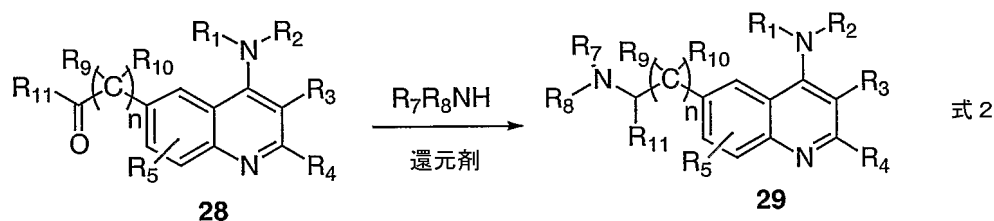
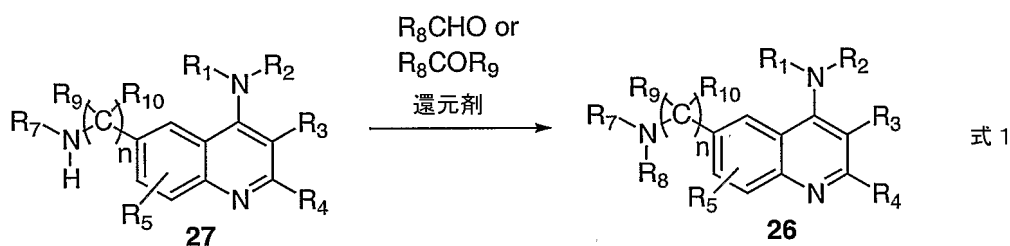
【0203】

図式 G に、さらに別の 6-置換-4, 6-ジアミノキノリン誘導体の製造を示してある。ボラン誘導体または水素化リチウムアルミニウムなどの当業者には公知の各種還元剤による N-(4-アミノキノリン-6-イル) カルボキサミド中間体 15 (式 1) および 4-アミノキノリン-6-カルボキサミド中間体 19 (式 2) のカルボキサミド基の簡単な化学的還元によって、それぞれ 6-置換-4, 6-ジアミノキノリン誘導体 24 および 25 が得られる。別法として、クルチウス反応などの転位反応または当業者には公知の関連する転位反応によって、カルボン酸中間体 18 をアミン誘導体 26 に変換することができる。アミン中間体の加水分解または転位反応から得られた保護基の脱離によって、所望の 4, 6-ジアミノキノリン誘導体 26 を得ることができる。

【0204】

【化 18】

図式 H



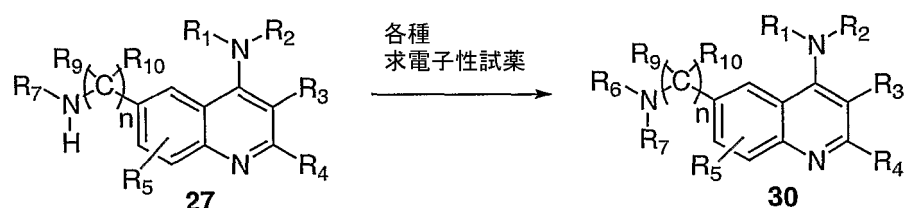
【0205】

同様に、カルボキシアルデヒドまたはケトン誘導体による還元的アミノ化（図式 H、式 1）によって、あるいは最初にカルボキサミドを形成し、次にカルボキサミド中間体をキノリン-4, 6-ジアミン誘導体 26 にさらに還元することによって、他のキノリン-4, 6-ジアミン誘導体 27 をキノリン-4, 6-ジアミン誘導体 26 に変換することができる。別法として、（4-アミノキノリン-6-イル）カルボキシアルデヒド中間体 28（ $R^7 = H$ 、式 2）または関連するケトン中間体（ $R^7 = C$ 、式 2）を、メタノールなどの適切な溶媒中で乾燥剤および酸緩衝剤の存在下にて、水素化シアノホウ素ナトリウムなどの当業者には公知の各種条件下での各種アミンによる還元的アミノ化によって、キノリン-4, 6-ジアミン誘導体 29 に変換することができる。（4-アミノキノリン-6-イル）カルボキシアルデヒド中間体 28 または関連するホモロゲーション化中間体は、当業者には公知の各種方法によって製造することができる。例えば、関連するアルコール誘導体の酸化またはカルボン酸もしくは関連するカルボキサミド、エステルもしくはニトリル誘導体の還元によって、所望の（4-アミノキノリン-6-イル）カルボキシアルデヒド中間体 28 または関連する同族体を得ることができる。同様に、（4-アミノキノリン-6-イル）ケトン中間体 28 または関連する同族体を、当業者には公知の多くの方法によって、上記中間体から製造することができる。別法として、キノリンカルボキシアルデヒドまたはケトン中間体 28 を相当するアルコール中間体に還元し、次に脱離基を形成し、次に好適なアミンまたは代替のアミン求核剤で置き換えることができる。さらなる官能基操作または保護基脱離によって、キノリン-4, 6-ジアミン誘導体 29 を得ることができる。

【0206】

【化 19】

図式 I



【0207】

カルボン酸もしくはその酸塩化物、イソシアネート、カルバモイルクロライド、ケテ

ン、クロルギ酸エステル、スルホン酸もしくはそのスルホニルクロライドなどの各種求電子剤と前記アミンを反応させることでアミン27のさらなる誘導体を製造して、一般構造30の本発明のさらなる誘導体を得ることができる(図式I)。

【0208】

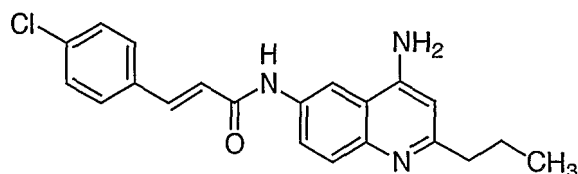
以下の実施例は本発明を説明することを目的として提供されるものであり、いかなる形でも本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。

【0209】

(実施例1)

【0210】

【化20】



【0211】

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

【0212】

段階A：(2E)-および(2Z)-3-{[4-(アセチルアミノ)フェニル]アミノ}ヘキス-2-エン酸エチルの製造

N-(4-アミノフェニル)アセトアミド(9.7g、65mmol)、3-オキソヘキサン酸エチル(10g、65mmol)および濃HCl2滴のエタノール30mL中混合物を終夜加熱還流した。約18時間後、反応混合物を冷却して室温とし、固体を濾取した。固体をメタノールで洗浄し、風乾して、粗生成物を固体として得た。それをそれ以上精製せずに後の反応で用いた。

【0213】

段階B：N-(4-ヒドロキシ-2-プロピルキノリン-6-イル)アセトアミドの製造

段階Aからの粗生成物(9.0g)をジフェニルエーテル50mLと混合した。混合物をマントルヒーターによって260°で2時間加熱し、冷却して室温とした。得られた固体を濾過によって回収し、EtOAcで洗浄して、灰色固体を得た。それを次の段階でそのまま用いた。

【0214】

段階C：N-(4-メトキシ-2-プロピルキノリン-6-イル)アセトアミドの製造

段階Bからの粗生成物(5.9g)および硫酸ジメチル(4.6mL、48mmol)をトルエン中で混合し、2.5時間加熱還流した。反応混合物を冷却して室温とし、沈殿を濾過によって回収した。固体をトルエンで洗浄し、風乾し、1N NaOH水溶液50mLおよびEtOAc100mLの混合物に加えた。固体を濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、分液を行った。水層を過剰のEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、溶媒を減圧下に除去して、生成物を黄色固体として得た。MS：m/z 259 (MH⁺)。

【0215】

段階D：N-(4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル)アセトアミドの製造

段階Cからの粗生成物(4.0g)および酢酸アンモニウム(40g、52mmol)を十分に混合したものを、140°~150°で4時間加熱した。反応混合物を冷却して室温として粗生成物を得た。それをそれ以上精製せずに直ちに用いた。

【0216】

段階E：2-プロピルキノリン-4,6-ジアミンの製造

段階Dからの上記粗反応混合物に、水30mLおよび濃HCl40mLを加えた。得ら

10

20

30

40

50

れた混合物を90°で5時間加熱し、冷却して室温とした。残った沈殿を濾過によって回収した。水系濾液を減圧下に濃縮し、次に水酸化ナトリウム水溶液を加えることで塩基性とした。水系混合物を分液漏斗に移し、過剰のEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、乾燥剤で脱水し、溶媒を減圧下に除去して固体を得た。MS： m/z 202 (MH^+)。

【0217】

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

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

10

【0218】

段階G：(2E)-N-(4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル)-3-(4-クロロフェニル)プロプ-2-エンアミドの製造

段階Eの生成物(60mg、0.3mmol)のHOAc(1.5mL)溶液に、段階Fの生成物(64mg、0.32mmol)を加えた。得られた混合物を室温で6時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を、クロロホルム/2Nアンモニアのメタノール溶液(9/1)を展開液とする分取TLCによって精製して、生成物を得た。MS： m/z 366 (MH^+)。

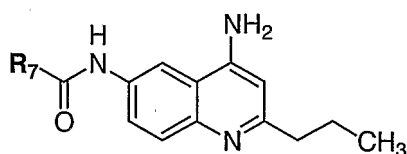
20

【0219】

実施例1について前述した手順と同様の手順に従って、2-プロピルキノリン-4,6-ジアミン(実施例1、段階E)から下記の化合物を製造した。

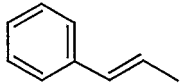
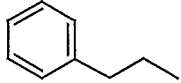
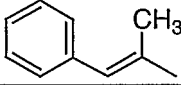
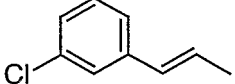
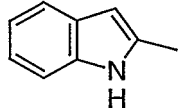
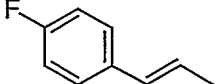
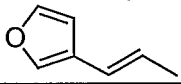
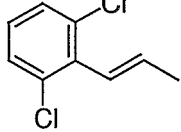
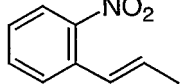
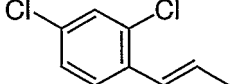
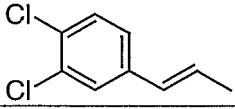
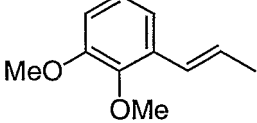
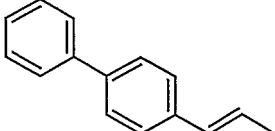
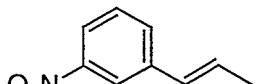
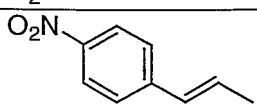
【0220】

【表5】



30

実施例 番号	R_7	親イオン (MH^+) m/z
2		406

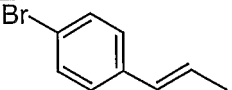
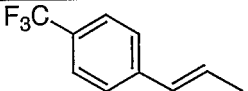
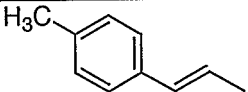
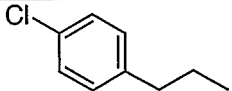
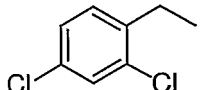
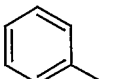
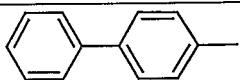
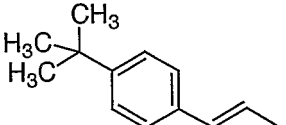
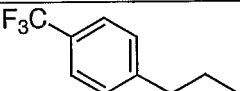
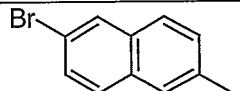
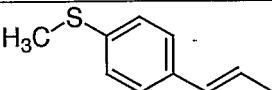
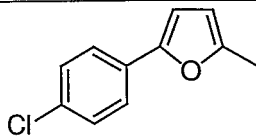
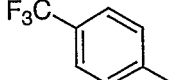
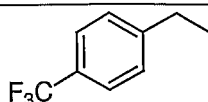
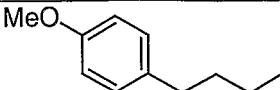
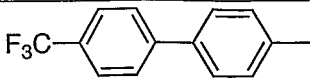
3		332
4		334
5		346
6		366
7		345
8		350
9		322
10		400
11		377
12		400
13		400
14		392
15		408
16		377
17		377

10

20

30

40

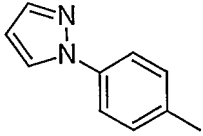
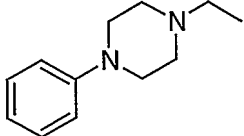
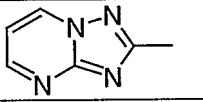
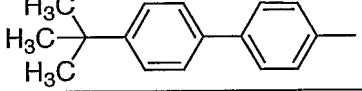
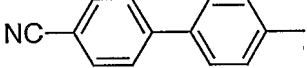
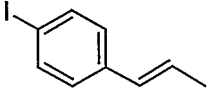
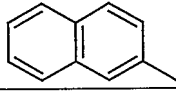
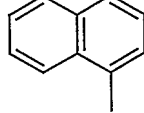
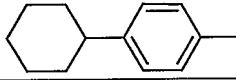
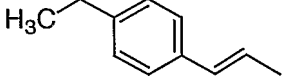
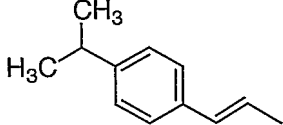
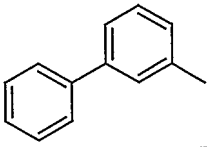
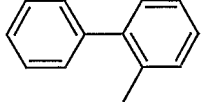
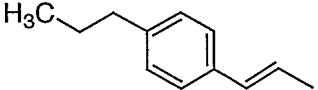
18		412
19		400
20		346
21		368
22		388
23		306
24		382
25		388
26		402
27		434
28		378
29		406
30		374
31		388
32		378
33		450

10

20

30

40

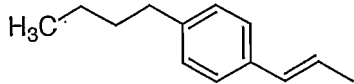
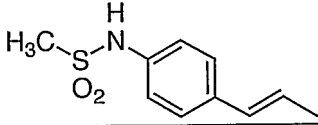
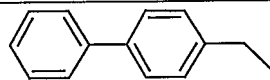
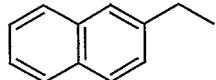
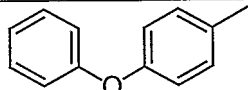
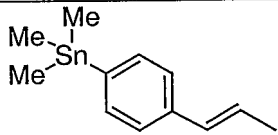
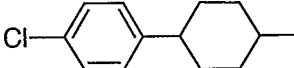
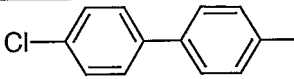
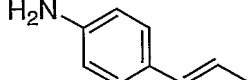
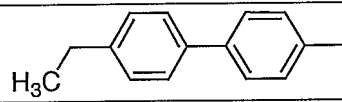
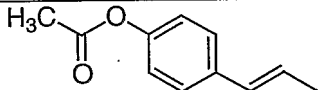
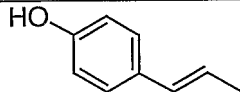
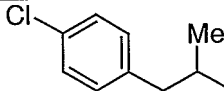
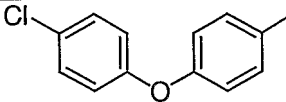
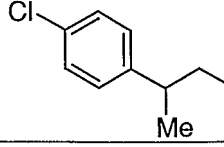
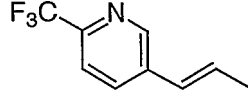
34		372
35		404
36		348
37		438
38		407
39		458
40		356
41		356
42		388
43		360
44		374
45		382
46		382
47		374

10

20

30

40

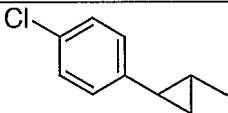
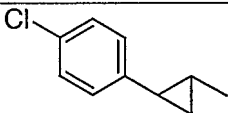
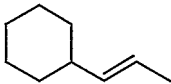
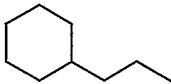
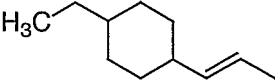
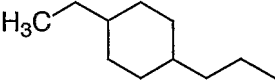
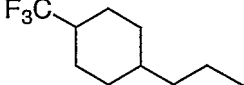
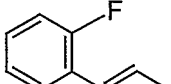
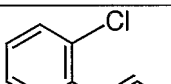
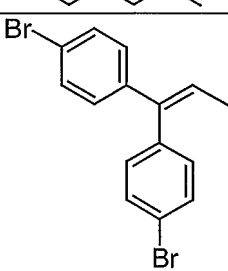
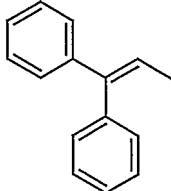
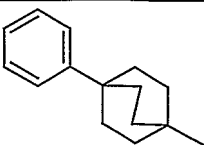
48		388
49		425
50		396
51		370
52		398
53		496
54		422
55		416
56		347
57		410
58		390
59		348
60		382
61		432
62		382
63		401

10

20

30

40

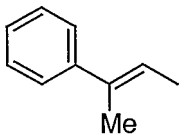
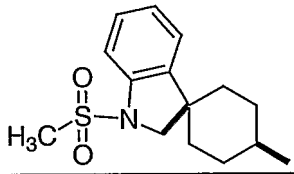
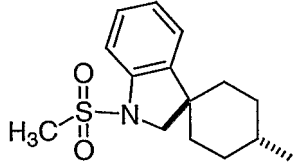
64	 異性体 A	380
65	 異性体 B	380
66		338
67		340
68		366
69		368
70		408
71		350
72		366
73		566
74		408
75		414

10

20

30

40

76		346
77		493
78		493

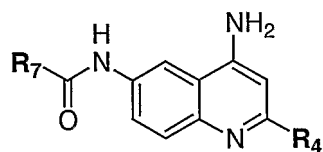
10

【0221】

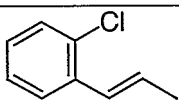
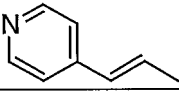
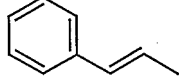
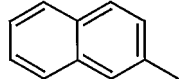
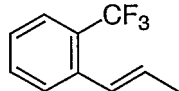
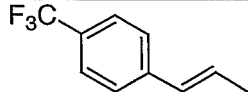
実施例1について前述した手順と同様の手順に従って、適切な原料から下記の化合物を製造した。

【0222】

【表6】

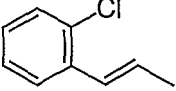
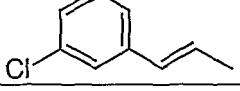
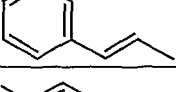
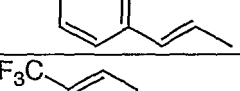
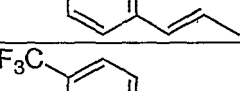
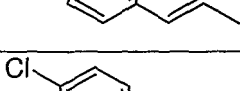
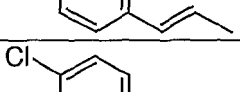
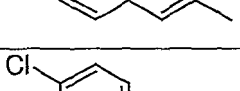
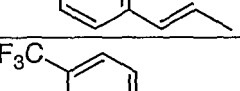
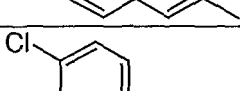
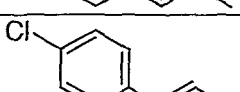
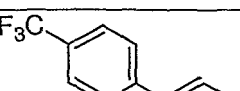
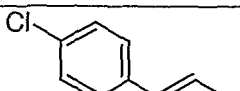
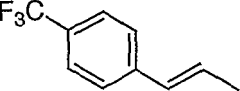
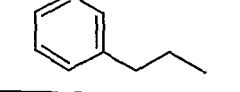


20

実施例 番号	R_7	R_4	親イオン (MH ⁺) m/z
79			339
80			305
81			304
82			328
83			372
84			372

30

40

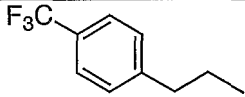
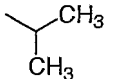
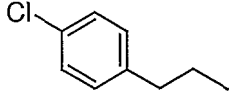
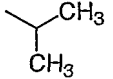
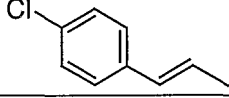
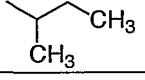
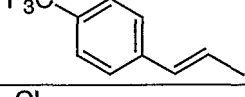
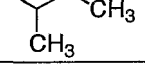
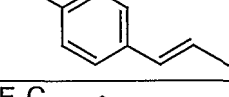
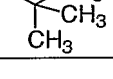
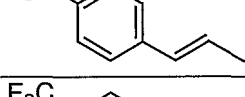
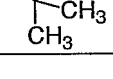
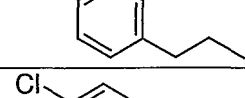
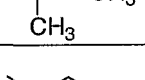
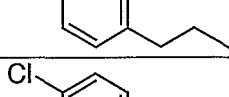
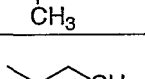
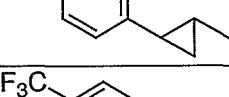
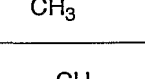
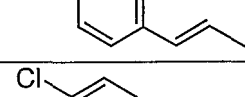
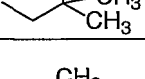
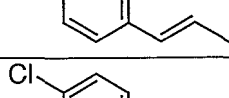
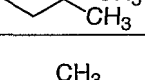
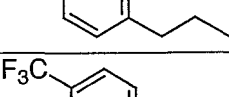
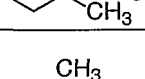
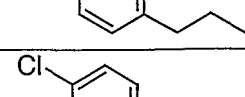
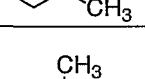
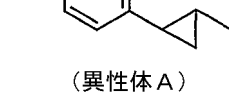
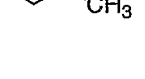
85			400
86			400
87			366
88			400
89			386
90			414
91			352
92			380
93			338
94			402
95			368
96			366
97			400
98			384
99			418
100			334

10

20

30

40

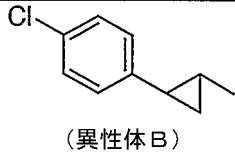
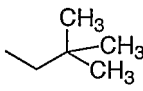
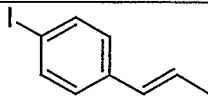
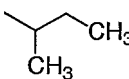
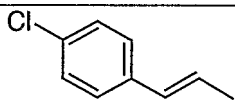
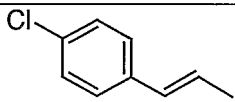
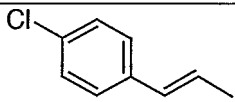
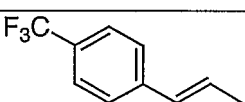
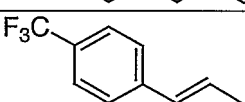
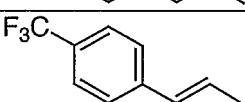
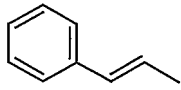
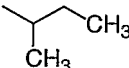
101			402
102			368
103			380
104			414
105			380
106			414
107			416
108			382
109			394
110			428
111			394
112			396
113			430
114	 (異性体 A)		408

10

20

30

40

115	 (異性体B)		408
116			472
117			378
118			392
119			406
120			412
121			426
122			440
123			346

10

20

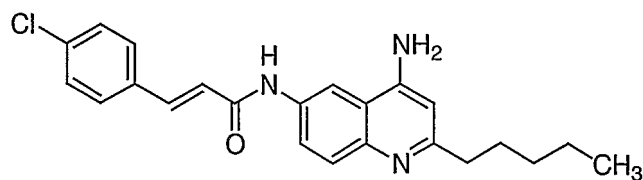
【0223】

(実施例124)

【0224】

30

【化21】



【0225】

(2E)-N-(4-アミノ-2-ペンチルキノリン-6-イル)-3-(4-クロロフェニル)プロプ-2-エンアミド

【0226】

40

段階A：(2E)-3{[4-アセチルアミノ]フェニル}アミノ}オクト-2-エン酸メチルの製造

N-(4-アミノフェニル)アセトアミド(8.9g、59mmol)、オクト-2-イン酸メチル(10g、64.8mmol)、無水フッ化カリウム(1g、17mmol)の脱水N,N-ジメチルホルムアミド(100mL)中混合物を窒素でパージし、50℃で終夜加熱した。約18時間後、反応混合物を冷却して室温とし、濾過した。濾液を水100mLに加え、分液漏斗に移し、ジエチルエーテルで抽出した(100mLで5回)。エーテル抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。得られた暗色油状物を、酢酸エチル/ヘキサン勾配(1:2から100:0)を溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物を褐色固体と

50

して得た。

【0227】

段階B：N－（4－ヒドロキシ－2－ペンチルキノリン－6－イル）アセトアミドの製造

段階Aからの生成物（2.0 g）をジフェニルエーテル20 mLと混合した。混合物をマントルヒーターで260 °にて0.25時間加熱し、冷却して室温とした。反応混合物をEtOAc（25 mL）で希釈し、得られた固体を濾過によって回収し、EtOAcで洗浄して、褐色固体を得た。MS：m/z 273（MH⁺）。それを次の段階でそのまま用いた。

【0228】

段階C：N－（4－メトキシ－2－ペンチルキノリン－6－イル）アセトアミドの製造

段階Bからの粗生成物（0.9 g）および硫酸ジメチル（0.4 mL、4 mmol）をトルエン（50 mL）中で混合し、60 °で4時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、溶媒を減圧下に除去した。残留物を、EtOAc／ヘキサン（1：1）を展開液とする分取薄層クロマトグラフィーによって精製して、生成物を褐色固体として得た。MS：m/z 287（MH⁺）。

【0229】

段階D：N－（4－アミノ－2－ペンチルキノリン－6－イル）アセトアミドの製造

段階Cからの粗生成物（0.45 g）と酢酸アンモニウム（0.6 g、52 mmol）を十分に混合したものを、135 °で4時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、2 N NaOH水溶液15 mLとEtOAc15 mLとの間で分配した。水層をEtOAcで抽出した（10 mLで2回）。有機抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を、CH₂Cl₂／MeOH（9：1）を展開液とする分取薄層クロマトグラフィーによって精製して、生成物を褐色半固体として得た。MS：m/z 272（MH⁺）。

【0230】

段階E：2－ペンチルキノリン－4，6－ジアミンの製造

段階Dからの生成物（225 mg）を濃HCl 3 mLと合わせ、90 °で0.5時間加熱し、冷却して室温とした。混合物を減圧下に濃縮し、2 N水酸化ナトリウム水溶液（5 mL）とEtOAcとの間で分配した。水系混合物を分液漏斗に移し、過剰のEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、乾燥剤で脱水し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を、CH₂Cl₂／MeOH（9：1）を展開液とする分取薄層クロマトグラフィーによって精製して、生成物を褐色半固体として得た。MS：m/z 230（MH⁺）。

【0231】

段階F：（2E）－N－（4－アミノ－2－ペンチルキノリン－6－イル）－3－（4－クロロフェニル）プロプ－2－エンアミドの製造

実施例1段階Gについての手順に従って、段階Eの生成物（25 mg、0.3 mmol）および（2E）－3－（4－クロロフェニル）プロプ－2－エノイルクロライド（実施例1段階F、33 mg、0.16 mmol）から生成物を製造した。生成物を琥珀色固体として得た。MS：m/z 394（MH⁺）。

【0232】

実施例124について前述した手順と同様の手順に従って、適切な原料から下記の化合物を製造した。

【0233】

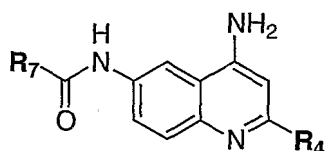
10

20

30

40

【表 7】



実施例 番号	R ₇	R ₄	親イオン (MH ⁺) m/z
125			428
126			442
127			408

10

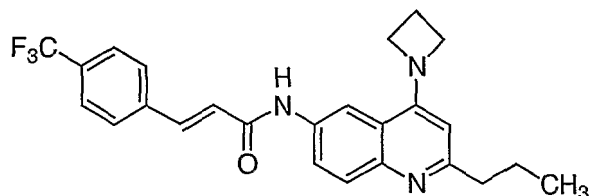
【0234】

(実施例128)

【0235】

20

【化22】



【0236】

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

30

【0237】

段階A：(2E)-3-[(4-ニトロフェニル)アミノ]ヘキス-2-エン酸エチルの製造

4-ニトロアニリン(15g、109mmol)、3-オキシヘキサン酸エチル(10g、95mmol)およびp-トルエンスルホン酸(0.5g、2.6mmol)のトルエン中混合物を、ディーンスターク装置および冷却管を取り付けたフラスコ中で加熱還流した。理論量の水を採取した後、溶媒を減圧下に除去した。残留物を、それ以上精製せずに次の反応で用いた。

【0238】

段階B：6-ニトロ-2-プロピルキノリン-4-オール製造

40

段階Aからの粗生成物をジフェニルエーテルと混合し、得られた混合物をマントルヒーターで250℃にて0.5時間加熱し、冷却して室温とした。得られた固体を濾過によって回収し、EtOAcで洗浄して固体を得た。それを次の段階でそのまま用いた。

【0239】

段階C：4-クロロ-6-ニトロ-2-プロピルキノリンの製造

段階Bからの粗生成物(2.3g)およびオキシ塩化リン(10mL)を80℃で0.5時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、振盪しながら注意深く氷に投入して過剰のPOCl₃を分解した。5N NaOH水溶液を加えることで、混合物を塩基性とした。水層を過剰のEtOAcで抽出し、有機層を合わせ、脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、生成物を固体として得た。MS：m/z 251 (MH⁺)。

50

【0240】

段階D：4-アゼチジン-1-イル-6-ニトロ-2-プロピルキノリンの製造

段階Cからの粗生成物（0.2 g）およびアゼチジン（0.25 g、5.2 mmol）のメタノール中混合物を、封管中にて80°で終夜加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、溶媒を減圧下に除去した。残留物を、EtOAc／ヘキサン（1：3）を溶離液とするカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物を得た。MS：m/z 272（MH⁺）。

【0241】

段階E：4-アゼチジン-1-イル-2-プロピルキノリン-6-アミンの製造

段階Dからの生成物（170 mg）を、メタノール中でFeCl₃・6H₂O（触媒量）（10）、炭素（110 mg）と合わせた。混合物を70°で0.25時間加熱し、ヒドラジン（0.25 mL）を加えた。混合物を2.5時間加熱還流し、冷却して室温とし、固体を濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、6 N水酸化ナトリウム水溶液およびメタノールで処理した。メタノールを減圧下に除去した。水系混合物を分液漏斗に移し、過剰のEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、乾燥剤で脱水し、溶媒を減圧下に除去して生成物を得た。MS：m/z 242（MH⁺）。

【0242】

段階F：（2E）-3-〔（4-トリフルオロメチル）フェニル〕プロプ-2-エンオイルクロライドの製造

実施例1段階Fについての手順に従って、生成物を（2E）-3-〔（4-トリフルオロメチル）フェニル〕プロプ-2-エン酸から製造した。（20）

【0243】

段階G：（2E）-N-（4-アゼチジン-1-イル-2-プロピルキノリン-6-イル）-3-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロプ-2-エンアミドの製造

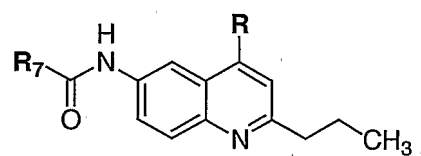
実施例1段階Gについての手順に従って、生成物を段階Eの生成物（15 mg）および（2E）-3-〔（4-トリフルオロメチル）フェニル〕プロプ-2-エンオイルクロライド（段階F、20 mg）から製造した。生成物を固体として得た。MS：m/z 440（MH⁺）。

【0244】

実施例128について前述した手順と同様の手順に従って、適切な原料から下記の化合物を製造した。（30）

【0245】

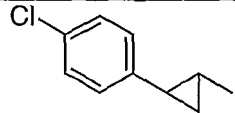
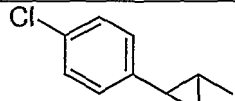
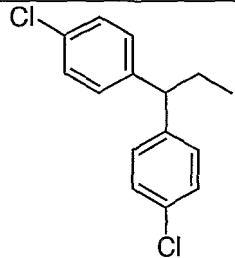
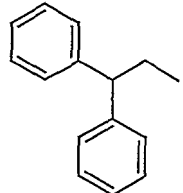
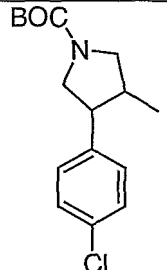
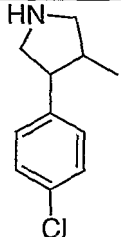
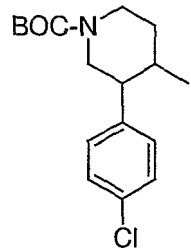
【表 8】



実施例 番号	R_7	$R = -NR_1R_2$	親イオン m/z
129			442
130			408
131			406
132			442
133			456

10

20

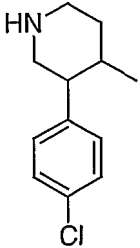
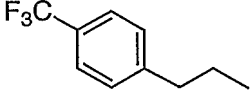
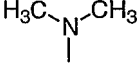
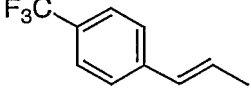
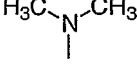
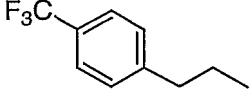
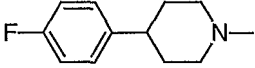
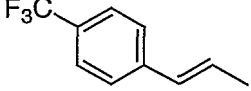
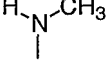
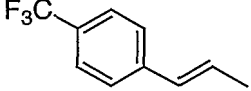
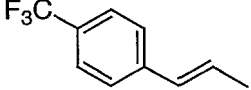
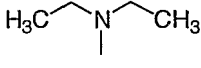
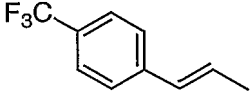
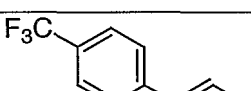
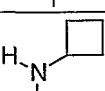
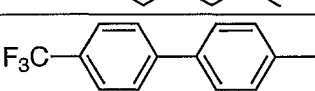
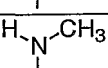
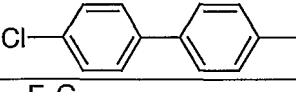
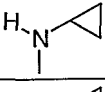
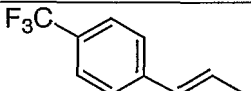
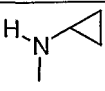
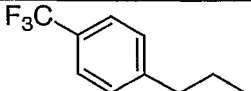
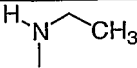
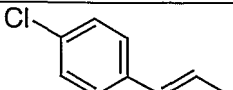
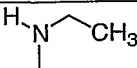
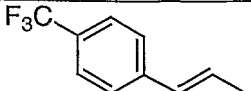
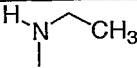
134	 異性体 A		420
135	 異性体 A		420
136			518
137			450
138			549
139			449
140			563

10

20

30

40

141			463
142			430
143			428
144			564
145			414
146			454
147			456
148			468
149			454
150			464
151			456
152			440
153			408
154			394
155			406

【 0 2 4 6 】

(実施例 1 5 6)

【 0 2 4 7 】

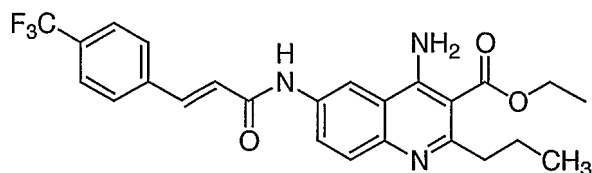
10

20

30

40

【化 2 3】



【0 2 4 8】

4-アミノ-2-プロピル-6-（{（2E）-3-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロプ-2-エンオイル} アミノ）キノリン-3-カルボン酸エチル

【0 2 4 9】

段階A：4-アミノ-6-ニトロ-2-プロピルキノリン-3-カルボン酸エチル

3-オキソヘキサン酸エチル（3.2 mL、20 mmol）のトルエン溶液を窒素雰囲気下で攪拌しながら、それに2-アミノ-5-ニトロベンズニトリル（2.4 g、14.5 mmol）と次に塩化スズ（IV）（4.6 mL、39 mmol）を加えた。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌し、次に3時間加熱還流した。反応混合物を冷却して室温とし、溶媒を減圧下に除去した。残留物に、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えた。塩化スズ（IV）の分解が完了するまで混合物を攪拌した。混合物を分液漏斗に移し、過剰のEtOAcで抽出した。抽出液を合わせ、乾燥剤で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を、EtOAcを溶離液とするシリカゲル層に通して、生成物を黄色固体として得た。それを次の段階で用いた。

【0 2 5 0】

段階B：4, 6-ジアミノ-2-プロピルキノリン-3-カルボン酸エチル

実施例128段階Eについての手順に従って、生成物を4-アミノ-6-ニトロ-2-プロピルキノリン-3-カルボン酸エチル（段階A）から製造した。MS：m/z 274（MH⁺）。

【0 2 5 1】

段階C：4-アミノ-2-プロピル-6-（{（2E）-3-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロプ-2-エンオイル} アミノ）キノリン-3-カルボン酸エチル

実施例1段階Gについての手順に従って、生成物を4, 6-ジアミノ-2-プロピルキノリン-3-カルボン酸エチル（段階B）および（2E）-3-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロプ-2-エンオイルクロライド（実施例128段階F）から製造した。MS：m/z 472（MH⁺）。

【0 2 5 2】

実施例156について前述した手順と同様の手順に従って、適切な原料から、あるいは本明細書もしくは上記の中間体もしくは生成物の官能基操作によって、下記の化合物を製造した。

【0 2 5 3】

10

20

30

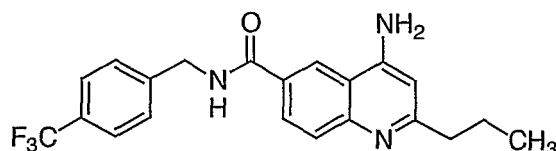
【表 9】

実施例 番号	構造	親イオン (MH ⁺) m/z
157		412
158		440
159		396
160		430
161		432
162		444
163		412
164		392
165		378
166		394

(実施例 167)

【0255】

【化24】



【0256】

4-アミノ-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-プロピルキノリン-6-カルボキサミド 10

【0257】

段階A：4-{[(1E)-3-エトキシ-3-オキソ-1-プロピルプロプ-1-エニル]アミノ}安息香酸エチル

実施例1段階Aについての手順に従って、生成物を4-アミノ安息香酸エチルおよび3-オキソヘキサン酸エチルから製造した。

【0258】

段階B：4-ヒドロキシ-2-プロピルキノリン-6-カルボン酸エチル

実施例1段階Bについての手順に従って、生成物を4-{[(1E)-3-エトキシ-3-オキソ-1-プロピルプロプ-1-エニル]アミノ}安息香酸エチル(段階A)から製造した。 20

【0259】

段階C：4-メトキシ-2-プロピルキノリン-6-カルボン酸エチル

実施例1段階Cについての手順に従って、生成物を4-ヒドロキシ-2-プロピルキノリン-6-カルボン酸エチル(段階B)から製造した。

【0260】

段階D：4-メトキシ-2-プロピルキノリン-6-カルボン酸

4-メトキシ-2-プロピルキノリン-6-カルボン酸エチル(段階C)、KOH(15mg)の水(0.5mL)およびエタノール(5mL)中混合物を3時間加熱還流した。混合物を冷却して室温とし、水で希釈し、HCl水溶液で酸性とし、過剰のEtOAcで抽出した。抽出液を合わせ、脱水し、溶媒を減圧下に除去して生成物を得た。それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。 30

【0261】

段階F：4-メトキシ-2-プロピル-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]キノリン-6-カルボキサミド

4-メトキシ-2-プロピルキノリン-6-カルボン酸(段階D、18mg、0.07mmol)の脱水塩化メチレン(3mL)および脱水N,N-ジメチルホルムアミド(1.5mL)溶液に、EDC(1.5当量)、HOBt(1.0当量)および4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(30mg、2.3当量)を加えた。反応混合物を室温で3日間攪拌した。混合物を水で反応停止し、過剰のEtOAcで抽出した。合わせた抽出液を乾燥剤で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を、EtOAcを展開液とする分取TLCによって精製して生成物を得た。 40

【0262】

段階G：4-アミノ-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-プロピルキノリン-6-カルボキサミド

実施例1段階Gについての手順に従って、4-メトキシ-2-プロピル-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]キノリン-6-カルボキサミド(段階F)から生成物(MS:m/z 388)を製造した。

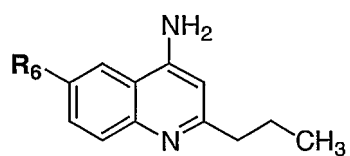
【0263】

上記の手順と同様の手順を用いて、適切か原料から下記実施例化合物を製造した。

50

【0264】

【表10】



実施例 番号	R_6	親イオン (MH ⁺) m/z
168		402
169		368
170		416
171		374
172		416

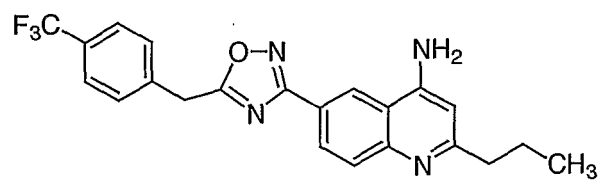
173		416
174		402
175		388

【0265】

(実施例176)

【0266】

【化25】



10

20

30

40

50

【0267】

2-プロピル-6-{5-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}キノリン-4-アミン

【0268】

段階A：(2E)-3-[(4-シアノフェニル)アミノ]ヘキス-2-エン酸エチル

実施例1段階Aについての手順に従って、生成物を4-アミノベンゾニトリルおよび3-オキソヘキサン酸エチルから製造した。

【0269】

段階B：4-ヒドロキシ-2-プロピルキノリン-6-カルボニトリル

実施例1段階Bについての手順に従って、生成物を(2E)-3-[(4-シアノフェニル)アミノ]ヘキス-2-エン酸エチル(段階A)から製造した。 10

【0270】

段階C：4-メトキシ-2-プロピルキノリン-6-カルボニトリル

実施例1段階Cについての手順に従って、4-ヒドロキシ-2-プロピルキノリン-6-カルボニトリル(段階B)から、生成物(MS:m/z 227)を製造した。

【0271】

段階D：N'-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-プロピルキノリン-6-カルボキシイミドアミドまたはN-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-プロピルキノリン-6-カルボキシイミドアミド

4-メトキシ-2-プロピルキノリン-6-カルボニトリル(段階C、900mg)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(3当量)、炭酸ナトリウム(3当量)の水(3mL)およびエタノール(10mL)中混合物を終夜攪拌した。混合物を水で希釈し、過剰のEtOAcで抽出した。抽出液を合わせ、脱水し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をEtOAcで磨砕し、溶媒を傾斜法で除去して生成物(610mg)を得た。それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。 20

【0272】

段階E：4-メトキシ-6-{5-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-2-プロピルキノリン

段階Dの生成物(130mg)の脱水ジグライム(10mL)中混合物に、4-トリフルオロメチルフェニル酢酸(2当量)、EDC(2当量)およびHOBt(1.0当量)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。約18時間後、混合物を130℃で2時間加熱した。混合物を冷却して室温とし、水で反応停止し、過剰のEtOAcで抽出した。合わせた抽出液を乾燥剤で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を、EtOAcを展開液とする分取TLCによって精製して生成物(115mg)を得た。 30

【0273】

段階F：2-プロピル-6-{5-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}キノリン-4-アミン

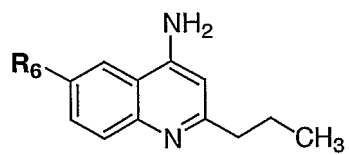
実施例1段階Dについての手順に従って、4-メトキシ-6-{5-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-2-プロピルキノリン(70mg、段階E)から、生成物(58mg)(MS:m/z 413)を製造した。 40

【0274】

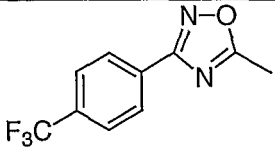
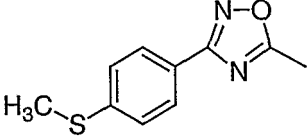
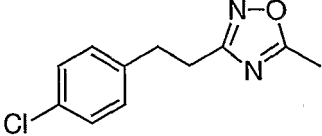
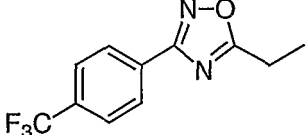
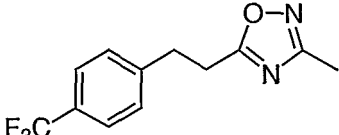
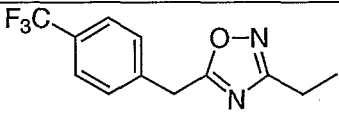
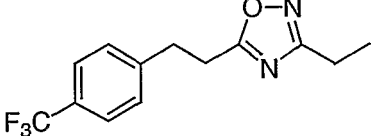
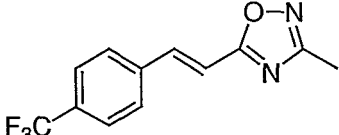
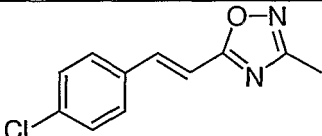
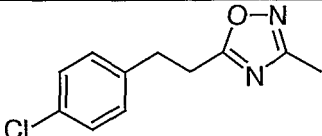
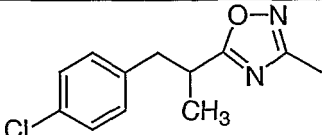
上記のものと同様の手順を用いて、適切な原料から下記の実施例化合物を製造した。

【0275】

【表 1 1】



実施例 番号	R_6	親イオン (MH^+) m/z
177	Chemical structure of R_6 for example 177. It consists of a 4-(trifluoromethyl)phenyl group attached to a 1,2,4-oxadiazole ring at position 5, which also has a methyl group at position 3.	399

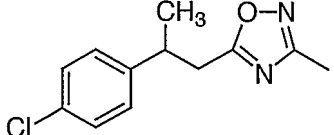
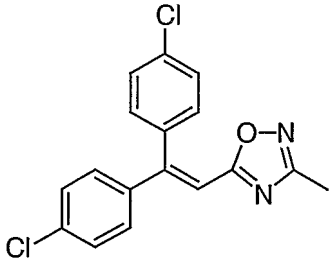
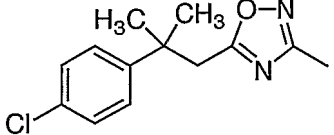
178		399
179		377
180		393
181		413
182		427
183		427
184		441
185		425
186		391
187		393
188		407

10

20

30

40

189		407
190		501
191		421

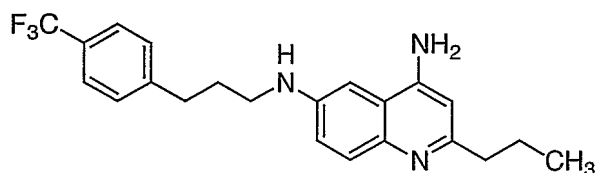
10

【0276】

(実施例192)

【0277】

【化26】



20

【0278】

2-プロピル-N⁶-{3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}キノリン-4,6-ジアミン

【0279】

段階A：2-プロピル-N⁶-{3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}キノリン-4,6-ジアミン

30

N-(4-アミノ-2-プロピルキノリン-6-イル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド(86mg、0.2mmol、実施例26)のTHF(6mL)溶液に窒素雰囲気下で、水素化リチウムアルミニウム(400mg、10.5mmol)を加えた。反応混合物を3時間加熱還流し、氷浴で冷却した。水(1mL)と次に5N水酸化カリウム水溶液(1mL)を注意深く加えることで反応停止した。得られた粘稠混合物を過剰のEtOAcで磨砕し、溶媒を傾斜法によって除去した。それを3回繰り返した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を、CHCl₃/2N NH₃のMeOH溶液(9:1)を展開液とする分取TLCによって精製して、生成物を黄褐色固体として得た。MS:m/z 388(MH⁺)。

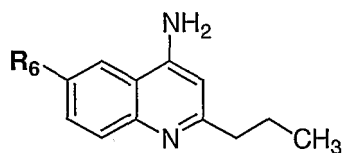
40

【0280】

当業者には公知の化学を用いて、上記の実施例192の化合物を製造するのに用いたものと同様の手順を用い、あるいは上記の中間体および/または実施例化合物の官能基操作によって、下記の化合物を製造した。

【0281】

【表 1 2】



実施例 番号	R ₆	親イオン (MH ⁺) m/z
193		436
194A		388
194B		374
195		340
196		354
197		402
198		430
199		416
200		402

【0 2 8 2】

当業者には公知の化学を用いて、上記の実施例の化合物を製造するのに用いたものと同様の手順を用い、あるいは上記の中間体および／または実施例化合物の官能基操作によって、下記の化合物を製造した。

【0 2 8 3】

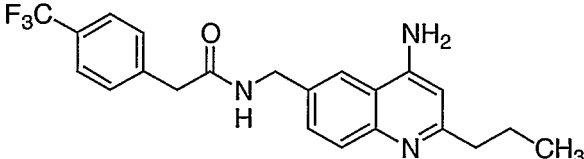
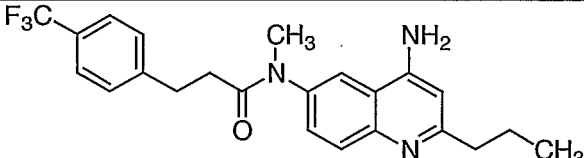
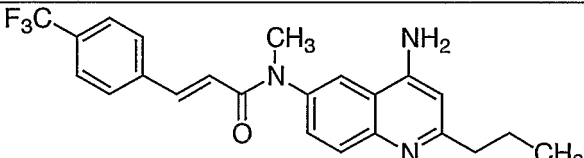
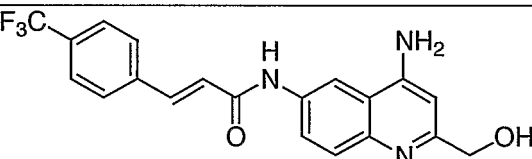
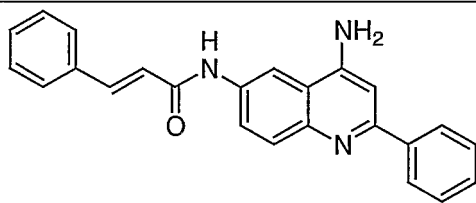
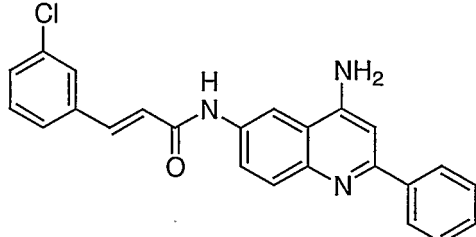
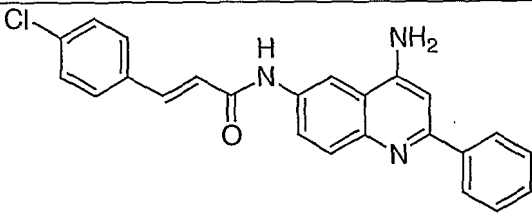
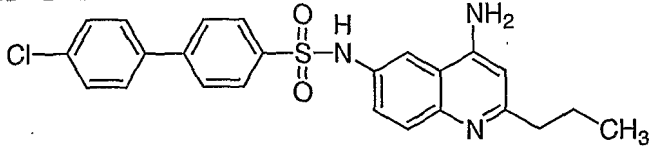
10

20

30

40

【表 1 3】

実施例 番号	構造	親イオン (MH ⁺) m/z
201		402
202		416
203		414
204		388
205		366
206		400
207		400
208		452

10

20

30

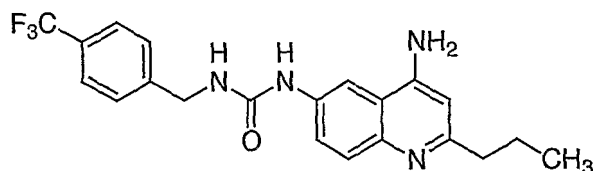
40

【0284】

(実施例209)

【0285】

【化 2 7】



【0 2 8 6】

N - (4 - アミノ - 2 - プロピルキノリン - 6 - イル) - N ' - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素

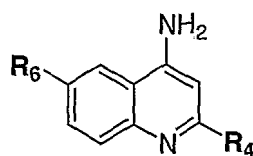
トリホスゲン (2 7 m g 、 0 . 0 9 m m o l) の塩化メチレン (0 . 6 m L) 溶液に窒素雰囲気下で、4 - トリフルオロメチルベンジルアミン (0 . 0 4 m L 、 0 . 2 8 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 1 m L) の混合物をシリンジポンプで 1 5 分間かけて加えた。得られた混合物を室温で 0 . 2 5 時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去して固体を得た。その固体を 2 - プロピルキノリン - 4 , 6 - ジアミン (5 2 m g 、 0 . 2 6 m m o l ; 実施例 1 段階 E) の酢酸 (1 . 5 m L) 溶液に加えた。反応混合物を室温で 3 . 5 時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を、C H C l ₃ / 2 N N H ₃ の M e O H 溶液 (9 : 1) を展開液とする分取 T L C によって精製して、生成物を固体として得た。M S : m / z 4 0 3 (M H ⁺) 。

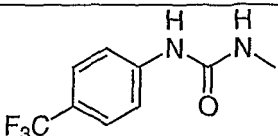
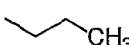
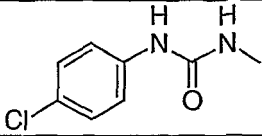
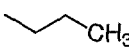
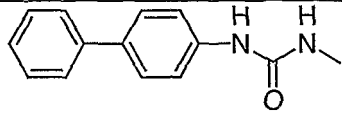
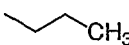
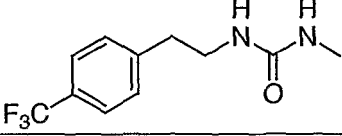
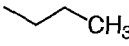
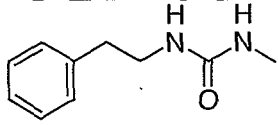
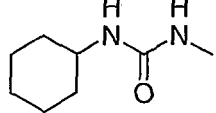
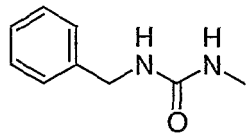
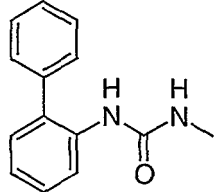
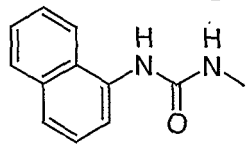
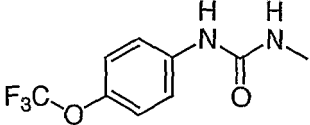
【0 2 8 7】

当業者には公知の化学を用いて、上記の実施例の化合物を製造するのに用いたものと同様の手順を用い、あるいは上記の中間体および／または実施例化合物の官能基操作によって、下記の化合物を製造した。

【0 2 8 8】

【表 1 4】



実施例 番号	R_6	R_4	親イオン (MH ⁺) m/z
210			389
211			355
212			397
213			417
214			349
215			327
216			335
217			397
218			371
219			405

10

20

30

40

220			367
221			413
222			351
223			493
224			349
225			389
226			403
227			371
228			441
229			469
230			403
231			417

10

20

30

40

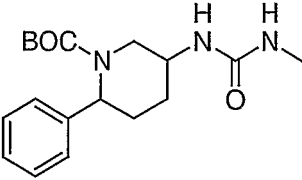
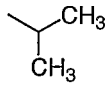
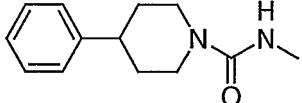
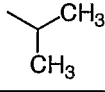
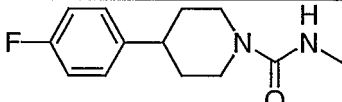
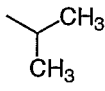
232			403
233			471
234			429
235			404
236			504
237			404
238			504
239			490
240			390
241			486

10

20

30

40

242			504
243			389
244			407

10

【0289】

生物学的アッセイ

MCH-1RおよびMCH-2R放射性リガンドアッセイ

プラスミドベクターpCI-neo (Promega, Madison, WI) からのヒトMCH-2Rを発現する一時トランスフェクションCOS-7細胞、プラスミドベクターpEF1/V5-HisB (Invitrogen, Carlsbad, CA) からのMCH-2Rを安定に発現するチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞系、あるいはpcDNA3.1からのヒトMCH-1Rを安定に発現するCHO細胞系について、膜結合アッセイを行った。一時発現のため、10%熱失活ウシ胎仔血清を含むダルベッコの調整イーグル培地(Gibco BRL, Rockville, MD)中でCOS-7細胞を培養した。COS-7細胞 7×10^6 個の懸濁液を、エレクトロポレーション(26)によってpCI-neo/MCH-2Rプラスミド20 μ gでトランスフェクションし、62~70時間後に細胞を回収した。低張溶解によって一時的で安定なトランスフェクタントから膜を作製し、液体窒素中で冷凍し、-80℃で保存した。シンチレーション近接アッセイ(SPA)を開発して、 $[^1^{25}\text{I}] - [\text{Phe}^1{}^3\text{Tyr}^{19}] - \text{hMCH}$ の特異的結合を測定した。SPAは、96ウェルのオプティプレート(OptiPlates; Packard, Meriden, CT)で、小麦麦芽アグルチニン-ポリビニルトルエンビーズ(Amersham Corp., Arlington Heights, IL)を用いて行った。各ウェルには、SPAビーズ0.25mg、膜蛋白1~10 μ g、および結合緩衝液(50mM Tris pH7.4、10mM MgCl₂、2mM EDTA、12%グリセリン、0.1%BSA)200 μ Lを入れた。結合緩衝液は、50mM Tris pH7.4、8mM MgCl₂、12%グリセリン、0.1%BSA(Sigma, St. Louis, MO)およびプロテアーゼ阻害薬：ロイペプチン4 μ g/mL(Sigma, St. Louis, MO)、40 μ g/mLのバシトラシン(Sigma, St. Louis, MO)、5 μ g/mLのアプロチニン(Roche Molecular Biochem., Indianapolis, IN)、0.05M AEB SF(Roche Molecular Biochem., Indianapolis, IN)および5mMホスホラミドン(Boehringer Mannheim)を含有していた。膜取得物に関してアッセイを至適化した。CHO/MCH-1R膜の場合、膜1 μ g/ウェルによって $>6 \times$ 特異的結合ウィンドウを得て、COSまたはCHO/MCH-2R膜の場合、膜蛋白8 μ gによって約3 $\times$ のウィンドウを得た。特異的結合は、500nMの未標識hMCH存在下で行った総結合と非特異的結合との間の差として定義される。ビーズを膜で20分間コーティングし、96ウェルに分配し、各種濃度の被験化合物のDMSO溶液を加え(最終DMSO濃度1%~2%)、次にウェルに25nCiの $[^1^{25}\text{I}] - [\text{Phe}^1{}^3\text{Tyr}^{19}] - \text{hMCH}$ (約2000Ci/mmol; NE N Life Sciences, Boston, MA)を加えた。室温で3時間平衡とした後、プレートをトップカウンタ(TopCount; Packard, Meriden, CT)で読み取った。IC₅₀計算を、プリズム(Prism)3.0(GraphPad Software, San Diego, CA)を用いて行った。IC₅₀値は、3回の異なる実験で測定した。96ウェルプレートでのMCH-2Rについて、フィルターに基づくアッセイも用いた。結合アッセイ点当たりの総容量は200 μ Lとした。結合条件は、50mM Tris pH7.4、10mM MgCl₂、2mM EDT

20

30

40

50

A、200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ バシトラシン、1 μM ホスホラミドン、蛋白2.5～5 μg 、（含有する場合と含有しない場合がある）競合剤としての10 μM MCH未標識ペプチドとした。用量応答曲線は、10 μM から5倍もしくは3倍連続希釈で11個の点とした。混合物をプラットホーム振盪機で5分間振盪し、室温で1時間インキュベートした。フィルタープレートを1%PEI中で予浸した。パッカード・フィルターメート（Packard Filtermate）回収装置（Meriden, CT）を用いて、結合反応物をフィルター上に回収した。次に、フィルターを50mM Tris pH7.4、10mM MgCl_2 、2mM EDTA、0.04% Tween 20でプレート当たり6～8回洗浄した。プレートを55℃で20分間または室温で終夜乾燥させた。ウェル当たりマイクロシンチラント30 μL を加え、パッカード・トップカウント上の逆フォーマットで1.5～3分間カウンティングした。プリズム3.0（GraphPad Software, San Diego, CA）を用いて IC_{50} 計算を行った。

10

【0290】

MCH-1RおよびMCH-2Rについての機能アッセイ

エクオリン生物発光アッセイは、ホスホリパーゼCの活性化、細胞間カルシウムの移動および蛋白キナーゼの活性化を生じるGqおよび G_{i1} からなるG蛋白サブユニットファミリーを介して結合するG蛋白結合受容体を確認するための信頼性の高い試験である。MCH-1RまたはMCH-2Rならびにエクオリンレポーター蛋白を発現する安定な細胞系を用いた。マッキントッシュ・パワーPC6100用に作製された特注のソフトウェアによって制御されたルミノスキャン（Luminoskan）RT光度計（Labsystems Inc., Gaithersburg, MD）を用いて、アッセイを行った。293AEQ17/MCH-1R（またはMCH-2R）細胞を72時間培養し、細胞中のアポ-エクオリンに、ECB緩衝液（140mM NaCl、20mM KCl、20mM HEPES-NaOH、pH7.4、5mM グルコース、1mM MgCl_2 、1mM CaCl_2 、0.1mg/mLウシ血清アルブミン）中で還元条件下にて（300M還元グルタチオン）、セレンテラジン（10 μM ）を加えて1時間経過させた。細胞を回収し、ECB培地で1回洗浄し、細胞500000個/mLで再懸濁させた。試験リガンドを含む試験プレートに細胞懸濁液100 μL （細胞 5×10^4 個に相当）を注入し、積分発光量を0.5-s単位で30秒間にわたって記録した。溶解緩衝液（最終Triton X-100濃度0.1%）20 μL を注入し、積分発光量を0.5-s単位で10秒間にわたって記録した。拮抗薬を検出するため、試験リガンドを各種濃度で約10分間にわたり前インキュベートしてから、MCH作働薬を含む試験リガンドプレートに注入した。各ウェルについての「部分応答」値を、初回負荷に対する積分応答/Triton X-100溶解応答を含む総積分発光の比を取ることで計算した。3回の別個のアッセイで、機能的 EC_{50} 値を計算した。

20

30

【0291】

本発明の選択的MCH-1R拮抗薬化合物は、MCH-1R受容体に対する IC_{50} アフィニティ0.1～10000nMを有し、MCH-2R受容体と比較してMCH-1R受容体に対して少なくとも20倍選択的であり、MCH-1R受容体で作働薬活性を持たない機能的拮抗薬である。

【0292】

40

参考文献

MCH-1R（ヒト）：

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

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

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

【0293】

50

MCH-2R (ヒト) :

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

【0294】

in vivo飼料摂取モデル

1) 終夜飼料摂取

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

10

【0295】

2) 食餌誘発肥満マウスにおける飼料摂取

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

【0296】

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

20

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/27510
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07D 213/42 US CL : 546/162 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 546/162 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS Online		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LANZA T.J. et al., Substituted 4,6-Diaminoquinolines as Inhibitors of C5a Receptor Binding, J. Med. Chem., 1992. Vol. 35, No. 2, pages 252-258, especially page 254.	11
☐ 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 document 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 "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 05 FEBRUARY 2003		Date of mailing of the international search report 28 FEB 2003
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 805-9250		Authorized officer <i>Patricia L. Morris</i> Patricia L. Morris Telephone No. (703) 808-1235

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US02/37510

BOX I. OBSERVATIONS WHERE CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE

2. Where no meaningful search could be carried out, specifically:

In these claims, the numerous variables and their voluminous, complex meanings and their seemingly endless permutations and combinations, make it virtually impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and such the listed claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus, it is impossible to carry out a meaningful search on same. A search will be made on the first discernible invention of claim 11, the first compound recited.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US02/37510

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-10 and 12-23
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:

Please See Extra Sheet.

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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 1/16	A 6 1 P 1/16	1 0 5
A 6 1 P 3/00	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 13/02	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/02	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/20	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/30	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 215/48	C 0 7 D 215/48	
C 0 7 D 219/10	C 0 7 D 219/10	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 413/04	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 487/04	C 0 7 D 487/04	1 4 6

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,N Z,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

マッキントッシュ

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 デビータ, ロバート・ジエイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

- (72)発明者 チヤン, ルーホワ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ホアン, ミレー・テイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ジヤン, ジンロン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 リン, ピーター
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ザイラー, アンドレアス・ダブリュー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

Fターム(参考) 4C031 LA01 MA10

4C034 BD06

4C050 AA01 BB06 CC08 DD10 EE04 FF03 GG01 HH04

4C063 AA01 BB02 BB03 BB09 CC14 CC22 CC58 CC75 DD03 DD06
DD08 DD10 DD12 DD14 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC10 BC12 BC28 BC36 BC50 BC71 CB05
GA02 GA07 GA08 GA09 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA06
ZA12 ZA15 ZA18 ZA20 ZA36 ZA42 ZA66 ZA70 ZA77 ZA81
ZA96 ZB26 ZC02 ZC21 ZC33 ZC35 ZC39 ZC54