

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 11 月 1 日(01.11.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/147765 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 235/26 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/061033
- (22) 国際出願日: 2012 年 4 月 25 日(25.04.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-099398 2011 年 4 月 27 日(27.04.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社(Shionogi & Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 大森 直樹(OMORI, Naoki) [JP/JP]; 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 藤岡 正彦(FUJIOKA, Masahiko) [JP/JP]; 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号

塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 田村 友亮(TAMURA, Yuusuke) [JP/JP]; 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 渡辺 香奈(WATANABE, Kana) [JP/JP]; 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

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

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

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

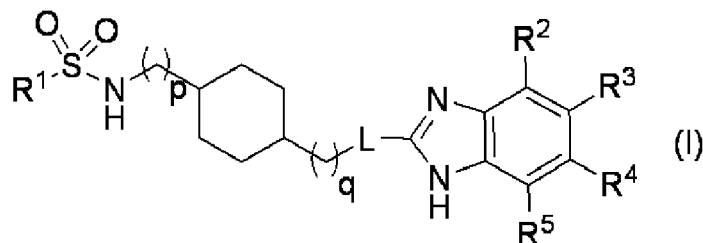
[続葉有]

(54) Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE HAVING NPY Y5 RECEPTOR ANTAGONIST ACTION

(54) 発明の名称: N P Y Y 5 受容体拮抗作用を有するベンズイミダゾール誘導体

式 (I) :

(化 1)



(57) Abstract: Provided is a novel compound having an NPY Y5 receptor antagonist action. A compound represented by formula (I): (Chemical Formula 1) (in the formula, R¹ is a substituted or unsubstituted alkyl or the like; p and q are each independently 0 or 1, where p and q are not simultaneously 1; L is an oxygen atom or sulfur atom; and R², R³, R⁴, and R⁵ are each independently a hydrogen atom, a substituted or unsubstituted alkyl, or the like) has been found to have an NPY Y5 receptor antagonist action.

(57) 要約: 新規な N P Y Y 5 受容体拮抗作用を有する化合物を提供する。式 (I) : (化 1) (式中、R¹は置換もしくは非置換のアルキル等であり; p および q はそれぞれ独立して 0 または 1 であり、但し、p と q は同時に 1 ではなく; L は酸素原子または硫黄原子であり; R²、R³、R⁴ および R⁵ はそれぞれ独立して水素原子、置換もしくは非置換のアルキル等である。) で示される化合物が、N P Y Y 5 受容体拮抗作用を有することを見出した。

WO 2012/147765 A1

MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, 添付公開書類:
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, — 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

明 細 書

発明の名称：

N P Y Y 5 受容体拮抗作用を有するベンズイミダゾール誘導体

技術分野

[0001] 本発明はN P Y Y 5 受容体拮抗作用を有し、医薬、特に、抗肥満薬として有用な新規なベンズイミダゾール誘導体に関する。

背景技術

[0002] 肥満は除脂肪体重に対して体内に過剰な脂肪あるいは脂肪組織が蓄積した状態と定義されており、健康問題の主なリスクファクターと認識されている。身体質量指数（B M I）は成人（15歳以上）の集団あるいは個人を過体重や肥満に分類する際に共通して使用されている身長体重比の単純指数である。メートルで表す身長の二乗で割ったキログラムで表す体重（ kg/m^2 ）として定義されている。世界保健機関では、B M I が $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 以上を「過体重」、 $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 以上を「肥満」としている。一方で、日本肥満学会ではB M I が $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 以上を「肥満」としている。なぜなら、糖尿病や脂質異常症を含む肥満関連疾患の数がB M I に応じて増加する、そしてその疾患の数の平均値がB M I が $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ において1.0以上になるためである。世界保健機関による2005年の調査では、世界中で、約16億人が過体重、少なくとも4億人が肥満であるとされている。肥満は主に身体的活動や日常生活における消費に対するカロリー摂取の割合の増加によってもたらされる。近年の高脂肪、高糖分含有食物の摂取増加により肥満者数は増加しており、2015年には世界中で、7億人以上が肥満と診断されると予想されている。

[0003] ニューロペプチドY（以下、N P Yとする）は36個のアミノ酸残基からなるペプチドで、1982年に豚の脳から分離された。N P Yはヒトおよび動物の中枢神経系および末梢組織に広く分布している。

これまでの報告において、N P Yは中枢神経系においては摂食促進作用、

抗痙攣作用、学習促進作用、抗不安作用、抗ストレス作用等を有していることが判明しており、さらにうつ病、アルツハイマー型痴呆、パーキンソン病等の中樞神経系疾患に深く関与している可能性もある。また、末梢組織においては、NPYは血管等の平滑筋や心筋の収縮を引き起こすため、循環器系障害にも関与していると考えられる。さらには肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患にも関与していることが知られている（非特許文献1参照）。従って、NPY受容体拮抗作用を有する医薬組成物は上記のようなNPY受容体が関与する種々の疾患に対する予防または治療薬となる。

NPY受容体には、現在までにY1、Y2、Y3、Y4、Y5およびY6のサブタイプが発見されている（非特許文献2参照）。Y5受容体は少なくとも摂食機能に関与しており、その拮抗剤は抗肥満薬になることが示唆されている（非特許文献3～5参照）。

[0004] 特許文献1には、成長ホルモン分泌促進作用を有し、抗肥満薬として利用可能な、スルファミドを含む置換基を持つベンズイミダゾール誘導体が開示されている。

[0005] 特許文献2には、IL-8およびGRO α ケモカイン阻害作用を有し、炎症疾患治療薬として利用可能な、カルボキシル基を有するベンズイミダゾール誘導体が開示されている。特許文献3には、 β セクレターゼ阻害作用を有し、アルツハイマー治療薬として利用可能な、カルボニル基を有するベンズイミダゾール誘導体が開示されている。非特許文献6には、ORL1アンタゴニスト活性を有するベンズイミダゾール誘導体が1化合物記載されている。

[0006] 特許文献4には、グルコキナーゼ活性化作用を有し、糖尿病薬として利用可能な、ベンゾキサゾールを含む置換基を持つ縮合複素環誘導体が開示されている。

特許文献5、6、7には、NPY Y5受容体拮抗作用を有するベンズイミダゾール誘導体が記載されている。

特許文献7には、NPY Y5受容体拮抗作用を有するベンズイミダゾール

誘導体が2化合物記載されている。

特許文献8には、NPY Y5受容体拮抗作用を有するベンゾオキサゾール誘導体が記載されている。

特許文献9には、NPY Y5受容体拮抗作用を有するチアゾール誘導体が記載されている。

特許文献10には、NPY Y5受容体拮抗作用を有する三環性誘導体が記載されている。

[0007] 上記引用文献には、本願化合物がNPY Y5受容体拮抗作用を有することは記載も示唆もされていない。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：米国特許第6525203号明細書

特許文献2：国際公開第2007/009774号

特許文献3：国際公開第2006/099379号

特許文献4：国際公開第2008/136444号

特許文献5：国際公開第2005/80348号

特許文献6：国際公開第2007/125952号

特許文献7：国際公開第2009/054434号

特許文献8：国際公開第2008/134228号

特許文献9：米国特許第2006/0293341号明細書

特許文献10：米国特許第6124331号明細書

非特許文献

[0009] 非特許文献1：Trends in Pharmacological Sciences, Vol. 15, 153 (1994)

非特許文献2：Trends in Pharmacological Sciences, Vol. 18, 372 (1997)

非特許文献3：Peptides, Vol. 18, 445 (1997)

非特許文献4：Obesity, Vol. 14, No. 9, A235 (

2006)

非特許文献5: Obesity, Vol. 15, No. 9, A57 (2007)

非特許文献6: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2009), 19(11), 3100-3103

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明の目的は、優れたNPY Y5受容体拮抗作用を有する新規ベンズイミダゾール誘導体を提供することにある。

課題を解決するための手段

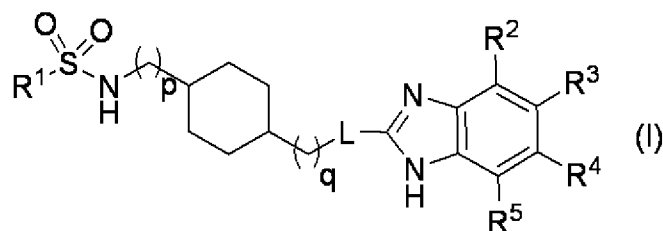
[0011] 本発明者らは、鋭意研究の結果、優れたNPY Y5受容体拮抗作用を有する新規ベンズイミダゾール誘導体の合成に成功した。また、該化合物が強い摂食抑制効果を示すことを見出した。さらに、本発明者らは、本発明化合物について、薬物代謝酵素に対する阻害が少なく、代謝安定性および水溶性が良いことも見出した。また、本発明化合物は毒性が低く、医薬として使用するために十分安全である。

[0012] すなわち、本発明は、以下に関する。

(1)

式(1)：

[化1]



(式中、

R¹は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置

換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換アミノであり、

p および q はそれぞれ独立して 0 または 1 であり、但し、p と q は同時に 1 ではなく、

L は酸素原子または硫黄原子であり、

R²、R³、R⁴ および R⁵ はそれぞれ独立して水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲンまたはシアノである。) で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

(2)

R²、R³、R⁴ および R⁵ がそれぞれ独立して水素原子、アルキル、アルキルスルホニル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシまたはシアノである、上記 (1) 記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(3)

L が酸素原子である、上記 (1) または (2) 記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(4)

q が 0 である、上記 (1) ~ (3) のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(5)

p および q が 0 である、上記 (1) ~ (3) のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(6)

R¹ が置換もしくは非置換のアルキルである、上記 (1) ~ (5) のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(7)

R³がアルキル、アルキルスルホニル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシまたはシアノである、上記(1)～(6)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(8)

上記(1)～(7)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

(9)

NPY Y5受容体拮抗作用を有する、上記(8)記載の医薬組成物。

(10)

NPY Y5受容体が関与する疾患の治療および／または予防に使用するための、上記(1)～(7)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(11)

上記(1)～(7)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、NPY Y5受容体が関与する疾患の治療および／または予防方法。

発明の効果

[0013] 本発明化合物はNPY Y5受容体拮抗作用を示し、医薬品、特にNPY Y5の関与する疾患、例えば、摂食障害、肥満症、神経性食欲亢進症、性的障害、生殖障害、鬱病、癲癇発作、高血圧、脳溢血、鬱血心不全または睡眠障害等の治療または予防のための医薬として非常に有用である。また、本発明化合物は有効な摂食抑制作用を示すことから、肥満症における体重管理、体重減量、体重減量後の体重維持のために非常に有用である。さらに、肥満がリスクファクターとなる疾患、例えば糖尿病、高血圧、脂質異常症、動脈硬化、急性冠症候群等の治療または予防のための医薬として非常に有用である。

発明を実施するための形態

[0014] 以下に本明細書中で使用する各用語を説明する。なお、本明細書中、各用語は単独で使用されている場合もまたは他の用語と一緒に使用されている場合も、特に記載の無い限り、同一の意義を有する。

[0015] 「アルキル」とは、炭素数 1 ～ 10 の直鎖または分枝状の炭化水素基を意味する。炭素数 1 ～ 6 のアルキル、炭素数 1 ～ 4 のアルキル、炭素数 1 ～ 3 のアルキル等を包含する。例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、イソヘプチル、*n*-オクチル、イソオクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル等が挙げられる。

R^1 における「アルキル」としては、メチル、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチル等が挙げられる。特に、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチルが好ましく、さらにはイソプロピル、*tert*-ブチルが好ましい。

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 における「アルキル」としては、メチル、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチル等が挙げられる。特に、イソプロピルが好ましい。

[0016] 「アルケニル」とは、任意の位置に 1 以上の二重結合を有する炭素数 2 ～ 10 の直鎖または分枝状の炭化水素基を意味する。炭素数 2 ～ 8 のアルケニル、炭素数 3 ～ 6 のアルケニル等を包含する。例えば、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル等が挙げられる。

[0017] 「アルキニル」とは、任意の位置に 1 以上の三重結合を有する炭素数 2 ～ 10 の直鎖状または分枝状の炭化水素基を意味する。炭素数 2 ～ 6 のアルキニル、炭素数 2 ～ 4 のアルキニル等を包含する。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等が挙げられる。アルキニルは任意の位置の 1 以上の三重結

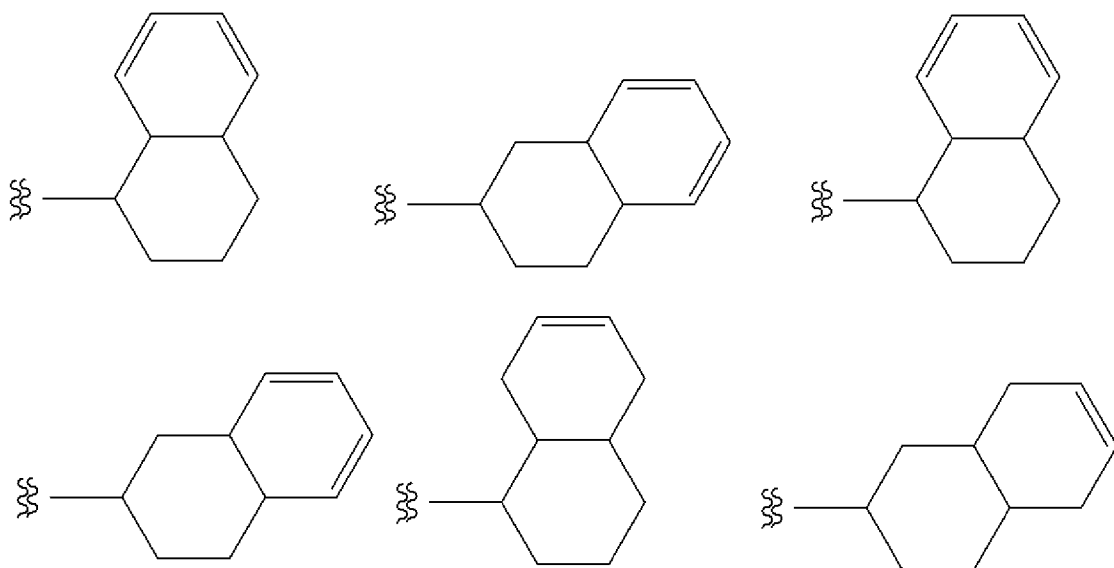
合の他、さらに二重結合を有していてもよい。

[0018] 「シクロアルキル」とは、炭素数3～8の環状飽和炭化水素基、およびこれらの環状飽和炭化水素基にさらに3～8員の環が1または2個縮合した基を意味する。炭素数3～8の環状飽和炭化水素基としては、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、シクロオクチルが挙げられる。特に、炭素数3～6のシクロアルキル、炭素数5または6のシクロアルキルが好ましい。

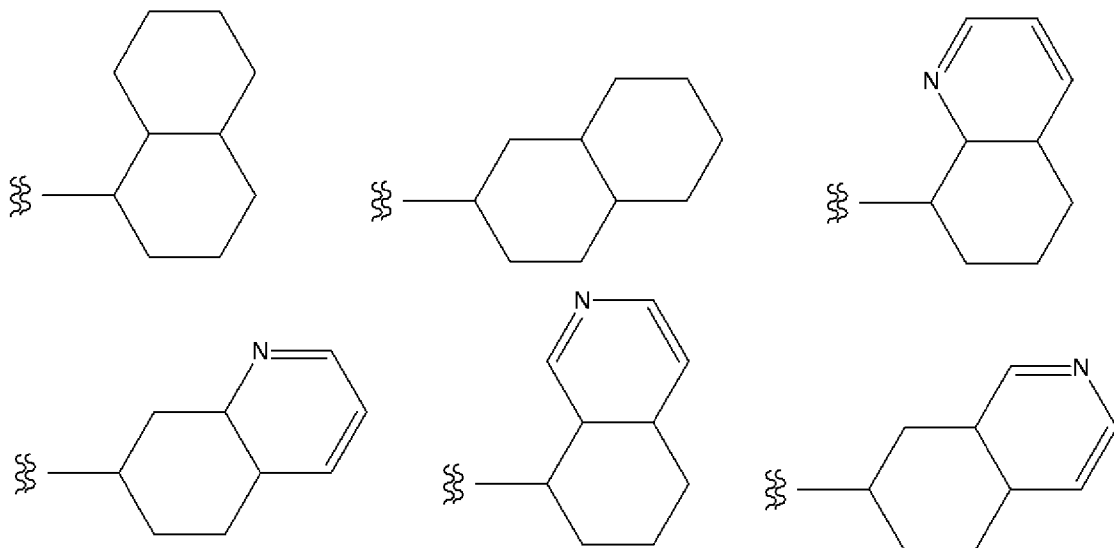
炭素数3～8の環状飽和炭化水素基に縮合する環としては、非芳香族炭素環（例えば、シクロアルカン環（例：シクロヘキサン環、シクロペンタン環等）、シクロアルケン環（例：シクロヘキセン環、シクロペンテン環）等）、非芳香族複素環（例えば、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環等）が挙げられる。なお、結合手は、炭素数3～8の環状飽和炭化水素基から出ているものとする。

例えば、以下の基もシクロアルキルに例示され、シクロアルキルに含まれる。なお、これらの基は置換可能な任意の位置で置換されていてもよい。

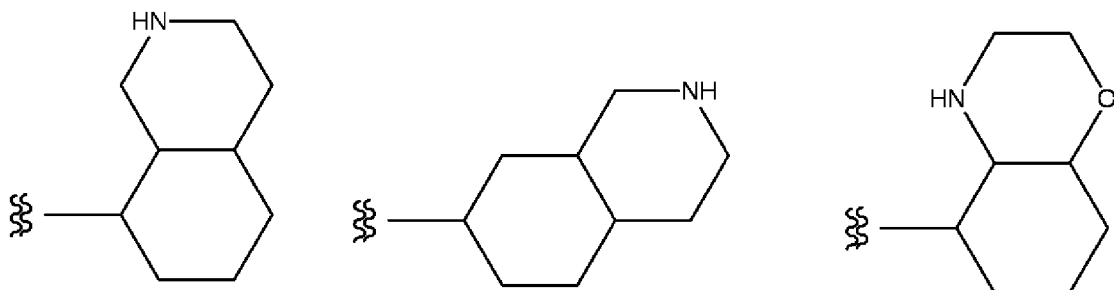
[化2]



[化3]



[化4]



R¹における「シクロアルキル」としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が好ましい。

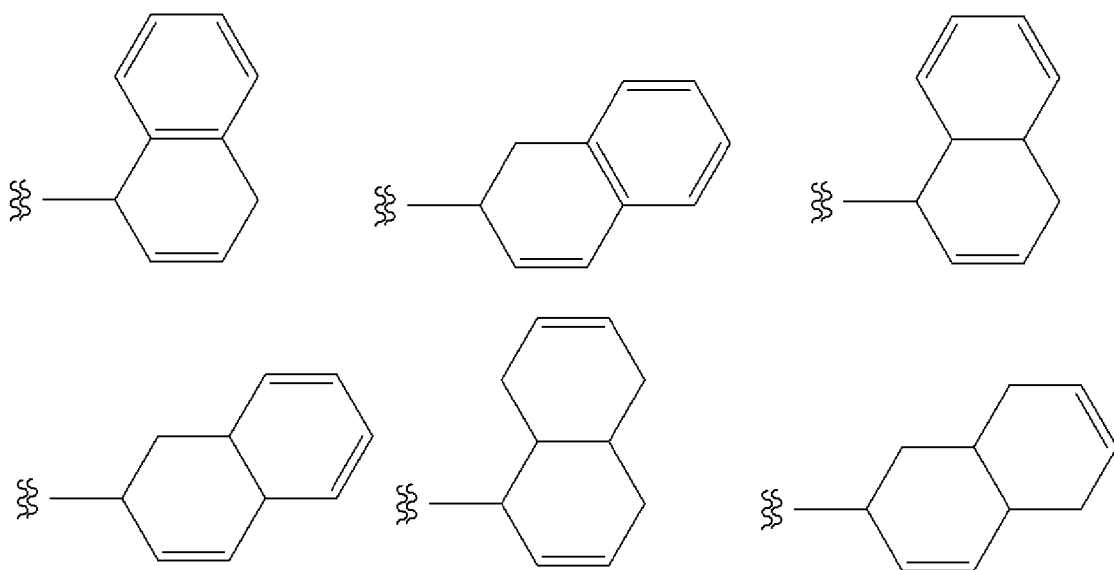
[0019] 「シクロアルケニル」とは、炭素数3～8個の環状不飽和脂肪族炭化水素基、およびこれらの環状不飽和脂肪族炭化水素基にさらに3～8員の環が1または2個縮合した基を意味する。炭素数3～8個の環状不飽和脂肪族炭化水素基としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロヘキサジエニル等が挙げられる。特に、炭素数3～6のシクロアルケニル、炭素数5または6のシクロアルケニルが好ましい。

炭素数3～8の環状不飽和脂肪族炭化水素基に縮合する環としては、炭素環（芳香族炭素環（例えば、ベンゼン環、ナフタレン環等）、非芳香族炭素環（例えば、シクロアルカン環（例：シクロヘキサン環、シクロペンタン環

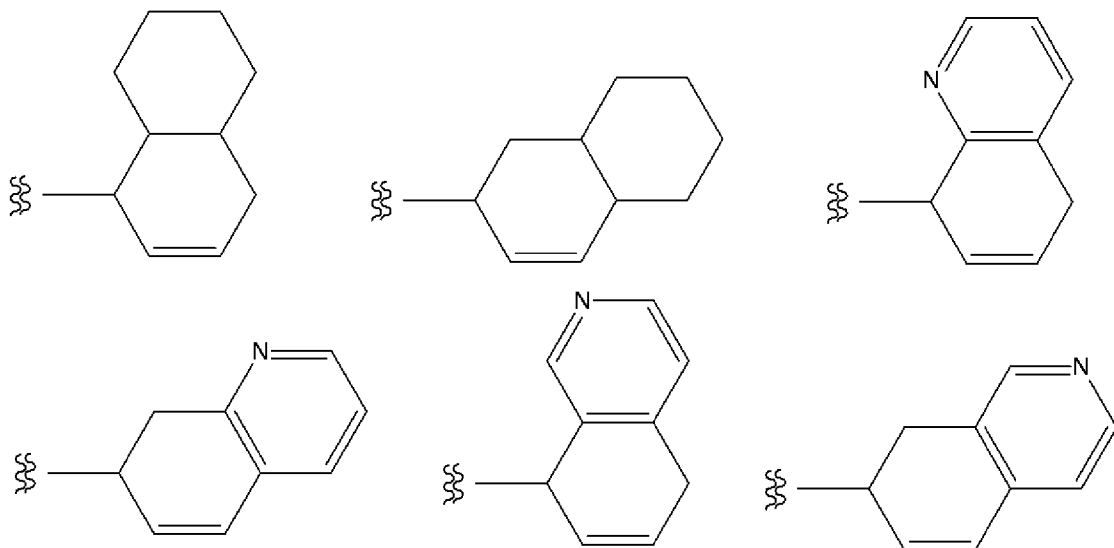
等)、シクロアルケン環(例:シクロヘキセン環、シクロペンテン環等)等))、複素環(芳香族複素環(ピリジン環、ピリミジン環、ピロール環、イミダゾール環等)、非芳香族複素環(例えば、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環等)が挙げられる。なお、結合手は、炭素数3~8の環状不飽和脂肪族炭化水素基から出ているものとする。

例えば、以下の基もシクロアルケニルとして例示され、シクロアルケニルに含まれる。なお、これらの基は置換可能な任意の位置で置換されていてもよい。

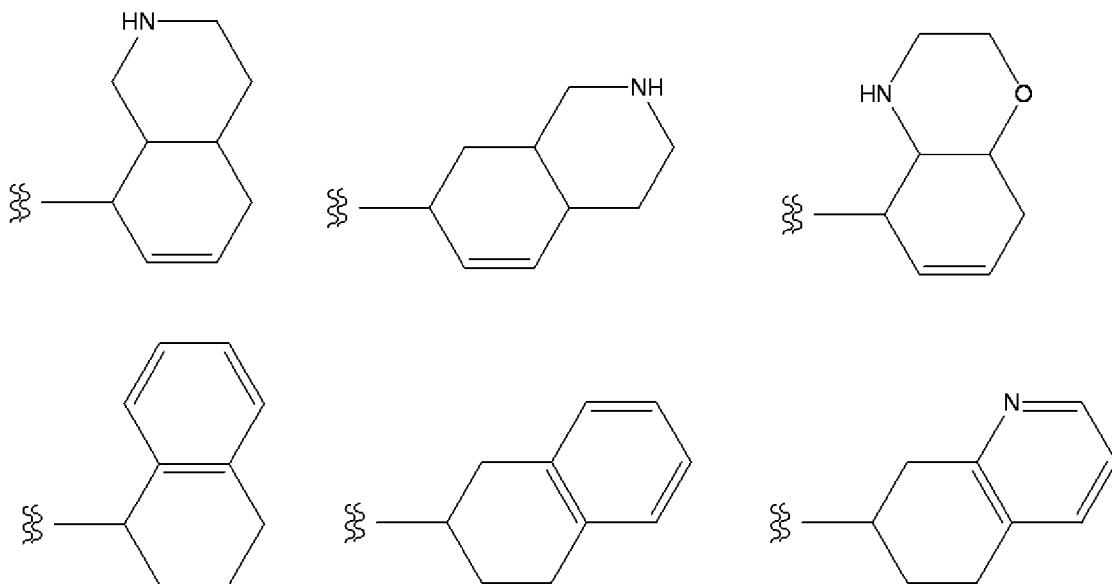
[化5]



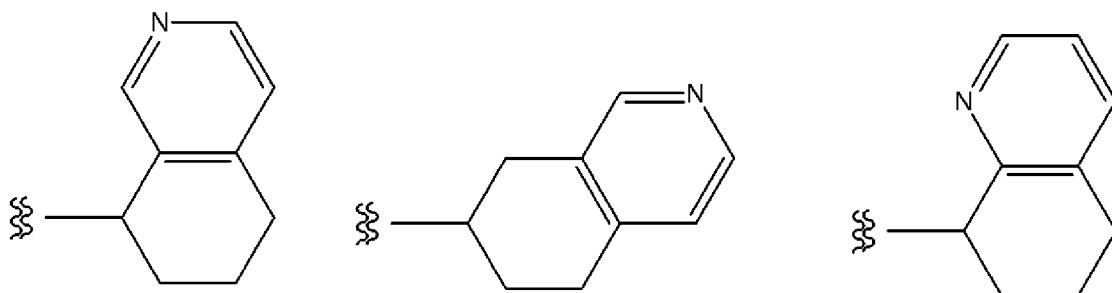
[化6]



[化7]



[化8]



[0020] 「アルキルオキシ」および「アルキルスルホニル」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義である。

[0021] 「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。特にフッ素および塩素が好ましい。

[0022] 「ハロアルキル」および「ハロアルキルオキシ」とは、上記「アルキル」および「アルキルオキシ」のアルキル部分に、1～5個（好ましくは、1～3個）の上記「ハロゲン」が置換した基を意味する。

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 における「ハロアルキル」としては、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル等が好ましい。

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 における「ハロアルキルオキシ」としては、ジフ

ルオロメチルオキシ、トリフルオロメチルオキシ、2, 2, 2-トリフルオロエチルオキシ等が好ましい。

[0023] 「置換アルキル」、「置換アルケニル」、「置換アルキニル」、「置換シクロアルキル」、「置換アルキルオキシ」、「置換アルキルスルホニル」または「置換シクロアルケニル」の置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、ホルミル、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミジノ、式： $-O-R^{10}$ で示される基、式： $-O-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-O-R^{10}$ で示される基、式： $-S-R^{10}$ で示される基または式： $-SO_2-R^{10}$ で示される基（ここで R^{10} は、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、カルバモイル、スルファモイルまたはアミジノ）が挙げられる。これらの置換基で、置換可能な任意の位置が1～数個、置換されていてもよい。

[0024] 「置換もしくは非置換のシクロアルキル」、「置換もしくは非置換のシクロアルケニル」、および「置換もしくは非置換のヘテロサイクリル」は、置換可能な任意の位置がオキソ、チオキソまたは置換もしくは非置換のイミノで置換されていてもよい。

[0025] 「置換アミノ」、「置換カルバモイル」、「置換スルファモイル」、「置換アミジノ」または「置換イミノ」の置換基としては、ヒドロキシ、シアノ、ホルミル、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、カルバモイル、スルファモイル、アミジノ、式： $-O-R$ で示される基、式： $-C(=O)-R$ で示される基、式： $-C(=O)-O-R$ で示される

基、または式： $-SO_2-R$ で示される基（ここでRは、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロサイクリル）が挙げられる。これらの置換基で、置換可能な任意の位置が1～2個、置換されていてもよい。

R¹における「置換アミノ」の置換基としては、モノメチル、モノエチル、ジメチル、ジエチル等が挙げられる。特に、ジメチルが好ましい。

[0026] 「置換アリール」、「置換ヘテロアリール」または「置換ヘテロサイクリル」の置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、ホルミル、置換もしくは非置換のアミノ、カルボキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、カルバモイル、スルファモイル、アミジノ、式： $-O-R^{10}$ で示される基、式： $-O-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-R^{10}$ で示される基、式： $-C(=O)-O-R^{10}$ で示される基、式： $-S-R^{10}$ で示される基または式： $-SO_2-R^{10}$ で示される基（ここでR¹⁰は、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、カルバモイル、スルファモイルまたはアミジノ）が挙げられる。これらの置換基で、置換可能な任意の位置が1～数個、置換されていてもよい。

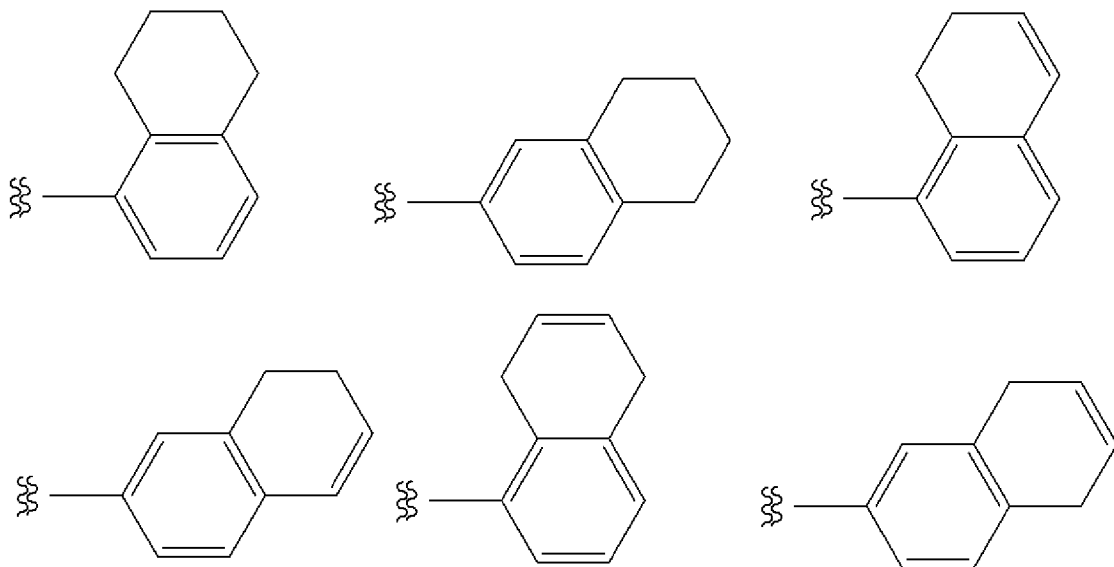
[0027] 「アリール」とは、単環または多環の芳香族炭素環式基、およびこれらの単環または多環の芳香族炭素環式基にさらに3～8員の環が1または2個縮合した基を意味する。単環または多環の芳香族炭素環式基としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリルが挙げられる。特にフェニルが好ましい。

単環または多環の芳香族炭素環式基に縮合する環としては、非芳香族炭素環（例えば、シクロアルカン環（例：シクロヘキサン環、シクロペンタン環等）、シクロアルケン環（例：シクロヘキセン環、シクロペンテン環等）等）、非芳香族複素環（例えば、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環

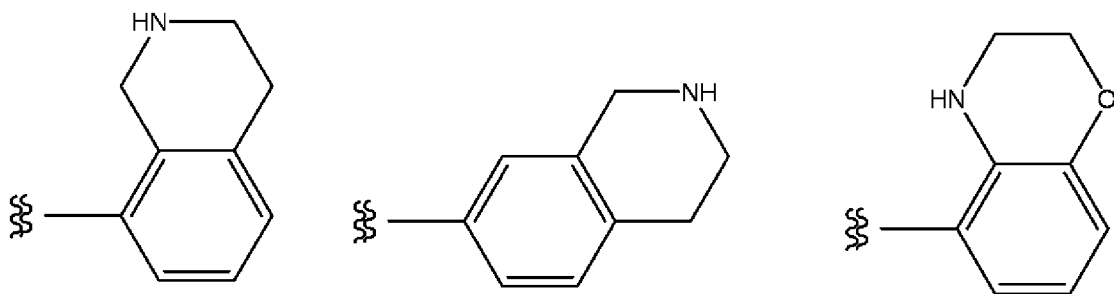
等)が挙げられる。なお、結合手は、単環または多環の芳香族炭素環式基から出ているものとする。

例えば、以下の基もアリールとして例示され、アリールに含まれる。なお、これらの基は置換可能な任意の位置で置換されていてもよい。

[化9]



[化10]



[0028] 「ヘテロアリール」とは、O、SおよびNから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上有する単環または多環の芳香族ヘテロ環式基、およびこれらの単環または多環の芳香族ヘテロ環式基にさらに3～8員の環が1または2個縮合した基を意味する。

「単環の芳香族ヘテロ環式基」としては、特に5員または6員のヘテロアリールが好ましく、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、

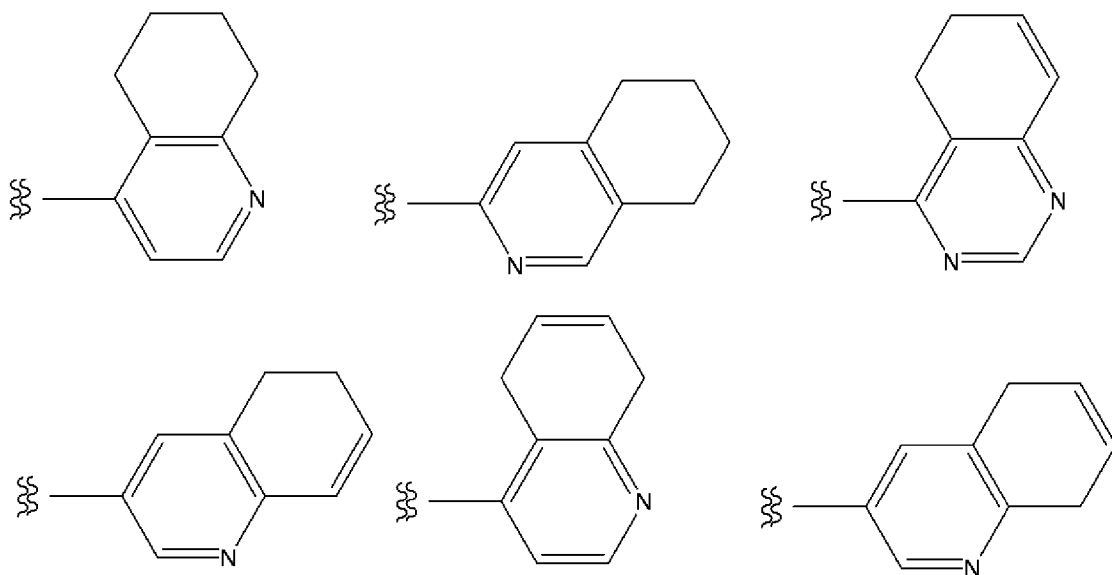
イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリル、チエニル等が挙げられる。

「多環の芳香族ヘテロ環式基」としては、特に5員または6員の環が縮合したヘテロアリアルが好ましく、例えば、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル等の2環の芳香族ヘテロ環式基；カルバゾリル、アクリジニル、キサントニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル等の3環の芳香族ヘテロ環式基等が挙げられる。多環の芳香族ヘテロ環式基である場合、結合手をいずれの環に有していてもよい。

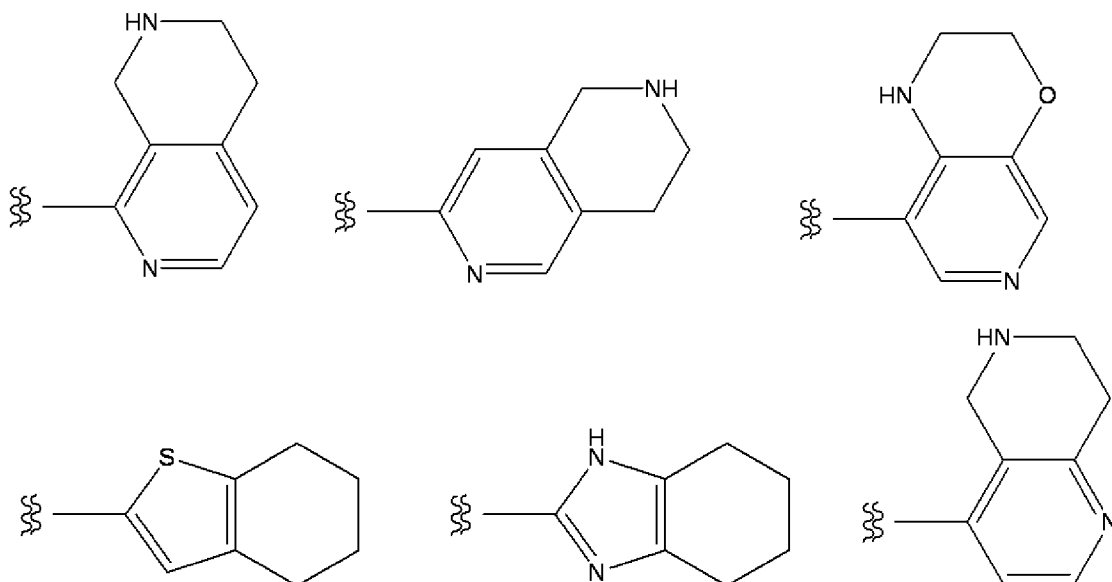
単環または多環の芳香族ヘテロ環式基に縮合する環としては、非芳香族炭素環（例えば、シクロアルカン環（例：シクロヘキサン環、シクロペンタン環等）、シクロアルケン環（例：シクロヘキセン環、シクロペンテン環等）等）、非芳香族複素環（例えば、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環等）が挙げられる。なお、結合手は、単環または多環の芳香族ヘテロ環式基から出ているものとする。

例えば、以下の基もヘテロアリアルとして例示され、ヘテロアリアルに含まれる。なお、これらの基は置換可能な任意の位置で置換されていてもよい。

[化11]



[化12]



[0029] 「ヘテロサイクリル」とは、O、SおよびNから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上有する非芳香族ヘテロ環式基、およびこれらの非芳香族ヘテロ環式基にさらに3～8員の環が1または2個縮合した基を意味する。単環の非芳香族ヘテロ環式基または多環の非芳香族ヘテロ環式基を含有する。

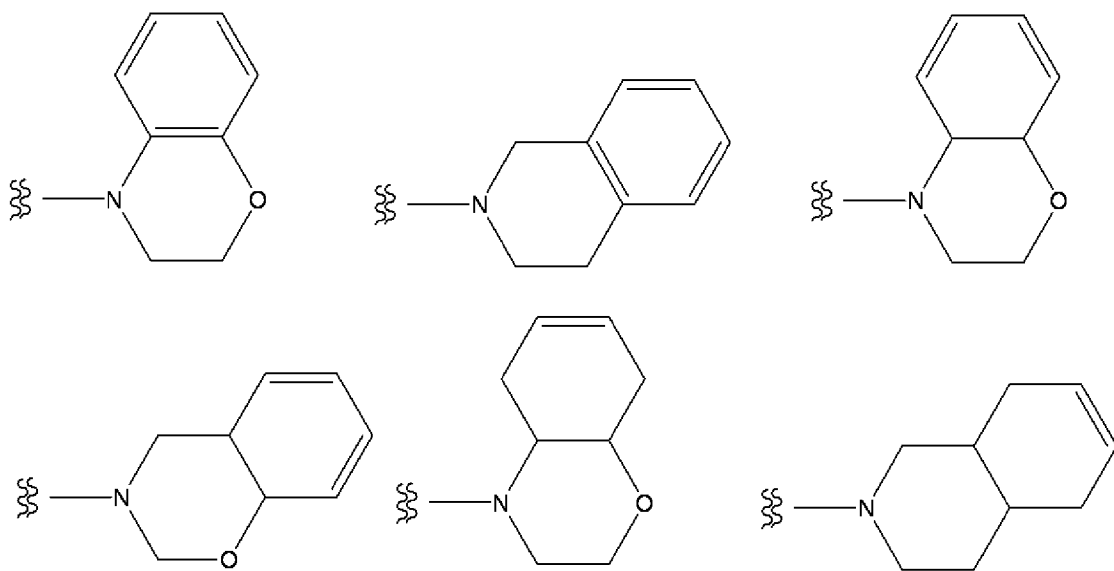
「単環の非芳香族ヘテロ環式基」として、具体的には、ジオキサニル、チイラニル、オキシラニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、ピ

ロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、ピペラジノ、モルホリニル、モルホリノ、オキサジアジニル、ジヒドロピリジル、チオモルホリニル、チオモルホリノ、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、オキサゾリジル、チアゾリジル等が挙げられる。

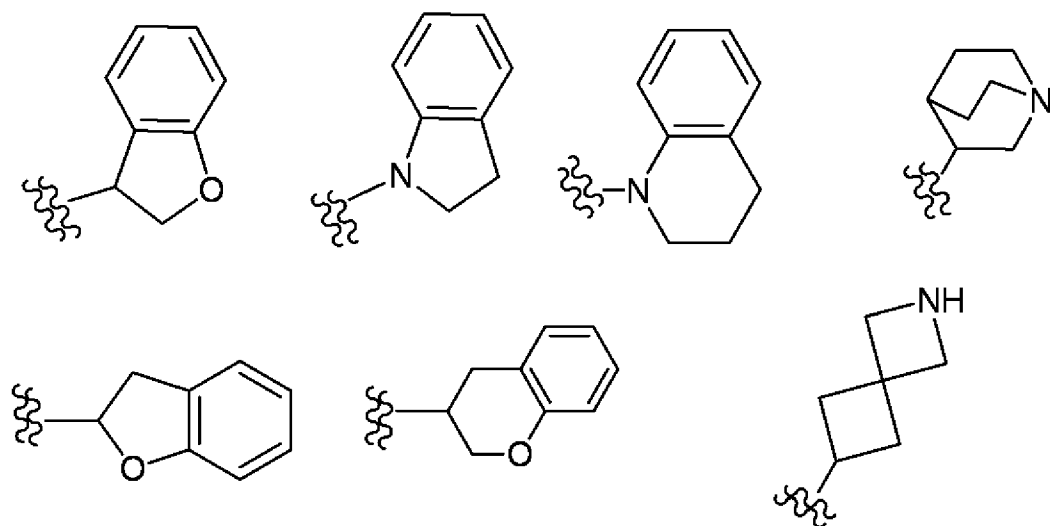
「多環の非芳香族ヘテロ環式基」として、具体的には、インドリニル、イソインドリニル、クロマニル、イソクロマニル等が挙げられる。多環の非芳香族ヘテロ環式基である場合、結合手をいずれの環に有していてもよい。

例えば、以下の基もヘテロサイクリルに含まれる。

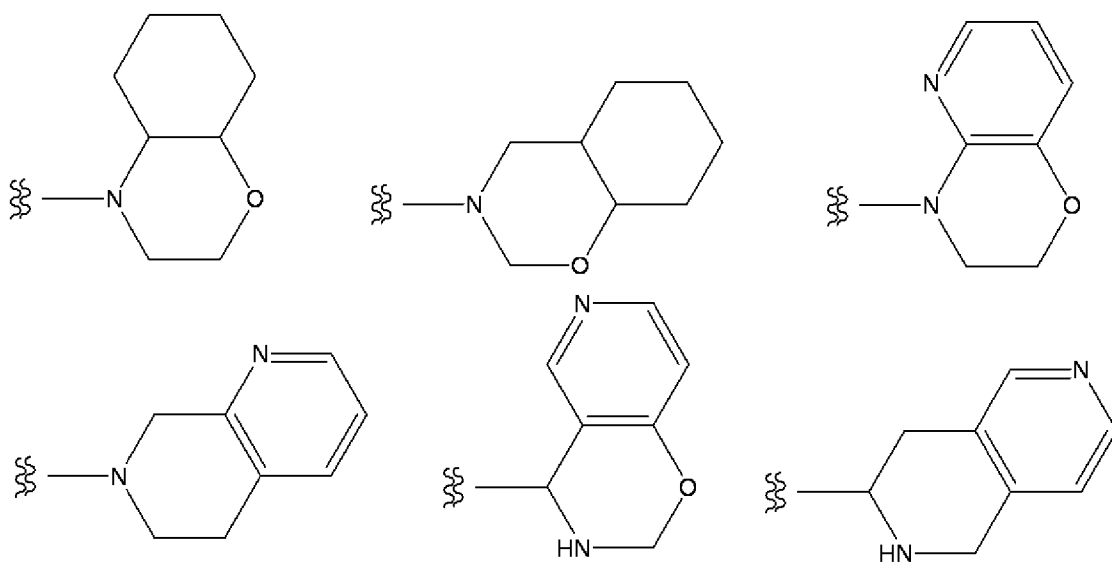
[化13]



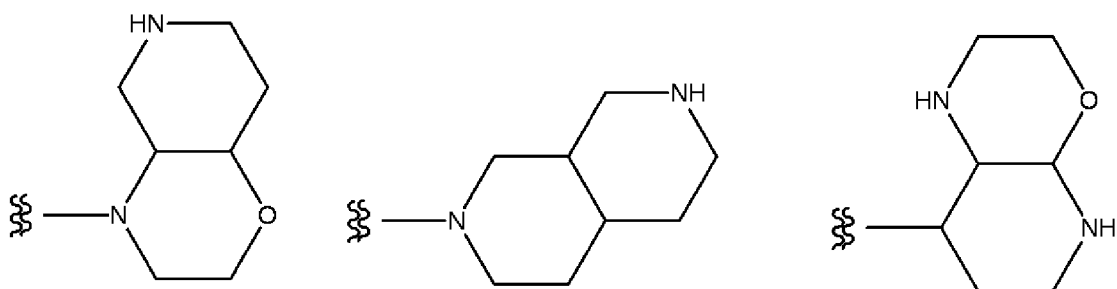
[化14]



[化15]



[化16]



[0030] 本発明化合物においては、R¹は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは

非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換アミノが挙げられるが、特に、置換もしくは非置換のアルキルが好ましい。

本発明化合物においては、 p 、 q は0または1であり、但し、 p と q は同時に1ではない。 p および q の組合せとしては、 $(p, q) = (0, 0)$ 、 $(1, 0)$ 、 $(0, 1)$ が考えられるが、その中でも特に $(p, q) = (0, 0)$ の組合せが好ましい。

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲンまたはシアノが挙げられるが、水素原子、アルキル、アルキルスルホニル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシまたはシアノが好ましい。 R^2 および R^5 は特に水素が好ましく、 R^3 は特にハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシが好ましく、 R^4 は特に水素またはハロゲンが好ましい。

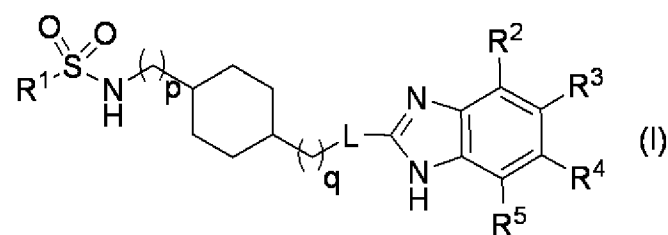
R^3 における「置換アルキル」の置換基としては、ハロゲンが好ましい。特にフッ素が好ましい。

R^3 における「置換アルキルオキシ」の置換基としては、ハロゲンが好ましい。特にフッ素が好ましい。

[0031] 本発明化合物において、特に好ましい態様を以下に示す。

式 (I) :

[化17]



で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩において、以下の（I-A）～（I-C）で示される態様が挙げられる。

（I-A）

R¹が、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換アミノであり、
pおよびqが、それぞれ独立して0または1であり、但し、pとqは同時に1ではなく

Lは酸素原子であり、

R²、R³、R⁴およびR⁵が、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アルキルスルホニル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシまたはシアノである、化合物またはその製薬上許容される塩。

（I-B）

R¹が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

pが1であり、qが0であり、

Lが酸素原子であり、

R²、R⁴およびR⁵が、それぞれ独立して、水素原子またはハロゲンであり
R³が、アルキル、アルキルスルホニル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシまたはシアノである、化合物またはその製薬上許容される塩。

（I-C）

R¹が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

pおよびqが0であり、

Lが酸素原子であり、

R²、R⁴およびR⁵が、それぞれ独立して、水素原子またはハロゲンであり
R³が、アルキル、アルキルスルホニル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシまたはシアノである、化合物またはその製薬上許容される塩。

[0032] 本発明化合物は、特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体（例えば、ケト-エノール異性体、イミン-エナミン異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体、回転異性体等）、ラセミ体またはそれらの混合物を含む。

[0033] 本発明化合物の一つ以上の水素、炭素および／または他の原子は、それぞれ水素、炭素および／または他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I および ^{36}Cl のように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素が包含される。本発明化合物は、そのような同位体で置換された化合物も包含する。該同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用であり、本発明化合物のすべての放射性標識体を包含する。また該「放射性標識体」を製造するための「放射性標識化方法」も本発明に包含され、代謝薬物動態研究、結合アッセイにおける研究および／または診断のツールとして有用である。

[0034] 本発明化合物の放射性標識体は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式(1)で示されるトリチウム標識化合物は、例えば、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式(1)で示される特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばPd/Cの存在下、塩基の存在下または非存在下で、式(1)で示される化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含する。他のトリチウム標識化合物を調製するための適切な方法としては、文書 *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6* (1987年)を参照にできる。 ^{14}C -標識化合物は、 ^{14}C 炭素を有する原料を用いることによって調製できる。

[0035] 本発明化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、式(1)で示される化合物と、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、バリウム等）、マグネシウム、遷移金属（例えば、亜鉛、鉄等）、アンモニア、有機塩基（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、エチレンジ

アミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等) およびアミノ酸との塩、または無機酸(例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等)、および有機酸(例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等)との塩が挙げられる。特に塩酸、硫酸、リン酸、酒石酸、メタンスルホン酸との塩等が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

[0036] 本発明化合物またはその製薬上許容される塩は、溶媒和物(例えば、水和物等)および／または結晶多形を形成する場合があります、本発明はそのような各種の溶媒和物および結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、本発明化合物に対し、任意の数の溶媒分子(例えば、水分子等)と配位していてもよい。本発明化合物またはその製薬上許容される塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合がある。また、本発明化合物またはその製薬上許容される塩を、再結晶することでそれらの結晶多形を形成する場合がある。

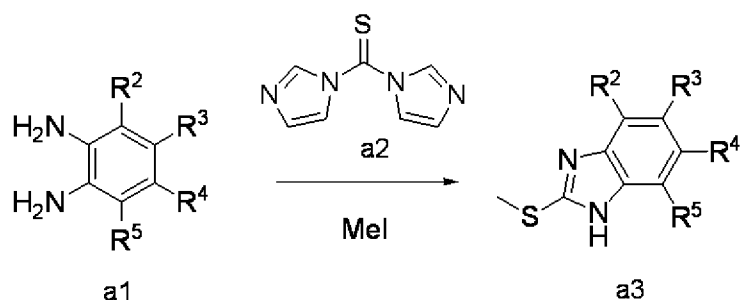
[0037] 本発明化合物またはその製薬上許容される塩は、プロドラッグを形成する場合があります、本発明はそのような各種のプロドラッグも包含する。プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、還元、加水分解等を受けて本発明化合物に変換される化合物、胃酸等により加水分解されて本発明化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばDesign of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活性を有する場合がある。

[0038] 本発明化合物またはその製薬上許容される塩がヒドロキシル基を有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホニルクロライド、適当なスルホニルアンハイドライドおよびミックストアンハイドライドとを反応させることにより或いは縮合剤を用いて反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えば $\text{CH}_3\text{COO}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ 、 $t\text{-BuCOO}-$ 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$ 、 $\text{PhCOO}-$ 、 $(m\text{-NaOOCPh})\text{COO}-$ 、 $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$ 、 CH_3SO_3- 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 CF_3SO_3- 、 $\text{CH}_2\text{F}\text{SO}_3-$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $p\text{-CH}_3\text{-O-PhSO}_3-$ 、 PhSO_3- 、 $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_3-$ が挙げられる。

[0039] 以下に、本発明化合物の一般的な製造方法を説明する。なお、本発明化合物は以下に示す合成方法以外の方法でも、有機化学の知識に基づいて、製造することができる。

工程 A

[化18]



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲンまたはシアノである。)

[0040] 化合物 a 1 の溶液を化合物 a 2 と反応させ、ヨウ化メチルと反応させることにより、化合物 a 3 を得ることができる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、DMF、DMA 等が挙げられる。

化合物 a 2 は、化合物 a 1 に対して、1～3 当量用いることができる。

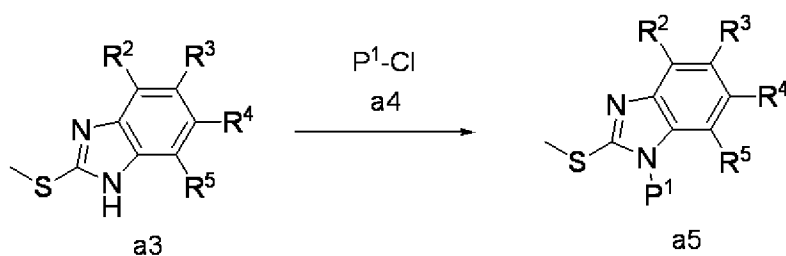
ヨウ化メチルは、化合物 a 1 に対して、1～5 当量用いることができる。

反応温度は、0℃～室温である。

反応時間は、0.1 時間～12 時間、好ましくは 1 時間～5 時間である。

[0041] 工程 B

[化19]



(式中、P¹はシリル系の保護基であり、その他の記号は前記と同意義である。)

塩基存在下、化合物 a 3 の溶液を、化合物 a 4 と反応させることにより、化合物 a 5 を得ることができる。

溶媒としては、DMF、NMP、THF、DMA 等が挙げられる。

化合物 a 4 としては、2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン、BOC₂O、MOMCl 等が挙げられ、化合物 a 3 に対して、1～3 当量用いることができる。

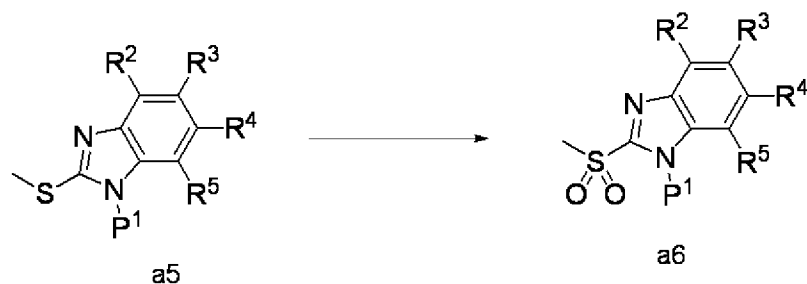
塩基としては、水素化ナトリウム、トリアチルアミン、DIEA 等が挙げられ、化合物 a 3 に対して、1～5 当量用いることができる。

反応温度は、50℃～加熱還流下、好ましくは加熱還流下である。

反応時間は、0.1～5 時間、好ましくは 0.5～2 時間である。

[0042] 工程 C

[化20]



化合物 a 5 の溶液を、過酸と反応させることにより、化合物 a 6 を得ることができる。

溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン等が挙げられる。

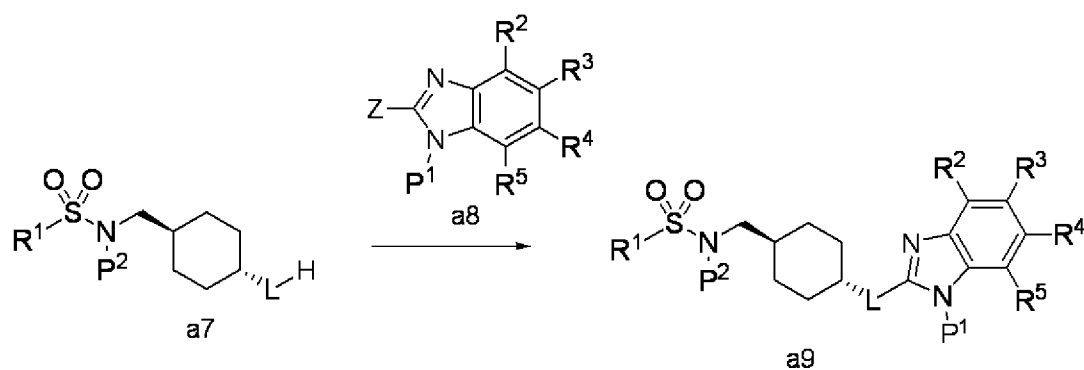
過酸としては、m-クロロ過安息香酸、過酸化水素水、t-ブチルヒドロペルオキシド NaBO₃ 等が挙げられ、化合物 a 5 に対して、1～10 モル当量用いることができる。

反応温度は、-20℃～60℃、好ましくは0℃～50℃である。

反応時間は、1時間～5時間である。

[0043] 工程 D

[化21]



(式中、L は酸素原子または硫黄原子、Z はアルキルスルホニル等の脱離基、R¹ は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換アミノであり、その他の記号は上記と同意義である。)

塩基存在下、化合物 a 7 の溶液を、化合物 a 8 (例えば、工程 C で得られ

る化合物 a 6 等) と反応させることにより、化合物 a 9 を得ることができる。

溶媒としては、DMF、NMP、THF、DMA 等が挙げられる。

化合物 a 8 は、化合物 a 7 に対して、1～3 当量用いることができる。

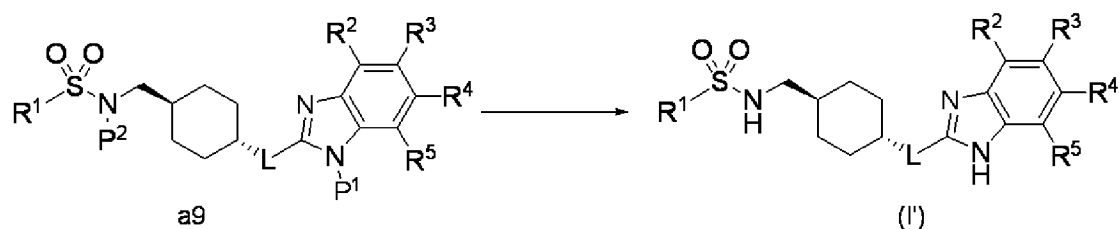
塩基としては、水素化ナトリウム等が挙げられ、化合物 a 7 に対して、1～5 当量用いることができる。

反応温度は、室温～加熱還流下、好ましくは 50℃～100℃である。

反応時間は、1～24 時間、好ましくは 3～12 時間である。

[0044] 工程 E

[化22]



(式中の記号は、上記と同意義である。)

化合物 a 9 を酸により脱保護することにより、化合物 (I') を得ることができる。

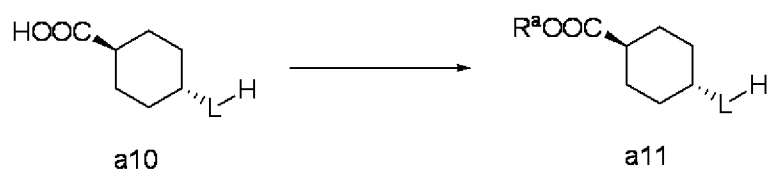
酸としては、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸等が挙げられる。

反応温度は、0℃～50℃、好ましくは 0℃～室温である。

反応時間は、0.1～12 時間、好ましくは 1～12 時間である。

[0045] 工程 F

[化23]



(式中、R^aは置換もしくは非置換のアルキル、その他の記号は、上記と同意義である。)

硫酸存在下、化合物 a 10 をアルコールと反応させることにより、化合物

a 1 1 を得ることができる。

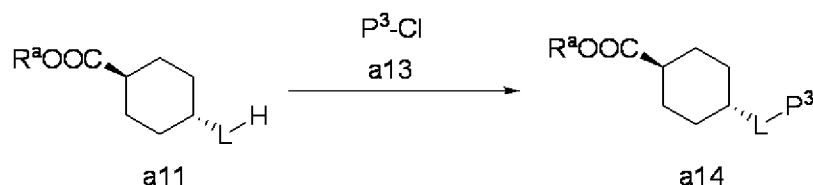
アルコールとしては、メタノール、エタノール等が挙げられる。

反応温度は、5 0℃～加熱還流下である。

反応時間は、1～24時間、好ましくは5～12時間である。

[0046] 工程 G

[化24]



(式中、 P^3 はシリル系の保護基であり、その他の記号は前記と同意義である。)

塩基存在下、化合物 a 1 1 の溶液を、化合物 a 1 3 と反応させることにより、化合物 a 1 4 を得ることができる。

溶媒としては、DMF、NMP、THF、DMA等が挙げられる。

化合物 a 1 1 としては、tert-ブチルジメチルクロロシラン、tert-ブチルジフェニルクロロシラン等が挙げられ、化合物 a 1 1 に対して、1～3当量用いることができる。

塩基としては、イミダゾール、トリエチルアミン、DIEA等が挙げられ、化合物 a 1 1 に対して、1～5当量用いることができる。

反応温度は、0℃～50℃、好ましくは室温である。

反応時間は、1～24時間である。

[0047] 工程 H

[化25]



(式中の記号は前記と同意義である。)

化合物 a 1 4 に、還元剤を反応させることにより、化合物 a 1 5 を得ることができる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、メタノール等が挙げられる。

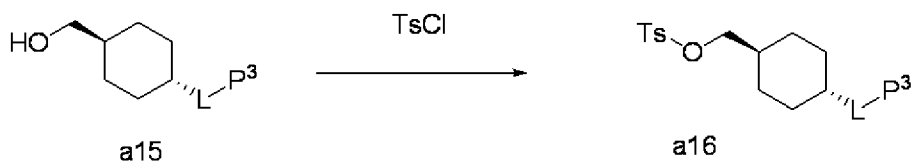
還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等が挙げられ、化合物 a 1 4 に対して、1～5モル当量用いることができる。

反応温度は、0℃～室温である。

反応時間は、0.2時間～48時間、好ましくは1時間～24時間である。

[0048] 工程 I

[化26]



(式中、Tsはトシル基、その他の記号は上記と同意義である。)

工程 1

塩基存在下、化合物 a 1 5 の溶液を、トシルクロライドと反応させることで、化合物 a 1 6 を得ることができる。

溶媒としては、塩化メチレン、ジクロロエタン、THF等が挙げられる。

トシルクロライドは、化合物 a 1 5 に対して、1～3当量用いることができる。

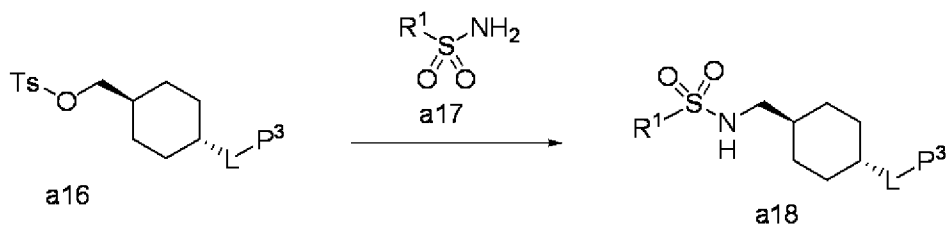
塩基としては、DIEA、トリエチルアミン、ピリジン等が挙げられ、化合物 a 7 に対して、1～3当量用いることができる。

反応温度は、0℃～室温である。

反応時間は、0.2時間～12時間、好ましくは0.5時間～5時間である。

[0049] 工程 J

[化27]



塩基存在下、化合物 a 1 6 の溶液を化合物 a 1 7 と反応させることで、化合物 a 1 8 を得ることができる。

溶媒としては、DMF、NMP、アセトニトリル、DMA 等が挙げられる。

塩基としては、炭酸セシウム、炭酸カリウム等が挙げられ、化合物 a 1 6 に対して、1 ～ 5 当量用いることができる。

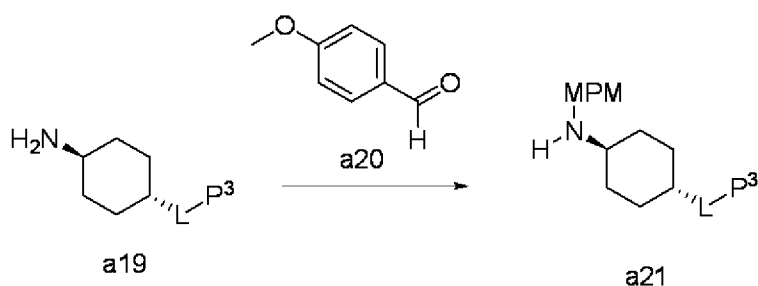
反応温度は、室温～加熱還流下、好ましくは 5 0℃～1 0 0℃である。

反応時間は、1 ～ 2 4 時間、好ましくは 3 ～ 1 2 時間である。

このようにして得られた化合物 a 1 8 を用いて、必要に応じて保護、脱保護などを適宜行ないながら、工程 D、E に準じて本発明化合物を得ることができる。

[0050] 工程 K

[化28]



酸存在下、化合物 a 1 9 の溶液を、化合物 a 2 0 と反応させ、還元剤と反応させることにより、化合物 a 2 1 を得ることができる。

溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム等が挙げられる。

化合物 a 2 0 は、化合物 a 1 9 に対して、1 ～ 3 当量用いることができる。

酸としては、酢酸等が挙げられ、化合物 a 7 に対して、1～3 当量用いることができる。

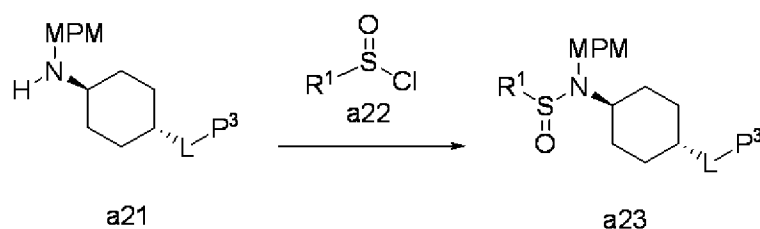
還元剤としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられ、1.5～3 当量用いることができる。

反応温度は、0℃～50℃、好ましくは室温である。

反応時間は、1～24 時間、好ましくは3～12 時間である。

[0051] 工程 L

[化29]



塩基存在下、化合物 a 2 1 の溶液を、化合物 a 2 2 と反応させることで、化合物 a 2 3 を得ることができる。

溶媒としては、塩化メチレン、DMF、THF 等が挙げられる。

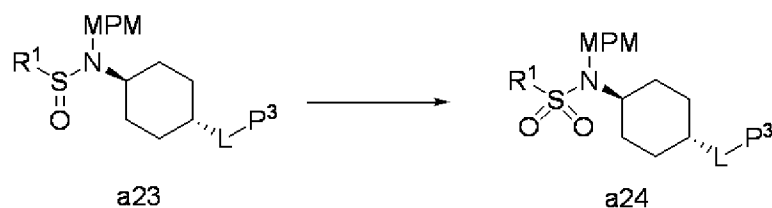
塩基としては、トリエチルアミン、DIEA、ピリジン等が挙げられ、化合物 a 2 1 に 対して、1～3 当量用いることができる。

反応温度は、0℃～室温である。

反応時間は、0.1～5 時間である。

[0052] 工程 M

[化30]



化合物 a 2 3 の溶を、過酸と反応させることにより、化合物 a 2 4 を得ることができる。

溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル等が挙げられる。

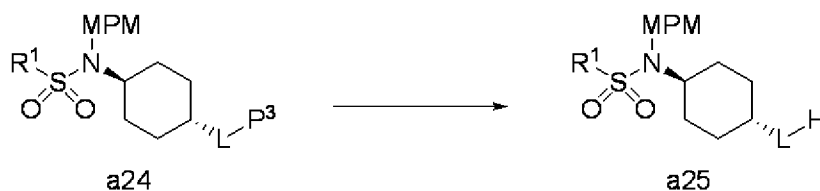
過酸としては、*m*-クロロ過安息香酸、過酸化水素水、*t*-ブチルヒドロペルオキシド等が挙げられ、化合物 a 2 3 に対して、1～3 当量用いることができる。

反応温度は、 -20°C ～ 50°C 、好ましくは 0°C ～室温である。

反応時間は、1 時間～5 時間である。

[0053] 工程 N

[化31]



化合物 a 2 4 の溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリドを反応させることにより、化合物 a 2 5 を得ることができる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

テトラブチルアンモニウムフルオリドは、化合物 a 2 4 に対して、1～5 当量用いることができる。

反応温度は、室温～ 100°C 、好ましくは 50°C ～ 80°C である。

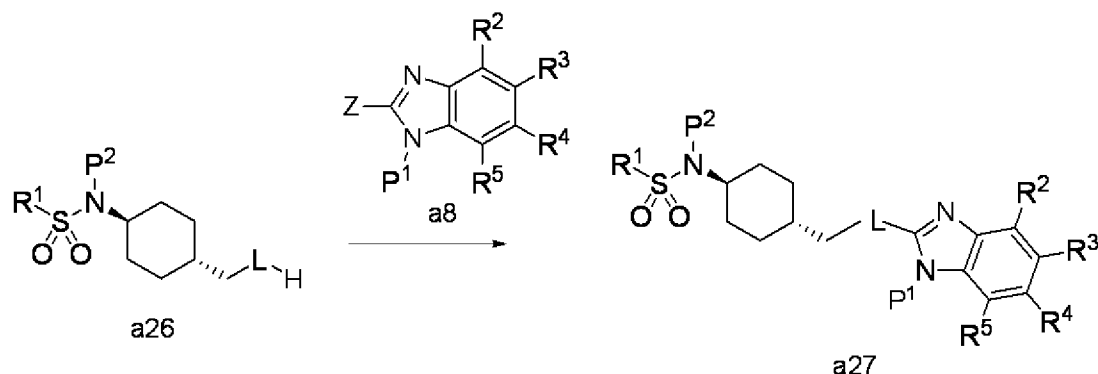
反応時間は、1 時間～5 時間である。

[0054] 工程 O

工程 N で得られた化合物 a 2 5 と工程 C で得られた化合物 a 6（または工程 D に記載の化合物 a 8）を工程 D に準じて反応させ、その後、工程 E に準じて脱保護することにより、本発明化合物を得ることができる。

工程 P

[化32]



(式中の記号は上記と同意義である。)

塩基存在下、化合物 **a 2 6** の溶液を、化合物 **a 8** (例えば、工程 C で得られる化合物 **a 6** 等) と反応させることにより、化合物 **a 2 7** を得ることができる。

溶媒としては、DMF、NMP、THF、DMA 等が挙げられる。

化合物 **a 8** は、化合物 **a 2 6** に対して、1 ～ 3 当量用いることができる。

塩基としては、水素化ナトリウム等が挙げられ、化合物 **a 7** に対して、1 ～ 5 当量用いることができる。

反応温度は、室温～加熱還流下、好ましくは 50°C ～ 100°C である。

反応時間は、1 ～ 24 時間、好ましくは 3 ～ 12 時間である。

工程 Q

このようにして得られた化合物 **a 2 7** を用いて、工程 E に準じて本発明化合物を得ることができる。

[0055] このようにして得られた本発明化合物は、各種の溶媒で結晶化させて精製することができる。用いられる溶媒としては、アルコール (メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*n*-ブタノール等)、エーテル (ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等)、酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、トルエン、ベンゼン、キシレン、アセトニトリル、ヘキサン、ジオキサン、ジメトキシエタン、水またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。これらの溶媒に加温下で溶解し、不純物を除去した後、徐々

に温度を下げて、析出した固形物または結晶を濾取すればよい。

[0056] 本発明化合物はNPY Y5の関与する疾患全般、例えば、摂食障害、肥満症、神経性食欲亢進症、性的障害、生殖障害、鬱病、癲癇発作、高血圧、脳溢血、鬱血心不全または睡眠障害の予防および／または治療に有効に作用する。特に肥満症の予防および／または治療並びに肥満症における体重管理に有用である。また、肥満がリスクファクターとなる疾患、例えば糖尿病、高血圧、脂質異常症、動脈硬化、急性冠症候群等の予防および／または治療に対しても有効である。

さらに、本発明化合物は、NPY Y5受容体拮抗作用のみならず、医薬としての有用性を備えており、下記いずれか、あるいは全ての優れた特徴を有している。

a) CYP酵素（例えば、CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4等）に対する阻害作用が弱い。

b) 高いバイオアベイラビリティー、適度なクリアランス等良好な薬物動態を示す。

c) 貧血誘発作用等の毒性が低い。

d) 代謝安定性が高い。

e) 水溶性が高い。

f) 脳移行性が高い。

g) 消化管障害（例えば、出血性腸炎、消化管潰瘍、消化管出血等）を起こさない。

[0057] さらに、本発明化合物はNPY Y1およびY2受容体に対する親和性は低く、高いY5受容体選択性を有していると考えられる。NPYは末梢で持続性の血管収縮作用を惹起するが、この作用は主としてY1受容体を介している。Y5受容体はこのような作用に全く関与しないことから、末梢血管収縮に基づく副作用を誘発する可能性は低く、高いY5受容体選択性を有していると考えられる本発明化合物を有効成分とする医薬組成物は、安全な医薬として好適に用いることが可能である。

- [0058] 本発明化合物を有効成分とする医薬組成物は、摂食を抑制して抗肥満効果を示すものである。そのため、消化吸收を阻害することによって抗肥満効果を示す薬剤に見られるような消化不良等の副作用や、抗肥満効果を示すセロトニントランスポーター阻害剤のような抗鬱作用等の中枢性副作用を発現しないことは該医薬組成物の特長の一つである。
- [0059] 本発明の医薬組成物を投与する場合、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。経口投与は常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、丸剤、液剤、シロップ剤、バツカル剤または舌下剤等の通常用いられる剤型に調製して投与すればよい。非経口投与は、例えば筋肉内投与、静脈内投与等の注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等、通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。本発明に係る化合物は経口吸収性が高いため、経口剤として好適に使用できる。
- [0060] 本発明化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤、希釈剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合し医薬組成物とすることができる。注射剤の場合には適当な担体と共に滅菌処理を行なって製剤とすればよい。
- [0061] 賦形剤としては乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウムまたは結晶セルロース等が挙げられる。結合剤としてはメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンまたはポリビニルピロリドン等が挙げられる。崩壊剤としてはカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末またはラウリル硫酸ナトリウム等が挙げられる。滑沢剤としてはタルク、ステアリン酸マグネシウムまたはマクロゴール等が挙げられる。坐剤の基剤としてはカカオ脂、マクロゴールまたはメチルセルロース等を用いることができる。また、液剤または乳濁性、懸濁性の注射剤として調製する場合には通常使用されている溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、安定化剤、保存剤、等張剤等を適宜添加しても良い。経口投与の場合には矯味剤、芳香剤等を加えても良い。

[0062] 本発明の医薬組成物の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、成人に経口投与する場合、通常 $0.05 \sim 100 \text{ mg/kg/day}$ であり、好ましくは $0.1 \sim 10 \text{ mg/kg/day}$ の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常 $0.005 \sim 10 \text{ mg/kg/day}$ であり、好ましくは $0.01 \sim 1 \text{ mg/kg/day}$ の範囲内である。これを1日1回～数回に分けて投与すれば良い。

[0063] 本発明の医薬組成物は他の抗肥満薬（抗肥満作用を有する化合物を含有する医薬組成物、肥満症や肥満症における体重管理等に用いることのできる薬剤）と組み合わせて用いることもできる。例えば、抗肥満作用を有する化合物を含有する医薬組成物を、本発明化合物と併用することにより、肥満症の予防および／または治療や肥満症における体重管理等に用いることができる。また、本発明化合物を含有する医薬組成物を、抗肥満作用を有する化合物を含有する医薬組成物と併用することにより、肥満症の予防および／または治療や肥満症における体重管理等に用いることができる。また、本発明の医薬組成物の投与療法は、食事療法、薬物療法、運動等と組み合わせて用いることもできる。

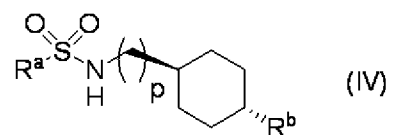
[0064] 例えば、以下の方法も本発明の範囲内である。

本発明化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物と併用して、抗肥満作用を有する化合物を含有する医薬組成物を投与することを特徴とする、肥満もしくは肥満関連疾患の予防もしくは治療または肥満における体重管理の方法。

本発明化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の投与による予防または治療を受けている患者に、抗肥満作用を有する化合物を含有する医薬組成物を投与することを特徴とする、肥満もしくは肥満関連疾患の予防もしくは治療または肥満における体重管理の方法。

[0065] 本発明化合物の態様としては、以下の一般式（I V）において、以下の基を有するものが挙げられる。

[化33]

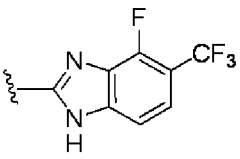
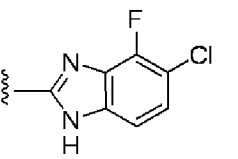
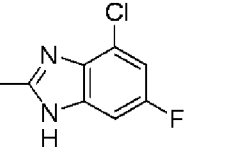
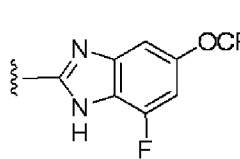
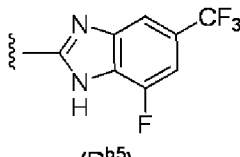
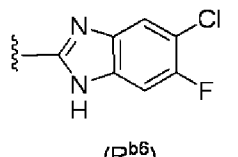
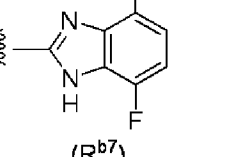
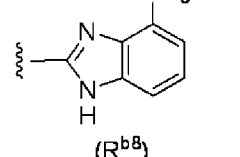
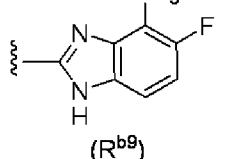
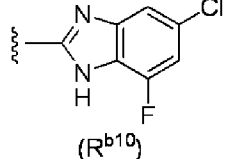
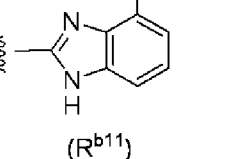
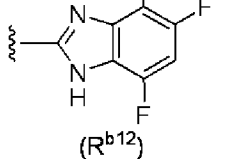
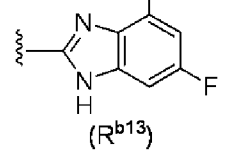
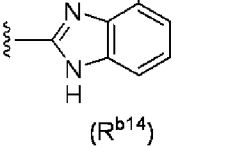
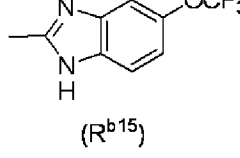
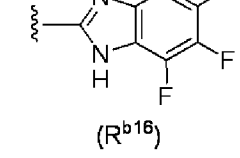
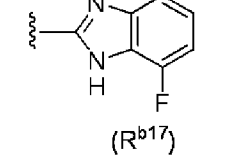
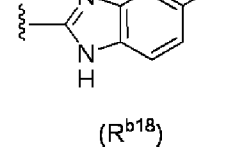
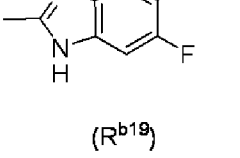


[表1]

R^a	
R^{a1}	Et
R^{a2}	i-Pr
R^{a3}	t-Bu

(上記表中、E t はエチル、i - P r はイソプロピル、t - B u は t e r t
ーブチルを示す。)

[化34]

R^b			
 (R^{b1})	 (R^{b2})	 (R^{b3})	 (R^{b4})
 (R^{b5})	 (R^{b6})	 (R^{b7})	 (R^{b8})
 (R^{b9})	 (R^{b10})	 (R^{b11})	 (R^{b12})
 (R^{b13})	 (R^{b14})	 (R^{b15})	 (R^{b16})
 (R^{b17})	 (R^{b18})	 (R^{b19})	

[表2]

p	
p1	0
p2	1

[0066] R^a 、 R^b およびpの組み合わせが、以下の(R^a 、 R^b 、p)である化合物。

$$(R^a, R^b, p) = (R^{a1}, R^{b1}, p^1), (R^{a1}, R^{b1}, p^2), (R^{a1}$$

, R^{b2}, p^1), (R^{a1}, R^{b2}, p^2), (R^{a1}, R^{b3}, p^1), (R^{a1}, R^{b3}, p^2), (R^{a1}, R^{b4}, p^1), (R^{a1}, R^{b4}, p^2), (R^{a1}, R^{b5}, p^1), (R^{a1}, R^{b5}, p^2), (R^{a1}, R^{b6}, p^1), (R^{a1}, R^{b6}, p^2), (R^{a1}, R^{b7}, p^1), (R^{a1}, R^{b7}, p^2), (R^{a1}, R^{b8}, p^1), (R^{a1}, R^{b8}, p^2), (R^{a1}, R^{b9}, p^1), (R^{a1}, R^{b9}, p^2), (R^{a1}, R^{b10}, p^1), (R^{a1}, R^{b10}, p^2), (R^{a1}, R^{b11}, p^1), (R^{a1}, R^{b11}, p^2), (R^{a1}, R^{b12}, p^1), (R^{a1}, R^{b12}, p^2), (R^{a1}, R^{b13}, p^1), (R^{a1}, R^{b13}, p^2), (R^{a1}, R^{b14}, p^1), (R^{a1}, R^{b14}, p^2), (R^{a1}, R^{b15}, p^1), (R^{a1}, R^{b15}, p^2), (R^{a1}, R^{b16}, p^1), (R^{a1}, R^{b16}, p^2), (R^{a1}, R^{b17}, p^1), (R^{a1}, R^{b17}, p^2), (R^{a1}, R^{b18}, p^1), (R^{a1}, R^{b18}, p^2), (R^{a1}, R^{b19}, p^1), (R^{a1}, R^{b19}, p^2), (R^{a2}, R^{b1}, p^1), (R^{a2}, R^{b1}, p^2), (R^{a2}, R^{b2}, p^1), (R^{a2}, R^{b2}, p^2), (R^{a2}, R^{b3}, p^1), (R^{a2}, R^{b3}, p^2), (R^{a2}, R^{b4}, p^1), (R^{a2}, R^{b4}, p^2), (R^{a2}, R^{b5}, p^1), (R^{a2}, R^{b5}, p^2), (R^{a2}, R^{b6}, p^1), (R^{a2}, R^{b6}, p^2), (R^{a2}, R^{b7}, p^1), (R^{a2}, R^{b7}, p^2), (R^{a2}, R^{b8}, p^1), (R^{a2}, R^{b8}, p^2), (R^{a2}, R^{b9}, p^1), (R^{a2}, R^{b9}, p^2), (R^{a2}, R^{b10}, p^1), (R^{a2}, R^{b10}, p^2), (R^{a2}, R^{b11}, p^1), (R^{a2}, R^{b11}, p^2), (R^{a2}, R^{b12}, p^1), (R^{a2}, R^{b12}, p^2), (R^{a2}, R^{b13}, p^1), (R^{a2}, R^{b13}, p^2), (R^{a2}, R^{b14}, p^1), (R^{a2}, R^{b14}, p^2), (R^{a2}, R^{b15}, p^1), (R^{a2}, R^{b15}, p^2), (R^{a2}, R^{b16}, p^1), (R^{a2}, R^{b16}, p^2), (R^{a2}, R^{b17}, p^1), (R^{a2}, R^{b17}, p^2), (R^{a2}, R^{b18}, p^1), (R^{a2}, R^{b18}, p^2), (R^{a2}, R^{b19}, p^1), (R^{a2}, R^{b19}, p^2), (R^{a3}, R^{b1}, p^1), (R^{a3}, R^{b1}, p^2), (R^{a3}, R^{b2}, p^1), (R^{a3}, R^{b2}, p^2), (R^{a3}, R^{b3}, p^1), (R^{a3}, R^{b3}, p^2), (R^{a3}, R^{b4}, p^1), (R^{a3}, R^{b4}, p^2), (R^{a3}, R^{b5}, p^1), (R^{a3}, R^{b5}, p^2), (R^{a3}, R^{b6}, p^1), (R^{a3}, R^{b6}, p^2), (R^{a3}, R^{b7}, p^1)

, (R^{a3}, R^{b7}, p^2), (R^{a3}, R^{b8}, p^1), (R^{a3}, R^{b8}, p^2), (R^{a3}, R^{b9}, p^1), (R^{a3}, R^{b9}, p^2), (R^{a3}, R^{b10}, p^1), (R^{a3}, R^{b10}, p^2), (R^{a3}, R^{b11}, p^1), (R^{a3}, R^{b11}, p^2), (R^{a3}, R^{b12}, p^1), (R^{a3}, R^{b12}, p^2), (R^{a3}, R^{b13}, p^1), (R^{a3}, R^{b13}, p^2), (R^{a3}, R^{b14}, p^1), (R^{a3}, R^{b14}, p^2), (R^{a3}, R^{b15}, p^1), (R^{a3}, R^{b15}, p^2), (R^{a3}, R^{b16}, p^1), (R^{a3}, R^{b16}, p^2), (R^{a3}, R^{b17}, p^1), (R^{a3}, R^{b17}, p^2), (R^{a3}, R^{b18}, p^1), (R^{a3}, R^{b18}, p^2), (R^{a3}, R^{b19}, p^1), (R^{a3}, R^{b19}, p^2)。

以下に本発明の実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

[0067] Me : メチル

Et : エチル

Bu : ブチル

Ph : フェニル

PPH₃およびTPP : トリフェニルホスフィン

AcOEt : 酢酸エチル

DMA : N, N-ジメチルアセトアミド

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

TFA : トリフルオロ酢酸

DMSO : ジメチルスルホキシド

THF : テトラヒドロフラン

DEA、Hunig's Base : N, N-ジイソプロピルエチルアミン

IPA : 2-プロパノール

TBAF : テトラブチルアンモニウムフルオリド

SEM : 2-(トリメチルシリル)エトキシメチル

Pd₂(dba)₃ : トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム

OAc : 酢酸基

mCPBA : メタクロロ過安息香酸

MOMCI : クロロメチルメチルエーテル

Boc₂O : 二炭酸ジ-tertブチル

NMP : 1-メチルピロリジン-2-オン

NaBO₃ : 過ホウ素酸ナトリウム

LAH : 水素化リチウムアルミニウム

DBU : 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エン

DCM : 塩化メチレン

TEA : トリエチルアミン

[0068] 各実施例で得られたNMR分析は300MHzで行い、d₆-DMSO、CDCl₃を用いて測定した。

明細書中にRTとあるのは、LC/MS : 液体クロマトグラフィー/質量分析でのリテンションタイムを表す。

LC/MS分析の測定条件は以下のとおりである。

カラム : Shim-pack XR-ODS (2.2 μm, i. d. 5.0 × 3.0 mm) (Shimadzu)

流速 : 1.6 mL/分

UV検出波長 : 254 nm

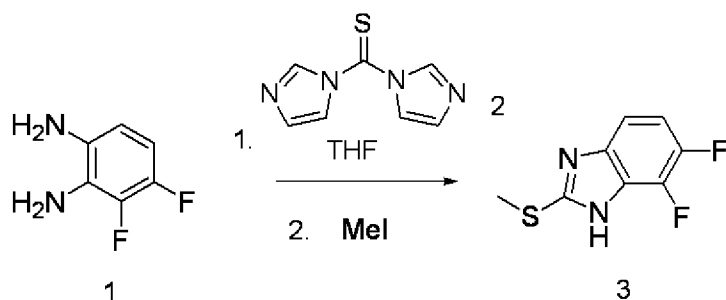
移動相 : [A] は0.1%ギ酸含有水溶液、[B] は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント : 3分間で10% - 100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、1分間、100%溶媒[B]を維持した。

[0069] 実施例1 化合物1-024の合成

第1工程

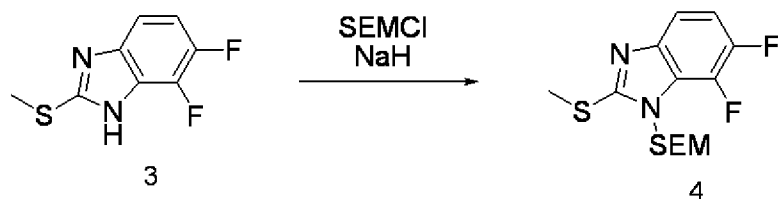
[化35]



化合物 1 (500 mg、3.47 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 懸濁液に、化合物 2 (680 mg、3.82 mmol) を加え室温で 3 時間攪拌した。ヨウ化メチル (0.31 mL、5.00 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。AcOEt (30 mL) を加え、1 mol/L クエン酸溶液、水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより、化合物 3 (669 mg、収率 96%) を得た。

[0070] 第 2 工程

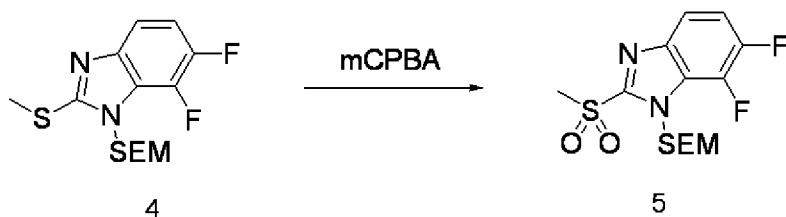
[化36]



第 1 工程で得られた化合物 3 (380 mg、2.47 mmol) の DMF (10 mL) 溶液を氷冷下、水素化ナトリウム (160 mg、4.01 mmol) を加え、5 分攪拌した。反応液に 2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン (0.652 mL、3.67 mmol) を滴下し、30 分攪拌した。AcOEt (30 mL) を加え、水と飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : AcOEt = 100 : 0 → 70 : 30) にて精製することにより、化合物 4 (946 mg、収率 86%) を異性体の混合物として得た。

[0071] 第 3 工程

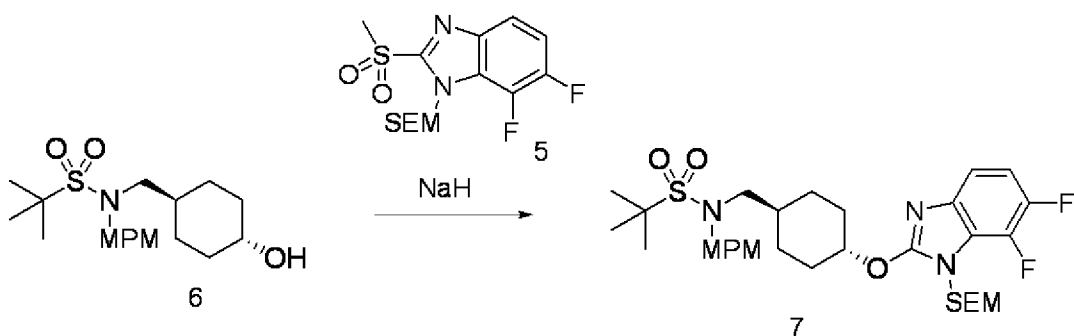
[化37]



第2工程で得られた化合物4（475mg、1.44mmol）の塩化メチレン（10ml）溶液に、氷冷下、3-クロロ過安息香酸（69%、791mg、3.16mmol）を加え2～3分攪拌し、室温で2時間攪拌し、40℃で30分攪拌した。クロロホルムを加え、2mol/Lの炭酸カリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：AcOEt＝100：0→50：50）にて精製することにより、化合物5（586mg、定量的）を異性体の混合物として得た。

[0072] 第4工程

[化38]

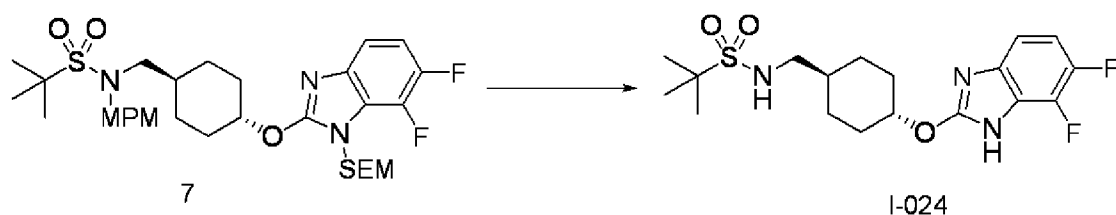


化合物6（100mg、0.271mmol）のDMF（1ml）溶液に、水素化ナトリウム（33mg、0.406mmol）を加え、室温で5分間攪拌した。第3工程で得られた化合物5（166mg、0.406mmol）のDMF溶液（1ml）を滴下し、80℃で10時間攪拌した。AcOEt（5ml）を加えて、水で洗浄した。有機層を減圧下留去し、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：AcOEt＝50：50）にて精製することにより、化合物7（74.9mg、収率43%）を異性体の混合物として得た。

。

[0073] 第5工程

[化39]

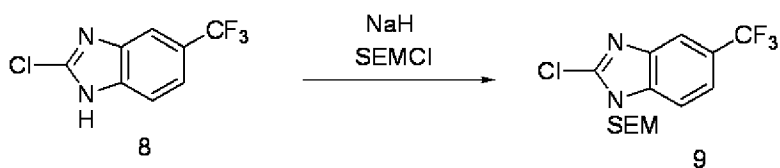


第4工程で得られた化合物7（100mg、0.40mmol）にトリフルオロ酢酸（2ml）を加え、室温で5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、AcOEt（10ml）を加え、有機層を2mol/Lの炭酸カリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、LC/MSで精製することにより、化合物I-024（31mg、収率70%）を得た。

[0074] 実施例2 化合物I-014合成

第1工程

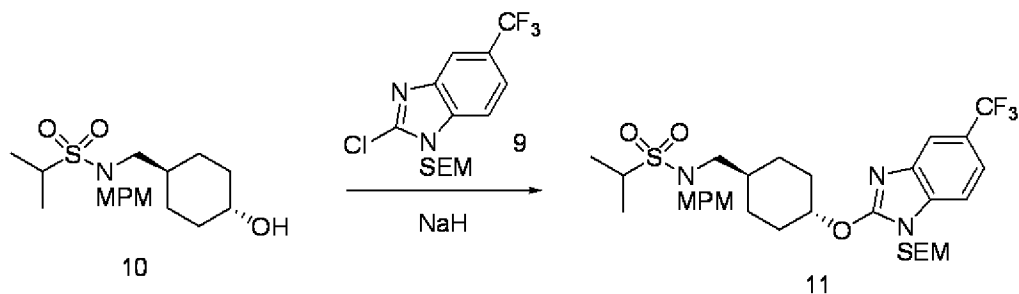
[化40]



化合物8（5g、22.7mmol）のDMF（50ml）溶液に水素化ナトリウム（60%、1.08g、27.2mmol）を加え、2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン（5.63ml、31.7mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、AcOEtで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより、化合物9（6.52g、収率82%）を得た。

[0075] 第2工程

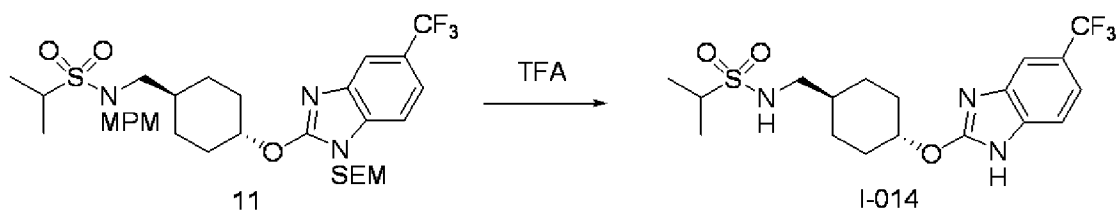
[化41]



化合物10 (130 mg、0.37 mmol) のDMF (5 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (60%、42 mg、1.05 mmol) を加え、室温で10分攪拌した。反応液に化合物9 (185 mg、0.53 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、AcOEtで抽出した。有機層を水で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : AcOEt = 100 : 0 → 50 : 50) にて精製することにより、化合物11 (113 mg、収率46%) を得た。

[0076] 第3工程

[化42]

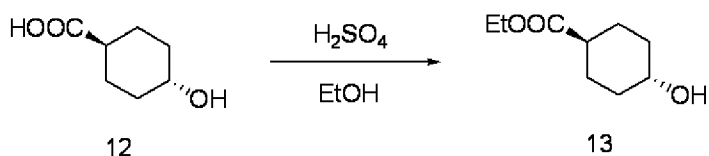


第2工程で得られた化合物11 (111 mg、0.17 mmol) の塩化メチレン (1 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え、室温で5時間攪拌した。水に反応液を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : AcOEt = 100 : 0 → 0 : 100) にて精製することにより、化合物I-014 (56 mg、収率81%) を得た。

[0077] 実施例3 化合物19の合成

第1工程

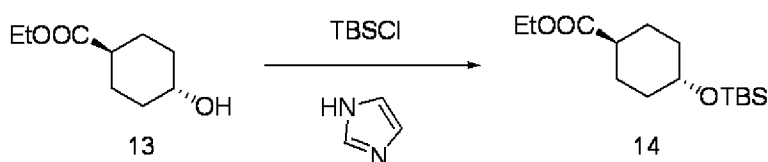
[化43]



化合物12 (20 g、139 mmol) のエタノール (200 ml) 溶液に、硫酸 (8 ml) を加え、85℃で10時間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下で溶媒を半分ほど留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液へ滴下した。AcOEtで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下留去することにより、化合物13 (25.1 g) を得た。

[0078] 第2工程

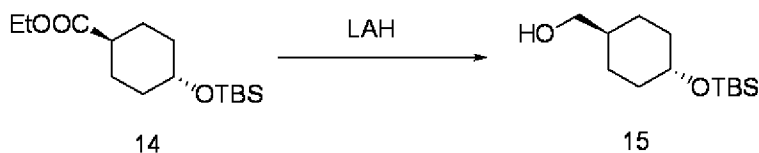
[化44]



工程1で得られた化合物13 (23.9 g、139 mmol) のDMF (80 ml) 溶液に、イミダゾール (14.2 g、208 mmol)、および *tert*-ブチルジメチルクロロシラン (23 g、153 mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより、目的物14 (41.7 g) を得た。

[0079] 第3工程

[化45]

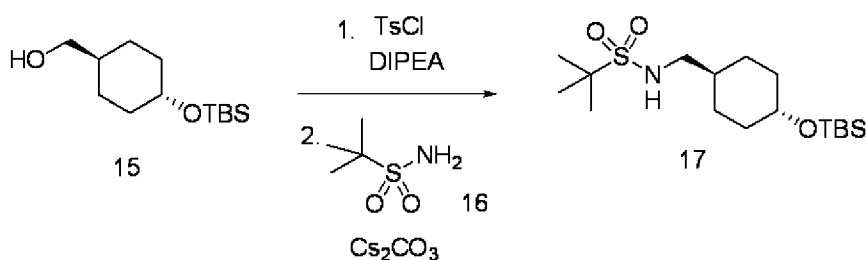


工程2で得られた化合物14 (10 g、35 mmol) のテトラヒドロフ

ラン（１００ｍｌ）溶液に、氷冷下で水素化アルミニウムリチウム（２．７ｇ、７０ｍｍｏｌ）を加え、１時間半攪拌した。水（２．５ｍｌ）、２ｍｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液、および水（７．５ｍｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。不溶物をセライトろ過し、溶媒を減圧下留去することにより、化合物１５（６．７ｇ、収率７８％）を得た。

[0080] 第４工程

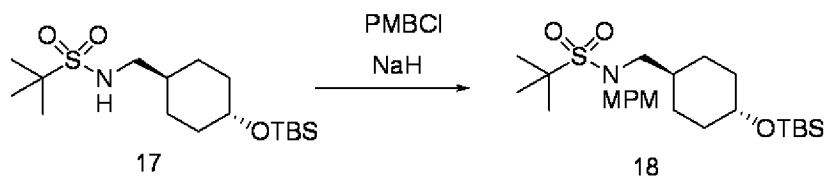
[化46]



工程３で得られた化合物１５（２．９ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）の塩化メチレン溶液に、Hunig base（３．１ｍｌ、１７．５ｍｍｏｌ）、およびトシルクロライド（２．７ｇ、１４ｍｍｏｌ）を加えた。氷冷下で、１，４－ジエザビシクロ〔２．２．２〕オクタン（１．３ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）を加え、室温に昇温し、３０分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣（５．１ｇ）、炭酸セシウム（１１．４ｇ、３５ｍｍｏｌ）、および化合物１６（２ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）のDMF（３０ｍｌ）溶液を、８０℃で４時間攪拌した。反応液に水を加え、AcOEtで抽出した。有機層を水で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：AcOEt＝１００：０→８５：１５）にて精製することにより、化合物１７（２．９ｇ、収率６９％）を得た。

[0081] 第５工程

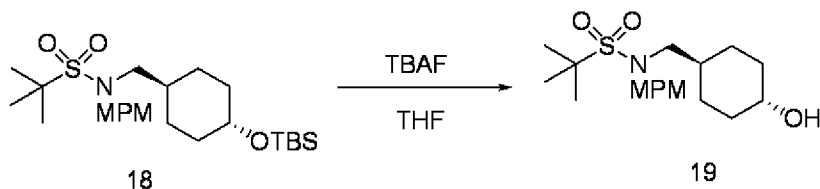
[化47]



工程4で得られた化合物17 (2.9 g、8.1 mmol) のDMF (60 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (0.42 g、10.5 mmol) を加え、室温で5分間攪拌した。反応液にパラメトキシベンジルクロライド (1.21 ml、8.86 mmol) を滴下した。室温で2時間攪拌し、反応液に水を加えた。生成した白色固体をろ取することにより、化合物18 (3.72 g、収率95%) を得た。

[0082] 第6工程

[化48]

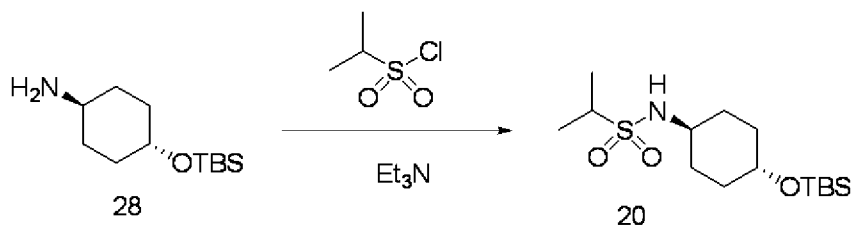


工程5で得られた化合物18 (3.7 g、7.7 mmol) に、テトラヒドロフラン (4 ml) および1 mol/Lテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 (11 ml、11 mmol) を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液に水を加え、生成した白色固体をろ取した。得られた白色固体を水、ヘキサン-AcOEt=5/1で洗浄することにより、化合物19 (2.8 g、99%) を得た。

[0083] 実施例4 化合物22の合成

第1工程

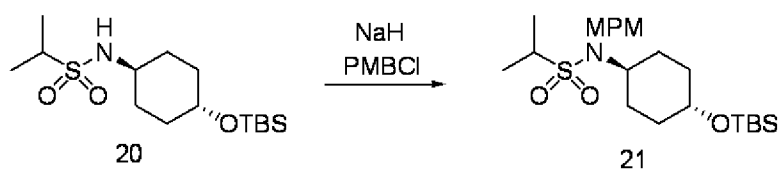
[化49]



化合物 28 (US 2004/204427) (6.8 g、14.9 mmol) の塩化メチレン (70 ml) 溶液に、トリエチルアミン (4.1 ml、29 mmol) を滴下した。ドライアイスーアセトン冷却下で、イソプロピルスルホニルクロライド (2 ml、17.9 mmol) を加えた。5 時間かけてゆっくり昇温した。原料の消失を確認後、水を加えた。クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : AcOEt = 100 : 0 → 40 : 60) にて精製することにより、化合物 20 (2.7 g、収率 55%) を得た。

[0084] 第 2 工程

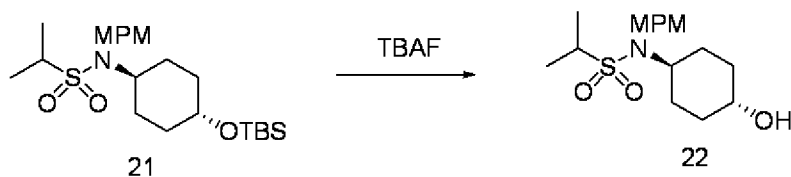
[化50]



工程 1 で得られた化合物 21 (2.7 g、7.95 mmol) の DMF (50 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (60%、0.41 g、10.3 mmol) を加えた。反応液に DMF (30 ml) を加え、室温で 10 分攪拌後に、パラメトキシベンジルクロライド (1.18 ml、8.66 mmol) を加えた。室温で一晩攪拌後に、水を加えた。AcOEt で抽出し、有機層を水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : AcOEt = 100 : 0 → 50 : 50) にて精製することにより、化合物 21 (2.8 g、収率 77%) を得た。

[0085] 第3工程

[化51]

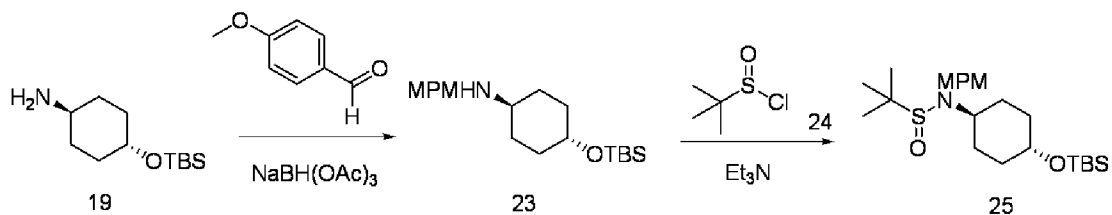


工程1で得られた化合物21 (2.7 g、6.1 mmol) にテトラヒドロフラン (4 ml) および 1 mol/L テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 (7 ml) を加え、75℃で1時間攪拌した。室温に冷却後、水を加え、AcOEtで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: AcOEt = 100:0 → 0:100) にて精製することにより、化合物22 (1.79 g、収率86%) を得た。

[0086] 実施例5 化合物27の合成

第1工程

[化52]

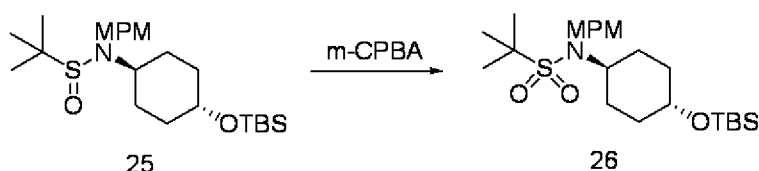


化合物19 (4 g、17.4 mmol) の塩化メチレン溶液に、パラベンズアルデヒド (2.1 ml、17.4 mmol)、および酢酸 (2 ml) を加え、室温で15分間攪拌した。反応液に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (5.5 g、26.2 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去することにより、化合物23 (6.7 g) を得た。化合物23の塩化メチレン (70 ml) 溶液に、トリエチルアミン (6.5 ml、47 mmol) を加えた。氷冷下で、化合物24 (3 ml、24.2 mmol) を滴下し、3時間攪拌した。化合物24を加え、15分間攪拌後

に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：AcOEt＝100：0→75：25）にて精製することにより、化合物25（7.0g、収率89％）を得た。

[0087] 第2工程

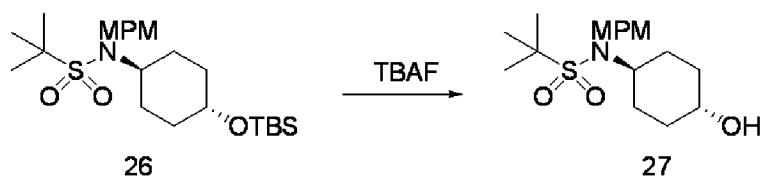
[化53]



第1工程で得られた化合物25（6.9g、15.1mmol）の塩化メチレン（70ml）溶液に、氷冷下で、メタクロロ過安息香酸（4.2g、16.8mmol）を加え、2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をアミノカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：AcOEt＝100：0）にて精製することにより、化合物26（5.0g、収率71％）を得た。

[0088] 第3工程

[化54]



第2工程で得られた化合物26（5.0g、10.7mmol）をテトラヒドロフラン（10ml）と1mol/Lテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液（12ml）を加え、75℃で30分間攪拌した。反応液に水を加え、AcOEtで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をクロロホルムとヘキサンの混合溶媒で固体を析出させ、ろ取することにより、化合物27（3.5g、収率

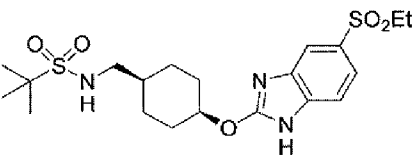
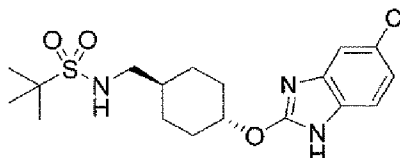
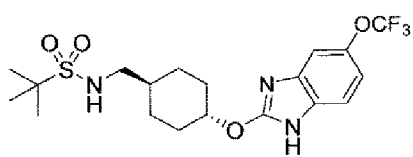
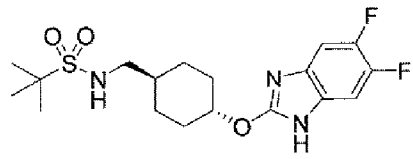
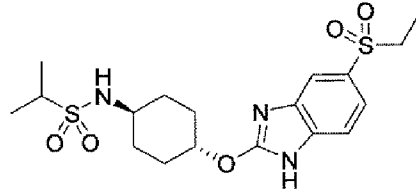
92%)を得た。

[0089] 上記実施例に従い、以下の化合物を合成した。

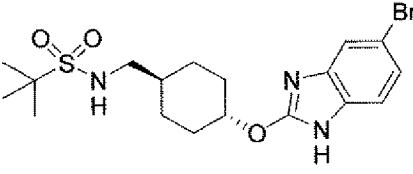
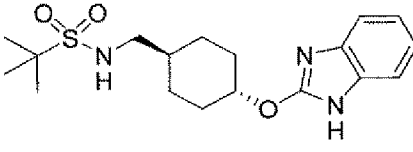
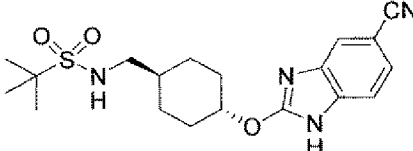
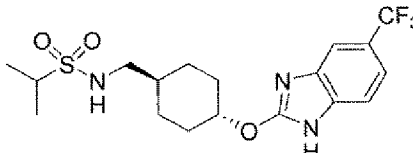
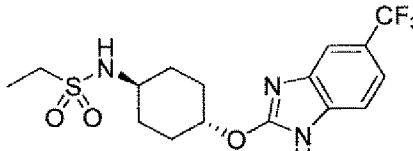
[0090] [表3]

実施例 No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ(RT,MS)
I-001		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.06–1.33 (13H, m), 1.75–1.93 (5H, m), 3.00–3.15 (2H, m), 3.24 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.30 (2H, d, J = 6.1 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.46–7.57 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.69–7.80 (1H, m), 12.46 (1H, s). LC/MS(RT)=1.47 LC/MS(MS)=444.1
I-002		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.05–1.16 (2H, m), 1.26 (9H, s), 1.28–1.31 (2H, m), 1.68–1.75 (1H, m), 1.81 (2H, d, J = 12.2 Hz), 1.93 (2H, d, J = 10.1 Hz), 3.00–3.08 (1H, m), 4.24 (2H, d, J = 6.6 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.17–7.52 (3H, m), 12.03 (1H, s). LC/MS(RT)=1.96 LC/MS(MS)=446
I-003		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.10–1.32 (6H, m), 1.41–1.61 (11H, m), 1.91–2.01 (2H, m), 2.34 (2H, d, J = 8.90 Hz), 2.29–2.40 (2H, m), 3.06–3.19 (4H, m), 4.04–4.15 (1H, m), 4.99–5.12 (1H, m), 7.35–7.44 (0.5H, m), 7.57–7.73 (1.5H, m), 7.80–7.88 (0.5H, m), 8.03–8.10 (0.5H, m), 8.89–9.12 (1H, m). LC/MS(RT)=1.61 LC/MS(MS)=458.05
I-004		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.01–1.14 (2H, m), 1.28 (9H, s), 1.35–1.50 (3H, m), 1.82–1.90 (2H, m), 2.18–2.25 (2H, m), 2.89–2.94 (2H, m), 4.81–4.94 (1H, m), 6.81–6.96 (2H, m), 7.07–7.16 (1H, m), 7.18–7.28 (1H, m). LC/MS(RT)=1.63 LC/MS(MS)=384.00
I-005		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.02–1.16 (2H, m), 1.27 (9H, s), 1.38–1.51 (3H, m), 1.82–1.90 (2H, m), 2.19–2.29 (2H, m), 2.89–2.94 (2H, m), 4.86–4.98 (1H, m), 6.89–6.97 (1H, m), 7.33–7.40 (1H, m), 7.42–7.49 (1H, m), 7.59–7.65 (1H, m). LC/MS(RT)=2.05 LC/MS(MS)=434.25

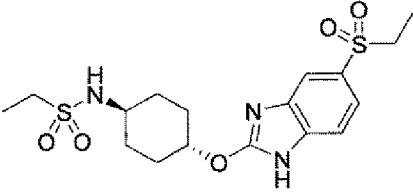
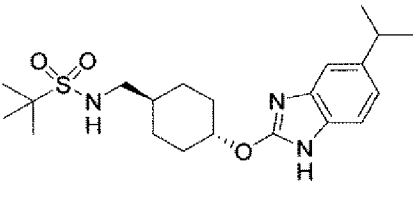
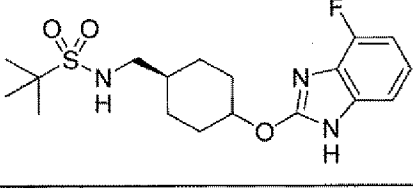
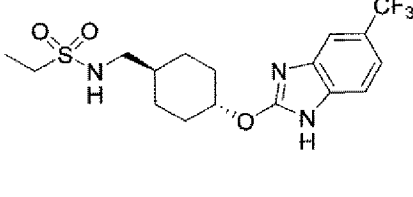
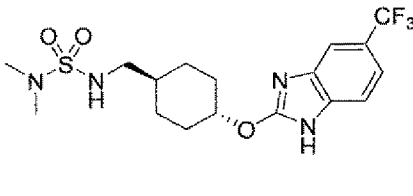
[表4]

実施例 No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ(RT,MS)
I-006		LC/MS(RT)=1.63 LC/MS(MS)=458.20
I-007		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.02-1.12 (2H, m), 1.27 (9H, s), 1.38-1.47 (3H, m), 1.83-1.88 (2H, m), 2.19-2.23 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.83-4.91 (1H, m), 6.91 (1H, t, J = 5.58 Hz), 7.02-7.05 (1H, m), 7.19-7.41 (2H, m), 11.94 (1H, br s). LC/MS(RT)=1.92 LC/MS(MS)=400.2
I-008		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.03-1.13 (2H, m), 1.27 (9H, s), 1.39-1.48 (3H, m), 1.84-1.88 (2H, m), 2.20-2.24 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.85-4.92 (1H, m), 6.92 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.99-7.02 (1H, m), 7.22-7.37 (2H, m), 12.06 (1H, br s). LC/MS(RT)=2.13 LC/MS(MS)=450.2
I-009		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.02-1.11 (2H, m), 1.27 (9H, s), 1.37-1.47 (3H, m), 1.84-1.87 (2H, m), 2.19-2.23 (2H, m), 2.90 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.81-4.89 (1H, m), 6.91 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 11.99 (1H, br s). LC/MS(RT)=1.91 LC/MS(MS)=402.2
I-010		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.07 (3H, t, J = 10.0 Hz), 1.22 (6H, d, J = 10.0 Hz), 1.46-1.58 (4H, m), 1.96-1.98 (2H, m), 2.18-2.20 (2H, m), 3.21-3.23 (3H, m), 4.93 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.54 (2H, s), 7.75 (1H, s), 12.39 (1H, s). LC/MS(RT)=1.39 LC/MS(MS)=430.2

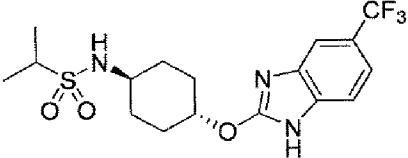
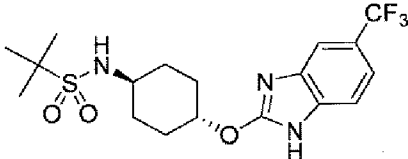
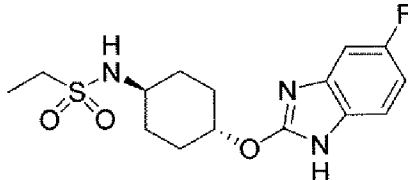
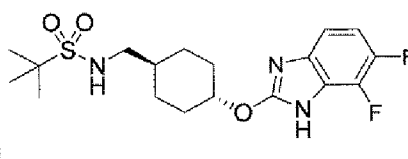
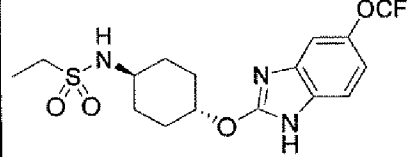
[表5]

実施例 No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ(RT,MS)
I-011		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.99–1.17 (2H, m), 1.27 (9H, s), 1.35–1.50 (2H, m), 1.80–1.89 (2H, m), 2.16–2.25 (2H, m), 2.88–2.93 (2H, m), 4.79–4.93 (1H, m), 6.88–6.94 (1H, m), 7.15–7.19 (1H, m), 7.22–7.25 (1H, m), 7.43–7.47 (1H, m) LC/MS(RT)=1.94 LC/MS(MS)=444.95
I-012		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.99–1.15 (2H, m), 1.27 (9H, s), 1.36–1.49 (3H, m), 1.81–1.90 (2H, m), 2.17–2.27 (2H, m), 2.88–2.94 (2H, m), 4.81–4.94 (1H, m), 6.90–6.94 (1H, m), 7.03–7.05 (2H, m), 7.16–7.40 (1H, m), 11.66–11.83 (1H, m). LC/MS(RT)=1.34 LC/MS(MS)=366.20
I-013		LC/MS(RT)=1.77 LC/MS(MS)=391.20
I-014		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.02–1.24 (8H, m), 1.32–1.52 (3H, m), 1.83–1.91 (2H, m), 2.21–2.28 (2H, m), 2.82–2.85 (2H, m), 3.10–3.21 (1H, m), 4.87–5.00 (1H, m), 7.01–7.05 (1H, m), 7.34–7.71 (3H, m), 12.19–12.33 (1H, m). LC/MS(RT)=1.97 LC/MS(MS)=420.25
I-015		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.20 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.44–1.59 (4H, m), 1.95 (2H, d, J = 10.1 Hz), 2.20 (2H, d, J = 10.1 Hz), 3.01 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.20 (1H, s), 4.92 (1H, t, J = 10.4 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (1H, s), 7.61 (1H, s), 12.26 (1H, s). LC/MS(RT)=1.79 LC/MS(MS)=392.1

[表6]

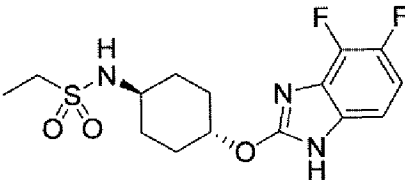
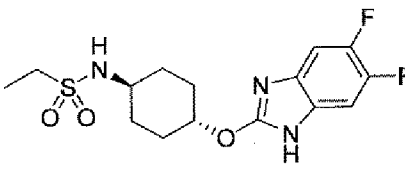
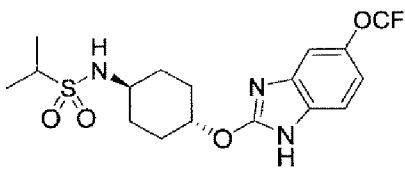
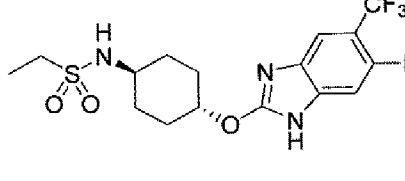
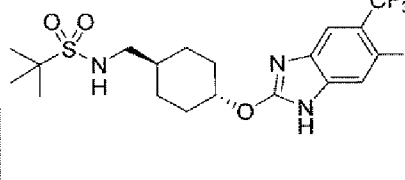
実施例 No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ(RT,MS)
I-016		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03–1.09 (3H, m), 1.16–1.24 (3H, m), 1.44–1.59 (4H, m), 1.95 (2H, d, J = 10.6 Hz), 2.20 (2H, d, J = 10.6 Hz), 3.01 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.22–3.24 (3H, m), 4.92–4.95 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.50 (1H, s), 7.55 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.74 (1H, s), 12.36 (1H, s). LC/MS(RT)=1.26 LC/MS(MS)=416
I-017		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.10–1.31 (8H, m), 1.43–1.60 (12H, m), 1.90–1.99 (2H, m), 2.31–2.40 (2H, m), 2.94–3.11 (3H, m), 3.86–3.92 (1H, m), 4.97–5.06 (1H, m), 6.98–7.96 (2H, m), 7.44–7.47 (1H, m), 8.04–8.07 (1H, m). LC/MS(RT)=1.72 LC/MS(MS)=408.25
I-018		LC/MS(RT)=1.91 LC/MS(MS)=384.9
I-019		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.02–1.22 (5H, m), 1.38–1.54 (3H, m), 1.83–1.93 (2H, m), 2.20–2.29 (2H, m), 2.79–2.84 (2H, m), 2.99 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.85–4.98 (1H, m), 7.04–7.09 (1H, m), 7.33–7.73 (3H, m), 12.22–12.99 (1H, m). LC/MS(RT)=1.89 LC/MS(MS)=405.95
I-020		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05–1.14 (2H, m), 1.41–1.49 (3H, m), 1.85–1.88 (2H, m), 2.22–2.24 (2H, m), 2.66 (6H, s), 2.79 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.90–4.95 (1H, m), 7.19–7.60 (4H, m), 12.2 (1H, br s). LC/MS(RT)=1.97 LC/MS(MS)=421.20

[表7]

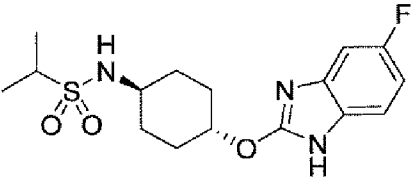
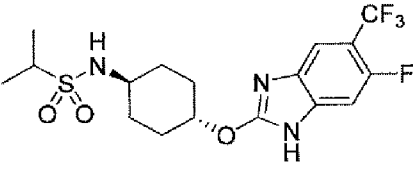
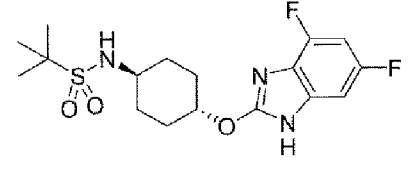
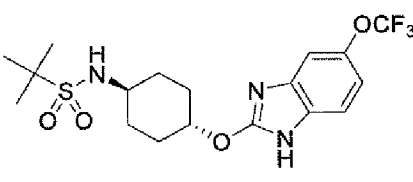
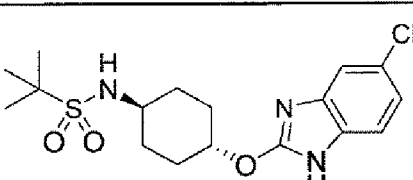
実施例 No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ(RT,MS)
I-021		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.23 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.45–1.48 (2H, m), 1.55–1.58 (2H, m), 1.94–1.96 (2H, m), 2.18–2.21 (2H, m), 3.12–3.19 (2H, m), 4.91 (1H, br s), 7.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.44 (1H, s), 7.61 (1H, s), 12.21 (1H, s). LC/MS(RT)=1.88 LC/MS(MS)=406.1
I-022		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.28 (9H, s), 1.44–1.61 (4H, m), 1.96–1.99 (2H, m), 2.18–2.20 (2H, m), 3.18–3.21 (1H, m), 4.89–4.92 (1H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.45 (1H, br s), 7.61 (1H, br s), 12.23 (1H, br s). LC/MS(RT)=1.99 LC/MS(MS)=420
I-023		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.21 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.36–1.63 (4H, m), 1.90–2.00 (2H, m), 2.13–2.23 (2H, m), 3.01 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.14–3.24 (1H, m), 4.79–4.91 (1H, m), 6.82–6.89 (1H, m), 7.10–7.29 (3H, m), 11.8–11.9 (1H, m). LC/MS(RT)=1.34 LC/MS(MS)=342.10
I-024		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.04–1.14 (2H, m), 1.27 (9H, s), 1.39–1.47 (3H, m), 1.84–1.87 (2H, m), 2.20–2.24 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.87–4.94 (1H, m), 6.92 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.97–7.05 (2H, m), 12.24 (1H, br s). LC/MS(RT)=1.99 LC/MS(MS)=402.2
I-025		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.20 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.38–1.48 (2H, m), 1.52–1.62 (2H, m), 1.93–1.96 (2H, m), 2.16–2.20 (2H, m), 3.01 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.16–3.24 (1H, m), 4.85–4.92 (1H, m), 7.00–7.02 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.32 (2H, br s), 12.1 (1H, br s). LC/MS(RT)=1.83 LC/MS(MS)=408.15

[0091]

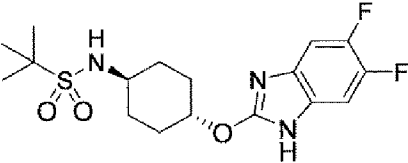
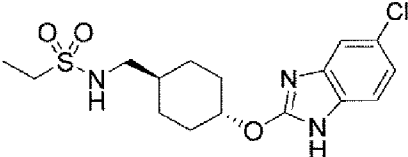
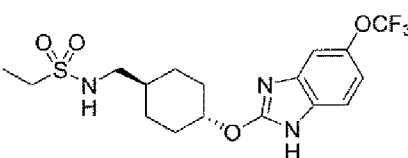
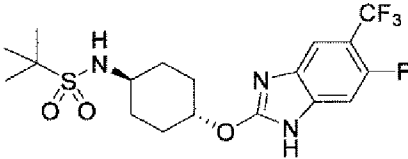
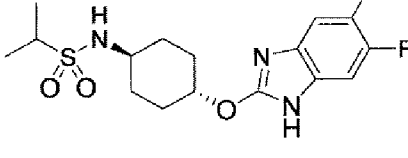
[表8]

実施例 No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ(RT,MS)
I-026		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.20 (3H, m), 1.41–1.61 (4H, m), 1.93–1.96 (2H, m), 2.17–2.19 (2H, m), 3.01 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.19–3.21 (1H, m), 4.87–4.93 (1H, m), 7.03–7.13 (3H, m), 12.2 (1H, br s). LC/MS(RT)=1.63 LC/MS(MS)=360.15
I-027		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.20 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.38–1.60 (4H, m), 1.93–1.99 (2H, m), 2.16–2.18 (2H, m), 3.01 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.18–3.20 (1H, m), 4.82–4.87 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.33 (2H, t, J = 8.6 Hz), 12.06 (1H, br s). LC/MS(RT)=1.56 LC/MS(MS)=360.15
I-028		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.23 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.40–1.61 (4H, m), 1.92–1.97 (2H, m), 2.16–2.20 (2H, m), 3.12–3.24 (2H, m), 4.84–4.91 (1H, m), 6.99–7.06 (2H, m), 7.28–7.33 (2H, m), 12.04 (1H, br s). LC/MS(RT)=1.93 LC/MS(MS)=422.2
I-029		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.20 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.39–1.62 (4H, m), 1.93–1.96 (2H, m), 2.17–2.20 (2H, m), 3.01 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.20–3.21 (1H, m), 4.88–4.93 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.39–7.57 (2H, m), 12.42 (1H, br s). LC/MS(RT)=1.89 LC/MS(MS)=410.10
I-030		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03–1.12 (2H, m), 1.27 (9H, s), 1.41–1.49 (3H, m), 1.85–1.88 (2H, m), 2.22–2.24 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.88–4.94 (1H, m), 6.92 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 11.7 Hz), 7.57 (1H, br s), 12.38 (1H, br s). LC/MS(RT)=2.21 LC/MS(MS)=452.20

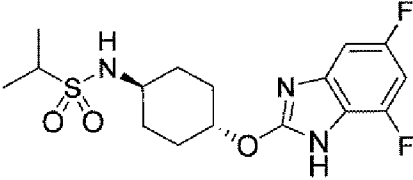
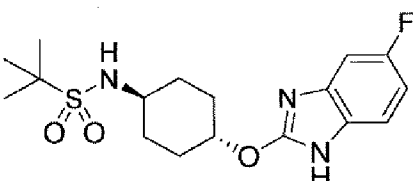
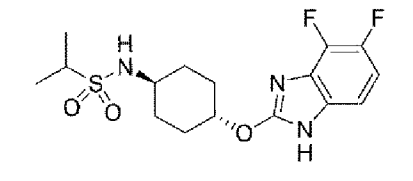
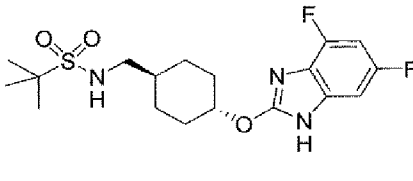
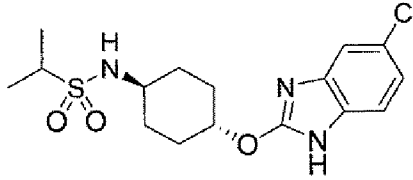
[表9]

実施例 No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ(RT,MS)
I-031		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.23 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.40–1.59 (4H, m), 1.93–1.95 (2H, m), 2.16–2.19 (2H, m), 3.12–3.18 (2H, m), 4.82–4.87 (1H, m), 6.82–6.87 (1H, m), 7.04–7.23 (3H, m), 11.89 (1H, br s). LC/MS(RT)=1.47 LC/MS(MS)=356.15
I-032		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.23 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.41–1.62 (4H, m), 1.93–1.96 (2H, d, J = 10.1 Hz), 2.18–2.20 (2H, m), 3.12–3.22 (2H, m), 4.87–4.93 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.39–7.58 (2H, m), 12.4 (1H, br s). LC/MS(RT)=1.99 LC/MS(MS)=424.15
I-033		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.28 (9H, s), 1.42–1.61 (4H, m), 1.91–2.00 (2H, m), 2.15–2.23 (2H, m), 3.14–3.24 (1H, m), 4.82–4.92 (1H, m), 6.86–7.01 (3H, m), 12.3–12.4 (1H, m). LC/MS(RT)=1.88 LC/MS(MS)=388.15
I-034		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.28 (9H, s), 1.45–1.57 (4H, m), 1.95–1.99 (2H, m), 2.18–2.20 (2H, m), 3.19–3.21 (1H, m), 4.86–4.88 (1H, m), 6.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.01 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.30–7.33 (2H, m), 12.1 (1H, br s). LC/MS(RT)=2.01 LC/MS(MS)=436.1
I-035		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.27 (9H, s), 1.42–1.59 (4H, m), 1.93–1.99 (2H, m), 2.15–2.20 (2H, m), 3.16–3.22 (1H, m), 4.81–4.89 (1H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.03–7.05 (1H, m), 12.00 (1H, br s). LC/MS(RT)=1.83 LC/MS(MS)=386.2

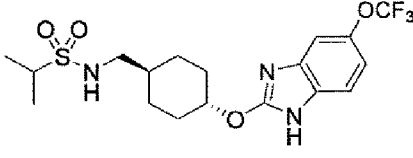
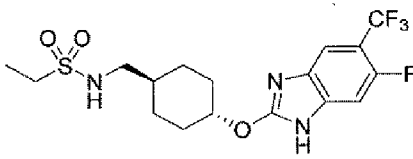
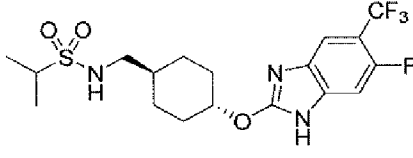
[表10]

実施例 No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ(RT,MS)
I-036		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.27 (9H, s), 1.40–1.58 (4H, m), 1.92–1.99 (2H, m), 2.14–2.20 (2H, m), 3.16–3.21 (1H, m), 4.79–4.86 (1H, m), 6.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (2H, t, J = 9.1 Hz), 12.0 (1H, br s). LC/MS(RT)=1.78 LC/MS(MS)=388.15
I-037		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.03–1.13 (2H, m), 1.19 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.38–1.48 (3H, m), 1.83–1.87 (2H, m), 2.19–2.23 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.98 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.87 (1H, t, J = 10.9 Hz), 7.01–7.07 (2H, m), 7.24–7.31 (2H, m), 11.97 (1H, br s). LC/MS(RT)=1.67 LC/MS(MS)=372.15
I-038		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.99–1.21 (5H, m), 1.39–1.51 (3H, m), 1.81–1.90 (2H, m), 2.18–2.26 (2H, m), 2.79–2.82 (2H, m), 2.99 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.85–4.93 (1H, m), 7.00–7.07 (1H, m), 7.13–7.19 (1H, m), 7.26–7.29 (1H, m), 7.35–7.42 (1H, m), 12.07 (1H, s). LC/MS(RT)=1.91 LC/MS(MS)=422.15
I-039		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.28 (9H, s), 1.43–1.61 (4H, m), 1.95–1.98 (2H, m), 2.18–2.20 (2H, m), 3.19–3.24 (1H, m), 4.87–4.92 (1H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.56–7.58 (1H, m), 12.45 (1H, br s). LC/MS(RT)=2.10 LC/MS(MS)=438.20
I-040		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.22 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38–1.59 (4H, m), 1.89–1.97 (2H, m), 2.13–2.21 (2H, m), 3.11–3.24 (1H, m), 4.80–4.87 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.32 (2H, t, J = 9.1 Hz), 12.0 (1H, br s). LC/MS(RT)=1.68 LC/MS(MS)=374.15

[表11]

実施例 No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ(RT,MS)
I-041		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.23 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.40–1.60 (4H, m), 1.90–1.98 (2H, m), 2.14–2.21 (2H, m), 3.12–3.25 (1H, m), 4.83–4.90 (1H, m), 6.88 (1H, td, J = 10.8, 2.2 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.6 Hz), 12.4 (1H, br s). LC/MS(RT)=1.75 LC/MS(MS)=374.15
I-042		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.27 (9H, s), 1.41–1.58 (4H, m), 1.92–1.99 (2H, m), 2.15–2.22 (2H, m), 3.15–3.23 (1H, m), 4.80–4.88 (1H, m), 6.81–6.88 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.20–7.24 (1H, m), 11.89 (1H, br s). LC/MS(RT)=1.61 LC/MS(MS)=370.15
I-043		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.23 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.40–1.63 (4H, m), 1.90–2.00 (2H, m), 2.14–2.23 (2H, m), 3.10–3.26 (2H, m), 4.85–4.94 (1H, m), 6.99–7.13 (3H, m), 12.2 (1H, s). LC/MS(RT)=1.73 LC/MS(MS)=373.95
I-044		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.03–1.16 (2H, m), 1.26 (9H, s), 1.37–1.49 (3H, m), 1.82–1.91 (2H, m), 2.18–2.25 (2H, m), 2.89–2.93 (2H, m), 4.86–4.92 (1H, m), 6.87–7.01 (3H, m), 12.1–12.5 (1H, m). LC/MS(RT)=2.00 LC/MS(MS)=402.20
I-045		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.23 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.39–1.60 (4H, m), 1.90–1.98 (2H, m), 2.14–2.21 (2H, m), 3.12–3.24 (1H, m), 4.82–4.89 (1H, m), 7.02–7.06 (2H, m), 7.25–7.32 (2H, m), 12.00 (1H, br s). LC/MS(RT)=1.71 LC/MS(MS)=372.15

[表12]

実施例 No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ(RT,MS)
I-046		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03–1.13 (2H, m), 1.22 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39–1.49 (3H, m), 1.82–1.90 (2H, m), 2.18–2.26 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.12–3.19 (1H, m), 4.85–4.92 (1H, m), 6.99–7.04 (2H, m), 7.28–7.33 (2H, m), 12.10 (1H, br s). LC/MS(RT)=2.01 LC/MS(MS)=436.2
I-047		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04–1.24 (5H, m), 1.43–1.46 (2H, m), 1.86 (2H, d, J = 11.7 Hz), 2.22 (2H, d, J = 9.6 Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.96–3.10 (3H, m), 4.91 (1H, br s), 7.06 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.48–7.61 (2H, m), 12.4 (1H, s). LC/MS(RT)=1.99 LC/MS(MS)=424.2
I-048		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04–1.24 (8H, m), 1.40–1.48 (2H, m), 1.86 (2H, d, J = 11.7 Hz), 2.22 (2H, d, J = 9.1 Hz), 2.83 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.15–3.18 (2H, m), 4.91 (1H, s), 7.02 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.45–7.47 (2H, m), 12.4 (1H, s). LC/MS(RT)=2.09 LC/MS(MS)=438.2

[0092] 以下に、本発明化合物の生物試験例を記載する。

試験例1 マウスNPY Y5受容体に対する親和性

マウスNPY Y5受容体をコードするcDNA配列 (Biochim. Biophys. Acta 1328: 83–89, 1997参照) を、発現ベクター pME18S (Takebe et al. Mol. Cell. Biol. 8, 466–472) にクローニングした。得られた発現ベクターを、LipofectAMINE試薬 (商標、インビトロジェン社) を用いて、使用説明書にしたがって宿主細胞CHOにトランスフェクションし、NPY Y5受容体安定発現細胞を得た。

マウスNPY Y5受容体を発現させたCHO細胞から調製した膜標品を、本発明に係る化合物および30,000cpmの $[^{125}\text{I}]$ ペプチドYY (終濃度60pM: GEヘルスケア社製) とともに、アッセイ緩衝液 (0.

1% 牛血清アルブミンを含む20mM HEPES-Hanks緩衝液、pH7.4)中で、25℃、2時間インキュベーションした後、1% ポリエチレンイミン処理したグラスフィルターGF/Cにて濾過した。50mM Tris-HCl緩衝液、pH7.4にて洗浄後、ガンマカウンターにてグラスフィルター上の放射活性を求めた。非特異的結合は200nMペプチドYY存在下で測定し、特異的ペプチドYY結合に対する被検化合物の50%阻害濃度(IC₅₀値)を求めた [Inui, A. et al. Endocrinology 131, 2090-2096 (1992) 参照]。

本発明に係る化合物は、マウスNPY Y5受容体に対するペプチドYY (NPYと同族物質)の結合を阻害した。即ち本化合物は、マウスNPY Y5受容体に対して親和性を示した。

結果を以下に示す。

化合物I-014: 0.86nM

化合物I-020: 0.37nM

化合物I-021: 1.46nM

化合物I-022: 0.98nM

化合物I-025: 3.65nM

化合物I-029: 4.9nM

化合物I-038: 2.2nM

[0093] 試験例2 ヒトNPY Y5受容体に対する親和性

ヒトNPY Y5受容体をコードするcDNA配列(WO96/16542号参照)を、発現ベクター pME18S (Takebe et al. Mol. Cell. Biol. 8, 466-472)にクローニングした。得られた発現ベクターを、LipofectAMINE試薬(商標、インビトロジェン社)を用いて、使用説明書にしたがって宿主細胞CHOにトランスフェクションし、NPY Y5受容体安定発現細胞を得た。

ヒトNPY Y5受容体を発現させたCHO細胞から調製した膜標品を、本

発明に係る化合物および30,000cpmの $[^{125}\text{I}]$ ペプチドYY（終濃度60pM:GEヘルスケア社製）とともに、アッセイ緩衝液（0.1%牛血清アルブミンを含む20mM HEPES-Hanks緩衝液、pH7.4）中で、25℃、2時間インキュベーションした後、1%ポリエチレンイミン処理したグラスフィルターGF/Cにて濾過した。50mM Tris-HCl緩衝液、pH7.4にて洗浄後、ガンマカウンターにてグラスフィルター上の放射活性を求めた。非特異的結合は200nMペプチドYY存在下で測定し、特異的ペプチドYY結合に対する被検化合物の50%阻害濃度（ IC_{50} 値）を求めた[Inui, A. et al. *Endocrinology* 131, 2090-2096 (1992) 参照]。

[0094] 試験例3 ラット脳移行性評価

カセットドージング法（Drug Metab. Dispos. (2001); 29, 957-966参照）を用いて、ラット（CrI; CD (SD), ♂, 8 weeks）への静脈内投与（0.5mg/mL/kg）30分後の血漿および脳内濃度から、脳移行性（脳/血漿分配係数; K_p ）を評価した。

[0095] 試験例4 マウス脳移行性評価

カセットドージング法（Drug Metab. Dispos. (2001); 29, 957-966参照）を用いて、マウス（JcI; C57BL/6J, ♂, 8 weeks）への経口投与（2mg/10mL/kg）3時間または5時間後の血漿および脳内濃度から、脳移行性（脳/血漿分配係数; K_p ）を評価することができる。

[0096] 試験例5 ラットにおける薬物動態評価

カセットドージング法を用いて、ラット（CrI; CD (SD), ♂, 8 weeks）静脈内投与（0.5mg/mL/kg）後の血漿中濃度推移から、半減期（ $t_{1/2}$ ）および全身クリアランス（ CL_{tot} ）を評価した。その結果、本発明化合物は、高いバイオアベイラビリティ、適度な

クリアランス等良好な薬物動態を示した。

[0097] 試験例 6 CHO細胞における cAMP 生成抑制作用

ヒト NPY Y5 受容体を発現させた CHO 細胞を、2.5 mM イソブチルメチルキサンチン (SIGMA 社) 存在下で 37℃、20 分間インキュベーションした後、本発明に係る化合物を添加し 5 分間インキュベーションし、その後 50 nM NPY および 10 μM フォルスコリン (Sigma 社) を加えて 30 分間インキュベーションした。1N HCl を添加して反応を停止した後、上清中の cAMP 量を EIA kit (Amersham LIFE SCIENCE 社製) を用いて測定した。フォルスコリン刺激による cAMP 生成に対する NPY の抑制作用を 100% とし、この NPY 作用に対する本発明に係る化合物の 50% 阻害濃度 (IC₅₀ 値) を求めた。

結果を以下に示す。

化合物 I-021 : 13 nM

化合物 I-025 : 93 nM

化合物 I-030 : 2.9 nM

[0098] 試験例 7 NPY Y5 受容体選択性

Y1 発現細胞 (human neuroblastoma, SK-N-MC) 膜標品および Y2 発現細胞 (human neuroblastoma, SMS-KAN) 膜標品を使用して試験例 2 と同様の方法で試験を行い、本発明に係る化合物の NPY Y1 受容体および NPY Y2 受容体に対する親和性を測定する。その結果により、本発明に係る化合物が NPY Y5 受容体選択性を有していることを確認することができる。

[0099] 試験例 8 摂食抑制作用

エーテル麻酔下、雄性 C57BL/6J マウス (12-14 週齢、28-35 g) の外後頭稜から鼻背部まで正中に沿って皮膚を切開し、頭蓋骨上部を露出させた。露出部 bregma より lambda に向かって約 1 mm 後方、正中線から左側に約 1 mm の位置に電気ドリルを用いて直径約 1 mm の穴を開けた。麻酔から覚醒後のマウスに 0.5% ヒドロキシプロピ

ルメチルセルロース（信越化学株式会社製）水溶液あるいはこの水溶液に懸濁した被検物質を強制経口投与し、投与1時間後、生理食塩水あるいはNPY Y5受容体特異的アゴニスト（[cPP¹⁻⁷, NPY¹⁹⁻²³, Ala³¹, Aib³², Gln³⁴]-hPancreatic Polypeptide: Tocris社製）0.1 nmolを先に設けた頭部開口部よりカニューレを用いて注入した。注入2時間後および4時間後にマウスの摂食量を測定し、0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液投与群と被検物質投与群との間の摂餌量の差を調査した。

[0100] 試験例9 CYP阻害試験

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

[0101] 反応条件は以下のとおり：基質、0.5 $\mu\text{mol/L}$ エトキシレゾルフィン（CYP1A2）、100 $\mu\text{mol/L}$ トルブタミド（CYP2C9）、50 $\mu\text{mol/L}$ S-メフェニトイン（CYP2C19）、5 $\mu\text{mol/L}$ デキストロメトルフアン（CYP2D6）、1 $\mu\text{mol/L}$ テルフェナジン（CYP3A4）；反応時間、15分；反応温度、37℃；酵素、プールドヒト肝ミクロソーム 0.2 mg タンパク質/mL；被検薬物濃度、1、5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ （4点）。

[0102] 96穴プレートに反応溶液として、50 mM HEPES 緩衝液中に各5種の基質、ヒト肝ミクロソーム、被検薬物を上記組成で加え、補酵素であるNADPHを添加して、指標とする代謝反応を開始し、37℃、15分間反応した後、メタノール/アセトニトリル=1/1（v/v）溶液を添加することで反応を停止した。3000 rpm、15分間の遠心操作後、遠心上

清中のレゾルフィン（CYP1A2代謝物）を蛍光マルチラベルカウンタで、トルブタミド水酸化体（CYP2C9代謝物）、メフェニトイン4'水酸化体（CYP2C19代謝物）、デキストロルファン（CYP2D6代謝物）、テルフェナジンアルコール体（CYP3A4代謝物）をLC/MS/MSで定量した。

[0103] 薬物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール（100%）とし、被検薬物溶液を加えたそれぞれの濃度での残存活性（%）を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりIC₅₀を算出した。

[0104] 試験例10 代謝安定性について

ヒト肝ミクロソームによる代謝安定性評価：トリス塩酸バッファー（pH 7.4）中にNADPH（終濃度1 mM，酸化代謝の場合）、肝ミクロソーム（終濃度0.5 mg protein/ml）および各化合物（終濃度2 μM）を添加し、37℃で0分および30分間反応させた。グルクロン酸抱合の場合は、NADPHに代えてUDPGA（終濃度5 mM）を添加した。反応液の倍量のアセトニトリル/メタノール=1/1（v/v）を添加し反応を停止した後、その遠心上清中の化合物をHPLCで測定した。0分および30分の値の比較から代謝反応による消失量を算出し、本発明化合物の代謝安定性を確認した。

[0105] 試験例11 粉末溶解度試験

適当な容器に検体を適量入れ、JP-1液（塩化ナトリウム2.0 g、塩酸7.0 mLに水を加えて1000 mLとした）、JP-2液（pH 6.8のリン酸塩緩衝液500 mLに水500 mLを加えた）、20 mmol/L TCA（タウロコール酸ナトリウム）/JP-2液（TCA 1.08 gに水を加え100 mLとした）を200 μLずつ添加した。試験液添加後に溶解した場合には、適宜原末を追加した。密閉し37℃で1時間振とうした。濾過し、各濾液100 μLにメタノール100 μLを添加して2倍希釈を行った。希釈倍率は、必要に応じて変更した。気泡および析出物がないかを

確認し、密閉して振とうした。絶対検量線法によりHPLCを用いて定量を行った。

[0106] 製剤例

以下に示す製剤例は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。

製剤例 1 錠剤

本発明化合物	1 5 m g
デンプン	1 5 m g
乳糖	1 5 m g
結晶性セルロース	1 9 m g
ポリビニルアルコール	3 m g
蒸留水	3 0 m l
ステアリン酸カルシウム	3 m g

ステアリン酸カルシウム以外の成分を均一に混合し、破碎造粒して乾燥し、適当な大きさの顆粒剤とする。次にステアリン酸カルシウムを添加して圧縮成形して錠剤とする。

[0107] 製剤例 2 カプセル剤

本発明化合物	1 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 0 m g
乳糖	8 0 m g

を均一に混合して粉末または細粒状として散剤をつくる。それをカプセル容器に充填してカプセル剤とする。

[0108] 製剤例 3 顆粒剤

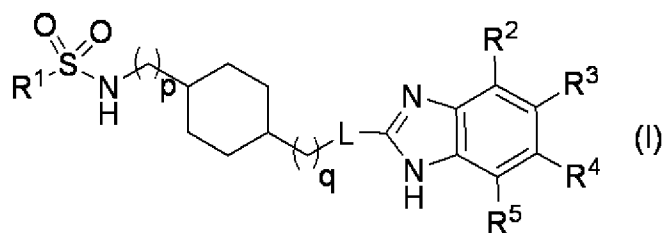
本発明化合物	3 0 g
乳糖	2 6 5 g
ステアリン酸マグネシウム	5 g

よく混合し、圧縮成型した後、粉碎、整粒し、篩別して適当な大きさの顆粒剤とする。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]



(式中、

R¹は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換アミノであり、

pおよびqはそれぞれ独立して0または1であり、但し、pとqは同時に1ではなく、

Lは酸素原子または硫黄原子であり、

R²、R³、R⁴およびR⁵はそれぞれ独立して水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲンまたはシアノである。

)で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項2] R²、R³、R⁴およびR⁵がそれぞれ独立して水素原子、アルキル、アルキルスルホニル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシまたはシアノである、請求項1記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項3] Lが酸素原子である、請求項1または2記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

- [請求項4] q が 0 である、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。
- [請求項5] p および q が 0 である、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。
- [請求項6] R¹ が置換もしくは非置換のアルキルである、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。
- [請求項7] R³ がアルキル、アルキルスルホニル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシまたはシアノである、請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。
- [請求項8] 請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。
- [請求項9] NPY₅ 受容体拮抗作用を有する、請求項 8 記載の医薬組成物。
- [請求項10] NPY₅ 受容体が関与する疾患の治療および／または予防に使用するための、請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。
- [請求項11] 請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、NPY₅ 受容体が関与する疾患の治療および／または予防方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061033

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D235/26, A61K31/4184, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P15/00, A61P25/00, A61P25/08, A61P25/24, A61P43/00

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)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/125952 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 08 November 2007 (08.11.2007), entire text & EP 2017261 A1 & JP 2009-221230 A & US 2010/063027 A1 & JP 2010174038 A & JP 4528901 B2 & US 2010/267945 A1	1-10
A	WO 2009/054434 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 30 April 2009 (30.04.2009), entire text & JP 4375683 B2 & EP 2221051 A1 & US 2010/273842 A1 & US 2010/273841 A1	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 May, 2012 (18.05.12)

Date of mailing of the international search report
29 May, 2012 (29.05.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061033

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/080348 A1 (BANYU PHARM CO., LTD.), 01 September 2005 (01.09.2005), entire text & EP 1719765 A1 & US 2008/161326 A1 & US 7691860 B2	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061033

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D235/26(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,
A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i*

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061033

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 11 pertains to a method for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out a search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D235/26, A61K31/4184, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P15/00, A61P25/00, A61P25/08, A61P25/24, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2007/125952 A1 (SHIONOGI & CO LTD) 2007. 11. 08, 全文 & EP 2017261 A1 & JP 2009-221230 A & US 2010/063027 A1 & JP 2010174038 A & JP 4528901 B2 & US 2010/267945 A1	1 - 1 0
A	WO 2009/054434 A1 (SHIONOGI & CO LTD) 2009. 04. 30, 全文 & JP 4375683 B2 & EP 2221051 A1 & US 2010/273842 A1 & US 2010/273841 A1	1 - 1 0

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 8 . 0 5 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

2 9 . 0 5 . 2 0 1 2

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

磯部 洋一郎

4 P

4 4 3 2

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2005/080348 A1 (BANYU PHARM CO LTD) 2005.09.01, 全文 & EP 1719765 A1 & US 2008/161326 A1 & US 7691860 B2	1 - 1 0

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 11 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 11 は治療による人体の処置方法に関するものであって、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

発明の属する分野の分類

C07D235/26(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i