

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5590587号
(P5590587)

(45) 発行日 平成26年9月17日(2014.9.17)

(24) 登録日 平成26年8月8日(2014.8.8)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/4245 (2006.01) A 6 1 K 31/4245
A 6 1 K 31/4439 (2006.01) A 6 1 K 31/4439
A 6 1 P 3/04 (2006.01) A 6 1 P 3/04
 C O 7 D 271/06 (2006.01) C O 7 D 271/06
 C O 7 D 271/10 (2006.01) C O 7 D 271/10

請求項の数 8 (全 174 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-220736 (P2013-220736)
 (22) 出願日 平成25年10月24日(2013.10.24)
 (65) 公開番号 特開2014-101357 (P2014-101357A)
 (43) 公開日 平成26年6月5日(2014.6.5)
 審査請求日 平成26年4月23日(2014.4.23)
 (31) 優先権主張番号 特願2012-236827 (P2012-236827)
 (32) 優先日 平成24年10月26日(2012.10.26)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000001926
 塩野義製薬株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
 (74) 代理人 100103230
 弁理士 高山 裕貢
 (74) 代理人 100113789
 弁理士 杉田 健一
 (72) 発明者 林 恭平
 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
 (72) 発明者 田村 友亮
 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

最終頁に続く

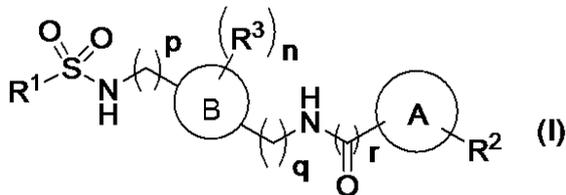
(54) 【発明の名称】 N P Y Y 5 受容体拮抗作用を有する医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I) :

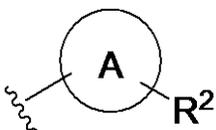
【化1】



(式中、

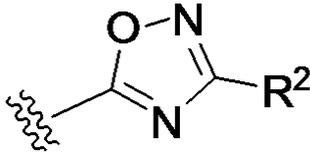
式 :

【化2】



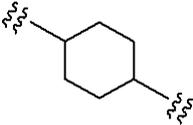
で示される基が、

【化 3】



で示される基であり、
環 B が

【化 4】



で示される環であり、

R^1 が置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、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、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニルまたは置換もしくは非置換のカルバモイルであり、
 n が 0 であり、

p が 1 であり、 q および r が 0 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を含有する医薬組成物。

【請求項 2】

R^2 が置換若しくは非置換のアルキルである化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

R^2 における置換アルキルの置換基が、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルオキシまたはハロアルキルオキシである化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

N P Y Y 5 阻害作用を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 5】

肥満症治療用の医薬組成物である、請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

摂食抑制用の医薬組成物である、請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

体重管理用の医薬組成物である、請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の医薬組成物と、他の抗肥満薬を組み合わせる医薬。

【発明の詳細な説明】

【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、体重管理用の医薬組成物として有用な新規な芳香族複素環誘導体に関する。

【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 (BMI)

10

20

30

40

50

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、BMI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BMI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BMIに応じて増加する、そしてその疾患の数の平均値がBMI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

10

【0003】

ニューロペプチドY(以下、NPY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。NPYはヒトおよび動物の中樞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、NPYは中樞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、さらにはうつ病、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

20

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1~6には、NPY Y5受容体拮抗作用を有するチアゾール誘導体が開示されている。特許文献7~11には、NPY Y5受容体拮抗作用を有するオキサジアゾール誘導体等が記載されている。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国公開第2006/0293341号

【特許文献2】国際公開第2009/35855号

【特許文献3】国際公開第2007/103295号

【特許文献4】国際公開第2007/2126号

【特許文献5】国際公開第2000/64880号

【特許文献6】国際公開第2001/2379号

【特許文献7】日本公開公報2010/270114号

40

【特許文献8】国際公開第2009/54434号

【特許文献9】米国公開第2010/273842号

【特許文献10】米国公開第2010/273841号

【特許文献11】国際公開第2007/125952号

【非特許文献】

【0006】

【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)

50

【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)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

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体重管理用の医薬組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

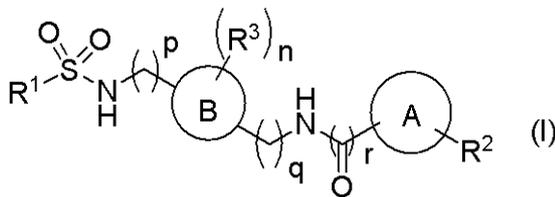
本発明者らは、鋭意研究の結果、優れたNPY Y5受容体拮抗作用を有する新規芳香族複素環誘導体の合成に成功した。また、該化合物が強い摂食抑制効果を示すことを見出した。さらに、本発明者らは、本発明化合物について、薬物代謝酵素に対する阻害が少なく、代謝安定性および水溶性が良いことも見出した。また、本発明化合物は毒性が低い。例えば、QTc延長のリスクが低く、体重管理用の医薬組成物として使用するために十分安全である。

【0009】

すなわち、本発明は、以下に関する。

(1)式(I)：

【化1】

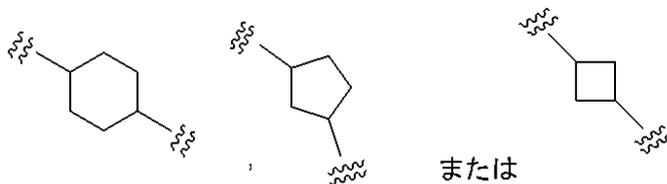


(式中、

環Aは5員または6員の単環の芳香族複素環であり、

環Bは

【化2】



で示される環であり、

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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシまたは置換アミノであり、

R²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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換も

10

20

30

40

50

しくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のアミノ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、

10

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであるか、同一の環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、オキソまたはチオキソであるか、または、

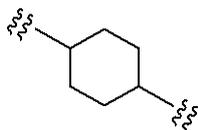
30

異なる環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、置換もしくは非置換のヘテロ原子が1～2個介在してもよいアルキレンを形成してもよく、
 n は0、1、2、3または4の整数であり、
 p および q は、 $p + q = 0、1、2$ または3を満たす整数であり、
 r は、0または1である。

ただし、

(i) 環 B が、

【化3】

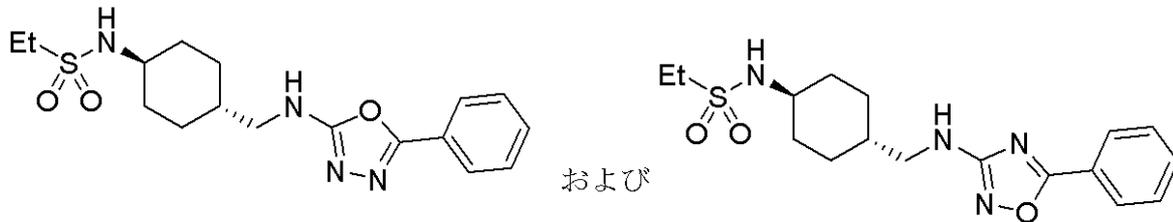


40

で示される環である場合は、環 A はオキサジアゾールである。

(i i) 以下の化合物を：

【化4】

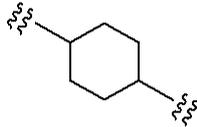


を除く。)で示される化合物またはその製薬上許容される塩を含有する体重管理用の医薬組成物。

10

(2) 環Bが

【化5】



で示される環であり、

R¹ が置換もしくは非置換のアルキルであり、

20

R² が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、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ヘテロサイクリル、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、

30

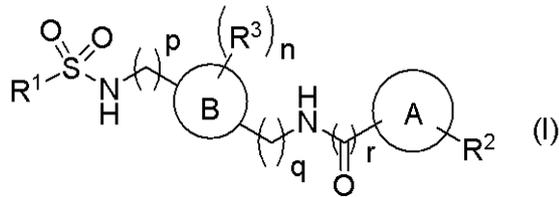
n が 0 であり、

p が 1 であり、q および r が 0 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を含有する体重管理用の医薬組成物。

40

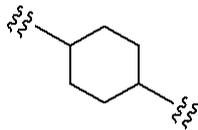
(3) 式(I) :

【化6】



(式中、
環 A はオキサジアゾールであり、
環 B は

【化7】



で示される環であり、

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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシまたは置換アミノであり、

R² はシアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、

R³ はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであるか、

同一の環構成炭素原子に結合する2つのR³が一緒になって、オキソまたはチオキソであ

10

20

30

40

50

るか、または、

異なる環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、置換もしくは非置換のヘテロ原子が1~2個介在してもよいアルキレンを形成してもよく、

n は0、1、2、3または4の整数であり、

p および q はそれぞれ独立して、0または1であり、

r は、0または1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。

(4) r が0である、上記(3)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(5) R^1 が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである、上記(3)または(4)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(6) n が0である、上記(3)~(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。

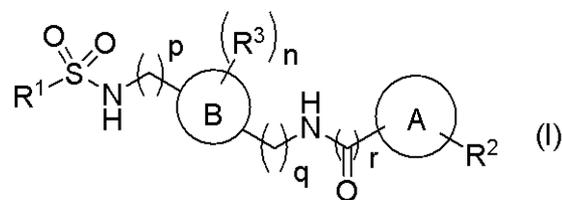
10

(7) p が1、かつ q が0である、上記(3)~(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) p が0、かつ q が1である、上記(3)~(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。

(9) 式(I):

【化8】



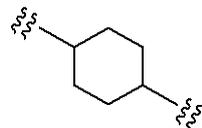
20

(式中、

環Aはオキサジアゾールであり、

環Bは

【化9】



30

で示される環であり、

R^1 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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシまたは置換アミノであり、

40

R^2 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シクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、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ヘテロアリール、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のアミノ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非

50

置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであるか、同一の環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、オキソまたはチオオキソであるか、または、

異なる環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、置換もしくは非置換のヘテロ原子が1～2個介在してもよいアルキレンを形成してもよく、

n は0、1、2、3または4の整数であり、

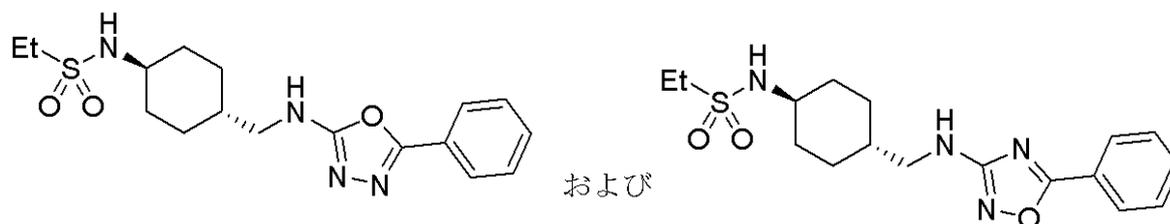
p は0、かつ q が1であり、

r は0である。

ただし、

以下の化合物を除く。

【化10】



)で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

(10) R^1 が置換もしくは非置換のアルキルである、上記(9)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(11) R^2 が置換もしくは非置換のアルキルである、上記(9)または(10)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(12) R^2 がシアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非

10

20

30

40

50

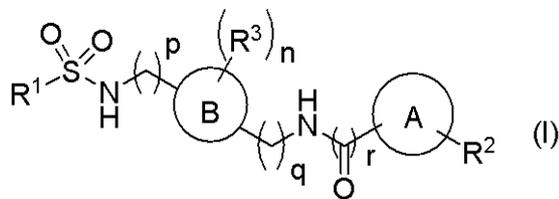
置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルである、上記(9)または(10)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

10

(12) nが0である、上記(9)~(12)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(13) 式(I) :

【化11】



20

(式中、
環Aは5員または6員の単環ヘテロアリールであり、
環Bは

【化12】



30

で示される環であり、

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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシまたは置換アミノであり、

40

R²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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換も

50

しくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のアミノ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであるか、同一の環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、オキソまたはチオキソであるか、または、

異なる環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、置換もしくは非置換のヘテロ原子が1～2個介在してもよいアルキレンを形成してもよく、

n は0、1、2、3または4の整数であり、

p および q は、 $p + q = 0、1、2$ または 3 を満たす整数であり、

r は、0または1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。

(14) r が0である、上記(13)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(15) p および q が、 $p + q = 2$ を満たす整数である、上記(13)または(14)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(16) R^1 が置換もしくは非置換のアルキルである、上記(13)～(15)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。

(17) R^2 が置換もしくは非置換のアルキルである、上記(13)～(16)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。

(18) 環Aがオキサジアゾール、チアジアゾール、イミダゾール、チアゾールまたはオキサゾールである、上記(13)～(17)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。

(19) 環Aがオキサジアゾールである、上記(18)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。

(20) 式：

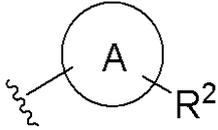
10

20

30

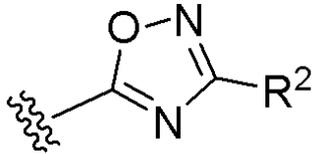
40

【化 1 3】



で示される基が、

【化 1 4】



10

で示される基である、上記(3)～(19)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。

(21) 上記(3)～(20)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。

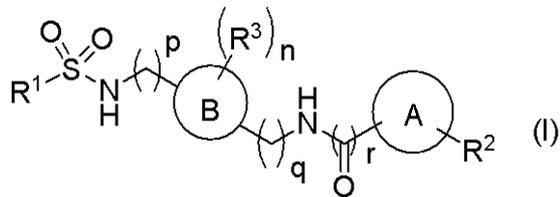
(22) NPY Y5 受容体拮抗作用を有する、上記(21)記載の医薬組成物。

(1')

20

式(I)：

【化 1 5】

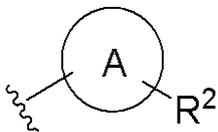


(式中、

30

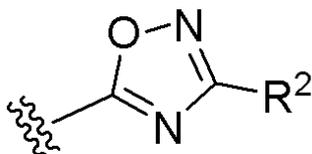
式：

【化 1 6】



で示される基が、

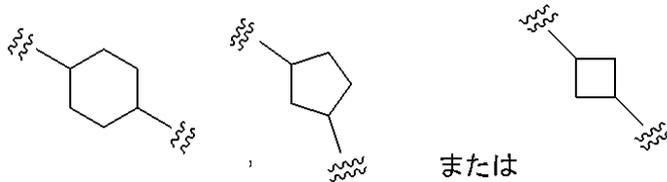
【化 1 7】



40

で示される基であり、
環 B は

【化 18】



で示される環であり、

R^1 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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシまたは置換アミノであり、

R^2 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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のアミノ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであるか、

同一の環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、オキソまたはチオキソであるか、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく、

10

20

30

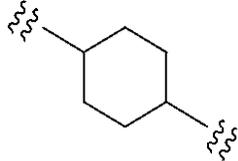
40

50

異なる環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、置換もしくは非置換のヘテロ原子が1～2個介在してもよいアルキレンを形成してもよく、
 n は0、1、2、3または4の整数であり、
 p および q は、 $p + q = 0、1、2$ または3を満たす整数であり、
 r は、0または1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を含有する医薬組成物。

(2')環Bが、式：

【化19】



10

で示される基である化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、上記(1')記載の医薬組成物。

(3') R^1 が置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のシクロアルキル、置換若しくは非置換のシクロアルケニル、置換若しくは非置換のアリールまたは置換若しくは非置換のアミノである化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、上記(1')または(2')記載の医薬組成物。

20

(4') R^1 が置換若しくは非置換のアルキルである化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、上記(1')または(2')記載の医薬組成物。

(5') R^2 が置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のシクロアルキル、置換若しくは非置換のヘテロサイクリル、置換若しくは非置換のアリール、置換若しくは非置換のヘテロアリール、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニルまたは置換若しくは非置換のカルバモイル及びシアノである化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、上記(1')～(4')のいずれかに記載の医薬組成物。

(6') R^2 が置換若しくは非置換のアルキルである化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、上記(1')～(4')のいずれかに記載の医薬組成物。

30

(7') n が0であり、

p が1であり、

q が0であり、

r が0である化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、上記(1')～(6')のいずれかに記載の医薬組成物。

(8')肥満治療用の医薬組成物である、上記(1')～(7')のいずれかに記載の医薬組成物。

(9')摂食抑制用の医薬組成物である、上記(1')～(7')のいずれかに記載の医薬組成物。

(10')経口投与のための医薬組成物である、上記(1')～(9')のいずれかに記載の医薬組成物。

40

(11')錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、フィルム剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、シロップ剤、リモナーデ剤、酒精剤、芳香剤、エキス剤、煎剤またはチンキ剤である、上記(10')記載の医薬組成物。

(12')糖衣錠、フィルムコーティング錠、腸溶性コーティング錠、徐放錠、トローチ錠、舌下錠、バツカル錠、チュアブル錠、口腔内崩壊錠、ドライシロップ、ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤または徐放性カプセル剤である、上記(11')記載の医薬組成物。

(13')非経口投与のための医薬組成物である、上記(1')～(9')のいずれかに記載の医薬組成物。

50

(14') 経皮、皮下、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、経粘膜、吸入、経鼻、点眼、点耳または腔内投与のための、上記(13')記載の医薬組成物。

(15') 注射剤、点滴剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、エアゾール剤、吸入剤、ローション剤、注入剤、塗布剤、含嗽剤、浣腸剤、軟膏剤、硬膏剤、ゼリー剤、クリーム剤、貼付剤、パップ剤、外用散剤または坐剤である、上記(13')または(14')記載の医薬組成物。

(16') 小児用または高齢者用の医薬組成物である、上記(1')~(15')のいずれかに記載の医薬組成物。

【発明の効果】

【0010】

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】

【0011】

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。

【0012】

「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。

【0013】

「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。

R¹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。

【0014】

「アルキルオキシ」、「アルキルカルボニル」、「アルキルオキシカルボニル」、「アルキルスルフィニル」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。

R²における「アルキルオキシ」としては、メチルオキシ、エチルオキシ、イソプロピルオキシ、tert-ブチルオキシ等が挙げられる。特に、エチルオキシ、イソプロピルオキシ、tert-ブチルオキシが好ましく、さらにはイソプロピルオキシ、tert-ブチルオキシが好ましい。

「ハロアルキル」および「ハロアルキルオキシ」とは、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」が置換可能な任意の位置に置換した基を意味する。ハロアルキルはハロゲンで置換されたアルキルを意味し、置換アルキルに含まれる。

R¹における「ハロアルキル」としては、ハロメチル、ジハロメチル、トリハロメチル、ハロエチル、ジハロエチル、トリハロエチル、ハロイソプロピル、ジハロイソプロピル、トリイソプロピル、ハロtert-ブチル、ジハロtert-ブチル、トリハロter

10

20

30

40

50

t - ブチル等が挙げられる。特に、フルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、フルオロイソプロピル等が好ましい。

R²における「ハロアルキル」としては、ハロメチル、ジハロメチル、トリハロメチル、ハロエチル、ジハロエチル、トリハロエチル、ハロイソプロピル、ジハロイソプロピル、トリイソプロピル、ハロtert - ブチル、ジハロtert - ブチル、トリハロtert - ブチル等が挙げられる。特に、フルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロプロピル、フルオロイソプロピル、ジフルオロイソブチル、トリフルオロtert - ブチル等が好ましい。

【0015】

「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、プロベニル、イソプロベニル、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、ヘブテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル等が挙げられる。

「アルケニルオキシ」、「アルケニルカルボニル」、「アルケニルオキシカルボニル」、「アルケニルスルフィニル」および「アルケニルスルホニル」のアルケニル部分は、上記「アルケニル」と同意義である。

」と同意義である。

【0016】

「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、ヘブチニル、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。

「アルキニルオキシ」、「アルキニルカルボニル」、「アルキニルオキシカルボニル」、「アルキニルスルフィニル」および「アルキニルスルホニル」のアルキニル部分は、上記「アルキニル」と同意義である。

【0017】

「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、シクロヘブチル、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。

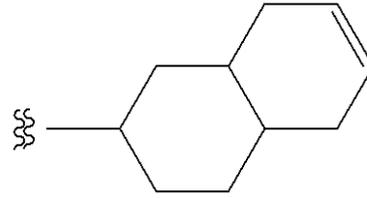
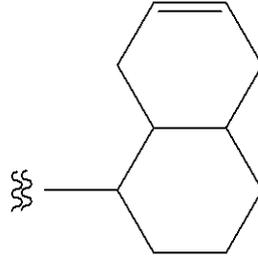
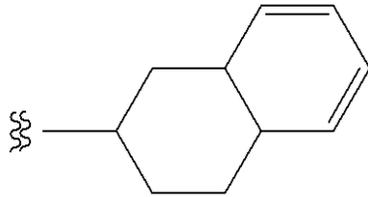
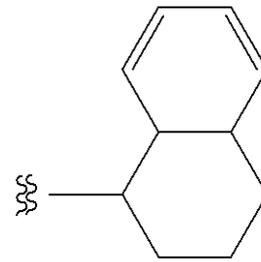
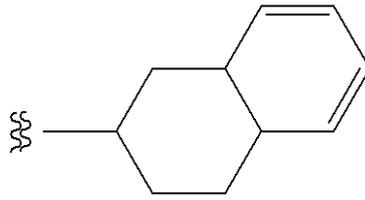
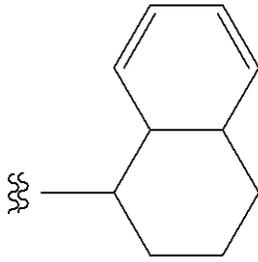
10

20

30

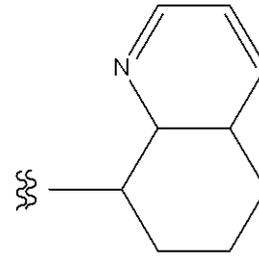
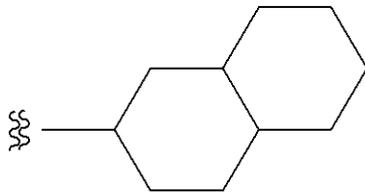
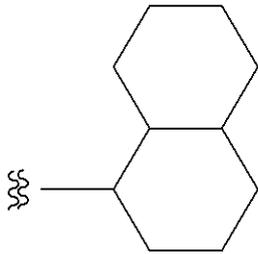
40

【化20】

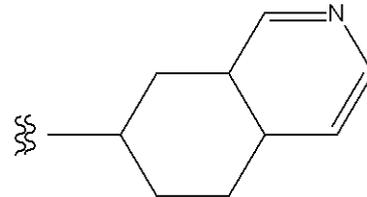
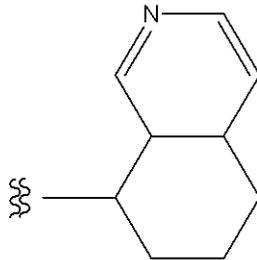
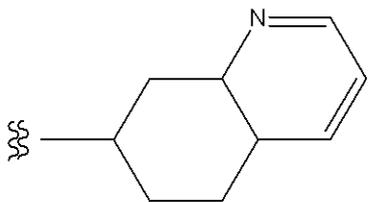


10

【化21】

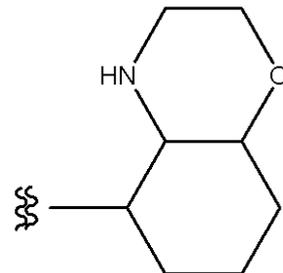
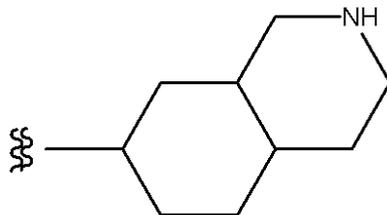
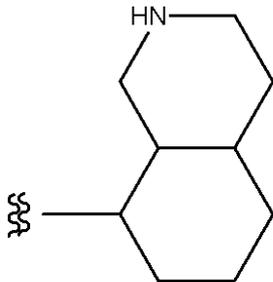


20



30

【化22】



40

「シクロアルキルオキシ」、「シクロアルキルカルボニル」、「シクロアルキルオキシカルボニル」、「シクロアルキルスルフィニル」および「シクロアルキルスルホニル」のシクロアルキル部分は、上記「シクロアルキル」と同意義である。

R¹における「シクロアルキル」としては、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

R²における「シクロアルキル」としては、好ましくは、シクロブチル、シクロペンチ

50

ル、シクロヘキシル等が挙げられる。

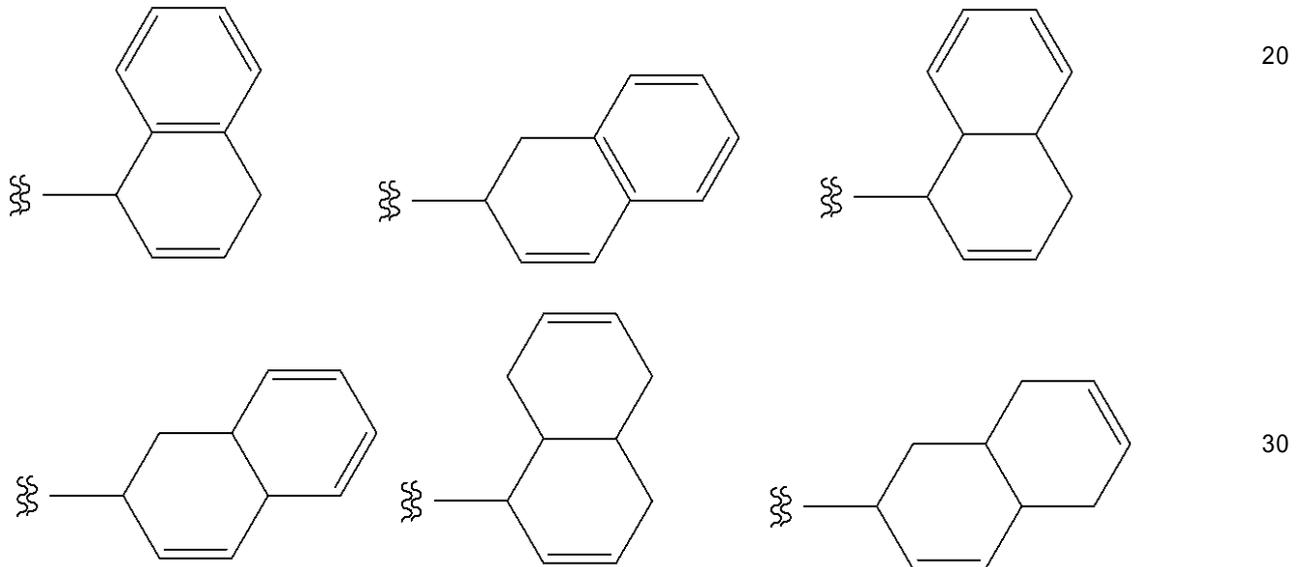
【0018】

「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。

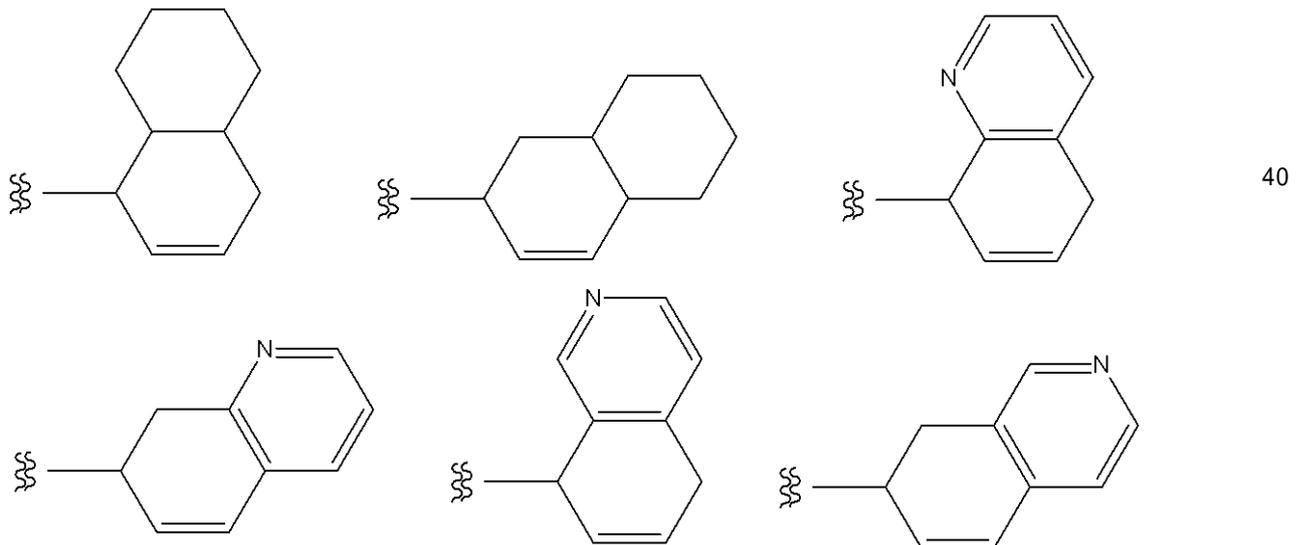
炭素数3～8の環状不飽和脂肪族炭化水素基に縮合する環としては、炭素環（芳香族炭素環（例えば、ベンゼン環、ナフタレン環等）、非芳香族炭素環（例えば、シクロアルカン環（例：シクロヘキササン環、シクロペンタン環等）、シクロアルケン環（例：シクロヘキセン環、シクロペンテン環等）等））、複素環（芳香族複素環（ピリジン環、ピリミジン環、ピロール環、イミダゾール環等）、非芳香族複素環（例えば、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環等）が挙げられる。なお、結合手は、炭素数3～8の環状不飽和脂肪族炭化水素基から出ているものとする。

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23】



【化24】



10

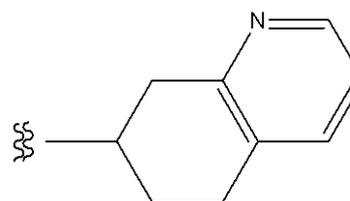
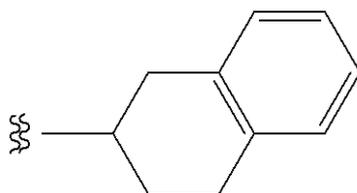
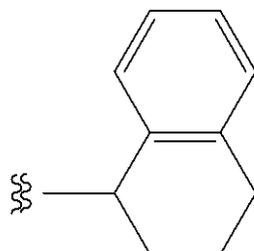
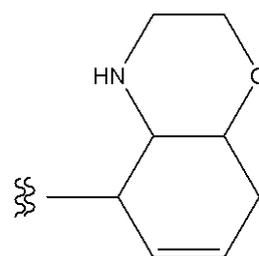
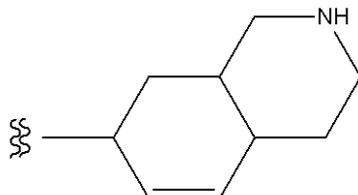
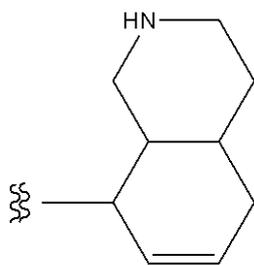
20

30

40

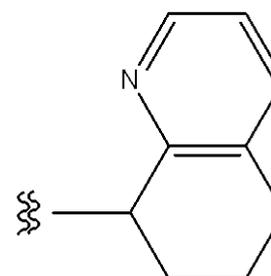
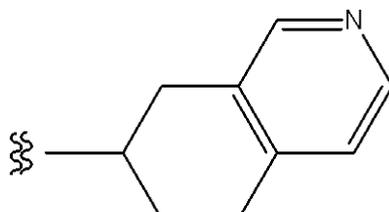
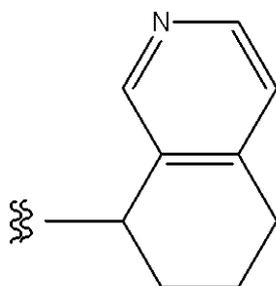
50

【化 2 5】



10

【化 2 6】



20

「シクロアルケニルオキシ」、「シクロアルケニルカルボニル」、「シクロアルケニルオキシカルボニル」、「シクロアルケニルスルフィニル」および「シクロアルケニルスルホニル」のシクロアルケニル部分は、上記「シクロアルケニル」と同意義である。

R²における「シクロアルケニル」としては、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等が挙げられる。好ましくは、シクロブテニル等が挙げられる。

【0019】

「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。

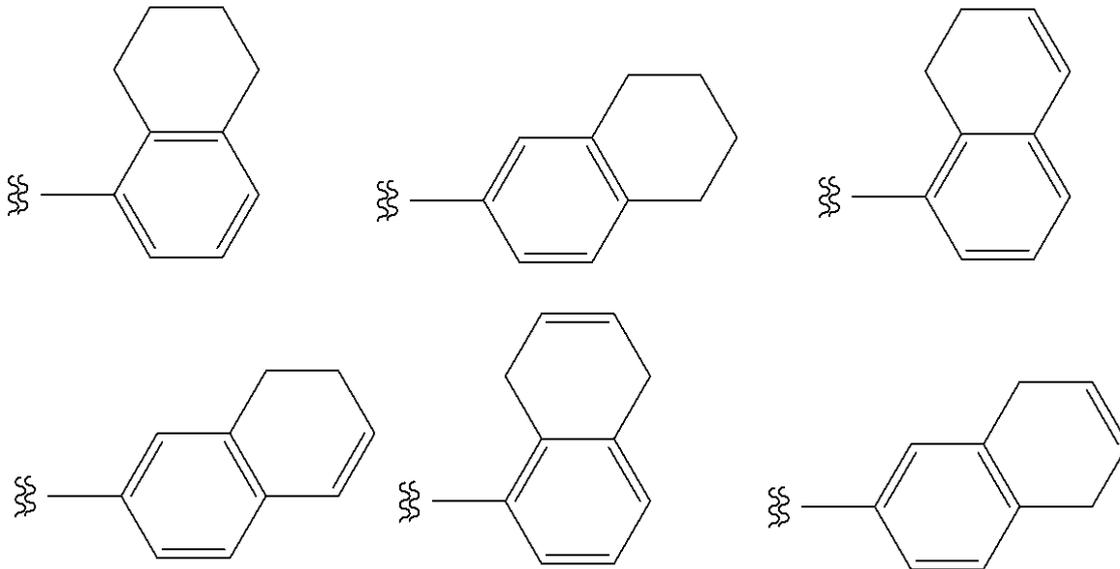
単環または多環の芳香族炭素環式基に縮合する環としては、非芳香族炭素環（例えば、シクロアルカン環（例：シクロヘキサン環、シクロペンタン環等）、シクロアルケン環（例：シクロヘキセン環、シクロペンテン環等）等）、非芳香族複素環（例えば、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環等）が挙げられる。なお、結合手は、単環または多環の芳香族炭素環式基から出ているものとする。

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。

30

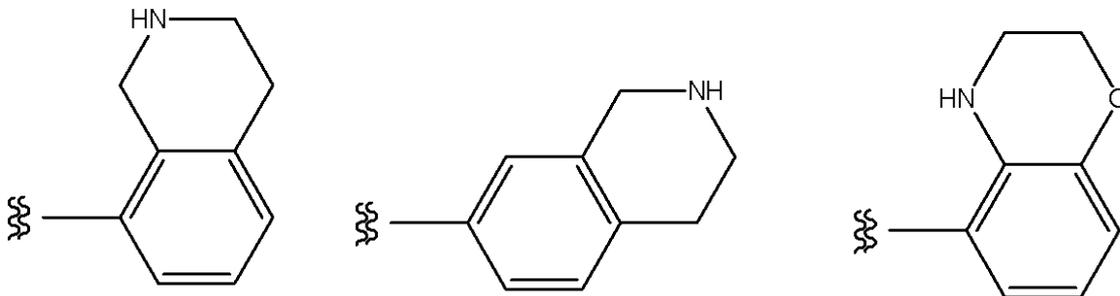
40

【化 2 7】



10

【化 2 8】



20

「アリールオキシ」、「アリールカルボニル」、「アリールオキシカルボニル」、「アリールスルフィニル」および「アリールスルホニル」のアリール部分は、上記「アリール」と同意義である。

30

R¹における「アリール」としては、好ましくは、フェニル等が挙げられる。

R²における「アリール」としては、好ましくは、フェニル等が挙げられる。

【0020】

「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。

40

「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ールが好ましく、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、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノ

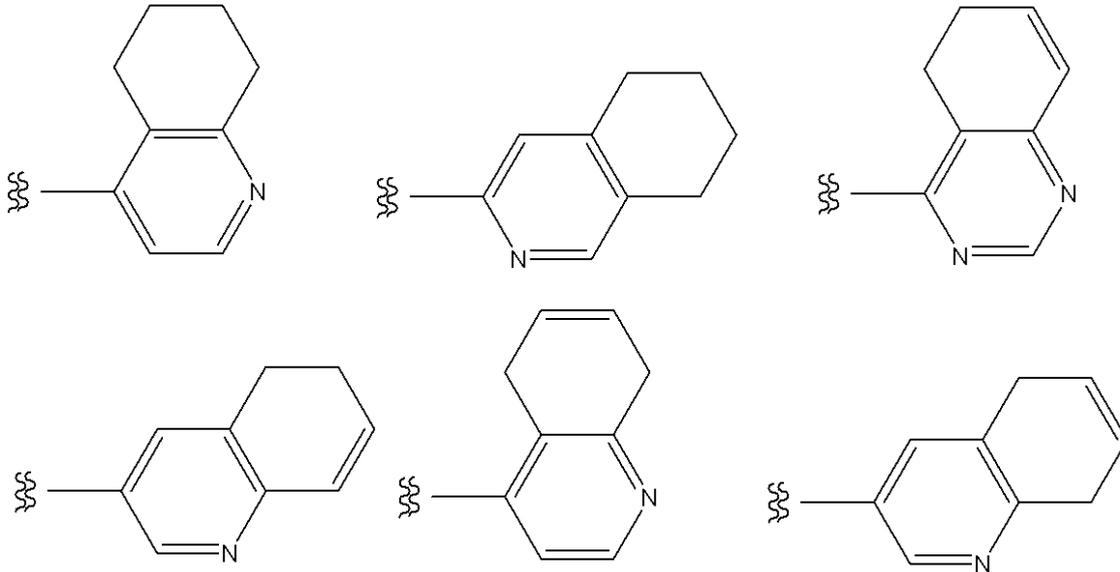
50

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。

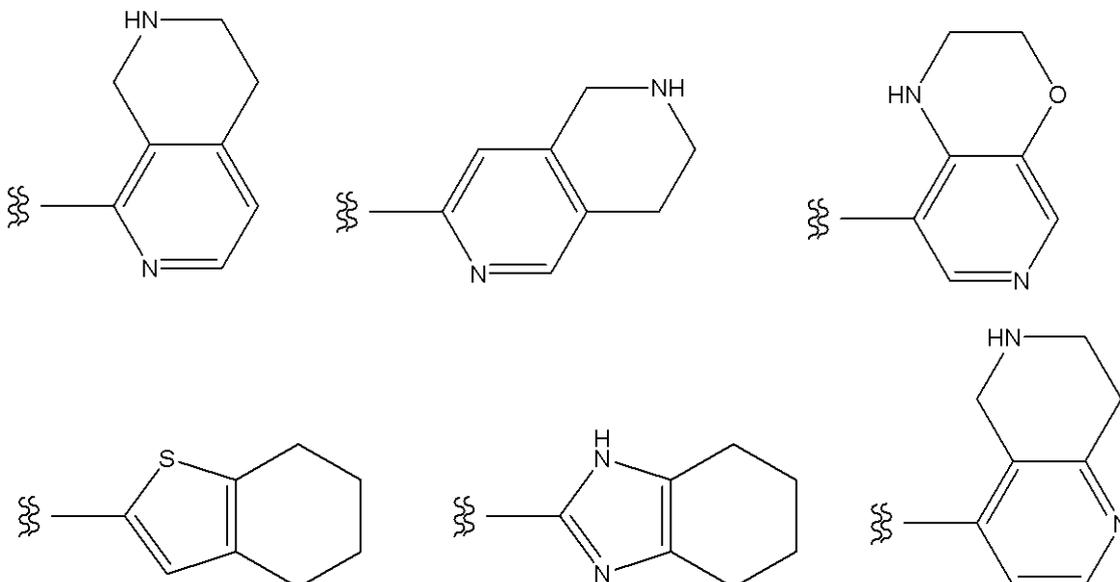
単環または多環の芳香族ヘテロ環式基に縮合する環としては、非芳香族炭素環（例えば、シクロアルカン環（例：シクロヘキサン環、シクロペンタン環等）、シクロアルケン環（例：シクロヘキセン環、シクロペンテン環等）等）、非芳香族複素環（例えば、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環等）が挙げられる。なお、結合手は、単環または多環の芳香族ヘテロ環式基から出ているものとする。

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29】



【化30】



「ヘテロアリアルオキシ」、「ヘテロアリアルカルボニル」、「ヘテロアリアルオキシカルボニル」、「ヘテロアリアルスルフィニル」および「ヘテロアリアルスルホニル」のヘテロアリアル部分は、上記「ヘテロアリアル」と同意義である。

R²における「ヘテロアリアル」としては、好ましくは、ピリジル、ピリミジル等が挙げられる。

10

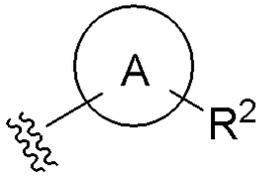
20

30

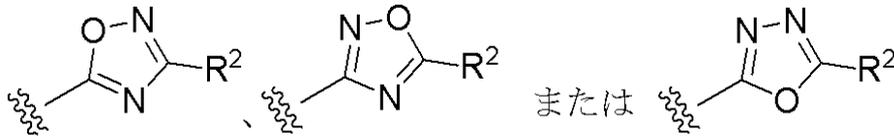
40

50

式：
【化 3 1】



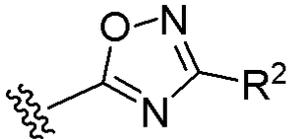
で示される基として、
【化 3 2】



10

で示される基が挙げられる。

特に、
【化 3 3】



20

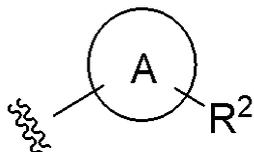
で示される基を有する化合物は、NPY₅受容体拮抗作用が強く、本発明化合物として好ましい。

「5員または6員の単環の芳香族複素環」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5員または6員の単環の芳香族ヘテロ環式基を意味する。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。

30

環Aにおける「5員または6員の単環の芳香族複素環」としては、5員の単環の芳香族複素環が好ましい。オキサジアゾール、チアジアゾール、イミダゾール、チアゾールまたはオキサゾール等が好ましく、特にオキサジアゾールが好ましく、オキサジアゾールを有する化合物は、毒性が低く、本発明化合物として好ましい。

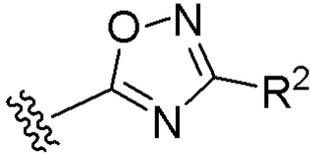
特に、式：
【化 3 4】



40

で示される基が、式：

【化 3 5】



で示される基である場合が好ましい。

【0021】

「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。

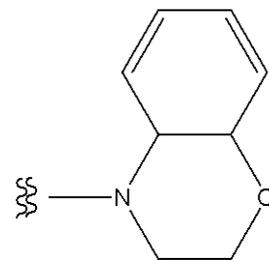
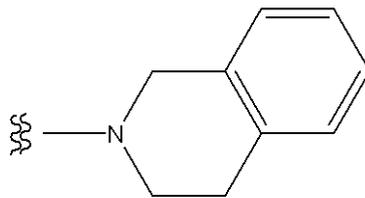
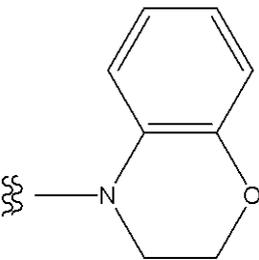
10

「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。

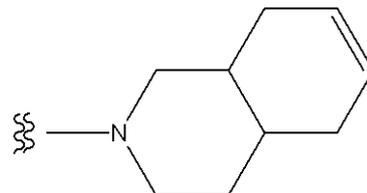
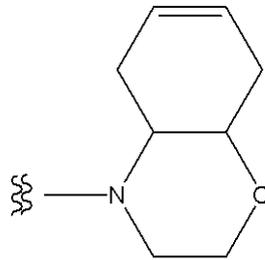
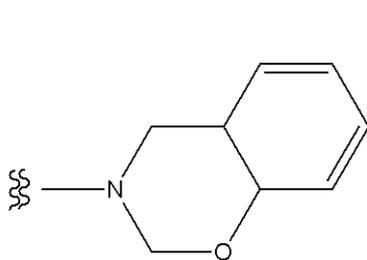
20

「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。

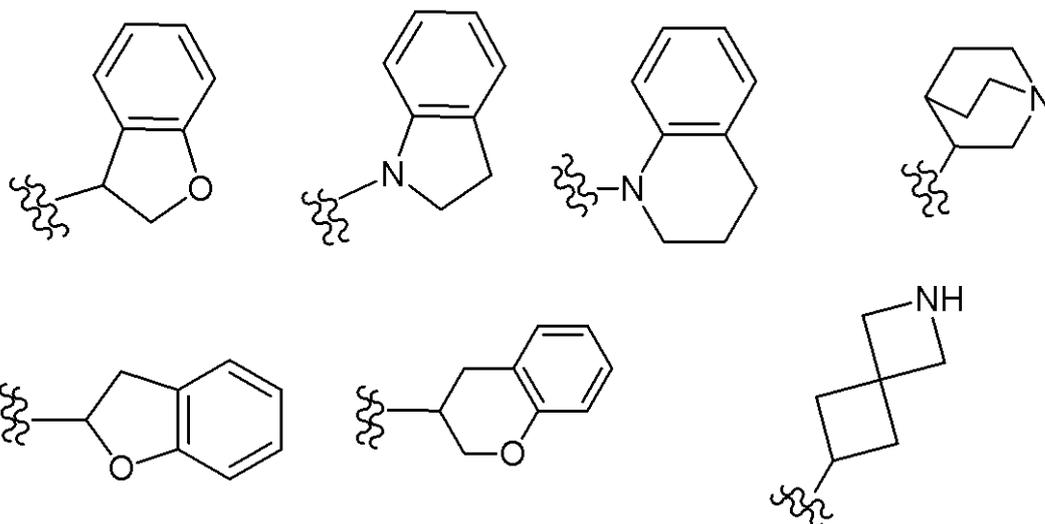


30



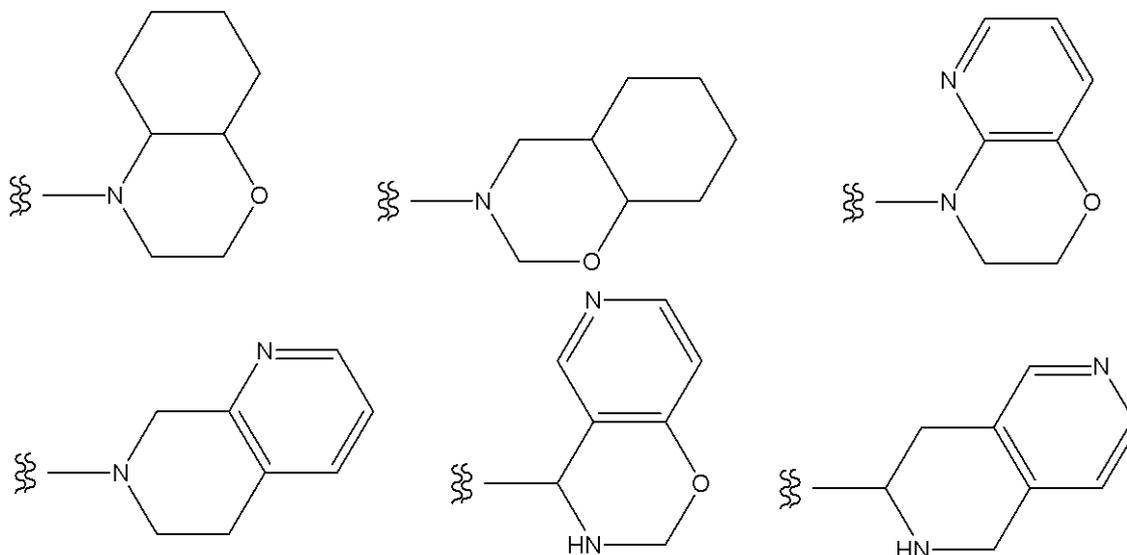
40

【化 3 7】



10

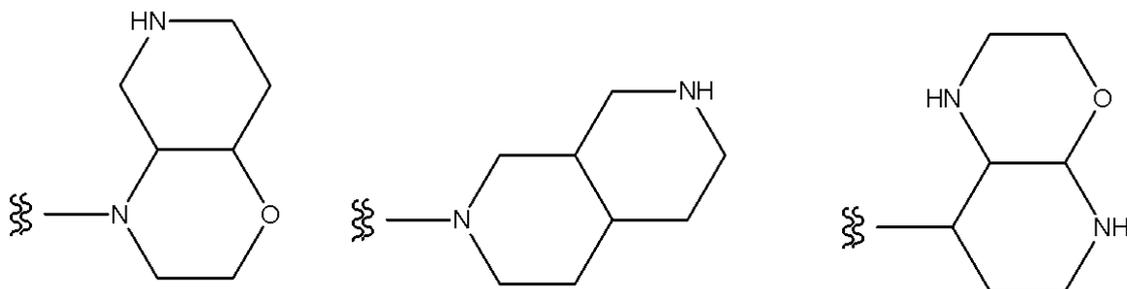
【化 3 8】



20

30

【化 3 9】



40

「ヘテロサイクリルオキシ」、「ヘテロサイクリルカルボニル」、「ヘテロサイクリルオキシカルボニル」、「ヘテロサイクリルスルフィニル」および「ヘテロサイクリルスルホニル」のヘテロサイクリル部分は、上記「ヘテロサイクリル」と同意義である。

R²における「ヘテロサイクリル」としては、好ましくは、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。

【0022】

「アルキレン」とは、炭素数 1 ~ 6 の直鎖状又は分枝状のアルキレンを包含し、例えば、

50

-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂-、-CH(CH₃)CH₂-、-C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-等が挙げられる。好ましくは、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-が挙げられる。-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂-、-CH(CH₃)CH₂-、-C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-が好ましく、特に、-CH₂CH₂-が好ましい。

【0023】

「置換もしくは非置換のヘテロ原子が1~2個介在してもよいアルキレン」の「ヘテロ原子が1~2個介在してもよいアルキレン」とは、O、SおよびNから任意に選択されるヘテロ原子が、1~2個介在してもよい炭素数1~6の直鎖状又は分枝状のアルキレンを包含し、例えば、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂O-、-OCH₂-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂CH₂-、-CH₂S-、-SCH₂-、-CH₂CH₂S-、-SCH₂CH₂-、-CH₂CH₂OCH₂CH₂-、-OCH₂CH₂O-、-OCH₂O-、-NHCH₂-、-N(CH₃)CH₂-、-N⁺(CH₃)₂CH₂-、-NHCH₂CH₂CH₂-、-N(CH₃)CH₂CH₂CH₂-、-CH₂NHCH₂-、-CH₂N(Me)CH₂-等が挙げられる。好ましくは、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-、-OCH₂CH₂O-、-OCH₂O-、-N(CH₃)CH₂CH₂CH₂-が挙げられる。

R³における「異なる環構成炭素原子に結合する2つのR³が一緒になって、置換もしくは非置換のヘテロ原子が1~2個介在してもよいアルキレン」としては、好ましくは、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-OCH₂CH₂O-、-OCH₂O-、-N(CH₃)CH₂CH₂CH₂-が挙げられる。特に好ましくは、-CH₂-、-CH₂CH₂-等が挙げられる。

【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または置換もしくは非置換のヘテロサイクリルは、1または2個のオキソ、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」、「置換シクロアルケニル」、「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、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、置換カルバモイル、置換スルファモイル、置換アミジノ、式：-O-R^xで示される基、式：-O-C(=O)-R^xで示される基、式：-C(=O)-R^xで示される基、式：-C(=O)-O-R^xで示される基、式：-S-R^xで示される基または式：-SO₂-R^xで示される基（ここでR^x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。

「置換ハロアルキル」の置換基としては、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、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、置換カルバモイル、置換スルファモイル、置換アミジノ、式：-O-R^xで示される基、式：-O-C(=O)-R^xで示される基、式：-C(=O)-R^xで示される基、式：-C(=O)-O-R^xで示される基、式：-S-R^xで示される基または式

10

20

30

40

50

: $-SO_2 - R^x$ で示される基(ここで R^x 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。

R^1 における「置換アルキル」の置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ等が挙げられる。好ましくは、フルオロ、ヒドロキシ、メチルオキシ等が挙げられる。

R^2 における「置換アルキル」の置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ等が挙げられる。好ましくは、フルオロ、ヒドロキシ、メチルオキシ等が挙げられる。

10

R^2 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、シクロアルキル、ハロシクロアルキル等が挙げられる。好ましくは、ハロゲン、シクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル等が挙げられる。

「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。

R^2 における、「置換アリール」および「置換ヘテロアリール」の置換基としては、ハロゲン、アルキルスルホニル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ等が挙げられる。

R^2 における、「置換シクロアルキル」の置換基としては、アルキル、アルケニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アリール等が挙げられる。好ましくは、メチル、メチルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる。

20

R^2 における、「置換シクロアルケニル」の置換基としては、オキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルキルオキシ等が挙げられる。好ましくは、オキソ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ等が挙げられる。

【0026】

「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： $-O - R^y$ で示される基、式： $-C(=O) - R^y$ で示される基、式： $-C(=O) - O - R^y$ で示される基、または式： $-SO_2 - R^y$ で示される基(ここで R^y 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。

30

R^2 における、「置換アミノ」の置換基としては、アルキル等が挙げられる。

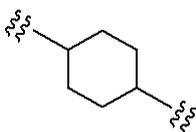
【0027】

本発明化合物においては、 R^1 としては、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、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルが好ましく、特に、置換もしくは非置換のアルキルが好ましい。

40

本発明化合物においては、 p および q は、 $p + q = 0, 1, 2$ および 3 を満たす整数である。環Bが、式：

【化40】



で示される環である場合は、 p および q は $p + q = 1$ を満たす整数である場合が好ましく

50

、特に p が 1、q が 0 である場合が好ましい。

環 B が、式

【化 4 1】



で示される環である場合は、p および q は $p + q = 2$ を満たす整数の場合が好ましく、特に p が 2、q が 0 である場合が好ましい。

r は 0 または 1 である。好ましくは r が 0 である。

R^2 として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シクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、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、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル等が好ましい。

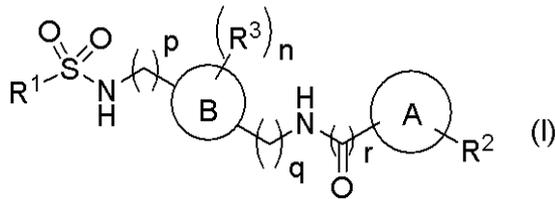
【0028】

本発明において、特に好ましい態様を以下に示す。

【0029】

式 (I) :

【化 4 2】



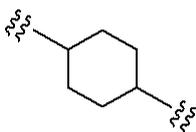
で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩を含有する体重管理用の医薬組成物において、以下の (I - A) ~ (I - E) で示される態様が挙げられる。

(I A)

環 A がオキサジアゾールであり、

環 B が、式 :

【化 4 3】



で示される環であり、

R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 が、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

r が 0 であり、

n が 0 または 1 であり、

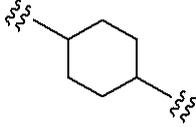
p および q が、 $p + q = 1$ を満たす整数である、

化合物またはその製薬上許容される塩を含有する体重管理用の医薬組成物。

(I B)

環 A がオキサジアゾールであり、
環 B が、式：

【化 4 4】



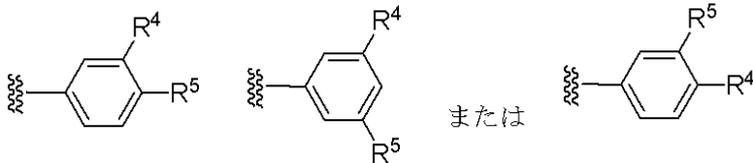
で示される環であり、

R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 が、

式：

【化 4 5】



(式中、 R^4 はハロゲン、アルキルスルホニル、ハロアルキル、またはハロアルキルオキシであり、 R^5 は水素、ハロゲン、アルキルスルホニル、ハロアルキル、またはハロアルキルオキシである) で示される基であり、

r が 0 であり、

n が 0 または 1 であり、

p および q が、 $p + q = 1$ を満たす整数である、

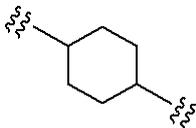
化合物またはその製薬上許容される塩を含有する体重管理用の医薬組成物。

(I C)

環 A がオキサジアゾールであり、

環 B が、式：

【化 4 6】



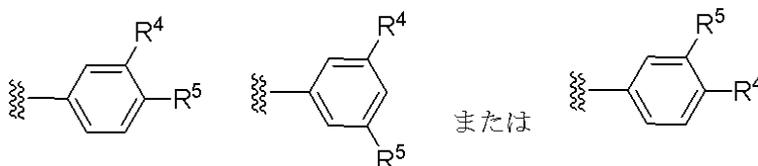
で示される環であり、

R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 が、

式：

【化 4 7】



(式中、 R^4 はハロゲン、アルキルスルホニル、ハロアルキル、またはハロアルキルオキシであり、 R^5 は水素、ハロゲン、アルキルスルホニル、ハロアルキル、またはハロアルキルオキシである) で示される基であり、

r が 0 であり、

10

20

30

40

50

n が 0 または 1 であり、
 p が 1 であり、q が 0 である、
 化合物またはその製薬上許容される塩を含有する体重管理用の医薬組成物。

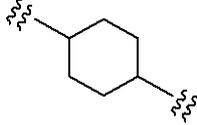
【 0 0 3 0 】

(I D)

環 A がオキサジアゾールであり、

環 B が、式：

【化 4 8】



10

で示される環であり、
 R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、
 R^2 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、
 r が 0 であり、
 n が 0 または 1 であり、
 p および q が、 $p + q = 1$ を満たす整数である、
 化合物またはその製薬上許容される塩を含有する体重管理用の医薬組成物。

20

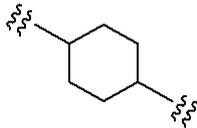
【 0 0 3 1 】

(I E)

環 A がオキサジアゾールであり、

環 B が、式：

【化 4 9】



30

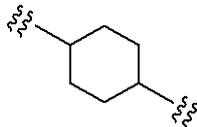
で示される環あり、
 R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、
 R^2 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、
 r が 0 であり、
 n が 0 または 1 であり、
 p が 1 であり、q が 0 である、
 化合物またはその製薬上許容される塩を含有する体重管理用の医薬組成物。

(I A')

環 A がオキサジアゾールであり、

環 B が、式：

【化 5 0】



40

で示される環であり、
 R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、
 R^2 が、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであ
 り、

50

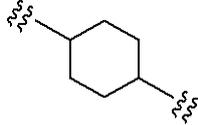
r が 0 であり、
 n が 0 または 1 であり、
 p および q が、 $p + q = 1$ を満たす整数である、
 化合物またはその製薬上許容される塩を含有する肥満症治療用の医薬組成物。

(I B ')

環 A がオキサジアゾールであり、

環 B が、式：

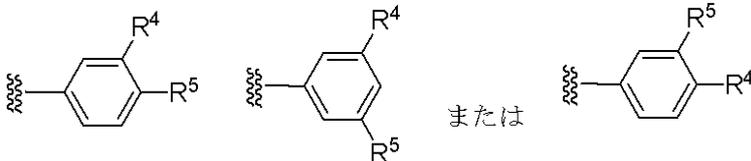
【化 5 1】



10

で示される環であり、
 R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、
 R^2 が、
 式：

【化 5 2】



20

(式中、 R^4 はハロゲン、アルキルスルホニル、ハロアルキル、またはハロアルキルオキシであり、 R^5 は水素、ハロゲン、アルキルスルホニル、ハロアルキル、またはハロアルキルオキシである) で示される基であり、

r が 0 であり、
 n が 0 または 1 であり、
 p および q が、 $p + q = 1$ を満たす整数である、
 化合物またはその製薬上許容される塩を含有する肥満症治療用の医薬組成物。

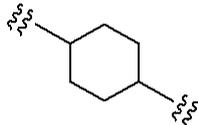
30

(I C ')

環 A がオキサジアゾールであり、

環 B が、式：

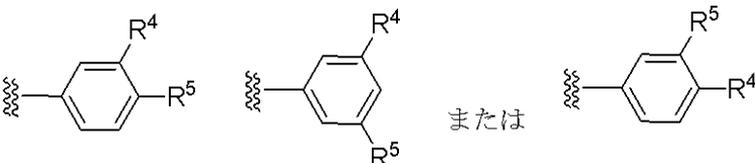
【化 5 3】



40

で示される環であり、
 R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、
 R^2 が、
 式：

【化 5 4】



50

(式中、 R^4 はハロゲン、アルキルスルホニル、ハロアルキル、またはハロアルキルオキシであり、 R^5 は水素、ハロゲン、アルキルスルホニル、ハロアルキル、またはハロアルキルオキシである) で示される基であり、

r が 0 であり、

n が 0 または 1 であり、

p が 1 であり、 q が 0 である、

化合物またはその製薬上許容される塩を含有する肥満症治療用の医薬組成物。

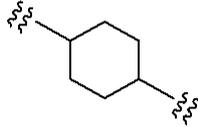
【0032】

(I D')

環 A がオキサジアゾールであり、

環 B が、式：

【化55】



で示される環であり、

R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

r が 0 であり、

n が 0 または 1 であり、

p および q が、 $p + q = 1$ を満たす整数である、

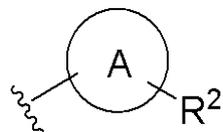
化合物またはその製薬上許容される塩を含有する肥満症治療用の医薬組成物。

【0033】

(I E')

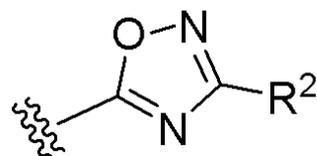
式：

【化56】



で示される基が、

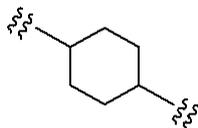
【化57】



で示される基であり、

環 B が、式：

【化58】



10

20

30

40

50

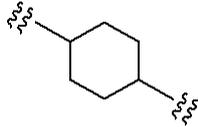
で示される環あり、
 R^1 が、ハロゲンで置換されていてもよいアルキルであり、
 R^2 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、
 r が 0 であり、
 n が 0 であり、
 p が 1 であり、 q が 0 である、
 化合物またはその製薬上許容される塩を含有する肥満症治療用の医薬組成物。

(I A')

環 A がオキサジアゾールであり、

環 B が、式：

【化 59】



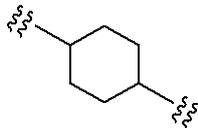
で示される環であり、
 R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、
 R^2 が、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、
 r が 0 であり、
 n が 0 または 1 であり、
 p および q が、 $p + q = 1$ を満たす整数である、
 化合物またはその製薬上許容される塩を含有する摂食抑制用の医薬組成物。

(I B')

環 A がオキサジアゾールであり、

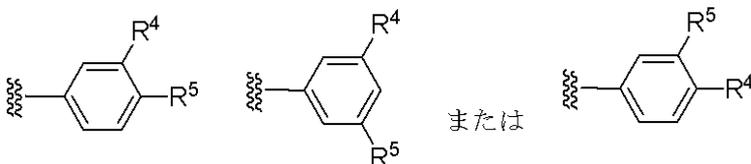
環 B が、式：

【化 60】



で示される環であり、
 R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、
 R^2 が、
 式：

【化 61】



(式中、 R^4 はハロゲン、アルキルスルホニル、ハロアルキル、またはハロアルキルオキシであり、 R^5 は水素、ハロゲン、アルキルスルホニル、ハロアルキル、またはハロアルキルオキシである) で示される基であり、
 r が 0 であり、
 n が 0 または 1 であり、
 p および q が、 $p + q = 1$ を満たす整数である、

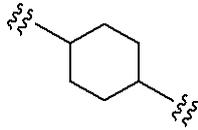
化合物またはその製薬上許容される塩を含有する摂食抑制用の医薬組成物。

(I C ' ')

環 A がオキサジアゾールであり、

環 B が、式：

【化 6 2】



10

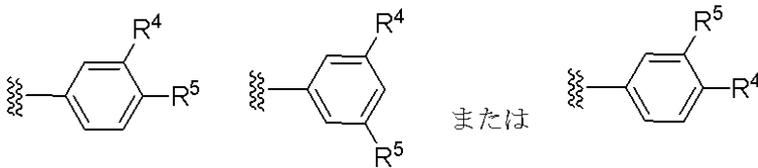
で示される環であり、

R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 が、

式：

【化 6 3】



20

(式中、 R^4 はハロゲン、アルキルスルホニル、ハロアルキル、またはハロアルキルオキシであり、 R^5 は水素、ハロゲン、アルキルスルホニル、ハロアルキル、またはハロアルキルオキシである) で示される基であり、

r が 0 であり、

n が 0 または 1 であり、

p が 1 であり、 q が 0 である、

化合物またはその製薬上許容される塩を含有する摂食抑制用の医薬組成物。

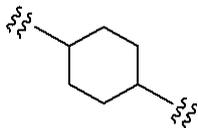
【 0 0 3 4】

(I D ' ')

環 A がオキサジアゾールであり、

環 B が、式：

【化 6 4】



30

で示される環であり、

R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

r が 0 であり、

n が 0 または 1 であり、

p および q が、 $p + q = 1$ を満たす整数である、

化合物またはその製薬上許容される塩を含有する摂食抑制用の医薬組成物。

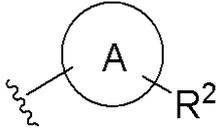
【 0 0 3 5】

(I E ' ')

式：

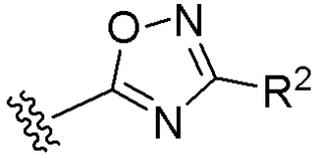
40

【化65】



で示される基が、

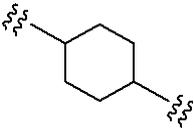
【化66】



10

で示される基であり、
環Bが、式：

【化67】



20

で示される環あり、

 R^1 が、ハロゲンで置換されていてもよいアルキルであり、 R^2 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、 r が0であり、 n が0であり、 p が1であり、 q が0である、

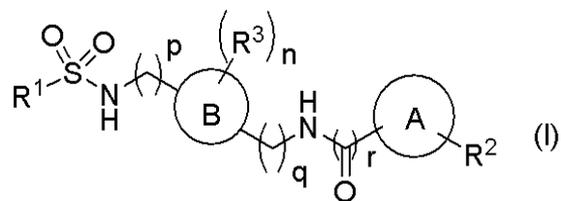
化合物またはその製薬上許容される塩を含有する摂食抑制用の医薬組成物。

【0036】

30

式(I)：

【化68】



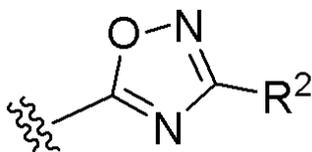
で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩において、以下の(I-F)~(I-U)で示される態様が挙げられる。

【0037】

(I-F)

環Aが、

【化69】

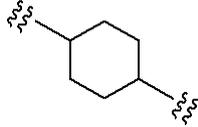


50

で示される環であり、

環 B が、式：

【化 7 0】



で示される環であり、

R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

r が 0 であり、

n が 0、1、2 または 3 であり、

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであるか、

異なる環構成炭素原子に結合する 2 つの R^3 が一緒になって、置換もしくは非置換のヘテロ原子が 1 ~ 2 個介在してもよいアルキレンを形成してもよく、

p が 1 であり、 q が 0 である、

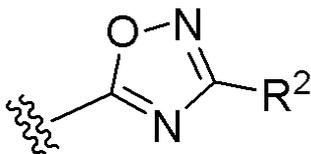
化合物またはその製薬上許容される塩。

【0038】

(I G)

環 A が、

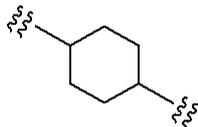
【化 7 1】



で示される環であり、

環 B が、式：

【化 7 2】



で示される環であり、

R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 が、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくはは

10

20

30

40

50

非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、

r が 0 であり、

n が 0 または 1 であり、

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

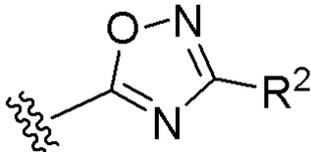
p が 0 であり、q が 1 である、化合物またはその製薬上許容される塩。

【 0 0 3 9 】

(I H)

環 A が、

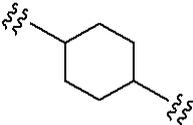
【 化 7 3 】



で示される環であり、

環 B が、式：

【 化 7 4 】



で示される環であり、

R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 が、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルス

10

20

30

40

50

ルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、

r が 0 であり、

n が 0 または 1 であり、

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

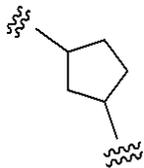
p が 1 であり、q が 0 である、化合物またはその製薬上許容される塩。

(I I)

環 A がオキサジアゾールであり、

環 B が、式：

【化 7 5】



で示される環であり、

R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 が置換もしくは非置換のアルキルであり、

r が 0 であり、

n が 0 または 1 であり、

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

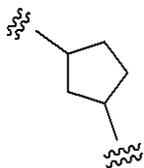
p および q が、 $p + q = 1$ または 2 を満たす整数である、化合物またはその製薬上許容される塩。

(I k)

環 A がオキサジアゾールであり、

環 B が、式：

【化 7 6】



で示される環であり、

R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 が、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールで

10

20

30

40

50

あり、

r が 0 であり、

n が 0 または 1 であり、

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

p および q が、 $p + q = 1$ または 2 を満たす整数である、化合物またはその製薬上許容される塩。

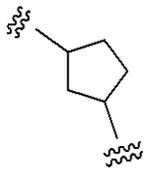
【 0 0 4 0 】

(I J)

環 A がオキサジアゾールであり、

環 B が、式：

【化 7 7】



で示される環であり、

R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 が、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、

r が 0 であり、

n が 0 または 1 であり、

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

p および q が、 $p + q = 1$ または 2 を満たす整数である、化合物またはその製薬上許容される塩。

10

20

30

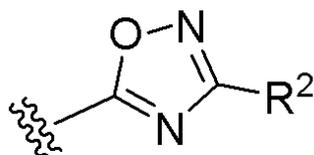
40

50

(I K)

環 A が、

【化 7 8】

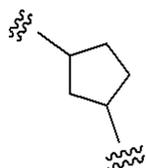


で示される環であり、

10

環 B が、式：

【化 7 9】



で示される環であり、

 R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

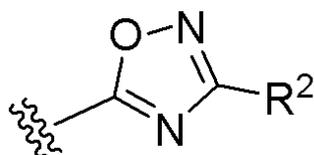
20

 R^2 が置換もしくは非置換のアルキルであり、 r が 0 であり、 n が 0 であり、 p および q が、 $p + q = 1$ または 2 を満たす整数である、化合物またはその製薬上許容される塩。

(I L)

環 A が、

【化 8 0】

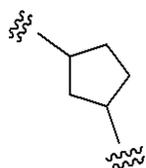


30

で示される環であり、

環 B が、式：

【化 8 1】



40

で示される環であり、

 R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、 R^2 が、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、 r が 0 であり、 n が 0 であり、 p および q が、 $p + q = 1$ または 2 を満たす整数である、化合物またはその製薬上許容さ

50

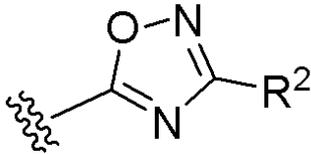
れる塩。

【 0 0 4 1 】

(I M)

環 A が、

【 化 8 2 】

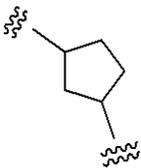


10

で示される環であり、

環 B が、式：

【 化 8 3 】



20

で示される環であり、

R¹ が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

R² が、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換

30

40

もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、

r が 0 であり、

n が 0 であり、

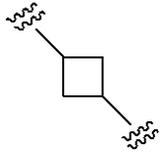
p および q が、 $p + q = 1$ または 2 を満たす整数である、化合物またはその製薬上許容される塩。

(I N)

環 A がオキサジアゾールであり、

環 B が、式：

【化 8 4】



で示される環であり、

R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 が置換もしくは非置換のアルキルであり、

r が 0 であり、

n が 0 または 1 であり、

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

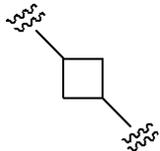
p および q が、 $p + q = 1$ または 2 を満たす整数である、化合物またはその製薬上許容される塩。

(I O)

環 A がオキサジアゾールであり、

環 B が、式：

【化 8 5】



で示される環であり、

R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 が、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

r が 0 であり、

n が 0 または 1 であり、

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

p および q が、 $p + q = 1$ または 2 を満たす整数である、化合物またはその製薬上許容される塩。

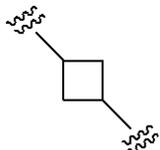
【 0 0 4 2 】

(I P)

環 A がオキサジアゾールであり、

環 B が、式：

【化 8 6】



10

20

30

40

50

で示される環であり、

R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 が、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、

r が 0 であり、

n が 0 または 1 であり、

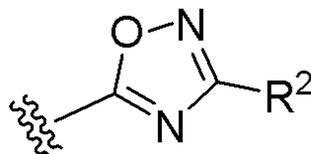
R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

p および q が、 $p + q = 1$ または 2 を満たす整数である、化合物またはその製薬上許容される塩。

(I Q)

環 A が、

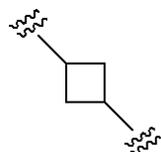
【化 8 7】



で示される環であり、

環 B が、式：

【化 8 8】



で示される環であり、

10

20

30

40

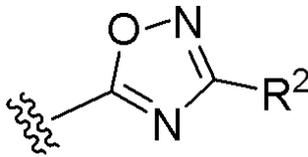
50

R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、
 R^2 が置換もしくは非置換のアルキルであり、
 r が 0 であり、
 n が 0 であり、
 p および q が、 $p + q = 1$ または 2 を満たす整数である、化合物またはその製薬上許容される塩。

(I R)

環 A が、

【化 8 9】

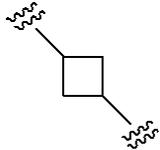


10

で示される環であり、

環 B が、式：

【化 9 0】



20

で示される環であり、

R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 が、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

r が 0 であり、

n が 0 であり、

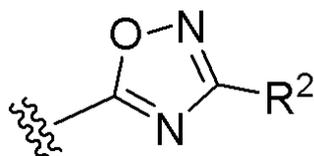
p および q が、 $p + q = 1$ または 2 を満たす整数である、化合物またはその製薬上許容される塩。

【 0 0 4 3 】

(I S)

環 A が、

【化 9 1】

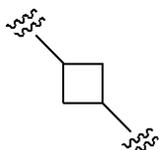


40

で示される環であり、

環 B が、式：

【化 9 2】



50

で示される環であり、

R^1 が、置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 が、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、

r が 0 であり、

n が 0 であり、

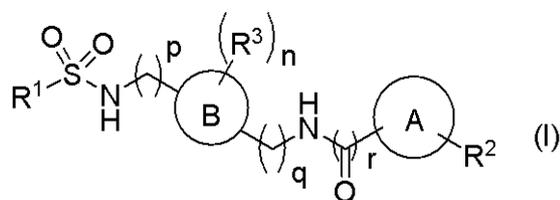
p および q が、 $p + q = 1$ または 2 を満たす整数である、化合物またはその製薬上許容される塩。

【0044】

(I T)

式(I)：

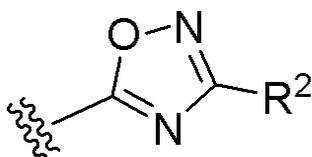
【化93】



(式中、

環 A が、

【化94】



で示される環であり、

環 B は

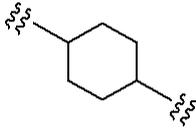
10

20

30

40

【化 9 5】



で示される環であり、

R^1 が、置換アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換アミノ、

R^2 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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のアミノ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、

n が 0 であり、

p が 1 であり、 q が 0 であり、

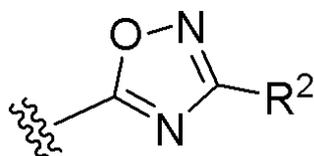
r が 0 である。) で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

【0045】

(I U)

環 A が、

【化 9 6】



で示される環であり、

10

20

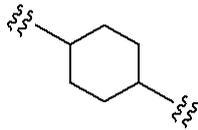
30

40

50

環 B が

【化 9 7】



で示される環であり、

R^1 が置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 が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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のアミノ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、

n が 0 であり、

p が 1 であり、 q および r が 0 である、化合物またはその製薬上許容される塩。

【0046】

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。

【0047】

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

10

20

30

40

50

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。

【0048】

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(I)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(I)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(I)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、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。¹⁴C-標識化合物は、¹⁴C炭素有する原料を用いることによって調製できる。

10

【0049】

本発明化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、式(I)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。

20

【0050】

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ります。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ります。

30

【0051】

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ります。

40

【0052】

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ドアンハイドライド

50

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- 、 CH_2FSO_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。

【0053】

「体重管理用の医薬組成物」とは、体重管理に使用される薬剤を意味する。体重管理とは、体重の維持または減少を意味する。「体重管理用の医薬組成物」は、摂食障害、肥満、神経性食欲亢進症の治療および/または予防のための食欲抑制剤または抗肥満薬を包含する。また、低カロリーダイエットと習慣的な運動による体重管理プログラムに対する補助療法として用いられる薬剤を包含する。

10

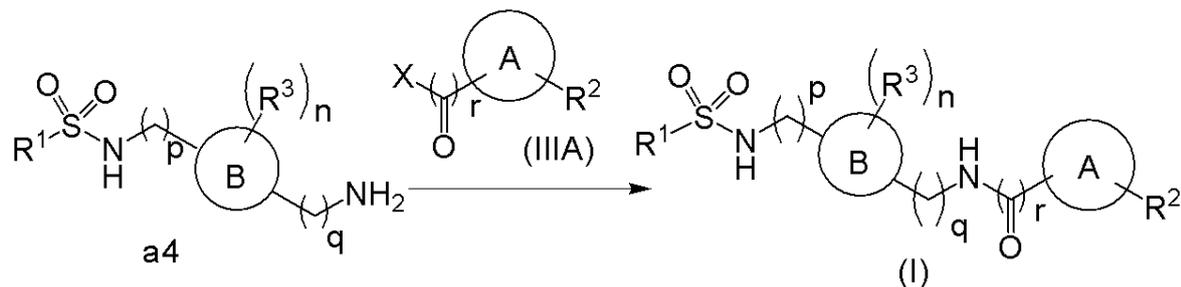
【0054】

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。

【0055】

式(I)で示される化合物の製造方法

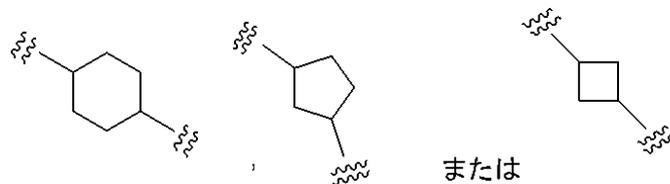
【化98】



20

(式中、環 A は 5 員または 6 員の単環ヘテロアールであり、環 B は

【化99】



30

で示される環であり、

R^1 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、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サイクリル、置換もしくは非置換のヘテロアール、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシまたは置換アミノであり、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、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サイクリル、置換もしくは非置換のヘテロアール、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアリール

40

50

オキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロア
 リールオキシ、置換もしくは非置換のアミノ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換
 のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換
 のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もし
 くは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、
 置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロア
 リールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の
 アルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換
 もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケ
 ニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは
 非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロア
 リールオキ
 シカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスル
 フィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロ
 アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置
 換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィ
 ニル、置換もしくは非置換のヘテロア
 リールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキ
 ニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換
 のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もし
 くは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロア
 リールスル
 ホニルであり、 R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、
 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ケニル
 オキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであ
 るか、同一の環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、オキソまたはチオキ
 ソであるか、または、異なる環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、置換
 もしくは非置換のヘテロ原子が1~2個介在してもよいアルキレンを形成してもよく、 n
 は0、1、2、3または4の整数であり、 p および q は、 $p+q=0、1、2$ または3を
 満たす整数であり、 r は、0または1であり、 X はハロゲンまたはトリハロゲノメチルで
 ある。

10

20

30

化合物 a 4 の溶液に、塩基存在下、式 (I I I A) で示される化合物を反応させること
 により、式 (I) で示される化合物を得ることができる。

化合物 a 4 は、特許文献 8 (国際公開第 2 0 0 9 / 5 4 4 3 4 号) に準じて製造するこ
 とができる。

溶媒は、DMF、NMP、ジクロロメタン、エタノール、アセトニトリル、THF等が挙
 げられる。

塩基としては、DIEA、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム等挙げられ、化
 合物 a 4 に対して、1~5当量、好ましくは、2~3当量用いることができる。

反応温度は、-20 ~ 50、0 ~ 室温である。

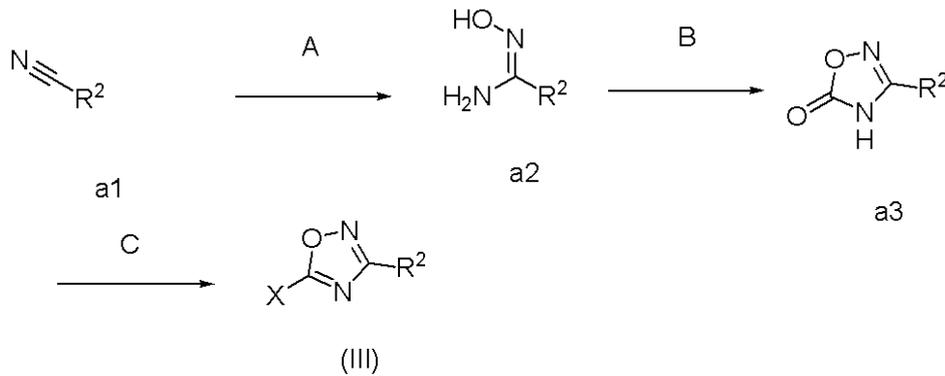
40

反応時間は、0.1~5時間である。

【 0 0 5 6 】

式 (I I I) で示される化合物の製造方法 (その 1)

【化100】



10

(式中、 R^2 は上記と同意義であり、 X はハロゲンである。)

【0057】

工程 A

化合物 a 1 に塩基存在下、ヒドロキシアミンまたはその塩酸塩を反応させることにより、化合物 a 2 を得ることができる。

ヒドロキシアミンまたはその塩酸塩は、化合物 a 1 に対して、1 ~ 5 当量用いることができる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、2 - プロパノール等が挙げられる。

20

塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、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、 $-20 \sim 60$ 、好ましくは $0 \sim$ 室温である。

反応時間は、0.1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 1 時間 ~ 12 時間である。

【0058】

工程 B

化合物 a 2 に、塩基存在下、環化剤を反応させることにより、化合物 a 3 を得ることができる。

環化剤としては、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾール、クロロギ酸エチル、炭酸ジエチル等が挙げられ、化合物 a 2 に対して、0.1 ~ 2 当量、好ましくは 0.2 ~ 1.2 当量用いることができる。

30

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 2 に対して、1 ~ 5 当量、好ましくは 1.2 ~ 3 当量用いることができる。

溶媒としては、THF、DMF、DMA 等が挙げられる。

反応温度は、 $50 \sim$ 加熱還流下、好ましくは加熱還流下である。

反応時間は、0.5 ~ 5 時間、好ましくは 1 ~ 3 時間である。

【0059】

工程 C

化合物 a 3 に、塩基存在下、ハロゲン化剤と反応させることにより、式 (III) で示される化合物を得ることができる。

40

塩基としては、ピリジン、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 ~ 3 当量、好ましくは 1 ~ 1.5 当量用いることができる。

ハロゲン化剤としては、オキシ塩化リン、五塩化リン等が挙げられ、化合物 a 3 に対して、5 ~ 30 当量、好ましくは 10 ~ 20 当量用いることができる。

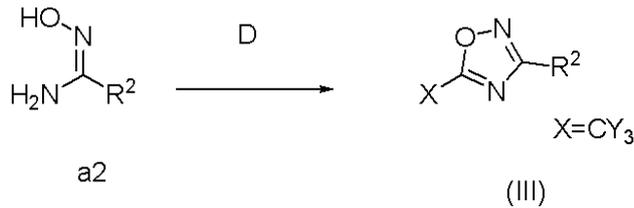
反応温度は、 $50 \sim 150$ 、好ましくは $100 \sim 150$ である。

反応時間は、0.5 ~ 5 時間、好ましくは 1 ~ 3 時間である。

【0060】

式 (III) で示される化合物の製造方法 (その 2)

【化 1 0 1】



(式中、 R^2 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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のアミノ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、 X は CY_3 であり、 Y はハロゲンである。)

【0 0 6 1】

工程 D

化合物 a 2 に、塩基存在下、環化剤と反応させることにより、式 (I I I) で示される化合物を得ることができる。

塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、DIEA等が挙げられ、化合物 a 2 に対して、1 ~ 3 当量、好ましくは 1 ~ 1.5 当量用いることができる。

環化剤としては、トリハロゲノ酢酸無水物 (たとえば、トリクロロ酢酸無水物等) が挙げられ、化合物 a 2 に対して、5 ~ 30 当量、好ましくは 10 ~ 20 当量用いることができる。

反応温度は、50 ~ 150、好ましくは 100 ~ 150 である。

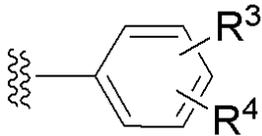
反応時間は、0.5 ~ 5 時間、好ましくは 1 ~ 3 時間である。

【0 0 6 2】

上記式 (I I I) で示される化合物は、式 (I) で示される化合物の合成中間体として

有用である。R²としては、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルが挙げられる。特に、R²が置換もしくは非置換のハロアルキル、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アリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルである場合が好ましく、さらには、R²が置換もしくは非置換のハロアルキルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである場合が好ましい。R²が置換基を有しているアリールの場合は、R²が

式：
【化102】

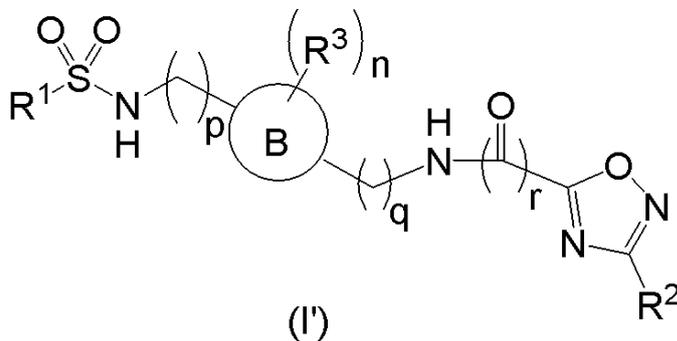
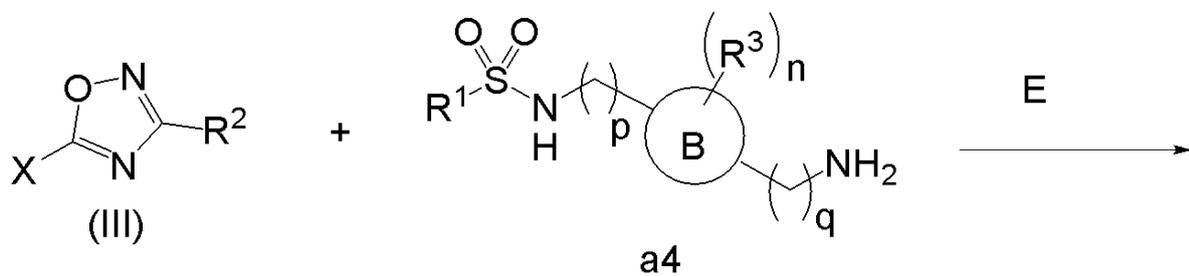


(式中、R³はハロゲン、アルキルスルホニル、ハロアルキルまたはハロアルキルオキシであり、R⁴は水素、ハロゲン、アルキルスルホニル、ハロアルキルまたはハロアルキルオキシである)で示される基である場合が好ましい。

【0063】

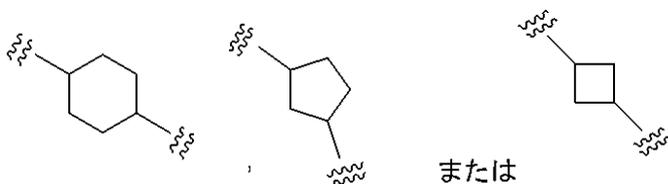
式(I')で示される化合物の製造方法

【化103】



(式中、環Aは5員または6員の単環ヘテロアリールであり、環Bは

【化104】



で示される環であり、

10

20

30

40

50

R^1 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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシまたは置換アミノであり、

R^2 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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のアミノ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであるか、

同一の環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、オキソまたはチオキソであるか、または、

異なる環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、置換もしくは非置換のヘテロ原子が1～2個介在してもよいアルキレンを形成してもよく、

n は0、1、2、3または4の整数であり、

p および q はそれぞれ独立して、 $p + q = 0, 1, 2$ または3を満たす整数であり、

r は、0または1であり、 X はハロゲンまたはトリハロゲノメチルである。))

【0064】

工程 E

化合物 a 4 の溶液に、塩基存在下、式 (I I I) で示される化合物を反応させることにより、式 (I ') で示される化合物を得ることができる。

10

20

30

40

50

化合物 a 4 は、特許文献 8 (国際公開第 2009/54434 号) に準じて製造することができる。

溶媒は、DMF、NMP、ジクロロメタン、エタノール等が挙げられる。

塩基としては、DIEA、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム等挙げられ、化合物 a 4 に対して、1 ~ 5 当量、好ましくは、2 ~ 3 当量用いることができる。

反応温度は、-20 ~ 50、0 ~ 室温である。

反応時間は、0.1 ~ 5 時間である。

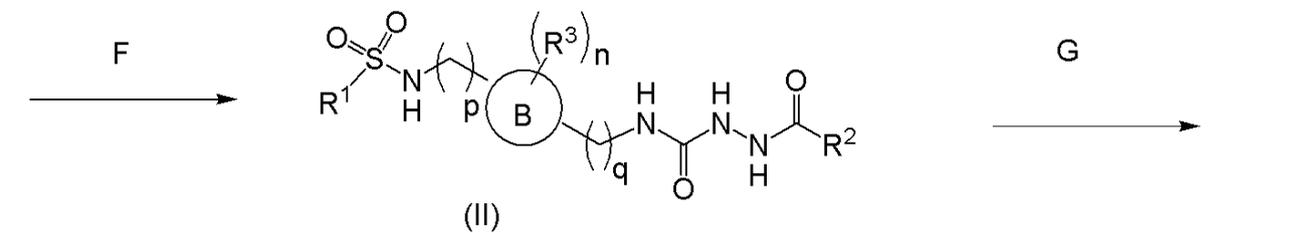
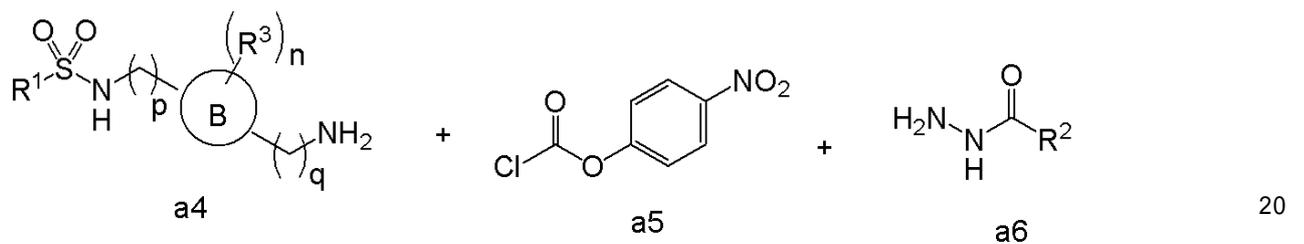
X がトリハロゲノメチルである式 (III) で示される化合物を用いることにより、r が 1 である式 (I') で示される化合物を得ることができる。

X がハロゲンである式 (III) で示される化合物を用いることにより、r が 0 である式 (I') で示される化合物を得ることができる。

【0065】

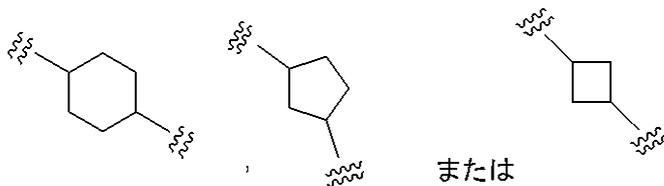
式 (I') で示される化合物の製造方法

【化105】



(式中、環 A は 5 員または 6 員の単環ヘテロアールであり、
環 B は

【化106】



で示される環であり、

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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシまたは置換アミノであり、

R^2 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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のアミノ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであるか、同一の環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、オキソまたはチオオキソであるか、または、

異なる環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、置換もしくは非置換のヘテロ原子が1～2個介在してもよいアルキレンを形成してもよく、

n は0、1、2、3または4の整数であり、

p および q はそれぞれ独立して、 $p + q = 0、1、2$ または 3 を満たす整数である。))

【0066】

工程F

塩基Aの存在下、化合物a4の塩化メチレン溶液を化合物a5と反応させ、塩基B及び化合物a6の溶液を反応させることで、化合物(II)を得ることができる。

溶媒は、アセトニトリル、THF、DMF、NMP、DMA等が挙げられる。

塩基Aとしてはピリジン、トリエチルアミン、DIEAが挙げられ、化合物a4に対して、0.1～1当量、好ましくは0.1～0.3当量用いることができる。

10

20

30

40

50

塩基 B としては、トリエチルアミン、DIEA、ピリジン、炭酸カリウム等挙げられ、化合物 a 4 に対して、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、0 ~ 室温である。

反応時間は、1 ~ 24 時間である。

【0067】

工程 G

式 (II) で示される化合物の塩化メチレン溶液を、トリフェニルホスフィン、四塩化炭素、および塩基存在下で反応させ、式 (I') で示される化合物を得ることができる。あるいは式 (II) で示される化合物の塩化メチレン溶液を、マーティンスルフラン、パーガス試薬、パラトルエンスルホン酸またはオキシ塩化リンと反応させることで、式 (I') で示される化合物を得ることができる。

10

溶媒は、アセトニトリル、THF、DMF、NMP、DMA 等が挙げられる。

塩基としては、トリエチルアミン、DIEA、ピリジン等挙げられ、化合物 a 4 に対して、1 ~ 10 当量用いることができる。

反応温度は、0 ~ 50、好ましくは、0 ~ 室温である。

反応時間は、1 ~ 24 時間である。

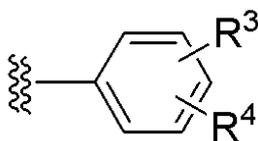
【0068】

上記式 (II) で示される化合物は、式 (I) で示される化合物の合成中間体として有用である。R² としては、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルが挙げられるが、特に、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アリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルが好ましい。R² が置換基を有しているアリールの場合は、

20

式：

【化107】



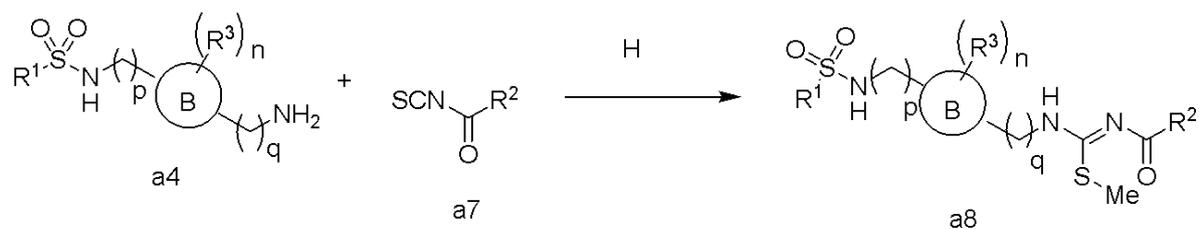
30

(式中、R³ はハロゲン、アルキルスルホニル、ハロアルキルまたはハロアルキルオキシであり、R⁴ は水素、ハロゲン、アルキルスルホニル、ハロアルキルまたはハロアルキルオキシである) で示される基である場合が好ましい。

【0069】

化合物 a 8 の製造方法

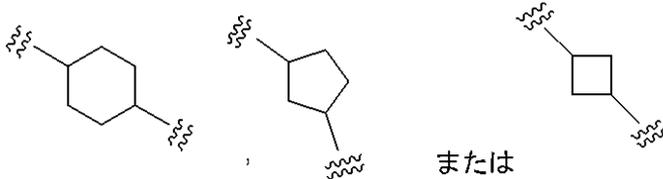
【化108】



40

(式中、環 B は

【化109】



で示される環であり、

R^1 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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシまたは置換アミノであり、

R^2 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シクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、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、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであるか、

同一の環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、オキソまたはチオオキソであるか、または、

異なる環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、置換もしくは非置換のヘテロ原子が1～2個介在してもよいアルキレンを形成してもよく、

n は0、1、2、3または4の整数であり、

p および q はそれぞれ独立して、 $p + q = 0、1、2$ または 3 を満たす整数である。))

【0070】

工程H

化合物 a 4 を、化合物 a 7 と反応させ、ヨードメタンおよび塩基と反応させることで化合物 a 8 を得ることができる。

溶媒は、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

化合物 a7 は、化合物 a4 に対して、0.7 ~ 1 当量用いることができる。

ヨードメタンは、化合物 a4 に対して、1 ~ 1.5 当量用いることができる。

塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、化合物 a4 に対して、1 ~ 5 当量用いることができる。

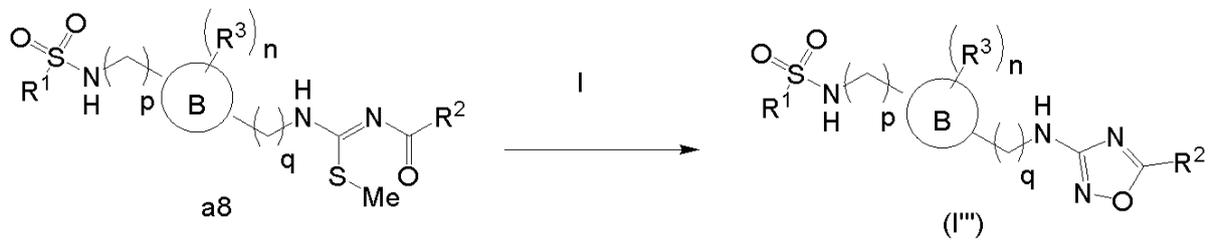
反応温度は、0 ~ 50、好ましくは、0 ~ 室温である。

反応時間は、0.1 ~ 5 時間である。好ましくは 0.2 ~ 1 時間である。

【0071】

式(I''')で示される化合物の製造方法

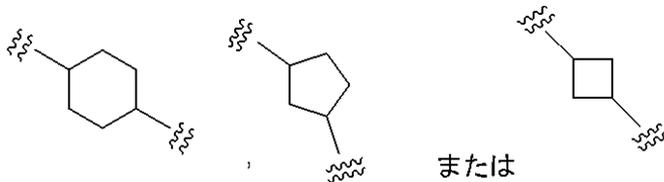
【化110】



10

(式中、環 B は

【化111】



20

で示される環であり、

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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシまたは置換アミノであり、

30

R² 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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のアミノ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシ

40

50

カルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリアルオキシカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリアルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリアルスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリアルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリアルスルホニルであり、

10

R³ はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであるか、同一の環構成炭素原子に結合する2つのR³が一緒になって、オキソまたはチオキソであるか、または、

異なる環構成炭素原子に結合する2つのR³が一緒になって、置換もしくは非置換のヘテロ原子が1~2個介在してもよいアルキレンを形成してもよく、

20

nは0、1、2、3または4の整数であり、

pおよびqはそれぞれ独立して、p + q = 0、1、2または3を満たす整数である。))

【0072】

工程 I

化合物 a 8 を、ヒドロキシアミンと反応させることで、式 (I''') で示される化合物を得ることができる。

溶媒は、エタノール、メタノール、アセトニトリル等が挙げられる。

ヒドロキシアミンは、化合物 a 8 に対して、10~100 当量、好ましくは 50~75 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。

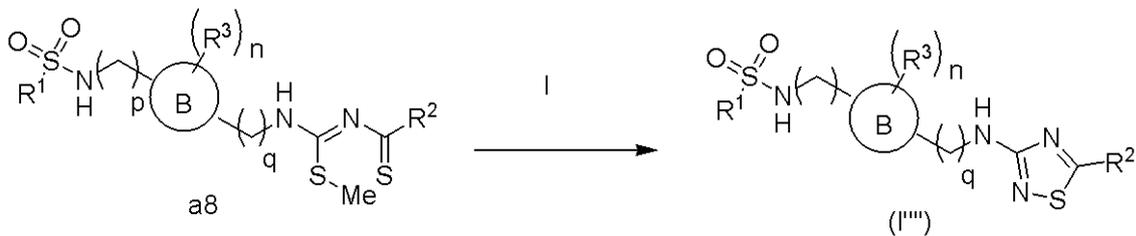
30

反応時間は、1~12 時間である。好ましくは 2~5 時間である。

【0073】

式 (I''') で示される化合物の製造方法

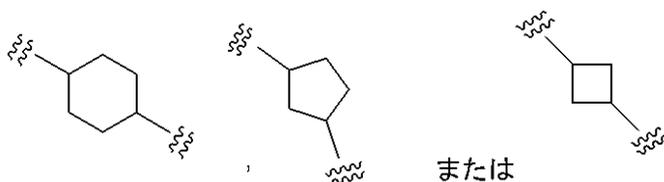
【化112】



40

(式中、環 B は

【化113】



50

で示される環であり、

R^1 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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシまたは置換アミノであり、

R^2 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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のアミノ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであるか、

同一の環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、オキソまたはチオキソであるか、または、

異なる環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、置換もしくは非置換のヘテロ原子が1~2個介在してもよいアルキレンを形成してもよく、

n は0、1、2、3または4の整数であり、

p および q はそれぞれ独立して、 $p + q = 0、1、2$ または 3 を満たす整数である。))

【0074】

工程 I

化合物 a 8 を、チオヒドロキシアミンと反応させることで、式 (I' ' ' ') で示され

10

20

30

40

50

る化合物を得ることができる。

溶媒は、エタノール、メタノール、アセトニトリル等が挙げられる。

ヒドロキシチオアミンは、化合物 a 8 に対して、10 ~ 100 当量、好ましくは 50 ~ 75 当量用いることができる。

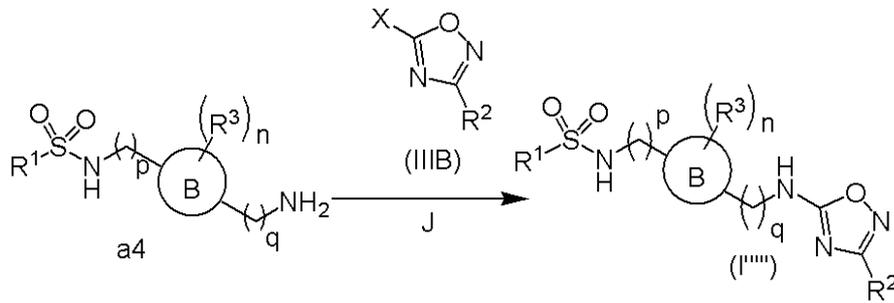
反応温度は、50 ~ 加熱還流下、好ましくは、加熱還流下である。

反応時間は、1 ~ 12 時間である。好ましくは 2 ~ 5 時間である。

【0075】

式 (I'') で示される化合物の製造方法

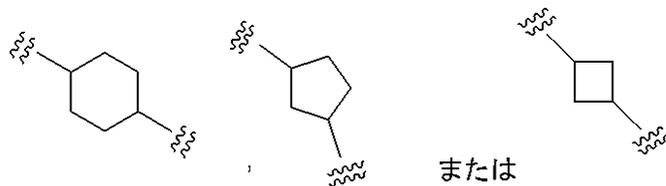
【化114】



10

(式中、環 B は

【化115】



20

で示される環であり、

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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシまたは置換アミノであり、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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のアミノ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換

30

40

50

もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、 R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであるか、同一の環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、オキソまたはチオオキソであるか、または、異なる環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、置換もしくは非置換のヘテロ原子が1～2個介在してもよいアルキレンを形成してもよく、 n は0、1、2、3または4の整数であり、 p および q は、 $p + q = 0、1、2$ または 3 を満たす整数であり、 X はハロゲンまたはトリハロゲンメチル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル等である。)

10

20

工程 J

化合物 a 4 の溶液に、塩基存在下、式 (I I I B) で示される化合物を反応させることにより、式 (I ' ' ' ' ') で示される化合物を得ることができる。

化合物 a 4 は、特許文献 8 (国際公開第 2 0 0 9 / 5 4 4 3 4 号) に準じて製造することができる。

溶媒は、DMF、NMP、ジクロロメタン、エタノール、アセトニトリル、THF等が挙げられる。

30

塩基としては、DIEA、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム等挙げられ、化合物 a 4 に対して、1～5当量、好ましくは、2～3当量用いることができる。

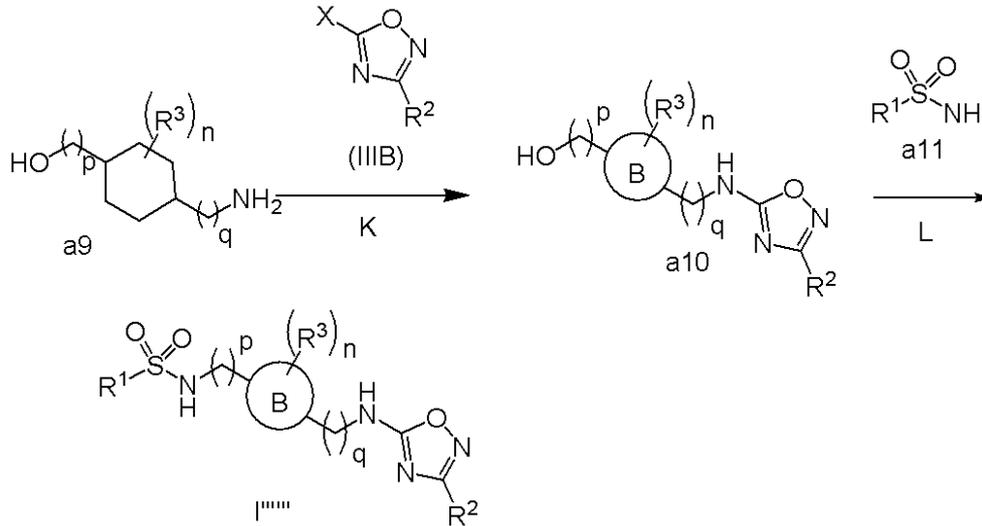
反応温度は、 $-20 \sim 50$ 、 $0 \sim$ 室温である。

反応時間は、0.1～5時間である。

【0076】

式 (I ' ' ' ' ') で示される化合物の製造方法

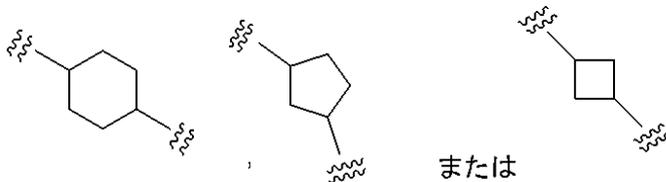
【化 1 1 6】



10

(式中、環 B は

【化 1 1 7】



20

で示される環であり、

R^1 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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシまたは置換アミノであり、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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のアミノ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキ

30

40

50

シカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、 R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであるか、同一の環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、オキソまたはチオオキソであるか、または、異なる環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、置換もしくは非置換のヘテロ原子が1~2個介在してもよいアルキレンを形成してもよく、 n は0、1、2、3または4の整数であり、 p および q は、 $p + q = 0、1、2$ または3を満たす整数であり、 X はハロゲンまたはトリハロゲノメチル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル等であり、 $Pr o$ は $B o c$ 等のアミノの保護基である。

10

20

工程 K

化合物 a 9 の溶液に、塩基存在下、式 (I I I B) で示される化合物を反応させることにより、化合物 a 1 0 で示される化合物を得ることができる。

化合物 a 9 は、特許文献 8 (国際公開第 2 0 0 9 / 5 4 4 3 4 号) に準じて製造することができる。

溶媒は、DMF、NMP、ジクロロメタン、エタノール、アセトニトリル、THF等が挙げられる。

塩基としては、DIEA、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム等挙げられ、化合物 a 9 に対して、1~5 当量、好ましくは、1~3 当量用いることができる。

30

反応温度は、-20 ~ 50、0 ~ 室温である。

反応時間は、0.1 ~ 5 時間である。

工程 L

化合物 a 1 0 の溶液に、化合物 a 1 1 で示されるアミンと光延反応させることにより、化合物 (I ' ' ' ' ') で示される化合物を得ることができる。

化合物 a 9 は、特許文献 8 (国際公開第 2 0 0 9 / 5 4 4 3 4 号) に準じて製造することができる。

溶媒は、酢酸エチル、THF、ジクロロメタン等が挙げられる。

ホスフィン化合物としては、トリフェニルホスフィン、1、2-ジフェニルホスフィオノエタン等挙げられ、化合物 a 1 0 に対して、1~5 当量、好ましくは、1~3 当量用いることができる。

40

縮合剤としては、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等が挙げられ、化合物 a 1 0 に対して、1~5 当量、好ましくは、1~2 当量用いることができる。

反応温度は、-20 ~ 50、0 ~ 室温である。

反応時間は、0.1 ~ 5 時間である。

本反応は、必要に応じて化合物 a 1 1 のアミノ基を $B o c$ 等の保護基で保護して反応を行なうことも可能であり、アミノ基を $B o c$ 等の保護基して反応を行なった場合は、本反応後に脱保護が必要である。

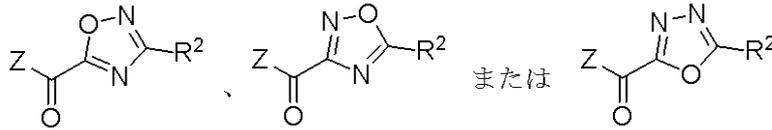
50

【0077】

なお、上記に例示した反応以外に以下のような反応を用いて、本発明化合物を製造することができる。

たとえば、化合物 a 4 と、以下の式で示されるオキサジアゾールの酸クロライドを反応させることにより、r が 1 である本発明化合物を製造することができる。

【化118】



10

(式中、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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のアミノ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、Zはハロゲンである。)

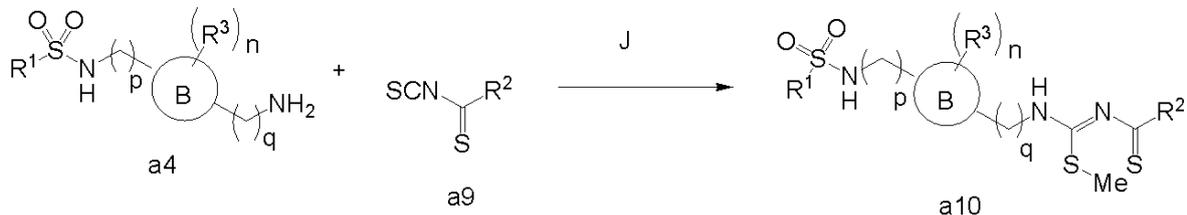
20

30

【0078】

化合物 a 1 0 の製造方法

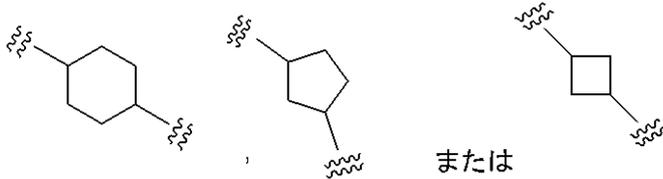
【化119】



40

(式中、環 B は

【化 1 2 0】



で示される環であり、

R^1 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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシまたは置換アミノであり、

R^2 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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のアミノ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルフィニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルフィニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであるか、

同一の環構成炭素原子に結合する 2 つの R^3 が一緒になって、オキソまたはチオキソであるか、または、

10

20

30

40

50

異なる環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、置換もしくは非置換のヘテロ原子が1~2個介在してもよいアルキレンを形成してもよく、

n は0、1、2、3または4の整数であり、

p および q は、 $p + q = 0、1、2$ または3を満たす整数である。))

【0079】

工程J

化合物a4を、化合物a9と反応させ、ヨードメタンおよび塩基と反応させることで化合物a10を得ることができる。

溶媒は、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

化合物a9は、化合物a4に対して、1~1.5当量用いることができる。

ヨードメタンは、化合物a4に対して、1~1.5当量用いることができる。

塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、化合物a4に対して、1~5当量用いることができる。

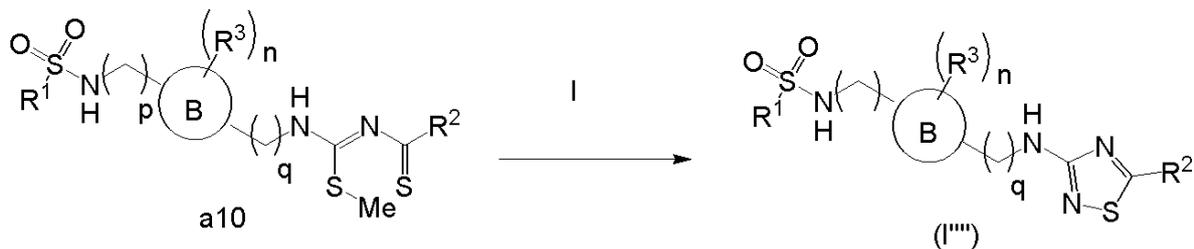
反応温度は、0~50、好ましくは、0~室温である。

反応時間は、0.1~5時間である。好ましくは0.2~1時間である。

【0080】

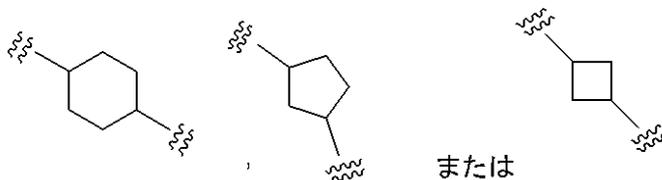
式(I''')で示される化合物の製造方法

【化121】



(式中、環Bは

【化122】



で示される環であり、

R^1 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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシまたは置換アミノであり、

R^2 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シクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、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、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換の

10

20

30

40

50

ヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルファニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルファニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルファニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルファニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルファニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルファニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルファニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであるか、同一の環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、オキソまたはチオオキソであるか、または、

異なる環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、置換もしくは非置換のヘテロ原子が1~2個介在してもよいアルキレンを形成してもよく、

n は0、1、2、3または4の整数であり、

p および q は、 $p + q = 0、1、2$ または 3 を満たす整数である。))

【0081】

工程 I

化合物 a 10 を、ヒドロキシチオアミンと反応させることで、式 (I'') で示される化合物を得ることができる。

溶媒は、エタノール、メタノール、アセトニトリル等が挙げられる。

ヒドロキシチオアミンは、化合物 a 8 に対して、10~100当量、好ましくは50~75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。

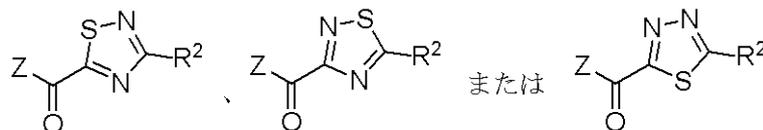
反応時間は、1~12時間である。好ましくは2~5時間である。

【0082】

なお、上記に例示した反応以外に以下のような反応を用いて、本発明化合物を製造することができる。

たとえば、化合物 a 4 と、以下の式で示されるチアジアゾールの酸クロライドを反応させることにより、 r が1である本発明化合物を製造することができる。

【化123】



(式中、 R^2 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シクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、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、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換の

10

20

30

40

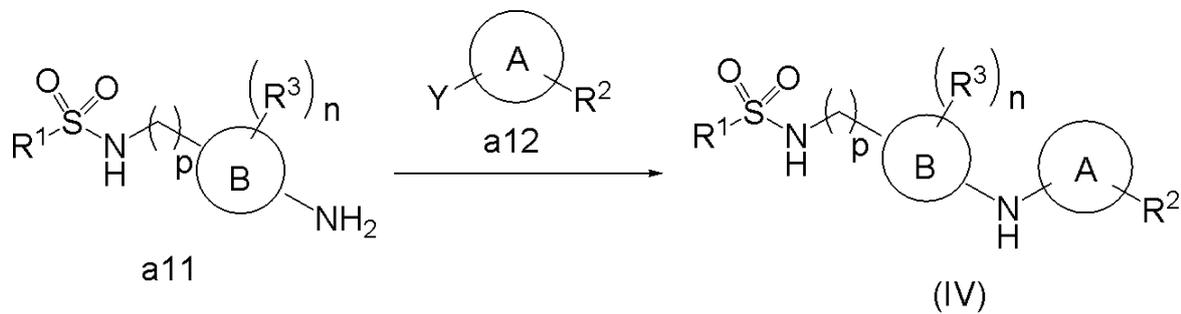
50

アリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルファニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルファニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルファニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルファニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルファニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルファニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルファニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、Zはハロゲンである。）

【 0 0 8 3 】

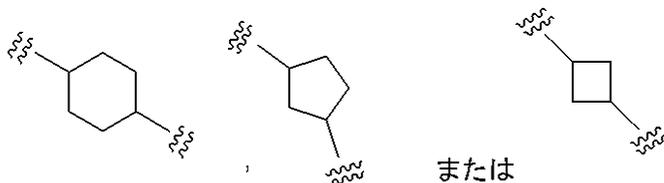
式 (I V) で示される化合物の製造方法

【 化 1 2 4 】



(式中、環 A は 5 員または 6 員の単環ヘテロアリールであり、
環 B は

【 化 1 2 5 】



で示される環であり、

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、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サイクリル、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシまたは置換アミノであり、

R² 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シクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、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、シアノ、カルボキシ、置換も

しくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、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ルキルスルファニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルファニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルファニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルファニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルファニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルファニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルファニル、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ルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニルであり、

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、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ケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであるか、同一の環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、オキソまたはチオキソであるか、または、

異なる環構成炭素原子に結合する2つの R^3 が一緒になって、置換もしくは非置換のヘテロ原子が1～2個介在してもよいアルキレンを形成してもよく、

n は0、1、2、3または4の整数であり、

p は0、1、2または3を満たす整数であり、 Y は脱離基（ハロゲン等）である。）

化合物 a 1 1 の溶液に、塩基存在下、化合物 a 1 2 を反応させることにより、式 (I V) で示される化合物を得ることができる。

化合物 a 1 1 は、特許文献 8（国際公開第 2 0 0 9 / 5 4 4 3 4 号）に準じて製造することができる。

溶媒は、DMF、NMP、ジクロロメタン、エタノール等が挙げられる。

塩基としては、DIEA、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム等挙げられ、化合物 a 1 1 に対して、1～5当量、好ましくは、2～3当量用いることができる。

反応温度は、-20～50、0～室温である。

反応時間は、0.1～5時間である。

【0084】

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。

【0085】

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

10

20

30

40

50

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、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。

10

【0086】

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。

20

【0087】

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。

【0088】

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。非経口投与の方法としては、経皮、皮下、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、経粘膜、吸入、経鼻、点眼、点耳、腔内投与等が挙げられる。

【0089】

経口投与は常法に従って、内用固形製剤(例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、フィルム剤等)、内用液剤(例えば、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、シロップ剤、リモナーデ剤、酒精剤、芳香水剤、エキス剤、煎剤、チンキ剤等)等の通常用いられるいずれの剤型に調製して投与すればよい。ここで、錠剤は、糖衣錠、フィルムコーティング錠、腸溶性コーティング錠、徐放錠、トローチ錠、舌下錠、パッカル錠、チュアブル錠または口腔内崩壊錠であってもよく、散剤および顆粒剤はドライシロップであってもよく、カプセル剤は、ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤または徐放性カプセル剤であってもよい。

30

【0090】

非経口投与は、注射剤、点滴剤、外用剤(例えば、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、エアゾール剤、吸入剤、ローション剤、注入剤、塗布剤、含嗽剤、浣腸剤、軟膏剤、硬膏剤、ゼリー剤、クリーム剤、貼付剤、パップ剤、外用散剤、坐剤等)等の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。ここで、注射剤は、O/W、W/O、O/W/O、W/O/W型等のエマルジョンであってもよい。

40

【0091】

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。さらに、該医薬組成物は、本発明化合物の有効量、剤型および/または各種医薬用添加剤を適宜変更することにより、小児用、高齢者用、重症患者用または手術用の医薬組成物とすることもできる。小児用医薬組成物は、12歳または15歳未満の患者に投与するのが好

50

ましい。また、小児用医薬組成物は、出生後27日未満、出生後28日～23か月、2歳～11歳または12歳～16歳若しくは18歳の患者に投与されうる。高齢者用医薬組成物は、65歳以上の患者に投与するのが好ましい。

【0092】

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。

10

【0093】

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、経口投与する場合、通常0.05～100mg/kg/日であり、好ましくは0.1～10mg/kg/日の範囲内である。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0.005～10mg/kg/日であり、好ましくは0.01～1mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回～数回に分けて投与すれば良い。

20

【0094】

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ることもできる。

30

【0095】

例えば、以下の方法も本発明の範囲内である。

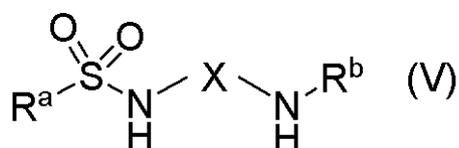
本発明化合物またはその製薬上許容される塩と併用して、他の抗肥満作用を有する化合物を含有する医薬組成物を投与することを特徴とする、肥満もしくは肥満関連疾患の予防もしくは治療または肥満における体重管理の方法。

本発明化合物またはその製薬上許容される塩の投与による予防または治療を受けている患者に、他の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。

【0096】

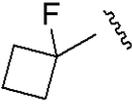
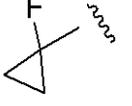
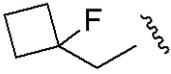
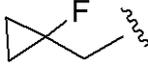
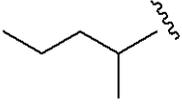
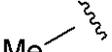
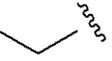
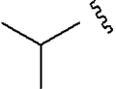
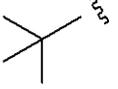
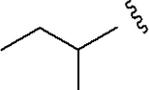
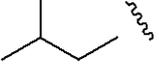
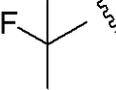
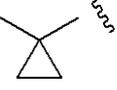
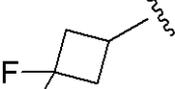
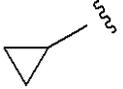
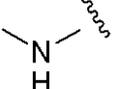
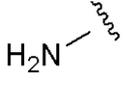
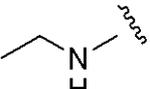
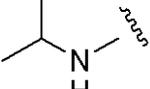
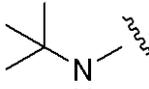
本発明化合物の態様としては、以下の一般式(V)において、以下の基を有するものが挙げられる。

40



【化126】

【表 1】

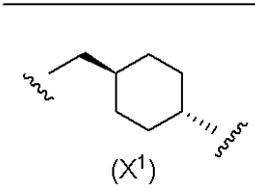
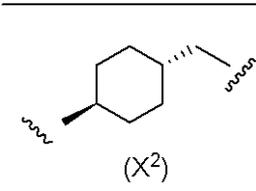
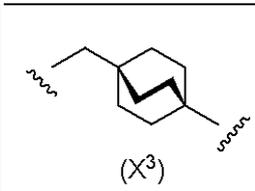
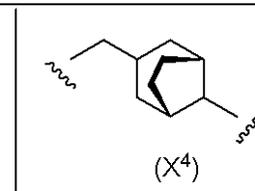
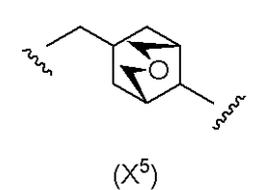
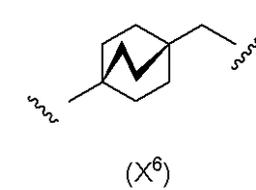
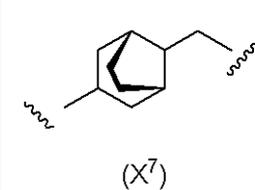
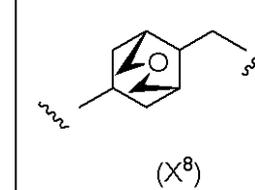
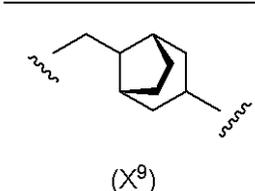
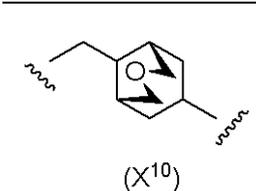
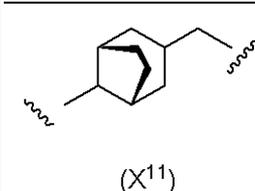
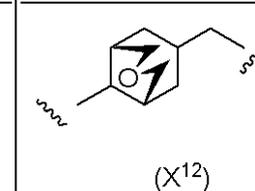
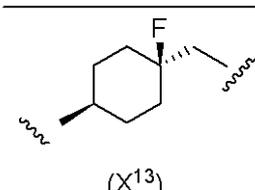
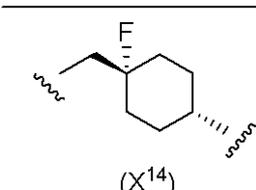
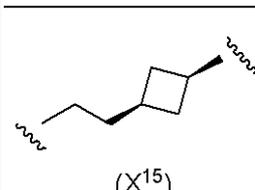
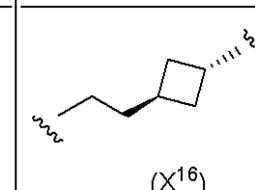
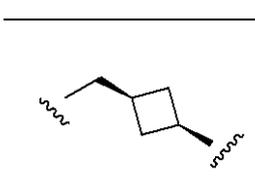
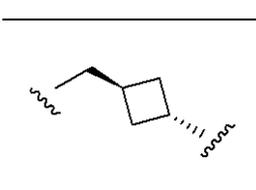
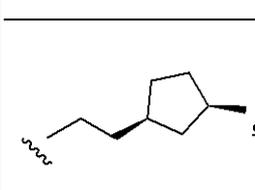
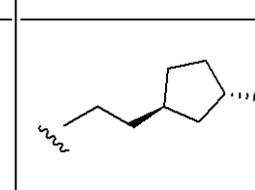
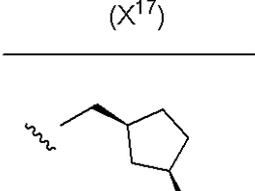
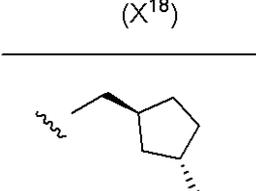
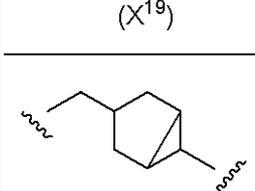
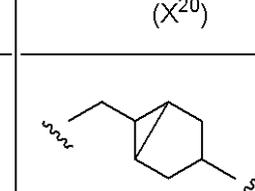
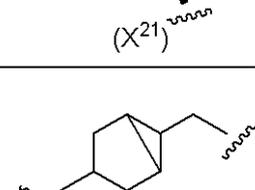
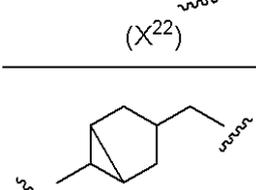
(R ^a)			
 (R ^{a1})	 (R ^{a2})	 (R ^{a3})	 (R ^{a4})
 (R ^{a5})	 (R ^{a6})	 (R ^{a7})	 (R ^{a8})
 (R ^{a9})	 (R ^{a10})	 (R ^{a11})	 (R ^{a12})
 (R ^{a13})	 (R ^{a14})	 (R ^{a15})	 (R ^{a16})
 (R ^{a17})	 (R ^{a18})	 (R ^{a19})	 (R ^{a20})
 (R ^{a21})	 (R ^{a22})	 (R ^{a23})	

10

20

30

【表 2】

(X)			
 (X ¹)	 (X ²)	 (X ³)	 (X ⁴)
 (X ⁵)	 (X ⁶)	 (X ⁷)	 (X ⁸)
 (X ⁹)	 (X ¹⁰)	 (X ¹¹)	 (X ¹²)
 (X ¹³)	 (X ¹⁴)	 (X ¹⁵)	 (X ¹⁶)
 (X ¹⁷)	 (X ¹⁸)	 (X ¹⁹)	 (X ²⁰)
 (X ²¹)	 (X ²²)	 (X ²³)	 (X ²⁴)
 (X ²⁵)	 (X ²⁶)		

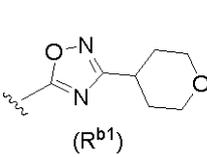
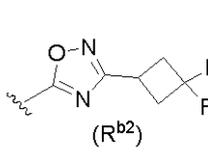
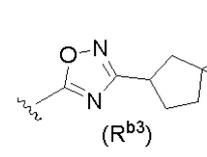
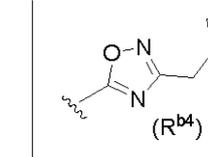
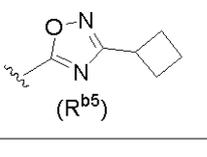
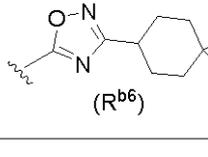
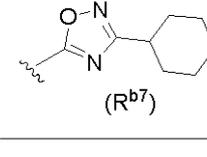
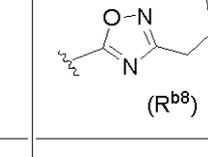
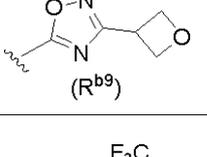
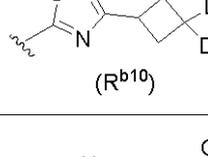
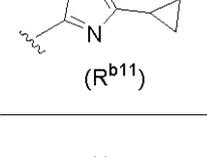
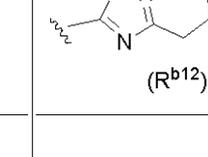
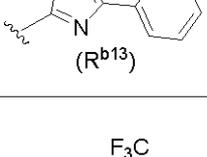
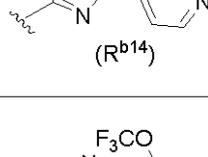
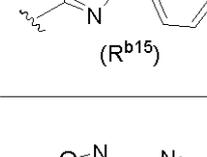
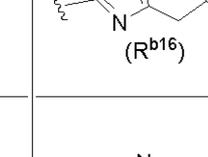
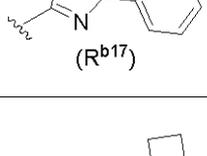
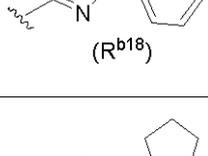
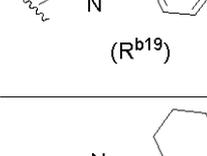
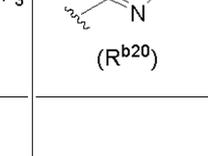
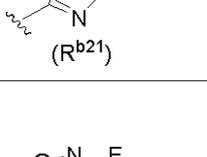
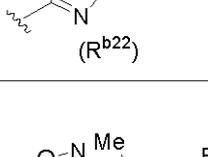
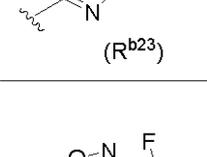
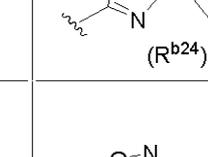
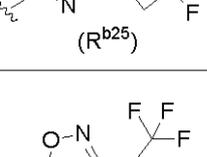
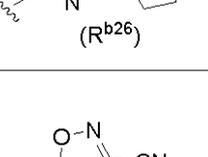
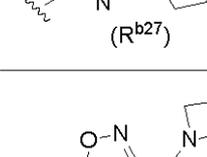
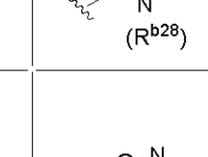
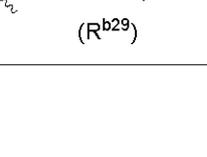
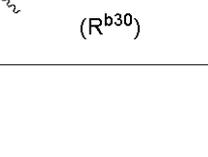
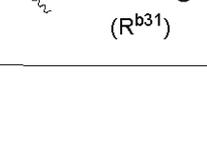
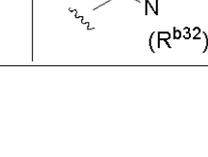
10

20

30

40

【表 3】

(R ^b)				
 (R ^{b1})	 (R ^{b2})	 (R ^{b3})	 (R ^{b4})	
 (R ^{b5})	 (R ^{b6})	 (R ^{b7})	 (R ^{b8})	10
 (R ^{b9})	 (R ^{b10})	 (R ^{b11})	 (R ^{b12})	
 (R ^{b13})	 (R ^{b14})	 (R ^{b15})	 (R ^{b16})	20
 (R ^{b17})	 (R ^{b18})	 (R ^{b19})	 (R ^{b20})	
 (R ^{b21})	 (R ^{b22})	 (R ^{b23})	 (R ^{b24})	30
 (R ^{b25})	 (R ^{b26})	 (R ^{b27})	 (R ^{b28})	
 (R ^{b29})	 (R ^{b30})	 (R ^{b31})	 (R ^{b32})	40

$(R^{a12}, X^9, R^{b11}), (R^{a12}, X^9, R^{b12}), (R^{a12}, X^9, R^{b13}), (R^{a12}, X^9, R^{b14}), (R^{a12}, X^9, R^{b15}),$
 $(R^{a12}, X^9, R^{b16}), (R^{a12}, X^9, R^{b17}), (R^{a12}, X^9, R^{b18}), (R^{a12}, X^9, R^{b19}), (R^{a12}, X^9,$
 $R^{b20}), (R^{a12}, X^9, R^{b21}), (R^{a12}, X^9, R^{b22}), (R^{a12}, X^9, R^{b23}), (R^{a12}, X^9, R^{b24}), (R^{a12},$
 $X^9, R^{b25}), (R^{a12}, X^9, R^{b26}), (R^{a12}, X^9, R^{b27}), (R^{a12}, X^{10}, R^{b1}), (R^{a12}, X^{10}, R^{b2}),$
 $(R^{a12}, X^{10}, R^{b3}), (R^{a12}, X^{10}, R^{b4}), (R^{a12}, X^{10}, R^{b5}), (R^{a12}, X^{10}, R^{b6}), (R^{a12}, X^{10},$
 $R^{b7}), (R^{a12}, X^{10}, R^{b8}), (R^{a12}, X^{10}, R^{b9}), (R^{a12}, X^{10}, R^{b10}), (R^{a12}, X^{10}, R^{b11}), (R^{a12},$
 $X^{10}, R^{b12}), (R^{a12}, X^{10}, R^{b13}), (R^{a12}, X^{10}, R^{b14}), (R^{a12}, X^{10}, R^{b15}), (R^{a12}, X^{10}, R$
 $b^{16}), (R^{a12}, X^{10}, R^{b17}), (R^{a12}, X^{10}, R^{b18}), (R^{a12}, X^{10}, R^{b19}), (R^{a12}, X^{10}, R^{b20}), (R^a$
 $12, X^{10}, R^{b21}), (R^{a12}, X^{10}, R^{b22}), (R^{a12}, X^{10}, R^{b23}), (R^{a12}, X^{10}, R^{b24}), (R^{a12}, X^{10},$
 $R^{b25}), (R^{a12}, X^{10}, R^{b26}), (R^{a12}, X^{10}, R^{b27}), (R^{a12}, X^{11}, R^{b1}), (R^{a12}, X^{11}, R^{b2}), (R^a$
 $12, X^{11}, R^{b3}), (R^{a12}, X^{11}, R^{b4}), (R^{a12}, X^{11}, R^{b5}), (R^{a12}, X^{11}, R^{b6}), (R^{a12}, X^{11}, R^{b7}$
 $), (R^{a12}, X^{11}, R^{b8}), (R^{a12}, X^{11}, R^{b9}), (R^{a12}, X^{11}, R^{b10}), (R^{a12}, X^{11}, R^{b11}), (R^{a12}, X$
 $11, R^{b12}), (R^{a12}, X^{11}, R^{b13}), (R^{a12}, X^{11}, R^{b14}), (R^{a12}, X^{11}, R^{b15}), (R^{a12}, X^{11}, R^{b16}$
 $), (R^{a12}, X^{11}, R^{b17}), (R^{a12}, X^{11}, R^{b18}), (R^{a12}, X^{11}, R^{b19}), (R^{a12}, X^{11}, R^{b20}), (R^{a12},$
 $X^{11}, R^{b21}), (R^{a12}, X^{11}, R^{b22}), (R^{a12}, X^{11}, R^{b23}), (R^{a12}, X^{11}, R^{b24}), (R^{a12}, X^{11}, R^b$
 $25), (R^{a12}, X^{11}, R^{b26}), (R^{a12}, X^{11}, R^{b27}), (R^{a12}, X^{12}, R^{b1}), (R^{a12}, X^{12}, R^{b2}), (R^{a12},$
 $X^{12}, R^{b3}), (R^{a12}, X^{12}, R^{b4}), (R^{a12}, X$
 $12, R^{b5}), (R^{a12}, X^{12}, R^{b6}), (R^{a12}, X^{12}, R^{b7}), (R^{a12}, X^{12}, R^{b8}), (R^{a12}, X^{12}, R^{b9}), (R^a$
 $12, X^{12}, R^{b10}), (R^{a12}, X^{12}, R^{b11}), (R^{a12}, X^{12}, R^{b12}), (R^{a12}, X^{12}, R^{b13}), (R^{a12}, X^{12},$
 $R^{b14}), (R^{a12}, X^{12}, R^{b15}), (R^{a12}, X^{12}, R^{b16}), (R^{a12}, X^{12}, R^{b17}), (R^{a12}, X^{12}, R^{b18}), ($
 $R^{a12}, X^{12}, R^{b19}), (R^{a12}, X^{12}, R^{b20}), (R^{a12}, X^{12}, R^{b21}), (R^{a12}, X^{12}, R^{b22}), (R^{a12}, X^{1$
 $2, R^{b23}), (R^{a12}, X^{12}, R^{b24}), (R^{a12}, X^{12}, R^{b25}), (R^{a12}, X^{12}, R^{b26}), (R^{a12}, X^{12}, R^{b27})$
 $, (R^{a12}, X^{13}, R^{b1}), (R^{a12}, X^{13}, R^{b2}), (R^{a12}, X^{13}, R^{b3}), (R^{a12}, X^{13}, R^{b4}), (R^{a12}, X^{13},$
 $R^{b5}), (R^{a12}, X^{13}, R^{b6}), (R^{a12}, X^{13}, R^{b7}), (R^{a12}, X^{13}, R^{b8}), (R^{a12}, X^{13}, R^{b9}), (R^{a12},$
 $X^{13}, R^{b10}), (R^{a12}, X^{13}, R^{b11}), (R^{a12}, X^{13}, R^{b12}), (R^{a12}, X^{13}, R^{b13}), (R^{a12}, X^{13}, R^b$
 $14), (R^{a12}, X^{13}, R^{b15}), (R^{a12}, X^{13}, R^{b16}), (R^{a12}, X^{13}, R^{b17}), (R^{a12}, X^{13}, R^{b18}), (R^a$
 $12, X^{13}, R^{b19}), (R^{a12}, X^{13}, R^{b20}), (R^{a12}, X^{13}, R^{b21}), (R^{a12}, X^{13}, R^{b22}), (R^{a12}, X^{13},$
 $R^{b23}), (R^{a12}, X^{13}, R^{b24}), (R^{a12}, X^{13}, R^{b25}), (R^{a12}, X^{13}, R^{b26}), (R^{a12}, X^{13}, R^{b27}), (R$
 $a^{13}, X^1, R^{b1}), (R^{a13}, X^1, R^{b2}), (R^{a13}, X^1, R^{b3}), (R^{a13}, X^1, R^{b4}), (R^{a13}, X^1, R^{b5}), (R$
 $a^{13}, X^1, R^{b6}), (R^{a13}, X^1, R^{b7}), (R^{a13}, X^1, R^{b8}), (R^{a13}, X^1, R^{b9}), (R^{a13}, X^1, R^{b10}), ($
 $R^{a13}, X^1, R^{b11}), (R^{a13}, X^1, R^{b12}), (R^{a13}, X^1, R^{b13}), (R^{a13}, X^1, R^{b14}), (R^{a13}, X^1, R^b$
 $15), (R^{a13}, X^1, R^{b16}), (R^{a13}, X^1, R^{b17}), (R^{a13}, X^1, R^{b18}), (R^{a13}, X^1, R^{b19}), (R^{a13}, X$
 $1, R^{b20}), (R^{a13}, X^1, R^{b21}), (R^{a13}, X^1, R^{b22}), (R^{a13}, X^1, R^{b23}), (R^{a13}, X^1, R^{b24}), (R^a$
 $13, X^1, R^{b25}), (R^{a13}, X^1, R^{b26}), (R^{a13}, X^1, R^{b27}), (R^{a13}, X^2, R^{b1}), (R^{a13}, X^2, R^{b2}),$
 $(R^{a13}, X^2, R^{b3}), (R^{a13}, X^2, R^{b4}), (R^{a13}, X^2, R^{b5}), (R^{a13}, X^2, R^{b6}), (R^{a13}, X^2, R^{b7}),$
 $(R^{a13}, X^2, R^{b8}), (R^{a13}, X^2, R^{b9}), (R^{a13}, X^2, R^{b10}), (R^{a13}, X^2, R^{b11}), (R^{a13}, X^2, R^{b1$
 $2), (R^{a13}, X^2, R^{b13}), (R^{a13}, X^2, R^{b14}), (R^{a13}, X^2, R^{b15}), (R^{a13}, X^2, R^{b16}), (R^{a13}, X^2,$
 $R^{b17}), (R^{a13}, X^2, R^{b18}), (R^{a13}, X^2, R^{b19}), (R^{a13}, X^2, R^{b20}), (R^{a13}, X^2, R^{b21}), (R^a$
 $13, X^2, R^{b22}), (R^{a13}, X^2, R^{b23}), (R^{a13}, X^2, R^{b24}), (R^{a13}, X^2, R^{b25}), (R^{a13}, X^2, R^{b26})$
 $, (R^{a13}, X^2, R^{b27}), (R^{a13}, X^3, R^{b1}), (R^{a13}, X^3, R^{b2}), (R^{a13}, X^3, R^{b3}), (R^{a13}, X^3, R^{b4}$
 $), (R^{a13}, X^3, R^{b5}), (R^{a13}, X^3, R^{b6}), (R^{a13}, X^3, R^{b7}), (R^{a13}, X^3, R^{b8}), (R^{a13}, X^3, R^{b9}$
 $), (R^{a13}, X^3, R^{b10}), (R^{a13}, X^3, R^{b11}), (R^{a13}, X^3, R^{b12}), (R^{a13}, X^3, R^{b13}), (R^{a13}, X^3,$
 $R^{b14}), (R^{a13}, X^3, R^{b15}), (R^{a13}, X^3, R^{b16}), (R^{a13}, X^3, R^{b17}), (R^{a13}, X^3, R^{b18}), (R^a$
 $13, X^3, R^{b19}), (R^{a13}, X^3, R^{b20}), (R^{a13}, X^3, R^{b21}), (R^{a13}, X^3, R^{b22}), (R^{a13}, X^3, R^{b23}),$
 $(R^{a13}, X^3, R^{b24}), (R^{a13}, X^3, R^{b25}), (R^{a13}, X^3, R^{b26}), (R^{a13}, X^3, R^{b27}), (R^{a13}, X^4, R$
 $b^{11}), (R^{a13}, X^4, R^{b2}), (R^{a13}, X^4, R^{b3}), (R^{a13}, X^4, R^{b4}), (R^{a13}, X^4, R^{b5}), (R^{a13}, X^4, R$
 $b^6), (R^{a13}, X^4, R^{b7}), (R^{a13}, X^4, R^{b8}), (R^{a13}, X^4, R^{b9}), (R^{a13}, X^4, R^{b10}), (R^{a13}, X^4,$
 $R^{b11}), (R^{a13}, X^4, R^{b12}), (R^{a13}, X^4, R^{b13}), (R^{a13}, X^4, R^{b14}), (R^{a13}, X^4, R^{b15}), (R^{a13},$
 $X^4, R^{b16}), (R^{a13}, X^4, R^{b17}), (R^{a13}, X^4, R^{b18}), (R^{a13}, X^4, R^{b19}), (R^{a13}, X^4, R^{b20}), ($
 $R^{a13}, X^4, R^{b21}), (R^{a13}, X^4, R^{b22}), (R^{a13}, X^4, R^{b23}), (R^{a13}, X^4, R^{b24}), (R^{a13}, X^4, R^b$

$(R^{a23}, X^{13}, R^{b4}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b5}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b6}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b7}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b8}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b9}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b10}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b11}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b12}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b13}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b14}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b15}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b16}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b17}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b18}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b19}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b20}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b21}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b22}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b23}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b24}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b25}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b26}), (R^{a23}, X^{13}, R^{b27})$ 。

【実施例】

【0097】

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。

10

【0098】

また、本明細書中で用いる略語は以下の意味を表す。

Me : メチル

Et : エチル

Bu : ブチル

Ph : フェニル

PPH₃、TPP : トリフェニルホスフィン

AcOEt : 酢酸エチル

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

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

OAc : 酢酸基

mCPBA : メタクロロ過安息香酸

NMP : 1 - メチルピロリジン - 2 - オン

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 - 7 - エン

DCM : 塩化メチレン

TEA : トリエチルアミン

【0099】

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。

メソッド A (特に分析条件を記載していないものは、メソッド Aで測定したものとす

40

る。) カラム : Shim-pack XR-ODS (2.2 μm, i.d. 5.0 x 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。

メソッド B

50

カラム：Gemini-NX (5 μm, i.d. 4.6 x 5.0 mm) (Phenomenex)

流速：3.0 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：3.5分間で5% - 100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

メソッド C

カラム：ACQUITY UPLC(R) BEH C18 (1.7 μm i.d. 2.1 x 50 mm) (Waters)

流速：0.8 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

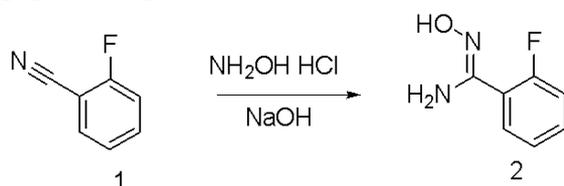
グラジエント：3.5分間で5% - 100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

【0100】

実施例1 化合物I-020の合成

第1工程

【化127】

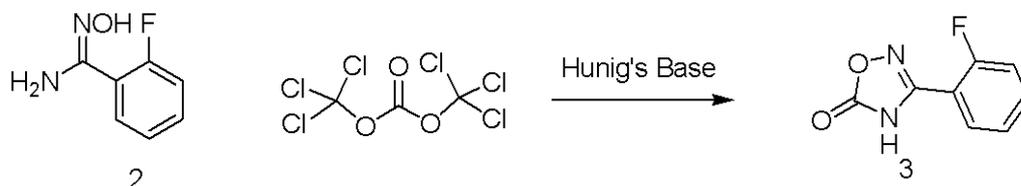


化合物1 (500 mg, 4.13 mmol)のエタノール(5 mL)溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(287 mg, 4.13 mmol)、および14 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.30 mL, 4.13 mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。析出した固体をろ別し、ろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール = 100 : 0 95 : 5)にて精製することにより、化合物2 (382 mg, 収率60%)を無色オイルとして得た。

【0101】

第2工程

【化128】



第1工程で得られた化合物2 (380 mg, 2.47 mmol)のTHF(5 mL)溶液に、Hunig base(0.86 mL, 4.93 mmol)、およびトリホスゲン(293 mg, 0.986 mmol)を加え、1時間還流した。反応液を減圧下留去し、水(30 mL)を加え、水層をAcOEtで抽出した。有機層をpH14のアルカリ水溶液で抽出し、水層を酸性溶液にした。水層を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、溶媒を減圧下留去することにより、化合物3 (350 mg, 収率79%)

10

20

30

40

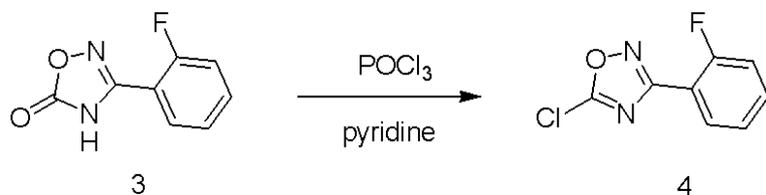
50

)を白色固体として得た。

【0102】

第3工程

【化129】



10

第2工程で得られた化合物3(260mg、1.44mmol)にオキシ塩化リン(3ml、32.3mmol)を加え、ピリジン(0.13ml、1.59mmol)を滴下し、130で1.5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、氷に注いだ。生成した固体をろ取し、減圧下乾燥することにより、目的物4(205mg、72%)を白色固体として得た。

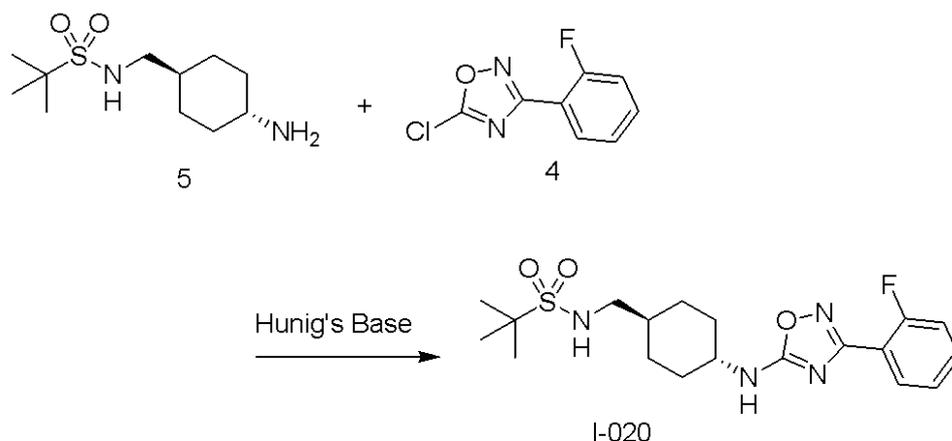
LC/MS(RT) = 2.05

メソッド A

【0103】

第4工程

【化130】



30

化合物5(50mg、0.20mmol)のDMF溶液(3ml)に第3工程で得られた化合物4(50mg、0.24mmol)、およびHunig base(0.07ml、0.40mmol)を0で加え、15分攪拌した。反応液に水をゆっくり滴下し、析出した固体をろ取することにより、I-020(62mg、収率75%)を得た。

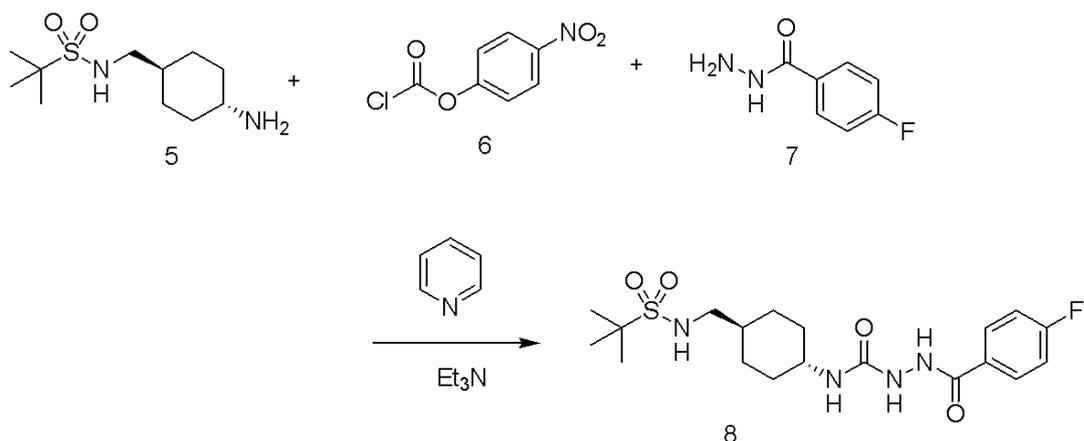
【0104】

40

実施例2 化合物I-003の合成

第1工程

【化131】



化合物5 (100 mg、0.40 mmol) の塩化メチレン溶液 (5 ml) に、ピリジン (0.065 ml、0.805 mmol) を加え、氷冷下で化合物6 (138 mg、0.684 mmol) を加え30分間攪拌した。反応液に化合物7 (155 mg、1.00 mmol)、トリエチルアミン (0.14 ml、1.00 mmol)、およびアセトニトリル (6 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、水層をAcOEtで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、1 mmol/Lの塩酸、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。残渣をイソプロピルエーテルで洗浄することにより、目的物8 (160 mg、収率93%) を白色固体として得た。

20

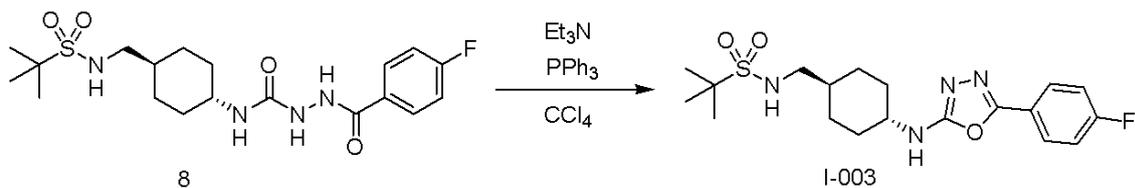
LC/MS (RT) = 1.21

メソッド A

【0105】

第2工程

【化132】



第2工程で得られた化合物8 (100 mg、0.23 mmol) の塩化メチレン溶液 (5 ml) に、トリフェニルホスフィン (122 mg、0.47 mmol)、四塩化炭素 (0.068 ml、0.70 mmol)、およびトリエチルアミン (0.26 ml、1.87 mmol) を加え、80 °Cで30分マイクロウェーブを照射した。反応液に水を加え、水層をAcOEtで抽出し、有機層を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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 100 : 0 95 : 5) にて精製することにより、化合物I-003 (42 mg、収率44%) を白色固体として得た。

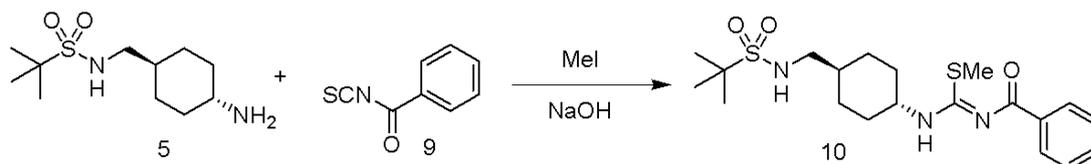
40

【0106】

実施例3 化合物I-007の合成

第1工程

【化133】

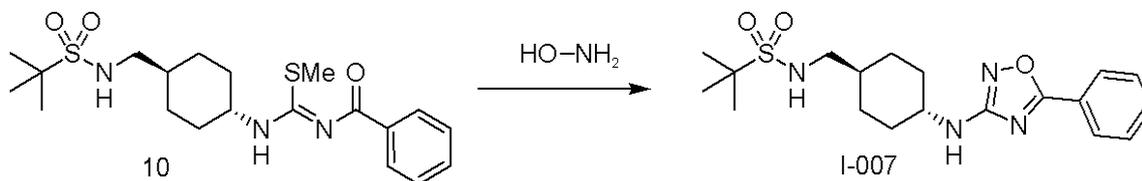


化合物5 (50 mg、0.20 mmol) の塩化メチレン溶液 (5 ml) に、化合物9 (49 mg、0.30 mmol) を加え、室温で30分攪拌した。反応液にヨードメタン (0.019 ml、0.40 mmol)、および1 mol/L水酸化ナトリウム (0.40 ml、0.40 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液にヨードメタン (0.019 ml、0.40 mmol)、および1 mol/L水酸化ナトリウム (0.40 ml、0.40 mmol) を加え、室温で10分攪拌した。反応液に水を加え、水層をAcOEtで抽出した。有機層を1 mol/L塩酸、飽和食塩水で洗浄した。有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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: AcOEt = 100:0 60:40) にて精製することにより、化合物9 (48 mg、収率56%) を白色固体として得た。

【0107】

第2工程

【化134】

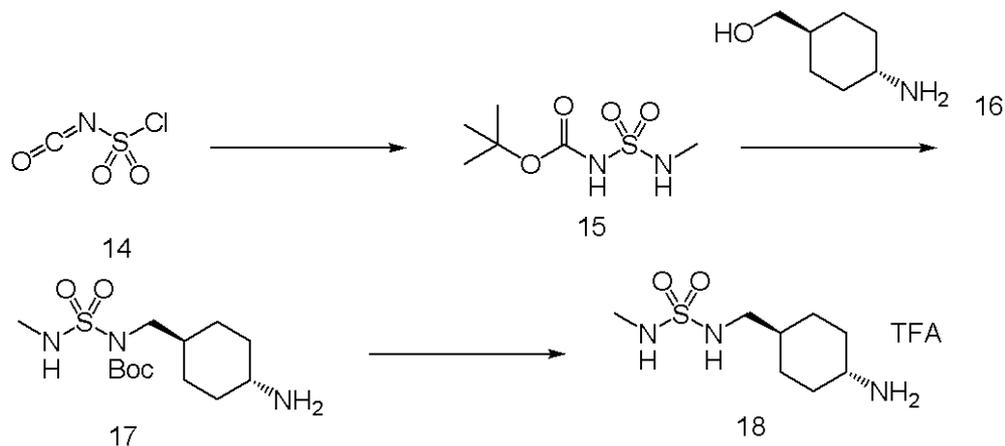


工程1で得られた化合物10 (48 mg、0.11 mmol) のエタノール溶液 (3 ml) にヒドロキシルアミン (0.069 ml、1.13 mmol) を加え、2時間還流した。ヒドロキシルアミン (0.346 ml、5.64 mmol) を加え、1.5時間還流した。反応液に水を加え、AcOEtで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: AcOEt = 100:0 30:70) にて精製することにより、化合物I-007 (2 mg、収率5%) を白色固体として得た。

【0108】

実施例4 化合物18の合成

【化135】



17

18

10

20

30

40

50

工程 1 化合物 15 の合成

化合物 14 (5000 mg、35.3 mmol) のトルエン (50 mL) 溶液に、氷冷下で tBuOH (2.62 g、35.3 mmol) を加え、10 分間攪拌後、ピリジン (6.15 g、78 mmol) を滴下した。30 分攪拌後に、40%メチルアミン水溶液 (16.5 mL、212 mmol) を反応液に滴下した。氷冷下で、2 時間攪拌後に、トルエン層を除き、水層を pH 2 に調整した。水層をクロロホルム/メタノール (4/1) の混合溶媒で 2 回抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をヘキサン/酢酸エチルで粉末化し、化合物 15 (4.68 g、収率 63%) を得た。

LC/MS (RT) = 1.80、LC/MS (MS (M-H)) = 208.85

10

工程 2 化合物 17 の合成

化合物 15 (1790 mg、8.51 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (2233 mg、8.51 mmol) を加えた。氷冷下で、化合物 16 (1000 mg、7.74 mmol) を加え、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.74 mL、8.51 mmol) を加えた。室温に昇温後、反応液を 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと 2 mol/L 塩酸水溶液を加え、水層を酢酸エチルで 2 回洗浄した。水層を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルム/メタノール (4/1) の混合溶媒で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し化合物 17 (830 mg、収率 33%) を得た。

LC/MS (RT) = 1.02、LC/MS (MS) = 322.30

20

工程 3 化合物 18 の合成

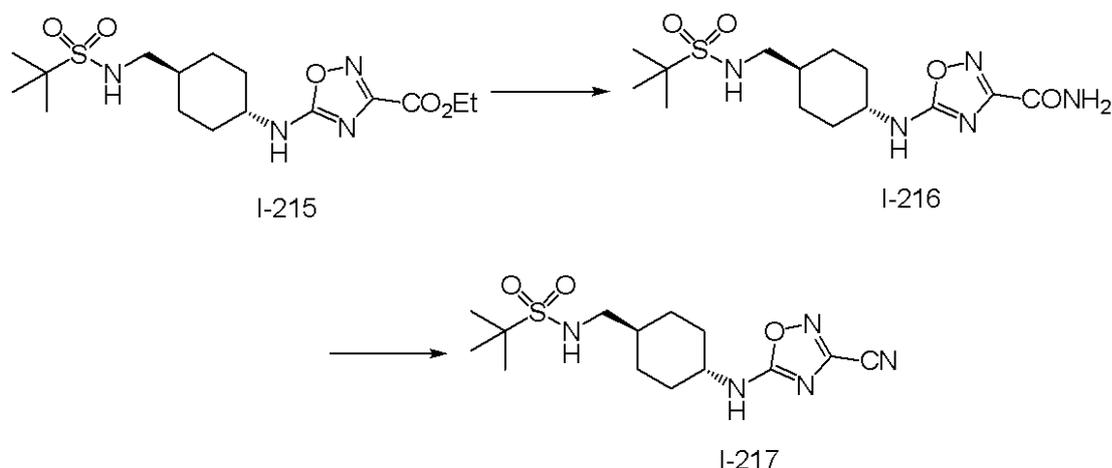
化合物 17 (100 mg、0.311 mmol) をクロロホルム (1 mL) に溶解し、TFA (0.5 mL) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去することで化合物 18 (99 mg、収率 100%) を得た。

LC/MS (RT) = 0.39、LC/MS (M+H-TFA) = 222.05

【0109】

実施例 5 化合物 I-216 および I-217 の合成

【化 136】



30

40

工程 1 化合物 I-216 の合成

化合物 I-215 (100 mg、0.257 mmol) を THF (1 mL) に溶解し、アンモニア水 (0.1 mL) を加えた。室温で攪拌後、マイクロウェーブを 40 分間、80 で照射した。さらにアンモニア水を 0.4 mL 加え、マイクロウェーブを照射した。反応液に酢酸エチルを加え、1 mol/L 塩酸水溶液で洗浄した。有機層を水と飽和食塩

50

水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで粉末化し、I - 216を得た。

工程2 化合物I - 217の合成

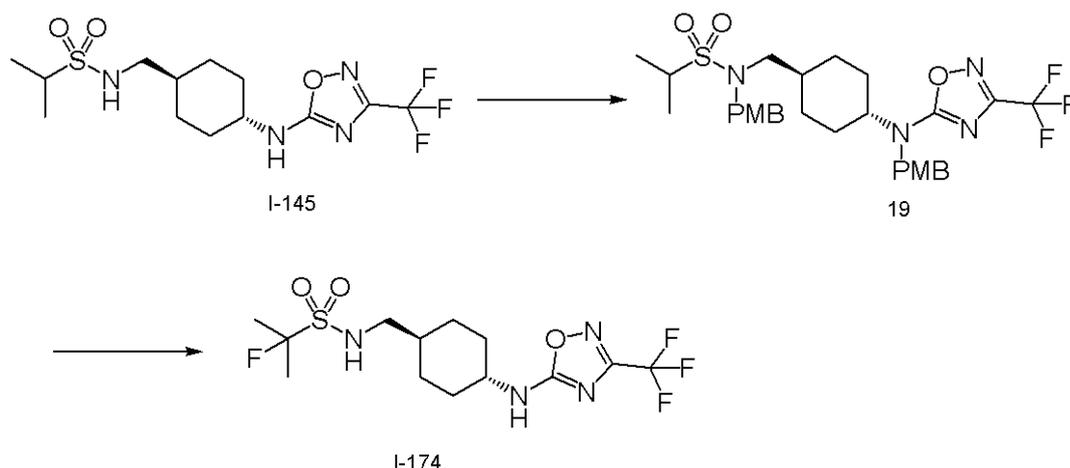
化合物I - 216 (24.5 mg、0.068 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸無水物 (43 mg、0.204 mmol) を加え、ピリジン (21.5 mg、0.273 mmol) を滴下した。室温で3時間攪拌し、反応液をジクロロメタンで希釈した。反応液を1 mol/L塩酸と水で洗浄後、有機層はさらに飽和炭酸水素ナトリウムと水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで粉末化し、化合物I - 217を得た。

10

【0110】

実施例6 化合物I - 174の合成

【化137】



20

工程1

化合物I - 145 (2.000 g、5.40 mmol) を窒素雰囲気下で、テトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、60%水素化ナトリウム (0.475 g、11.88 mmol) を加え室温で5分攪拌した。反応液にp - メトキシベンジルククロライド (1.544 mL、11.34 mmol) を加え、70度で加熱攪拌した。室温まで冷却し、酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をクロマトグラフィーで精製することにより化合物19 (2.3967 g、3.92 mmol) を得た。

30

LC / MS (RT) = 2.87、LC / MS (MS) = 611.15

工程2

工程1で得られた化合物19 (0.200 mg、0.327 mmol) を窒素雰囲気下で、テトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、-78度に冷却後、HMPA (0.285 mL、1.637 mmol) 及びt - ブトキシカリウム (0.081 mg、0.72 mmol) を加えた。その後2.69 mol/Lのブチルリチウム溶液 (0.268 mL、0.72 mmol) を加え、-78度で5分間攪拌し、NFSI (0.326 mg、0.982 mmol) を加えた。反応液を昇温し、室温攪拌を行なった。反応終了後にジエチルエーテルを加え、有機層を水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温で攪拌した。反応終了後に溶媒を減圧留去し、得られた残渣にクロロホルムを加え、有機層を2 mol/Lの炭酸カリウム水溶液で中和し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相クロマトグラフィーにより精製することで、化合物I - 174 (0.016 g、0.041 mmol) を得た。

40

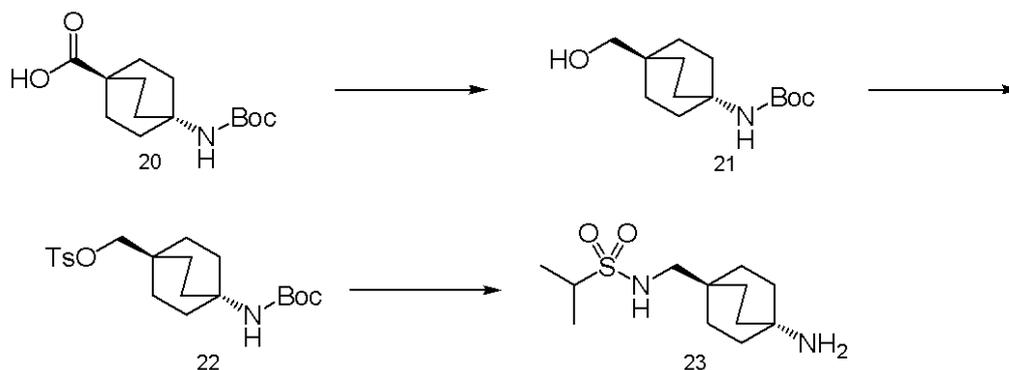
50

LC / MS (RT) = 2 . 0 7 , LC / MS (MS) = 3 8 9 . 1 0

【 0 1 1 1 】

実施例 7 化合物 2 3 の合成

【 化 1 3 8 】



10

工程 1

化合物 2 0 (1 . 5 0 g、5 . 5 7 m m o l) に 1 m o l / L の ボ ラ ン の テ ト ラ ヒ ド ロ フ ラ ン 溶 液 を 加 え、室 温 で 攪 拌 し た。反 応 液 に メ タ ノ ール を 加 え、溶 媒 を 減 圧 留 去 し た。得 ら れ た 残 渣 に 酢 酸 エ チ ル を 加 え、有 機 層 を 水 及 び 飽 和 食 塩 水 で 洗 い、無 水 硫 酸 マ グ ネ シ ウ ム で 乾 燥 し た。溶 媒 を 減 圧 留 去 し、ヘ キ サ ン を 加 え 固 化 さ せ る こ と に よ り、化 合 物 2 1 (0 . 8 5 5 g、3 . 3 5 m m o l) を 得 た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 4 2 (9 H , s) , 1 . 4 7 - 1 . 5 4 (6 H , m) , 1 . 7 9 - 1 . 8 7 (6 H , m) , 3 . 2 6 (2 H , d , J = 5 . 3 \text{ Hz}) , 4 . 3 3 (1 H , \text{br s}) .

工程 2

工 程 1 で 得 ら れ た 化 合 物 2 1 (0 . 5 0 0 g、1 . 9 5 8 m m o l) を ピ リ ジ ン (5 m L) に 溶 解 し、p - ト ル エ ン ス ル ホ ニ ル ク ロ ラ イ ド (0 . 4 1 1 g、2 . 1 5 4 m m o l) を 加 え、室 温 で 攪 拌 し た。さ ら に p - ト ル エ ン ス ル ホ ニ ル ク ロ ラ イ ド (0 . 0 7 4 7 g、0 . 3 9 m m o l) を 追 加 し た。酢 酸 エ チ ル を 加 え、有 機 層 を 2 m o l / L の 塩 酸 水 溶 液、水 及 び 飽 和 食 塩 水 で 洗 い、無 水 硫 酸 マ グ ネ シ ウ ム で 乾 燥 し た。溶 媒 を 減 圧 留 去 し、ジ エ チ ル エ ー テ ル を 加 え て 固 化 す る こ と に よ り、化 合 物 2 2 (0 . 6 5 7 g、1 . 6 0 m m o l) を 得 た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 8 - 1 . 5 0 (1 5 H , m) , 1 . 7 4 - 1 . 8 3 (6 H , m) , 2 . 4 5 (3 H , s) , 3 . 6 2 (2 H , s) , 4 . 3 0 (1 H , \text{br s}) .

工程 3

工 程 2 で 得 ら れ た 化 合 物 2 2 (0 . 5 0 0 g、1 . 2 2 1 m m o l) を N M P (5 m L) に 溶 解 し、ア ジ 化 ナ ト リ ウ ム (0 . 2 3 8 g、3 . 6 6 m m o l) を 加 え、1 2 0 度 で 加 熱 攪 拌 し た。室 温 ま で 冷 却 し、ジ エ チ ル エ ー テ ル を 加 え た。有 機 層 を 水 洗 し、無 水 硫 酸 マ グ ネ シ ウ ム で 乾 燥 し た。溶 媒 を 減 圧 留 去 し た。得 ら れ た 残 渣 を テ ト ラ ヒ ド ロ フ ラ ン (4 m L) に 溶 解 し、含 水 の 1 0 % パ ラ ジ ウ ム / カ ー ボ ン 粉 末 (0 . 0 6 8 g) を 加 え、水 素 雰 囲 気 下 で 室 温 攪 拌 を 行 な っ た。反 応 液 を セ ラ イ ト 濾 過 し、濾 液 を 減 圧 濃 縮 し た。得 ら れ た 残 渣 を テ ト ラ ヒ ド ロ フ ラ ン (3 m L) に 溶 解 し、ト リ エ チ ル ア ミ ン (0 . 5 4 3 m L、3 . 9 1 m m o l) を 加 え、- 4 5 度 に 冷 却 し、イ ソ プ ロ ピ ル ス ル ホ ニ ル ク ロ ラ イ ド (0 . 2 1 7 m L、1 . 8 3 2 m m o l) を 加 え、- 4 5 度 で 5 分 間 攪 拌 を 行 な っ た 後 に、- 2 0 度 ま で 昇 温 し た。そ の 後、イ ソ プ ロ ピ ル ス ル ホ ニ ル ク ロ ラ イ ド (0 . 0 7 2 3 m L、0 . 6 1 0 m m o l) を 追 加 し、室 温 ま で 昇 温 し た。酢 酸 エ チ ル を 加 え、水 及 び 飽 和 食 塩 水 で 洗 い、無 水 硫 酸 マ グ ネ シ ウ ム で 乾 燥 し た。溶 媒 を 減 圧 留 去 し、得 ら れ た 残 渣 を ク ロ ロ ホ

40

50

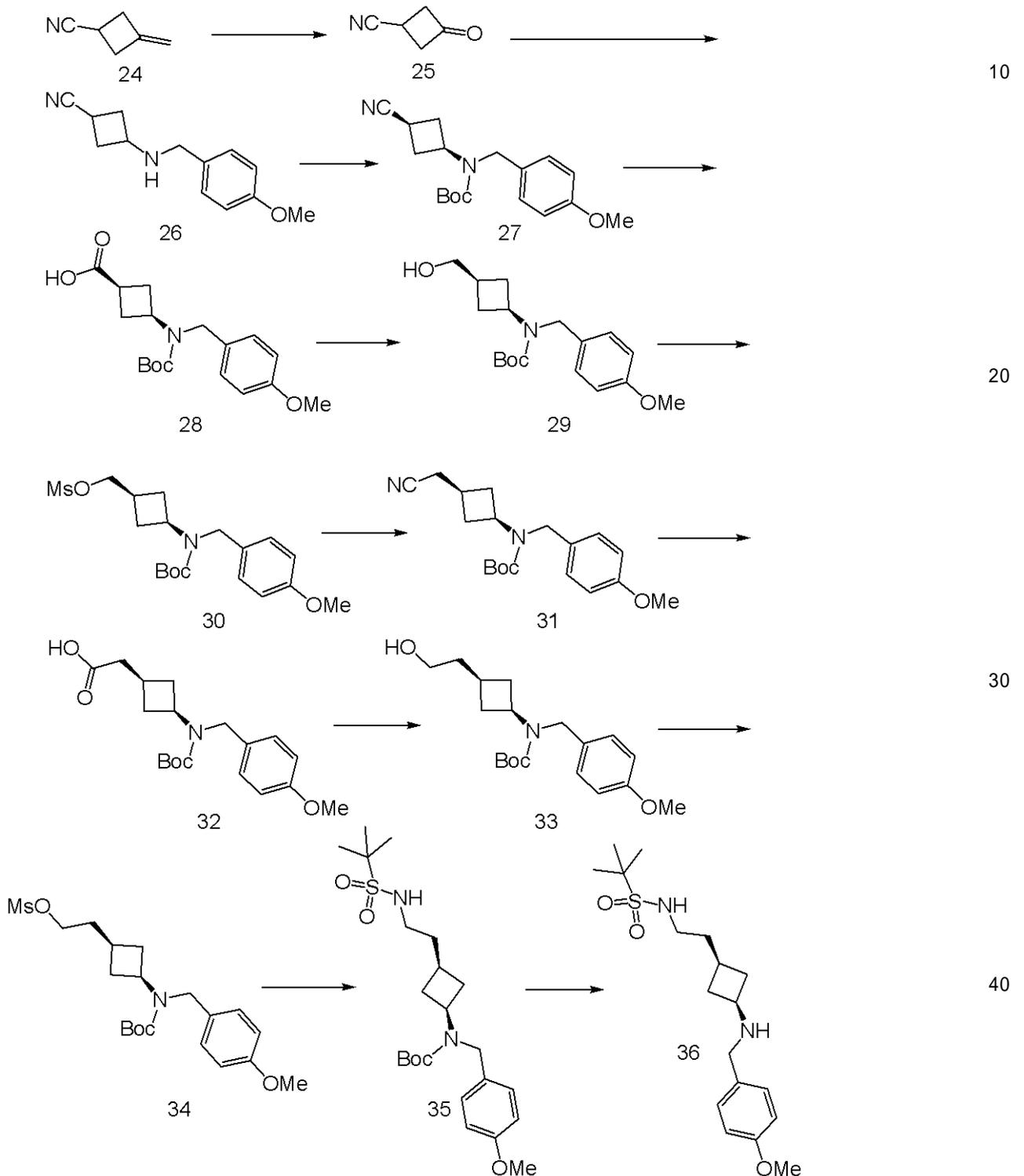
ルム (4 m L) 及びトリフロロ酢酸 (1 m L) に溶解し、室温攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相クロマトグラフィーで精製することにより、化合物 2 3 (0 . 1 2 2 9 g 、 0 . 4 7 2 m m o l) を得た。

LC / MS (RT) = 0 . 6 5 , LC / MS (MS) = 2 6 1 . 6 0

【 0 1 1 2 】

実施例 8 化合物 3 6 の合成

【 化 1 3 9 】



工程 1 化合物 2 5 の合成

窒素雰囲気下、化合物 2 4 (1 0 g 、 1 0 7 m m o l) を塩化メチレン (2 0 0 m L) 、アセトニトリル (2 0 0 m L) および水 (3 2 0 m L) に溶解し、塩化ルテニウム (6 6

8 mg、3.22 mmol)を加え、-10 に冷却した。反応液に過ヨウ素酸ナトリウム(91.9 g、430 mmol)を30分かけて加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液をセライトろ過した後、ろ液を飽和食塩水で洗浄した。ろ液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルろ過した後、溶媒を減圧留去することで、化合物25(8766 mg、収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 3.56 (4.1 H, d, J = 8.1 Hz), 3.27 (1.0 H, q, J = 8.3 Hz).

工程2 化合物26の合成

窒素雰囲気下、化合物25(1000 mg、10.52 mmol)を塩化メチレン(10 mL)に溶解し、4-メトキシベンジルアミン(2885 mg、21.03 mmol)および酢酸(1263 mg、21.03 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液にナトリウムアセトキシボロハイドライド(2674 mg、12.62 mmol)と塩化メチレン(10 mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製し、化合物26(1926 mg、収率85%)を得た。

LC/MS(RT) = 0.65, LC/MS(MS) = 217.25

工程3 化合物27の合成

窒素雰囲気下、化合物26(1926 mg、8.91 mmol)を塩化メチレン(20 mL)に溶解し、DMAP(218 mg、1.781 mmol)とBoc₂O(2332 mg、10.69 mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られ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-酢酸エチル)により精製し、化合物27(1398 mg、収率50%)を得た。

UPLC/MS(RT) = 2.35, LC/MS(MS) = 317

メソッド C

工程4 化合物28の合成

窒素雰囲気下、化合物27(1315 mg、4.16 mmol)をエタノール(13 mL)に溶解し、水酸化カリウム(700 mg、12.47 mmol)水溶液を加え、80 で8時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水で抽出した。得られた水層を酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することで化合物28(1379 mg、収率99%)を得た。

LC/MS(RT) = 1.98, LC/MS(MS(M-H)) = 334.15

工程5 化合物29の合成

窒素雰囲気下、化合物28(494 mg、1.473 mmol)をテトラヒドロフラン(5 mL)に溶解し、ボラン-テトラヒドロフラン錯体0.9 mol/L(3.273 mL、2.946 mmol)を0度に加え、室温で2時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られ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-酢酸エチル)により精製し、化合物29(457 mg、収率97%)を得た。

UPLC/MS(RT) = 2.04, LC/MS(MS) = 322

メソッド C

10

20

30

40

50

工程 6 化合物 30 の合成

窒素雰囲気下、化合物 29 (455 mg、1.416 mmol) を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (215 mg、2.123 mmol) およびメタンスルホンクロライド (178 mg、1.557 mmol) を 0 度で加え、1 時間攪拌した。反応液に 10% クエン酸水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することで化合物 30 (577 mg) を定量的に得た。

UPLC/MS (RT) = 2.37, LC/MS (MS) = 400

メソッド C

10

工程 7 化合物 31 の合成

窒素雰囲気下、化合物 30 (566 mg、1.417 mmol) を DMF (5 mL) に溶解し、青酸カリウム (138 mg、2.125 mmol) を、80 度で 5 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。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することで化合物 31 (454 mg、収率 97%) を得た。

UPLC/MS (RT) = 2.39, LC/MS (MS) = 331

メソッド C

工程 8 化合物 32 の合成

窒素雰囲気下、化合物 31 (272 mg、0.823 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、水酸化カリウム (277 mg、4.94 mmol) 水溶液を加え、100 度で 11 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水で抽出した。得られた水層を酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することで化合物 32 (250 mg、収率 87%) を得た。

UPLC/MS (RT) = 2.17, LC/MS (MS) = 350

メソッド C

20

工程 9 化合物 33 の合成

窒素雰囲気下、化合物 32 (247 mg、0.707 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、ボラン-テトラヒドロフラン錯体 0.9 mol/L (1.571 mL、1.414 mmol) を 0 度で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 10% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られ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-酢酸エチル) により精製し、化合物 33 (171 mg、収率 72%) を得た。

工程 10 化合物 34 の合成

窒素雰囲気下、化合物 33 (169 mg、0.504 mmol) を塩化メチレン (2 mL) に溶解し、トリエチルアミン (76 mg、0.756 mmol) とメタンスルホンクロライド (64 mg、0.554 mmol) を 0 度で加え、20 分攪拌した。反応液に 10% クエン酸水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去することで化合物 34 (157 mg、収率 75%) を得た。

工程 11 化合物 35 の合成

窒素雰囲気下、化合物 34 (157 mg、0.380 mmol) と 2-メチルプロパン 2-スルホンアミド (63 mg、0.456 mmol) を DMA (5 mL) に溶解し、炭酸セシウム (247 mg、0.759 mmol) を加え、100 度で一晩攪拌した。反応液

30

40

50

に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られ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 - 酢酸エチル）により精製し、化合物 35（107 mg、収率 62%）を得た。

UPLC/MS (RT) = 2.63, LC/MS (MS) = 456
メソッド C

工程 12 化合物 36 の合成

窒素雰囲気下、化合物 35（107 mg、0.235 mmol）をトリフルオロ酢酸（1 mL）に溶解し、室温で 20 分攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム - メタノール）により精製し、化合物 36（51 mg、収率 61%）を得た。

UPLC/MS (RT) = 1.26, LC/MS (MS) = 355
メソッド C

【0113】

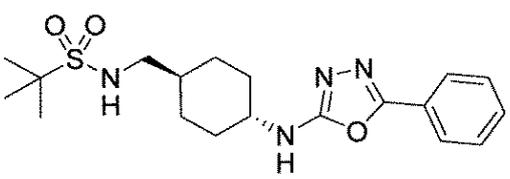
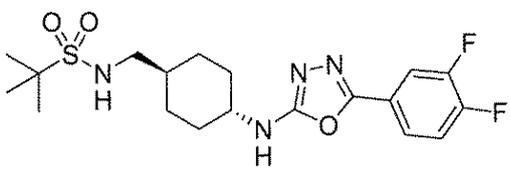
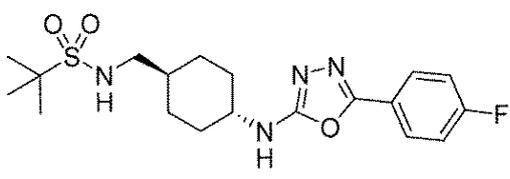
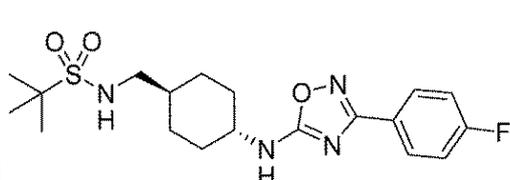
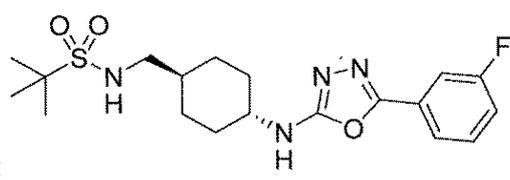
上記実施例に従い、以下の化合物を合成した。なお、特に LC/MS 分析条件を記載していないものは、メソッド A で測定したものとする。また、LC/MS (RT) は保持時間を示し、LC/MS (MS) は付加イオン [M + H]⁺を示す。

【0114】

10

20

【表 5】

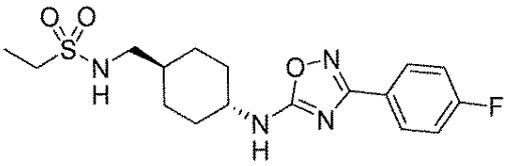
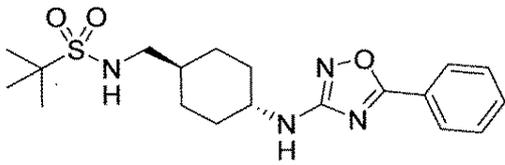
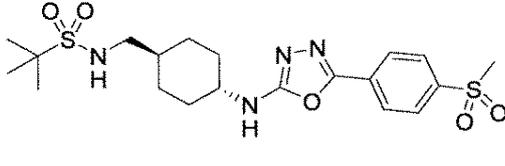
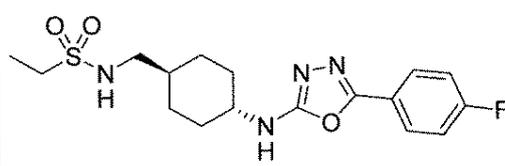
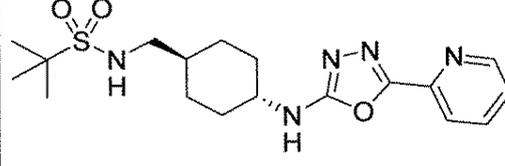
実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-001		<p>1H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.98-1.04 (2H, m), 1.23-1.33 (12H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 2.04-2.07 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.35-3.36 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.51-7.55 (3H, m), 7.73 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.79-7.81 (2H, m).</p>
I-002		<p>1H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.00-1.03 (2H, m), 1.22-1.34 (12H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 2.03-2.05 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.35-3.36 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.61-7.64 (2H, m), 7.77-7.82 (2H, m).</p>
I-003		<p>1H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.98-1.01 (2H, m), 1.24-1.26 (12H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 2.05-2.06 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.35-3.36 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.35-7.40 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.84-7.85 (2H, m).</p>
I-004		<p>1H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.99-1.05 (2H, m), 1.24-1.34 (12H, m), 1.81-1.83 (2H, m), 2.01-2.03 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.45-3.46 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.34 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.91-7.95 (2H, m), 8.42 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-005		<p>1H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.98-1.05 (2H, m), 1.21-1.36 (12H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 2.03-2.06 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.34-3.38 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.36-7.38 (1H, m), 7.53-7.65 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>

10

20

30

【表 6】

実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-006		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.00–1.07 (2H, m), 1.22–1.33 (6H, m), 1.80–1.83 (2H, m), 2.01–2.02 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.98 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.44–3.47 (1H, m), 7.02 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.34 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.92–7.94 (2H, m), 8.43 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-007		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.97–1.03 (2H, m), 1.16–1.38 (13H, m), 1.79–1.82 (2H, m), 2.01–2.03 (2H, m), 2.88 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.19–3.22 (1H, m), 6.84–6.91 (2H, m), 7.60–7.67 (3H, m), 7.94–8.00 (2H, m).</p>
I-008		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.99–1.06 (2H, m), 1.26–1.33 (13H, m), 1.82–1.83 (2H, m), 2.05–2.07 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.17 (1H, d, J = 5.1 Hz), 3.27 (3H, s), 3.38–3.42 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.02–8.08 (4H, m).</p>
I-009		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.98–1.05 (2H, m), 1.18–1.25 (5H, m), 1.37–1.38 (1H, m), 1.80–1.83 (2H, m), 2.03–2.06 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.98 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.35–3.37 (1H, m), 7.01 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.35–7.40 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.83–7.86 (2H, m).</p>
I-010		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.00–1.03 (2H, m), 1.25–1.33 (12H, m), 1.81–1.83 (2H, m), 2.04–2.07 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.36–3.38 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.48–7.52 (1H, m), 7.91–7.96 (3H, m), 8.66–8.67 (1H, m).</p>

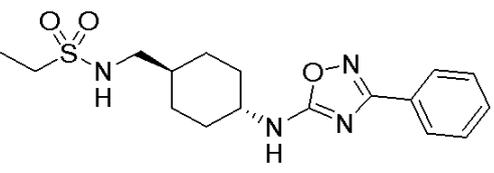
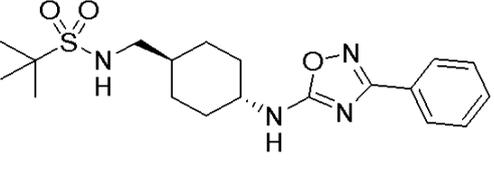
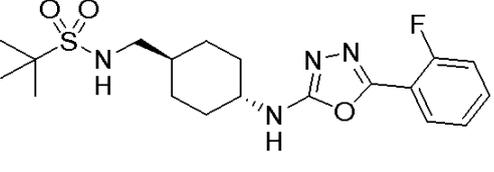
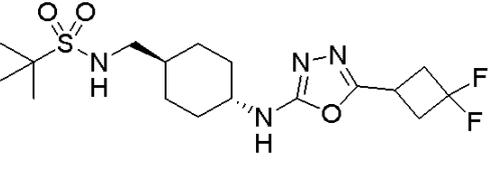
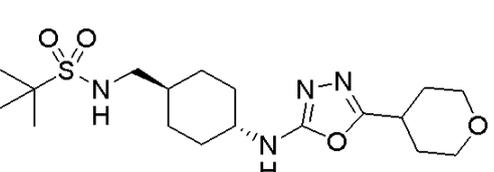
10

20

30

40

【表 7】

実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-011		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.02–1.05 (2H, m), 1.17–1.40 (6H, m), 1.80–1.83 (2H, m), 2.00–2.04 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.98 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.44–3.48 (1H, m), 7.01 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.49–7.51 (3H, m), 7.87–7.90 (2H, m), 8.40 (1H, d, J = 8.1 Hz).</p>
I-012		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.00–1.06 (2H, m), 1.22–1.38 (12H, m), 1.81–1.84 (2H, m), 2.01–2.04 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.44–3.48 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.48–7.52 (3H, m), 7.88–7.90 (2H, m), 8.39 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-013		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.97–1.02 (2H, m), 1.19–1.38 (12H, m), 1.80–1.83 (2H, m), 2.04–2.07 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.36–3.38 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.34–7.43 (2H, m), 7.55–7.60 (1H, m), 7.81–7.87 (2H, m).</p>
I-014		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.89–1.02 (2H, m), 1.12–1.39 (12H, m), 1.75–1.83 (2H, m), 1.96–2.04 (2H, m), 2.80–2.92 (4H, m), 2.97–3.09 (2H, m), 3.19–3.29 (1H, m), 3.45–3.52 (1H, m), 6.85 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.1 Hz).</p>
I-015		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.90–1.01 (2H, m), 1.13–1.38 (12H, m), 1.59–1.69 (2H, m), 1.75–1.87 (4H, m), 1.96–2.03 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.97–3.05 (1H, m), 3.16–3.27 (1H, m), 3.39–3.45 (2H, m), 3.83–3.89 (2H, m), 6.85 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz).</p>

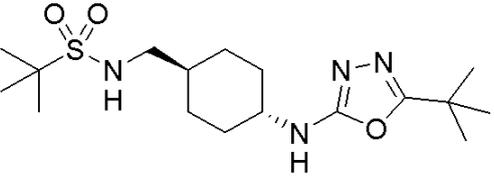
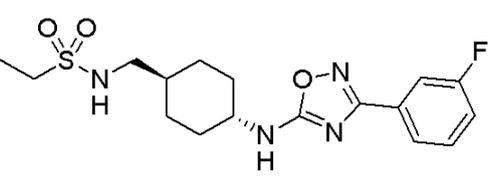
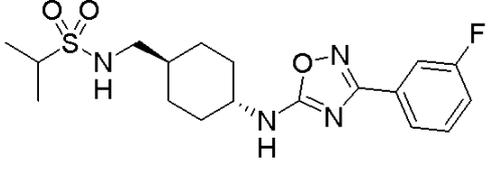
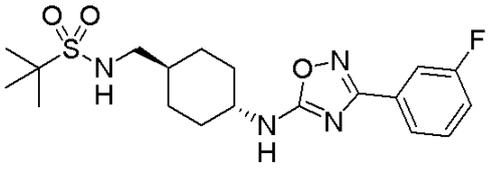
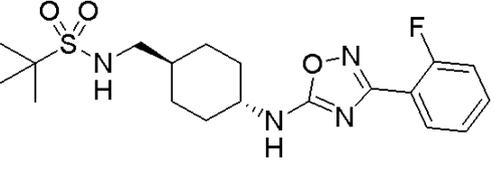
10

20

30

40

【表 8】

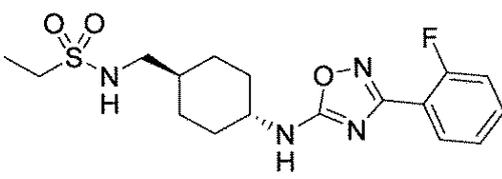
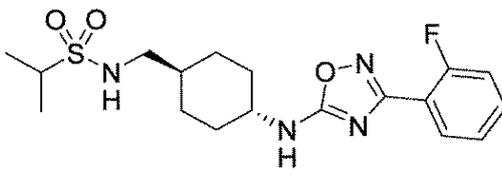
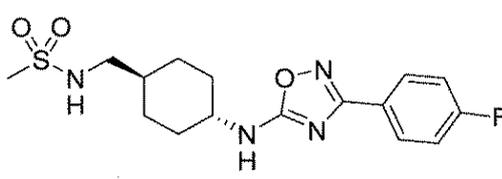
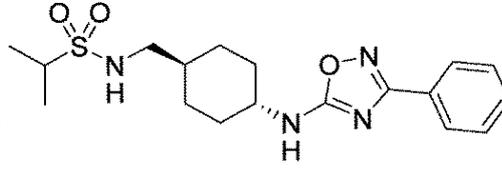
実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ(RT,MS)
I-016		<p>1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.90-1.01 (2H, m), 1.10-1.38 (21H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.17-3.26 (1H, m), 6.85 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-017		<p>1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.00-1.06 (2H, m), 1.17-1.38 (6H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 1.99-2.04 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.98 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.45-3.47 (1H, m), 7.02 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 7.54-7.62 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.49 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-018		<p>1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.00-1.06 (2H, m), 1.21-1.37 (9H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 2.00-2.02 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.14-3.16 (1H, m), 3.46-3.47 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.38-7.40 (1H, m), 7.54-7.62 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.49 (1H, d, J = 8.1 Hz).</p>
I-019		<p>1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.01-1.06 (2H, m), 1.30 (12H, tt, J = 26.6, 6.3 Hz), 1.81-1.84 (2H, m), 2.00-2.03 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.44-3.48 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.38-7.40 (1H, m), 7.56-7.60 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.48 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-020		<p>1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.00-1.05 (2H, m), 1.22-1.37 (12H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 2.00-2.03 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.43-3.47 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.33-7.39 (2H, m), 7.55-7.61 (1H, m), 7.90-7.92 (1H, m), 8.46 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>

10

20

30

【表 9】

実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-021		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.02-1.05 (2H, m), 1.17-1.39 (6H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 2.00-2.02 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.98 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.43-3.47 (1H, m), 7.02 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.34-7.38 (2H, m), 7.55-7.61 (1H, m), 7.90-7.92 (1H, m), 8.47 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-022		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.01-1.05 (2H, m), 1.25-1.33 (9H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 2.01-2.03 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.14-3.16 (1H, m), 3.44-3.46 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.34-7.38 (2H, m), 7.56-7.59 (1H, m), 7.90-7.92 (1H, m), 8.46 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-023		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.00-1.05 (2H, m), 1.23-1.39 (3H, m), 1.81 (2H, d, J = 13.2 Hz), 2.02 (2H, d, J = 10.1 Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.88 (3H, s), 3.45-3.46 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.34 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.93 (2H, dd, J = 8.6, 5.6 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.1 Hz).</p> <p>LC/MS(RT)=1.80 LC/MS(MS)=369.30</p>
I-024		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.00-1.06 (2H, m), 1.21-1.38 (9H, m), 1.81-1.83 (2H, m), 2.01-2.03 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.12-3.18 (1H, m), 3.44-3.48 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.47-7.53 (3H, m), 7.88-7.89 (2H, m), 8.40 (1H, d, J = 8.1 Hz).</p>

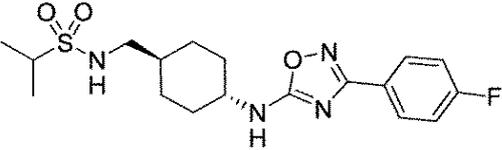
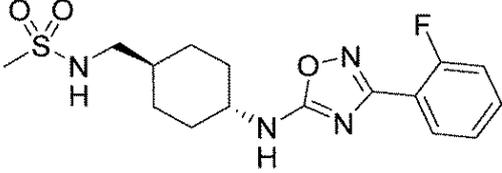
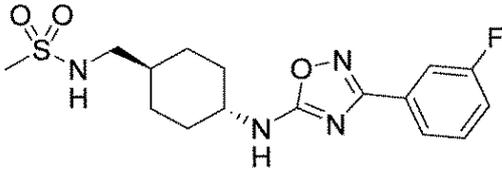
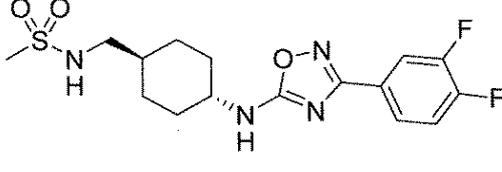
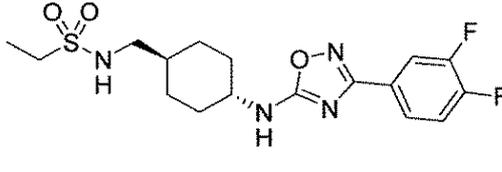
10

20

30

【 0 1 1 5 】

【表 10】

実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-025		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.99–1.06 (2H, m), 1.21–1.38 (9H, m), 1.80–1.83 (2H, m), 2.00–2.02 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.12–3.16 (1H, m), 3.43–3.47 (1H, m), 6.98 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.32–7.36 (2H, m), 7.92–7.94 (2H, m), 8.43 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).
I-026		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.01–1.08 (2H, m), 1.24–1.39 (3H, m), 1.81–1.82 (2H, m), 1.99–2.04 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.88 (3H, s), 3.43–3.47 (1H, m), 6.99 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.33–7.39 (2H, m), 7.56–7.59 (1H, m), 7.90–7.92 (1H, m), 8.47 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).
I-027		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03–1.06 (2H, m), 1.24–1.39 (3H, m), 1.80–1.83 (2H, m), 1.99–2.03 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.88 (3H, s), 3.46–3.48 (1H, m), 6.99 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.38–7.40 (1H, m), 7.54–7.62 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).
I-028		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.01–1.06 (2H, m), 1.26–1.39 (3H, m), 1.81–1.82 (2H, m), 1.99–2.03 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.88 (3H, s), 3.45–3.47 (1H, m), 6.99 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.57–7.62 (1H, m), 7.73–7.86 (2H, m), 8.51 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).
I-029		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.02–1.05 (2H, m), 1.22–1.32 (6H, m), 1.80–1.83 (2H, m), 2.00–2.02 (2H, m), 2.78 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.98 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.44–3.48 (1H, m), 7.02 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.57–7.60 (1H, m), 7.73–7.85 (2H, m), 8.51 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

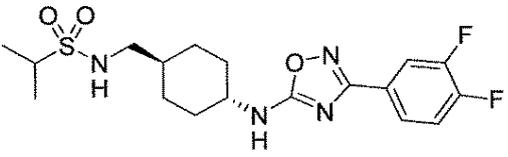
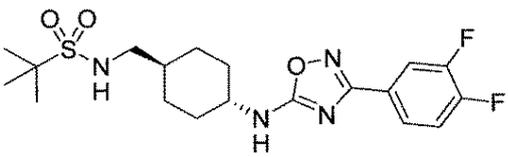
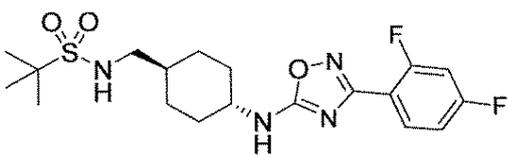
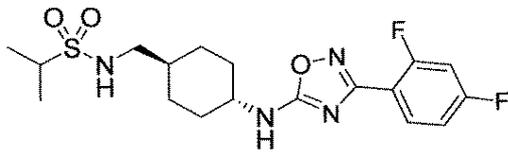
10

20

30

40

【表 1 1】

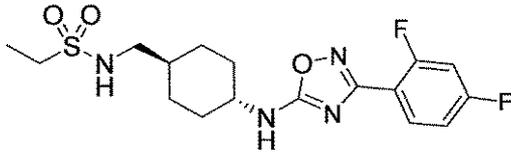
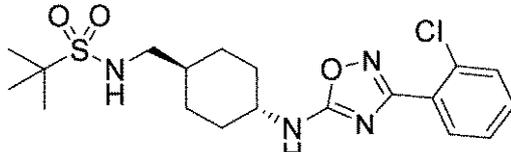
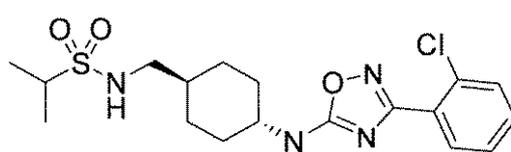
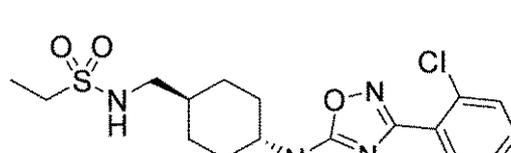
実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-030		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.01–1.05 (2H, m), 1.25–1.33 (9H, m), 1.80–1.83 (2H, m), 1.99–2.03 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.14–3.16 (1H, m), 3.45–3.47 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.57–7.60 (1H, m), 7.73–7.85 (2H, m), 8.51 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-031		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.99–1.03 (2H, m), 1.24–1.31 (12H, m), 1.81–1.83 (2H, m), 2.01–2.03 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.45–3.47 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.57–7.62 (1H, m), 7.73–7.86 (2H, m), 8.50 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-032		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.95–1.05 (2H, m), 1.27–1.40 (12H, m), 1.78–1.86 (2H, m), 1.98–2.06 (2H, m), 2.89 (2H, dd, J = 7.1, 5.6 Hz), 3.42–3.46 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.22–7.27 (1H, m), 7.41–7.47 (1H, m), 7.94–8.00 (1H, m), 8.49 (1H, d, J = 7.6 Hz). LC/MS(RT)=2.15 LC/MS(MS)=429.2</p>
I-033		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.95–1.06 (2H, m), 1.20–1.42 (10H, m), 1.80–1.83 (2H, m), 2.00–2.04 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.11–3.18 (1H, m), 3.39–3.49 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.25 (1H, td, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.41–7.47 (1H, m), 7.97 (1H, td, J = 8.4, 6.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 7.6 Hz). LC/MS(RT)=2.02 LC/MS(MS)=415.2</p>

10

20

30

【表 1 2】

実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-034		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.96–1.06 (2H, m), 1.17–1.43 (6H, m), 1.80–1.83 (2H, m), 2.00–2.03 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.98 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.39–3.49 (1H, m), 7.01 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.25 (1H, td, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.41–7.47 (1H, m), 7.94–8.00 (1H, m), 8.49 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p> <p>LC/MS(RT)= LC/MS(MS)=401.2</p>
I-035		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.94–1.04 (2H, m), 1.27–1.40 (12H, m), 1.78–1.85 (2H, m), 1.99–2.06 (2H, m), 2.88 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.38–3.46 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.47 (1H, td, J = 7.5, 1.4 Hz), 7.54 (1H, td, J = 7.6, 1.9 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz), 8.47 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-036		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.94–1.05 (2H, m), 1.20–1.41 (9H, m), 1.78–1.85 (2H, m), 1.98–2.06 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.11–3.18 (1H, m), 3.37–3.46 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.47 (1H, td, J = 7.4, 1.4 Hz), 7.54 (1H, td, J = 7.6, 1.7 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 8.47 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-037		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.95–1.05 (1H, m), 1.18 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22–1.43 (3H, m), 1.78–1.85 (2H, m), 1.99–2.06 (2H, m), 2.77 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.97 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.38–3.47 (1H, m), 7.01 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.47 (1H, td, J = 7.5, 1.4 Hz), 7.54 (1H, td, J = 7.6, 1.9 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz), 8.47 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>

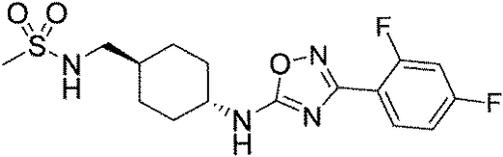
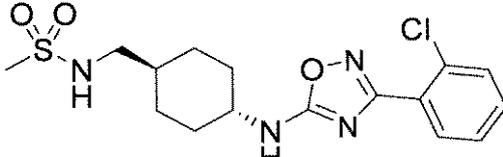
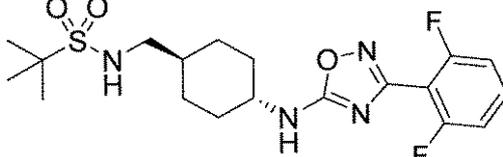
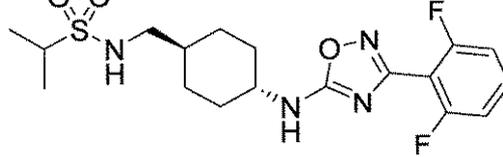
10

20

30

40

【表 1 3】

実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-038		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.97-1.07 (2H, m), 1.23-1.33 (2H, m), 1.34-1.43 (1H, m), 1.77-1.85 (2H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.87 (4H, s), 3.39-3.50 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.25 (1H, td, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.41-7.47 (1H, m), 7.97 (1H, td, J = 8.5, 6.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 7.6 Hz). LC/MS(RT)=1.79 LC/MS(MS)=387.15</p>
I-039		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.96-1.06 (2H, m), 1.23-1.33 (2H, m), 1.34-1.42 (1H, m), 1.77-1.84 (2H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.79 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.87 (3H, s), 3.39-3.46 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.47 (1H, td, J = 7.5, 1.4 Hz), 7.54 (1H, td, J = 7.7, 1.9 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz), 8.47 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-040		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.93-1.03 (2H, m), 1.26-1.39 (13H, m), 1.77-1.85 (2H, m), 1.97-2.05 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.36-3.45 (1H, m), 6.86 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.28 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.62-7.69 (1H, m), 8.58 (1H, d, J = 7.6 Hz). LC/MS(RT)=2.01 LC/MS(MS)=429.2</p>
I-041		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.93-1.03 (2H, m), 1.21 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.22-1.40 (3H, m), 3.10-3.17 (1H, m), 3.37-3.44 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.28 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.62-7.69 (1H, m), 8.58 (1H, d, J = 7.6 Hz). LC/MS(RT)=1.87 LC/MS(MS)=415.2</p>

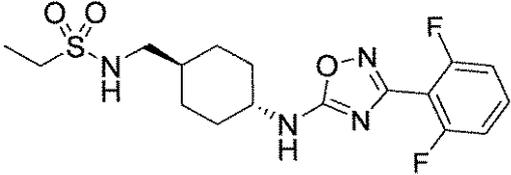
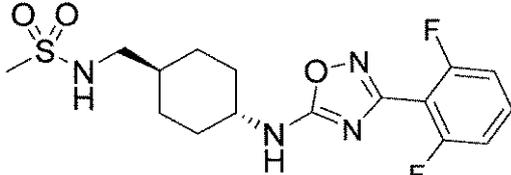
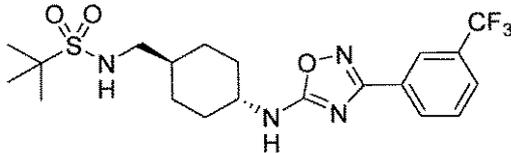
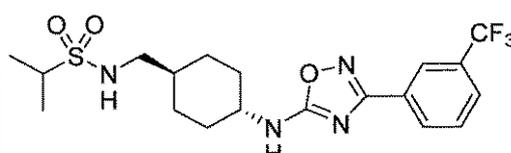
10

20

30

40

【表 1 4】

実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-042		<p>1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.94-1.04 (2H, m), 1.18 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22-1.41 (3H, m), 1.77-1.85 (2H, m), 1.97-2.04 (2H, m), 2.76 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.97 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.38-3.44 (1H, m), 7.01 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.28 (2H, t, J = 8.1 Hz), 7.62-7.69 (1H, m), 8.58 (1H, d, J = 7.6 Hz). LC/MS(RT)=1.75 LC/MS(MS)=401.2</p>
I-043		<p>1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.95-1.05 (2H, m), 1.22-1.33 (2H, m), 1.34-1.41 (1H, m), 1.77-1.84 (2H, m), 1.97-2.04 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.87 (3H, s), 3.37-3.45 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.28 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.62-7.69 (1H, m), 8.58 (1H, d, J = 7.6 Hz). LC/MS(RT)=1.64 LC/MS(MS)=387.15</p>
I-044		<p>1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.98-1.06 (2H, m), 1.24-1.37 (13H, m), 1.82 (2H, d, J = 11.7 Hz), 2.03 (2H, d, J = 10.7 Hz), 2.89 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.48-3.50 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.12 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.54 (1H, d, J = 8.1 Hz). LC/MS(RT)=2.44 LC/MS(MS)=461.20</p>
I-045		<p>1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.99-1.07 (2H, m), 1.26-1.32 (9H, m), 1.82 (2H, d, J = 11.2 Hz), 2.03 (2H, d, J = 9.6 Hz), 2.81 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.11-3.18 (1H, m), 3.49-3.50 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.92 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.12 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.54 (1H, d, J = 7.6 Hz). LC/MS(RT)=2.29 LC/MS(MS)=447.35</p>

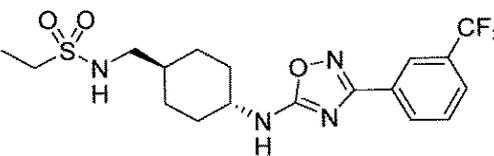
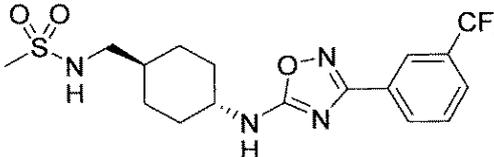
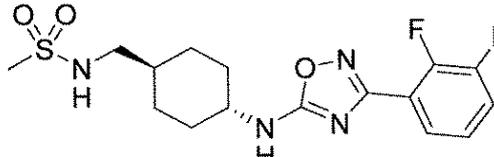
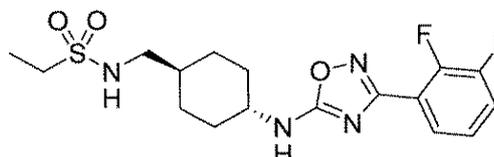
10

20

30

40

【表 15】

実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-046		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.99-1.06 (2H, m), 1.21-1.34 (6H, m), 1.82 (2H, d, J = 11.2 Hz), 2.02 (2H, d, J = 10.1 Hz), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.98 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.49 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.02 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.92 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.12 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.54 (1H, d, J = 8.1 Hz).</p> <p>LC/MS(RT)=2.21 LC/MS(MS)=433.15</p>
I-047		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.98-1.06 (2H, m), 1.29-1.35 (3H, m), 1.82 (2H, d, J = 11.7 Hz), 2.03 (2H, d, J = 9.6 Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.88 (3H, d, J = 5.1 Hz), 3.49 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.99 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.92 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.12 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.55 (1H, d, J = 8.1 Hz).</p> <p>LC/MS(RT)=2.09 LC/MS(MS)=419.20</p>
I-048		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.01-1.05 (2H, m), 1.23-1.41 (3H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 2.02-2.03 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.88 (3H, s), 3.44-3.47 (1H, m), 6.99 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.34-7.39 (1H, m), 7.61-7.64 (1H, m), 7.72-7.74 (1H, m), 8.56 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-049		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.02-1.05 (2H, m), 1.17-1.39 (6H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.98 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.43-3.47 (1H, m), 7.02 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.36-7.38 (1H, m), 7.61-7.64 (1H, m), 7.72-7.74 (1H, m), 8.56 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>

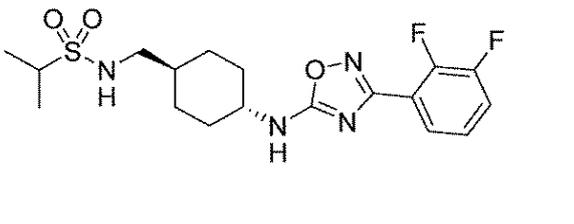
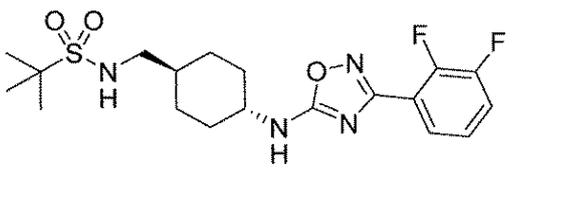
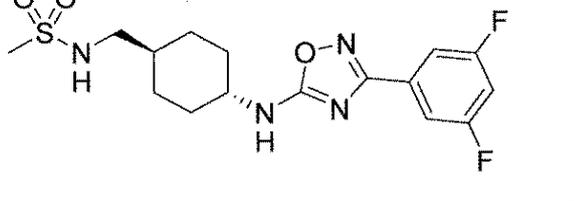
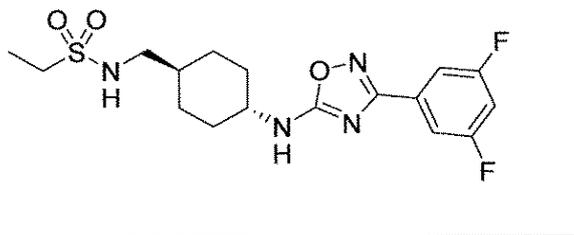
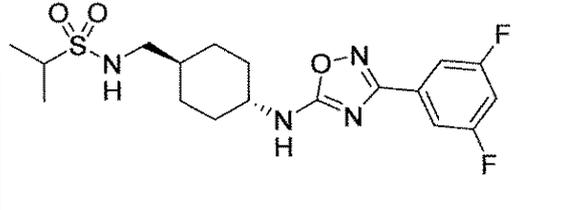
10

20

30

40

【表 16】

実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-050		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.97-1.04 (2H, m), 1.23-1.35 (9H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 2.00-2.03 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.11-3.18 (1H, m), 3.44-3.46 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.35-7.37 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m), 7.72-7.74 (1H, m), 8.55 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-051		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.96-1.06 (2H, m), 1.23-1.37 (13H, m), 1.81-1.83 (2H, m), 2.00-2.03 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.43-3.47 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.33-7.39 (1H, m), 7.61-7.64 (1H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 8.55 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-052		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.02-1.07 (2H, m), 1.23-1.40 (3H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 2.00-2.02 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.88 (3H, s), 3.45-3.49 (1H, m), 6.99 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.46-7.50 (3H, m), 8.57 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-053		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.02-1.05 (2H, m), 1.17-1.29 (6H, m), 1.80-1.84 (2H, m), 2.00-2.02 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.98 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.46-3.48 (1H, m), 7.02 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.46-7.50 (3H, m), 8.57 (1H, d, J = 8.1 Hz).</p>
I-054		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.00-1.05 (2H, m), 1.25-1.32 (9H, m), 1.81-1.83 (2H, m), 2.00-2.02 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.14-3.16 (1H, m), 3.45-3.47 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.46-7.50 (3H, m), 8.57 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>

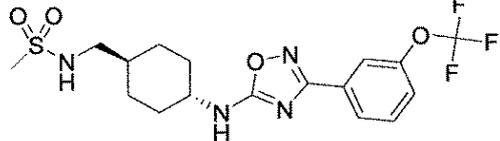
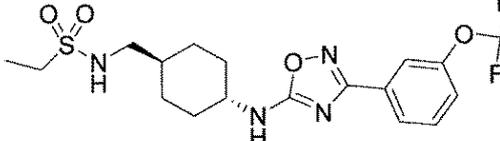
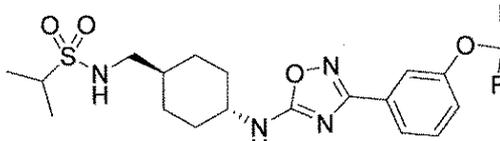
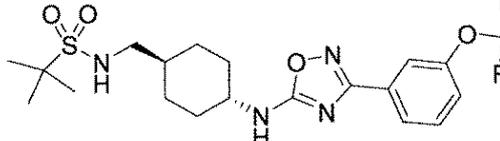
10

20

30

40

【表 17】

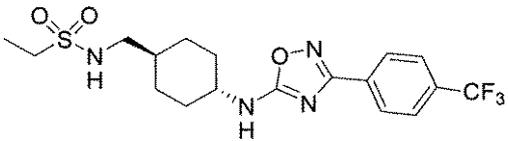
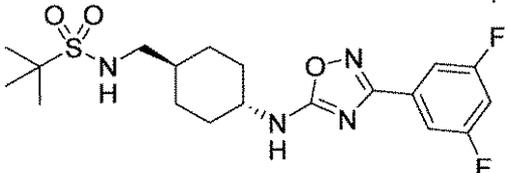
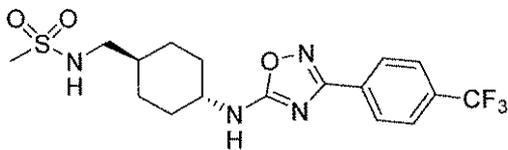
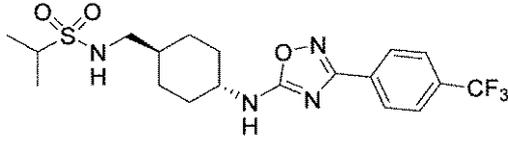
実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-055		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.98-1.07 (2H, m), 1.24-1.39 (3H, m), 1.78-1.82 (2H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 2.78-2.82 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.42-3.50 (1H, m), 6.98 (1.0H, s), 7.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.67 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.76 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.53 (1H, d, J = 8.1 Hz).</p>
I-056		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.98-1.10 (2H, m), 1.15-1.45 (6H, m), 1.77-1.85 (2H, m), 1.98-2.07 (2H, m), 2.75-2.82 (2H, m), 2.95-3.02 (2H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.67 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.76 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 7.1 Hz).</p>
I-057		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.98-1.05 (2H, m), 1.19-1.42 (9H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.11-3.18 (1H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.56 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.67 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.76 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-058		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.97-1.10 (2H, m), 1.20-1.42 (12H, m), 1.78-1.85 (2.1H, d, J = 12.7 Hz), 1.98-2.05 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.47 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.87 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.67 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.76 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.53 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>

10

20

30

【表 18】

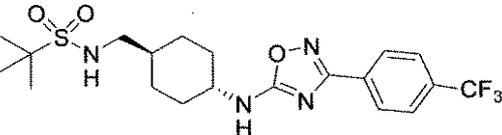
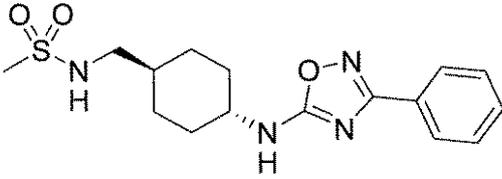
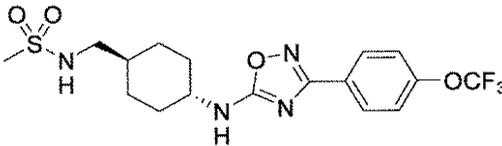
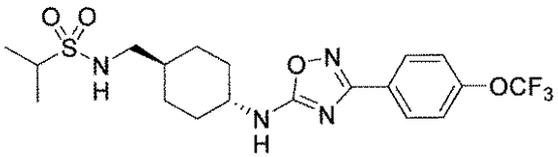
実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-059		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.98-1.07 (2H, m), 1.19 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.23-1.42 (3H, m), 1.79-1.85 (2H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 2.77-2.80 (2H, m), 2.98 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.42-3.53 (1H, m), 7.00-7.03 (1H, m), 7.88 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.54 (1H, d, J = 8.1 Hz).</p>
I-060		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.94-1.06 (2H, m), 1.22-1.39 (12H, m), 1.81-1.84 (2H, m), 2.00-2.02 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.45-3.47 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.44-7.53 (3H, m), 8.56 (1H, d, J = 8.1 Hz).</p>
I-061		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.98-1.09 (2H, m), 1.23-1.44 (3H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 2.79-2.82 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.43-3.52 (1H, m), 6.99 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.55 (1H, d, J = 7.6 Hz). LC/MS(RT)=2.10 LC/MS(MS)=419.15</p>
I-062		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.97-1.07 (2H, m), 1.21-1.41 (9H, m), 1.79-1.86 (2H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 2.79-2.83 (2H, m), 3.12-3.18 (1H, m), 3.44-3.52 (1H, m), 6.97-7.00 (1H, m), 7.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.54 (1H, d, J = 7.6 Hz). LC/MS(RT)=2.30 LC/MS(MS)=447.00</p>

10

20

30

【表 19】

実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-063		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.97-1.07 (2H, m), 1.22-1.40 (12H, m), 1.79-1.85 (2H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 2.88-2.91 (2H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.54 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p> <p>LC/MS(RT)=2.42 LC/MS(MS)=461.25</p>
I-064		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.01-1.07 (2H, m), 1.26-1.37 (3H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.88 (3H, s), 3.44-3.48 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.47-7.53 (3H, m), 7.88-7.90 (2H, m), 8.40 (1H, d, J = 8.1 Hz).</p>
I-065		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.98-1.05 (2H, m), 1.24-1.39 (3H, m), 1.81 (2H, d, J = 12.7 Hz), 2.02 (2H, d, J = 9.6 Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.88 (3H, s), 3.45-3.47 (1H, m), 6.99 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.01 (2H, t, J = 4.6 Hz), 8.49 (1H, d, J = 8.1 Hz).</p> <p>LC/MS(RT)=2.17 LC/MS(MS)=435.15</p>
I-066		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.95-1.03 (2H, m), 1.24-1.34 (9H, m), 1.82 (2H, d, J = 12.2 Hz), 2.02 (2H, d, J = 10.1 Hz), 2.81 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.11-3.18 (1H, m), 3.45-3.47 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.01 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.48 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p> <p>LC/MS(RT)=2.36 LC/MS(MS)=463.20</p>

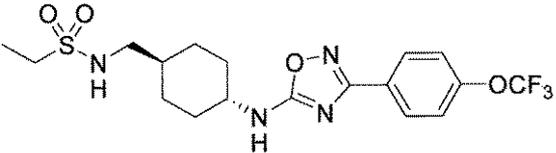
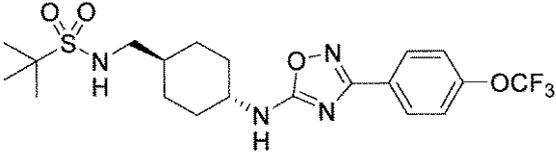
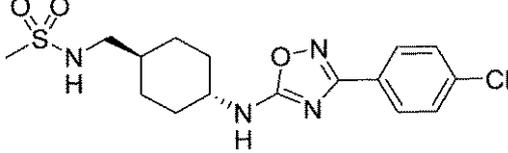
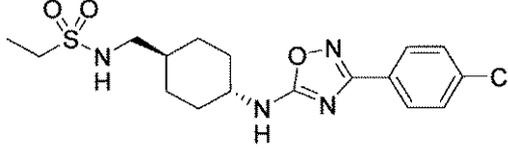
10

20

30

40

【表 20】

実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-067		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.96–1.05 (2H, m), 1.19 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.23–1.38 (3H, m), 1.82 (2H, d, J = 11.7 Hz), 2.02 (2H, d, J = 10.1 Hz), 2.78 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.98 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.45–3.47 (1H, m), 7.02 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.01 (2H, t, J = 4.3 Hz), 8.48 (1H, d, J = 8.1 Hz). LC/MS(RT)=2.26 LC/MS(MS)=449.20</p>
I-068		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.96–1.06 (2H, m), 1.25–1.29 (12H, m), 1.82 (2H, d, J = 12.2 Hz), 2.03 (2H, d, J = 10.1 Hz), 2.89 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.46–3.48 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.48 (1H, d, J = 8.1 Hz). LC/MS(RT)=2.45 LC/MS(MS)=477.50</p>
I-069		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.95–1.05 (2H, m), 1.26–1.36 (3H, m), 1.81 (2H, d, J = 13.2 Hz), 2.02 (2H, d, J = 10.1 Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.88 (3H, s), 3.45–3.47 (1H, m), 6.99 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.57 (2H, d, J = 4.3 Hz), 7.89 (2H, d, J = 4.3 Hz), 8.47 (1H, d, J = 8.1 Hz). LC/MS(RT)=2.00 LC/MS(MS)=384.95</p>
I-070		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.96–1.03 (2H, m), 1.19 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.23–1.38 (3H, m), 1.82 (2H, d, J = 11.7 Hz), 2.02 (2H, d, J = 10.1 Hz), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.98 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.45–3.47 (1H, m), 7.02 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (2H, t, J = 4.3 Hz), 8.46 (1H, d, J = 7.6 Hz). LC/MS(RT)=2.10 LC/MS(MS)=398.95</p>

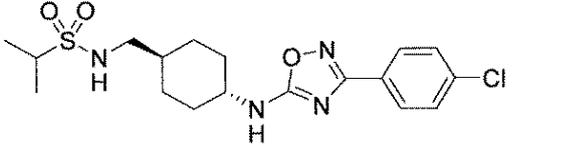
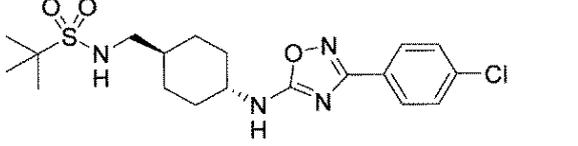
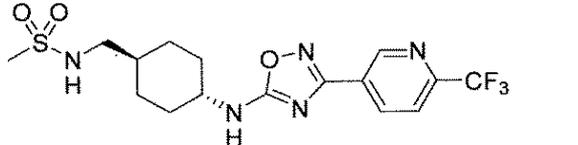
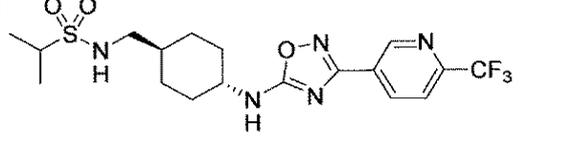
10

20

30

40

【表 2 1】

実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-071		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.94–1.03 (2H, m), 1.24–1.34 (9H, m), 1.82 (2H, d, J = 13.2 Hz), 2.02 (2H, d, J = 10.7 Hz), 2.81 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.11–3.18 (1H, m), 3.45–3.46 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.46 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p> <p>LC/MS(RT)=2.22 LC/MS(MS)=413.00</p>
I-072		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.96–1.03 (2H, m), 1.25–1.34 (12H, m), 1.82 (2H, d, J = 11.7 Hz), 2.02 (2H, d, J = 9.6 Hz), 2.89 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.45–3.47 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.56–7.59 (2H, m), 7.88–7.91 (2H, m), 8.46 (1H, d, J = 8.1 Hz).</p> <p>LC/MS(RT)=2.38 LC/MS(MS)=427.20</p>
I-073		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.96–1.05 (2H, m), 1.25–1.40 (3H, m), 1.82 (2H, d, J = 12.7 Hz), 2.03 (2H, d, J = 9.6 Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.88 (3H, s), 3.48–3.52 (1H, m), 6.99 (1H, t, J = 6.3 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.51 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.69 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.21 (1H, s).</p> <p>LC/MS(RT)=1.89 LC/MS(MS)=420.15</p>
I-074		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.96–1.03 (2H, m), 1.24–1.35 (9H, m), 1.82 (2H, d, J = 11.2 Hz), 2.03 (2H, d, J = 10.1 Hz), 2.81 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.12–3.18 (1H, m), 3.48–3.50 (1H, m), 6.99 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.51 (1H, dd, J = 9.6, 4.8 Hz), 8.68 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.21 (1H, s).</p> <p>LC/MS(RT)=2.08 LC/MS(MS)=448.00</p>

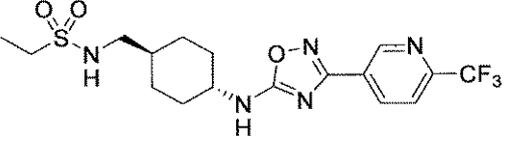
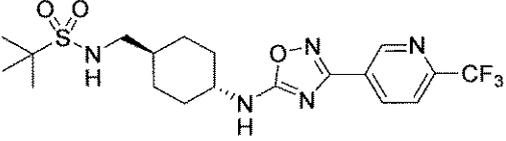
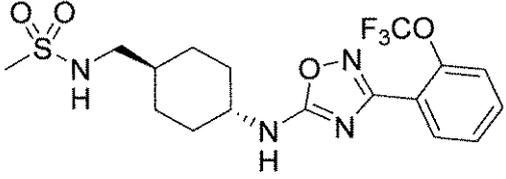
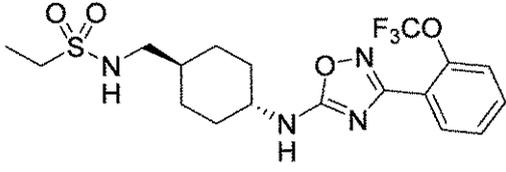
10

20

30

40

【表 2 2】

実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-075		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.99–1.03 (2H, m), 1.19 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.25–1.39 (3H, m), 1.83 (2H, d, J = 12.2 Hz), 2.03 (2H, d, J = 10.1 Hz), 2.79 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.98 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.49–3.51 (1H, m), 7.02 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.51 (1H, dd, J = 4.8, 2.4 Hz), 8.68 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.21 (1H, s).</p> <p>LC/MS(RT)=1.97 LC/MS(MS)=434.20</p>
I-076		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.97–1.03 (2H, m), 1.29–1.32 (12H, m), 1.83 (2H, d, J = 11.7 Hz), 2.05 (2H, d, J = 10.4 Hz), 2.89 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.49–3.51 (1H, m), 6.88 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.51 (1H, dd, J = 8.1, 4.1 Hz), 8.68 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.20 (1H, s).</p> <p>LC/MS(RT)=2.20 LC/MS(MS)=462.05</p>
I-077		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.99–1.06 (2H, m), 1.26–1.39 (3H, m), 1.81–1.82 (2H, m), 2.02–2.03 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.88 (3H, s), 3.44–3.45 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.52–7.58 (2H, m), 7.66–7.68 (1H, m), 7.98–8.00 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-078		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.00–1.04 (2H, m), 1.21–1.33 (6H, m), 1.81–1.83 (2H, m), 2.02–2.04 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.98 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.42–3.46 (1H, m), 7.02 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.52–7.57 (2H, m), 7.66–7.68 (1H, m), 7.98–8.00 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>

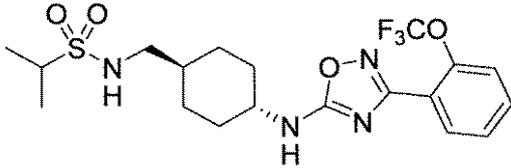
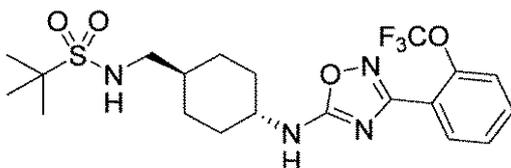
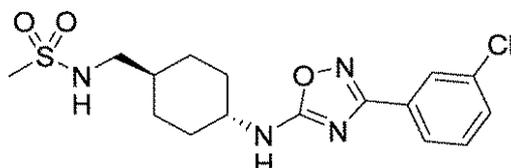
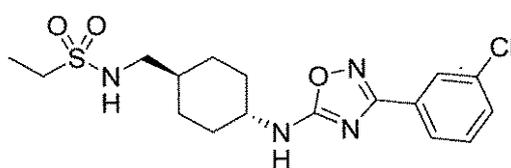
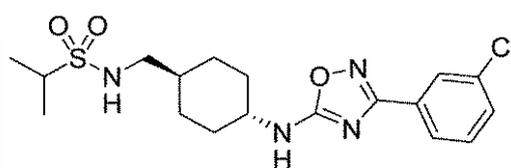
10

20

30

40

【表 2 3】

実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-079		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.99–1.04 (2H, m), 1.20–1.38 (9H, m), 1.80–1.83 (2H, m), 2.02–2.03 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.12–3.15 (1H, m), 3.42–3.45 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.53–7.57 (2H, m), 7.66–7.68 (1H, m), 7.98–8.00 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-080		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.98–1.04 (2H, m), 1.22–1.37 (12H, m), 1.81–1.83 (2H, m), 2.02–2.04 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.42–3.46 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.52–7.57 (2H, m), 7.66–7.68 (1H, m), 7.98–8.00 (1H, m), 8.47 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-081		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.02–1.06 (2H, m), 1.23–1.41 (3H, m), 1.80–1.83 (2H, m), 1.99–2.04 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.88 (3H, s), 3.45–3.49 (1H, m), 6.99 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.53–7.63 (2H, m), 7.84–7.86 (2H, m), 8.50 (1H, d, J = 8.1 Hz).</p>
I-082		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.03–1.06 (2H, m), 1.22–1.34 (6H, m), 1.80–1.83 (2H, m), 2.00–2.02 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.98 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.45–3.49 (1H, m), 7.02 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.53–7.63 (2H, m), 7.84–7.86 (2H, m), 8.50 (1H, d, J = 8.1 Hz).</p>
I-083		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.02–1.04 (2H, m), 1.21–1.38 (9H, m), 1.80–1.84 (2H, m), 1.99–2.03 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.11–3.18 (1H, m), 3.45–3.49 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.56–7.60 (2H, m), 7.84–7.86 (2H, m), 8.50 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>

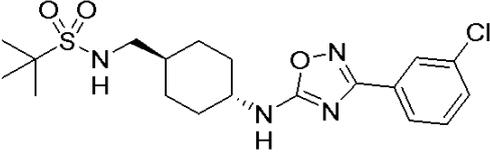
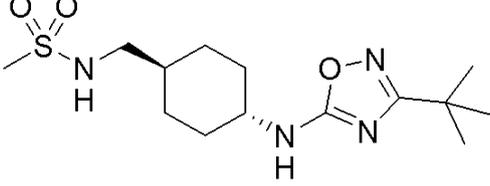
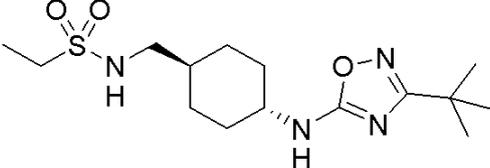
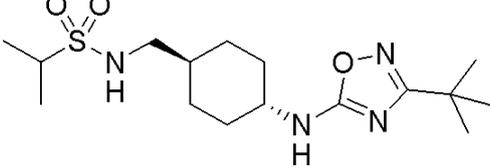
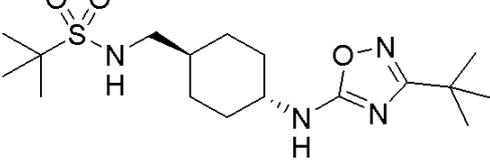
10

20

30

40

【表 2 4】

実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-084		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.97–1.07 (2H, m), 1.28–1.33 (12H, m), 1.81–1.84 (2H, m), 2.02–2.03 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.45–3.49 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.53–7.63 (2H, m), 7.84–7.86 (2H, m), 8.50 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-085		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.94–1.06 (2H, m), 1.14–1.27 (11H, m), 1.30–1.40 (1H, m), 1.73–1.82 (2H, m), 1.91–1.99 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.87 (3H, s), 6.96 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.1 Hz). 1H overlap with solvent.</p>
I-086		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.93–1.06 (2H, m), 1.06–1.26 (14H, m), 1.29–1.39 (1H, m), 1.75–1.82 (2H, m), 1.91–1.99 (2H, m), 2.76 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.97 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.99 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.07 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlap with solvent.</p>
I-087		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.93–1.06 (2H, m), 1.15–1.25 (17H, m), 1.28–1.39 (1H, m), 1.74–1.83 (2H, m), 1.91–1.99 (2H, m), 2.79 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.09–3.19 (1H, m), 6.96 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.07 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlap with solvent.</p>
I-088		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.91–1.06 (2H, m), 1.13–1.39 (21H, m), 1.28–1.39 (1H, m), 1.74–1.83 (2H, m), 1.92–1.99 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.85 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.1 Hz). 1H overlap with solvent.</p>

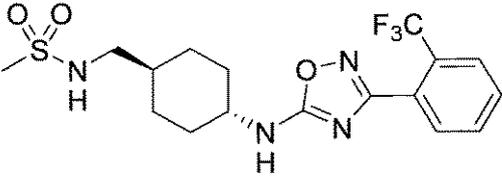
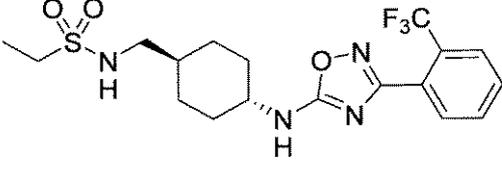
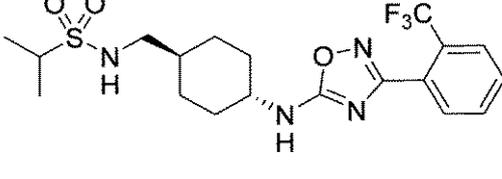
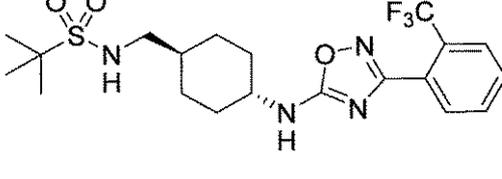
10

20

30

【 0 1 1 8 】

【表 2 5】

実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-089		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.97–1.01 (2H, m), 1.23–1.36 (3H, m), 1.80 (2H, d, J = 12.2 Hz), 2.02 (2H, d, J = 10.1 Hz), 2.79 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.87 (3H, s), 3.40–3.41 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.74–7.82 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.49 (1H, d, J = 7.1 Hz).</p> <p>LC/MS(RT)=1.85 LC/MS(MS)=419.15</p>
I-090		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.96–1.02 (2H, m), 1.18 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.23–1.37 (3H, m), 1.81 (2H, d, J = 11.2 Hz), 2.02 (2H, d, J = 10.1 Hz), 2.77 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.97 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.39–3.41 (1H, m), 7.01 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.74–7.82 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.49 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p> <p>LC/MS(RT)=1.95 LC/MS(MS)=433.20</p>
I-091		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.96–1.03 (2H, m), 1.25–1.31 (9H, m), 1.81 (2H, d, J = 13.2 Hz), 2.02 (2H, d, J = 10.1 Hz), 2.79 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.10–3.17 (1H, m), 3.40 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.74–7.82 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.49 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p> <p>LC/MS(RT)=2.04 LC/MS(MS)=447.40</p>
I-092		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.96–1.03 (2H, m), 1.25–1.30 (12H, m), 1.81 (2H, d, J = 12.2 Hz), 2.02 (2H, d, J = 9.6 Hz), 2.88 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.39–3.41 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.76–7.80 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.49 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p> <p>LC/MS(RT)=2.16 LC/MS(MS)=461.40</p>

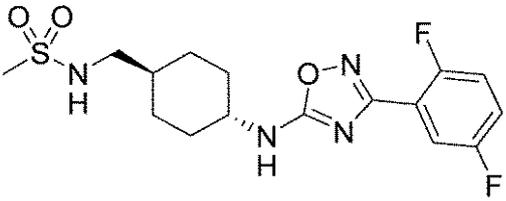
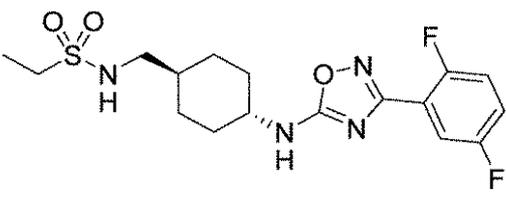
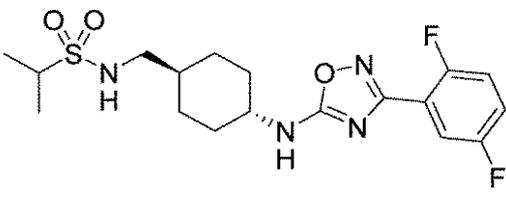
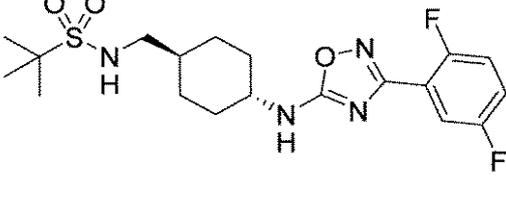
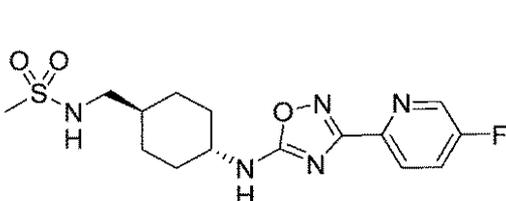
10

20

30

40

【表 2 6】

実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-093		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.03-1.06 (2H, m), 1.25-1.36 (3H, m), 1.80-1.82 (2H, m), 2.00-2.02 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.88 (3H, s), 3.44-3.46 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.45-7.46 (2H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 8.55 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-094		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.99-1.05 (2H, m), 1.17-1.41 (6H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 1.99-2.03 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.98 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.42-3.49 (1H, m), 7.02 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.45-7.46 (2H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 8.55 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>
I-095		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.99-1.06 (2H, m), 1.24-1.34 (9H, m), 1.81-1.83 (2H, m), 1.99-2.04 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.14-3.15 (1H, m), 3.43-3.47 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.45-7.46 (2H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 8.55 (1H, d, J = 8.1 Hz).</p>
I-096		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.98-1.04 (2H, m), 1.22-1.38 (12H, m), 1.80-1.84 (2H, m), 1.99-2.03 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.44-3.47 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.45-7.46 (2H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 8.54 (1H, d, J = 8.1 Hz).</p>
I-097		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.98-1.03 (2H, m), 1.24-1.39 (3H, m), 1.82 (2H, d, J = 12.2 Hz), 2.02 (2H, d, J = 10.1 Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.88 (3H, s), 3.46-3.48 (1H, m), 6.99 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.88 (1H, td, J = 8.6, 3.0 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.6, 4.6 Hz), 8.48 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.5 Hz). LC/MS(RT)=1.41 LC/MS(MS)=370.15</p>

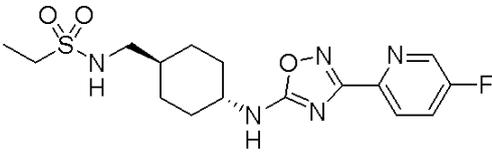
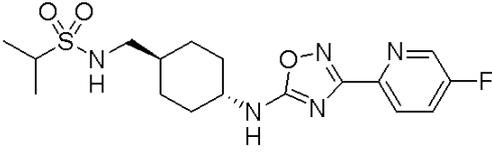
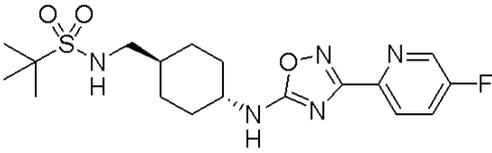
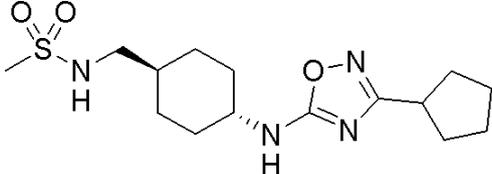
10

20

30

40

【表 27】

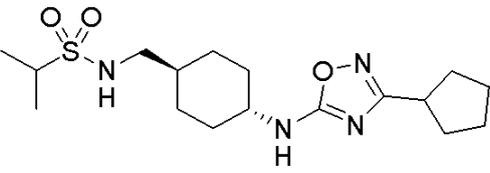
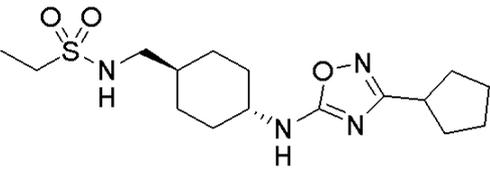
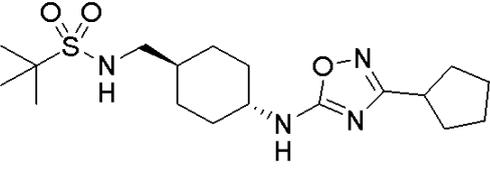
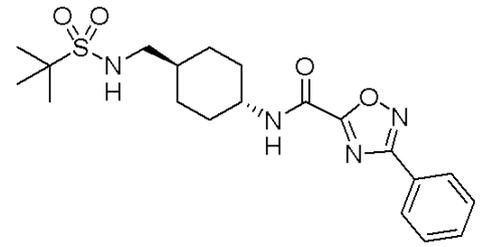
実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-098		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.96-1.03 (2H, m), 1.19 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.24-1.38 (3H, m), 1.82 (2H, d, J = 11.7 Hz), 2.02 (2H, d, J = 9.6 Hz), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.98 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.45-3.47 (1H, m), 7.02 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.88 (1H, td, J = 8.7, 2.70 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.6, 4.6 Hz), 8.48 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.70 (1H, d, J = 3.0 Hz). LC/MS(RT)=1.52 LC/MS(MS)=384.20</p>
I-099		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.96-1.02 (2H, m), 1.24-1.34 (9H, m), 1.82 (2H, d, J = 11.2 Hz), 2.02 (2H, d, J = 10.7 Hz), 2.81 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.11-3.18 (1H, m), 3.46-3.47 (1H, m), 6.99 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.88 (1H, td, J = 8.7, 2.7 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.6, 4.6 Hz), 8.48 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.70 (1H, d, J = 3.0 Hz). LC/MS(RT)=1.65 LC/MS(MS)=398.20</p>
I-100		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.97-1.02 (2H, m), 1.25-1.34 (12H, m), 1.82 (2H, d, J = 12.7 Hz), 2.03 (2H, d, J = 10.1 Hz), 2.89 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.46-3.48 (1H, m), 6.88 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.88 (1H, td, J = 8.7, 2.7 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.6, 4.6 Hz), 8.48 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.5 Hz). LC/MS(RT)=1.77 LC/MS(MS)=412.30</p>
I-101		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.93-1.04 (2H, m), 1.15-1.27 (2H, m), 1.30-1.41 (1H, m), 1.53-1.73 (6H, m), 1.74-1.81 (2H, m), 1.83-1.99 (4H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.87 (3H, s), 2.89-2.96 (1H, m), 6.96 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlap with solvent.</p>

10

20

30

【表 28】

実施例No.	化学構造	NMRデータ、LC/MSデータ (RT,MS)
I-102		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.91–1.03 (2H, m), 1.16–1.26 (5H, m), 1.29–1.39 (1H, m), 1.53–1.72 (6H, m), 1.61–1.66 (6H, m), 1.75–1.82 (2H, m), 1.88–1.99 (4H, m), 2.76 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.89–2.99 (3H, m), 7.00 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlap with solvent.</p>
I-103		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.90–1.05 (2H, m), 1.15–1.25 (8H, m), 1.28–1.39 (1H, m), 1.52–1.72 (6H, m), 1.75–1.83 (2H, m), 1.84–1.99 (4H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.89–2.96 (1H, m), 3.08–3.19 (1H, m), 6.96 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlap with solvent.</p>
I-104		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.91–1.04 (2H, m), 1.15–1.38 (12H, m), 1.53–1.72 (6H, m), 1.75–1.82 (2H, m), 1.84–1.99 (4H, m), 2.85–2.96 (3H, m), 6.85 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlap with solvent.</p>
I-105		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.98–1.04 (2H, m), 1.34–1.37 (12H, m), 1.81–1.89 (4H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.75–3.77 (1H, m), 6.87 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.60–7.63 (3H, m), 8.06–8.08 (2H, m), 9.33 (1H, d, J = 8.6 Hz).</p>

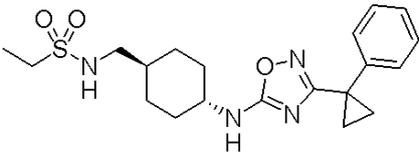
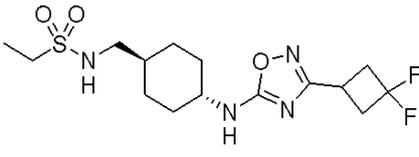
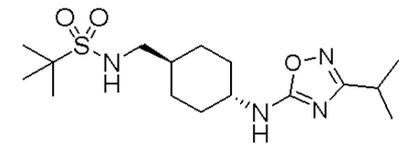
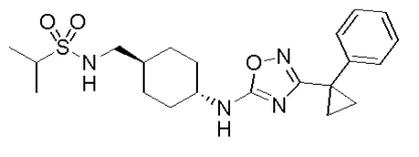
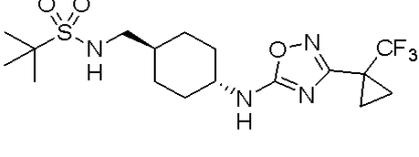
10

20

30

【 0 1 1 9 】

【表 29】

実施例No.	化学構造	NMR
I-106		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.91-1.03 (2H, m), 1.14-1.25 (7H, m), 1.29-1.42 (3H, m), 1.73-1.81 (2H, m), 1.88-1.99 (2H, m), 2.75 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.96 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.94-7.00 (1H, m), 7.21-7.37 (5H, m), 8.12 (1H, d, J = 8.1 Hz). 1H overlap with solvent.</p>
I-107		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.93-1.04 (2H, m), 1.16-1.28 (5H, m), 1.30-1.40 (1H, m), 1.75-1.83 (2H, m), 1.92-2.00 (2H, m), 2.71-2.84 (4H, m), 2.90-3.01 (4H, m), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.28 (1H, d, J = 7.6 Hz). 2H overlap with solvent.</p>
I-108		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.92-1.01 (2H, m), 1.13-1.38 (18H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 1.92-2.00 (2H, m), 2.73-2.82 (1H, m), 2.8 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.83 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.1 Hz). 1H overlap with solvent peak.</p>
I-109		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.91-1.04 (2H, m), 1.14-1.25 (10H, m), 1.27-1.41 (3H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 1.89-1.96 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.08-3.18 (1H, m), 6.94 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.22-7.36 (5H, m), 8.11 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlap with solvent.</p>
I-110		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.91-1.04 (2H, m), 1.15-1.45 (16H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 1.90-1.99 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.83 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.41 (1H, d, J = 8.1 Hz). 1H overlap with solvent.</p>

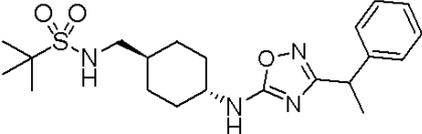
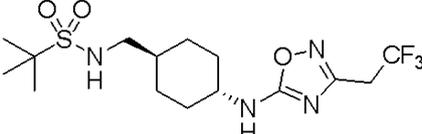
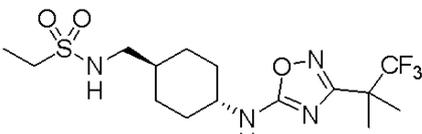
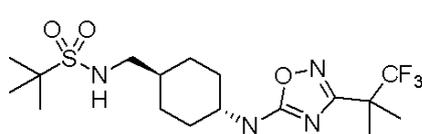
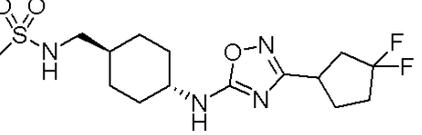
10

20

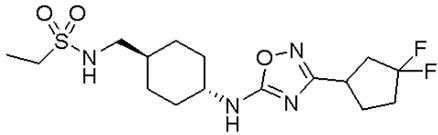
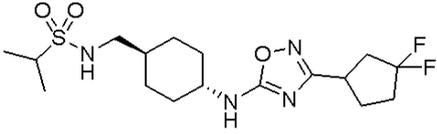
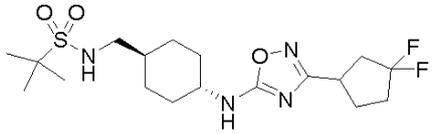
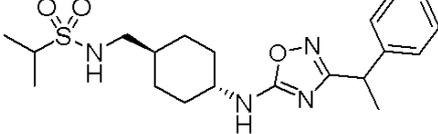
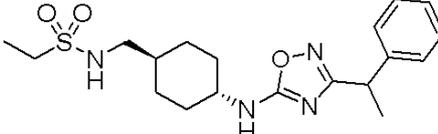
30

40

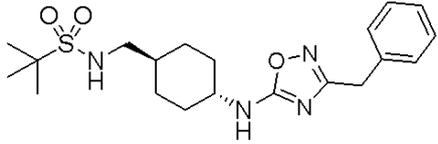
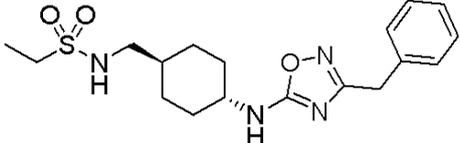
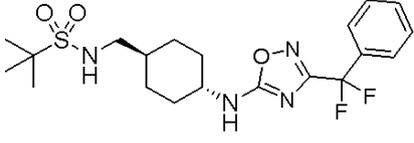
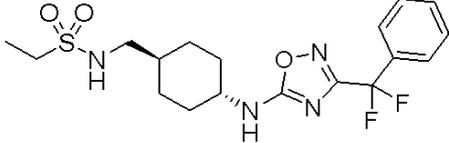
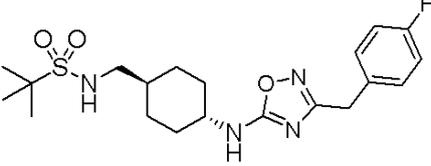
【表 30】

I-111		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.90–1.00 (2H, m), 1.14–1.34 (12H, m), 1.49 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.73–1.80 (2H, m), 1.8–1.95 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.03 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.82 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.20–7.35 (5H, m), 8.14 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlap with solvent peak.</p>	10
I-112		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.91–1.04 (2H, m), 1.16–1.40 (12H, m), 1.80 (2H, d, J = 12 Hz), 1.96 (2H, t, J = 15 Hz), 2.87 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.72 (2H, q, J = 11 Hz), 6.84 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.44 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlaps with solvent peak</p>	20
I-113		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.93–1.05 (2H, m), 1.19 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.20–1.40 (3H, m), 1.47 (6H, s), 1.79 (2H, d, J = 12 Hz), 1.96 (2H, d, J = 10 Hz), 2.76 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.97 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.42 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlaps with solvent peak</p>	30
I-114		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.93–1.02 (2H, m), 1.16–1.38 (12H, m), 1.47 (6H, s), 1.79 (2H, d, J = 12 Hz), 1.96 (2H, d, J = 12 Hz), 2.87 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.83 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.42 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlaps with solvent peak</p>	40
I-115		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.92–1.02 (2H, m), 1.17–1.40 (3H, m), 1.75–1.83 (2H, m), 1.89–2.00 (3H, m), 2.07–2.34 (4H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.86 (3H, s), 6.95 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.22 (1H, d, J = 7.6 Hz). 3H overlap with solvent peak.</p>	40

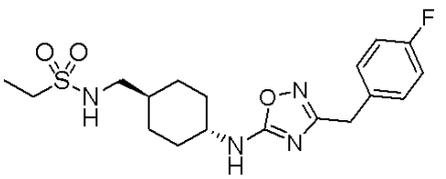
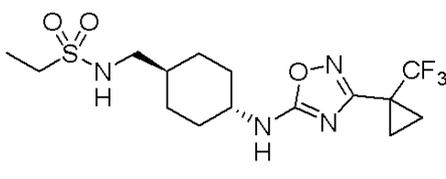
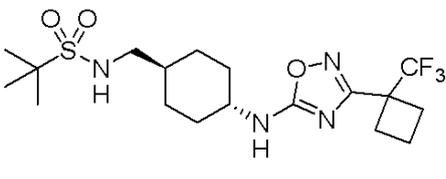
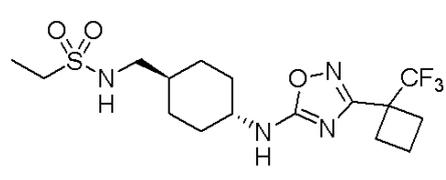
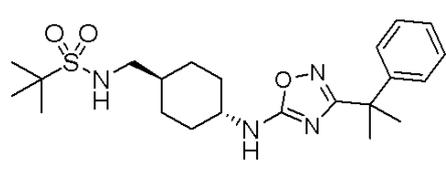
【表 3 1】

I-116		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.92–1.02 (2H, m), 1.27–1.40 (6H, m), 1.75–1.83 (2H, m), 1.88–1.99 (3H, m), 2.09–2.35 (4H, m), 2.76 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.97 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.98 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.1 Hz). 3H overlap with solvent</p>	10
I-117		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.92–1.02 (2H, m), 1.18–1.40 (9H, m), 1.75–1.83 (2H, m), 1.88–2.00 (3H, m), 2.07–2.35 (4H, m), 2.79 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.10–3.17 (1H, m), 6.94 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.22 (1H, d, J = 7.6 Hz). 3H overlap with solvent peak.</p>	20
I-118		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.93–1.01 (2H, m), 1.17–1.36 (12H, m), 1.75–1.83 (2H, m), 1.88–1.99 (3H, m), 2.21–2.37 (4H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.83 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.22 (1H, d, J = 7.6 Hz). 3H overlap with solvent peak.</p>	30
I-119		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.90–1.00 (2H, m), 1.10–1.25 (8H, m), 1.25–1.4 (1H, m), 1.49 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.72–1.81 (2H, m), 1.85–1.92 (2H, m), 2.77 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.10–3.17 (1H, m), 4.03 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.94 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.19–7.35 (5H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlap with solvent peak.</p>	40
I-120		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.85–1.00 (2H, m), 1.13–1.25 (5H, m), 1.25–1.40 (1H, m), 1.49 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.72–1.82 (2H, m), 1.87–1.97 (2H, m), 2.75 (2H, d, J = 7.1 Hz), 2.96 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.03 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.97 (1H, brs), 7.20–7.35 (5H, m), 8.15 (1H, brs). 1H overlap with solvent peak.</p>	40

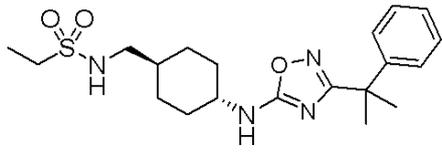
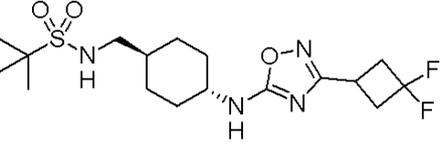
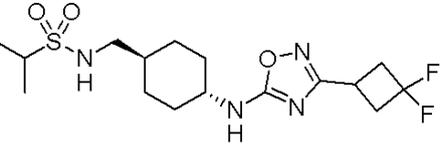
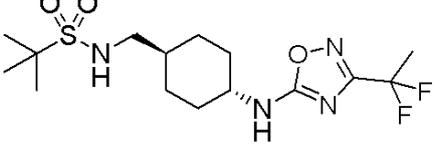
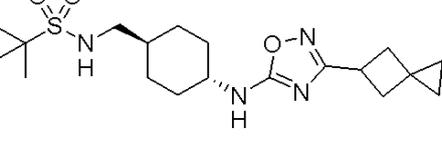
【表 3 2】

I-121		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.88–1.00 (2H, m), 1.14–1.34 (12H, m), 1.72–1.91 (2H, m), 1.88–1.96 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.79 (2H, s), 6.82 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.20–7.35 (5H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlap with solvent peak</p>	10
I-122		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.88–1.00 (2H, m), 1.14–1.25 (5H, m), 1.24–1.40 (1H, m), 1.72–1.82 (2H, m), 1.88–1.96 (2H, m), 2.72–2.78 (2H, m), 2.96 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.79 (2H, s), 6.97 (1H, brs), 7.20–7.35 (5H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlap with solvent peak.</p>	20
I-123		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.92–1.03 (2H, m), 1.18–1.42 (12H, m), 1.75–1.82 (2H, m), 1.90–2.00 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.83 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.52–7.61 (5H, m), 8.73 (1H, d, J = 7.1 Hz). 1H overlap with solvent peak.</p>	30
I-124		<p>1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.91–1.05 (2H, m), 1.13–1.41 (6H, m), 1.73–1.82 (2H, m), 1.89–1.99 (2H, m), 2.71–2.79 (2H, m), 2.96 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.98 (1H, br s), 7.51–7.62 (5H, m), 8.74 (1H, d, J = 3.0 Hz). 1H overlap with solvent peak.</p>	40
I-125		<p>1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89–1.01 (2H, m), 1.12–1.38 (12H, m), 1.71–1.82 (2H, m), 1.88–1.98 (2H, m), 2.82–2.89 (2H, m), 3.80 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.10–7.16 (2H, m), 7.29–7.34 (2H, m), 8.18 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlap with solvent peak.</p>	

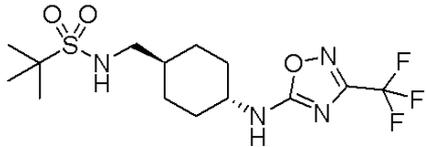
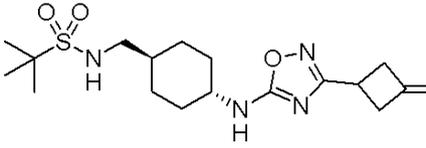
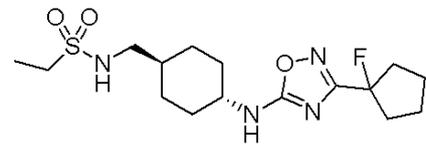
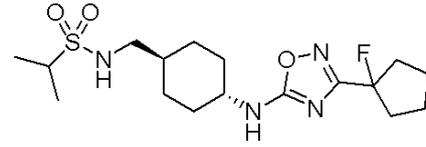
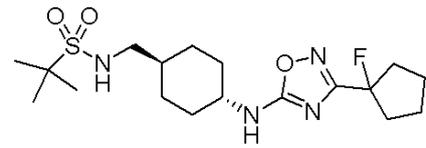
【表 3 3】

I-126		<p>1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89–1.02 (2H, m), 1.12–1.26 (5H, m), 1.27–1.40 (1H, m), 1.73–1.81 (2H, m), 1.88–1.96 (2H, m), 2.72–2.78 (2H, m), 2.96 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.80 (2H, s), 6.97 (1H, br s), 7.13 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.31 (2H, dd, J = 8.6, 5.6 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.1 Hz). 1H overlap with solvent peak.</p>	10
I-127		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.93–1.05 (2H, m), 1.13–1.28 (5H, m), 1.28–1.46 (5H, m), 1.78 (2H, d, J = 12 Hz), 1.94 (2H, d, J = 10 Hz), 2.76 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.97 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.98 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.42 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlaps with solvent peak</p>	20
I-128		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.93–1.05 (2H, m), 1.19–1.42 (12H, m), 1.79 (2H, d, J = 13 Hz), 1.93–2.05 (4H, m), 2.50–2.56 (4H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.30–3.40 (1H, m), 6.83 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.44 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>	30
I-129		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.95–1.04 (2H, m), 1.18 (3H, t, 7.4Hz), 1.23 (2H, q, J = 12Hz), 1.30–1.40 (1H, m), 1.79 (2H, d, J = 12 Hz), 1.92–2.03 (4H, m), 2.50–2.57 (4H, m), 2.76 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.97 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.33–3.40 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.45 (1H, d, J = 7.6 Hz).</p>	40
I-130		<p>1H-NMR (CDCl3) δ: 0.88–1.01 (2H, m), 1.11–1.37 (12H, m), 1.59 (6H, s), 1.71–1.81 (2H, m), 1.86–1.96 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.81 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.9, 4.3 Hz), 7.27–7.33 (4H, m), 8.10 (1H, d, J = 8.1 Hz). 1H overlap with solvent peak.</p>	40

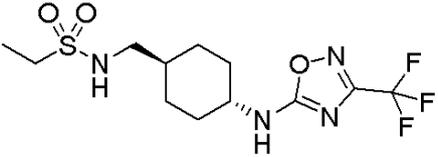
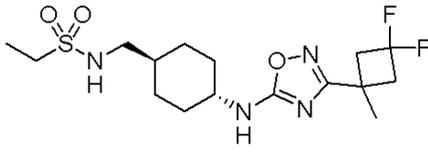
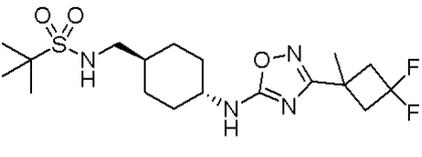
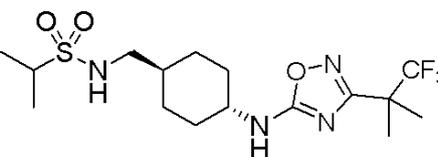
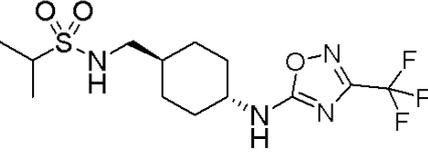
【表 3 4】

I-131		<p>¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88–1.01 (2H, m), 1.10–1.25 (5H, m), 1.26–1.39 (1H, m), 1.59 (6H, s), 1.71–1.80 (2H, m), 1.86–1.96 (2H, m), 2.70–2.77 (2H, m), 2.95 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.96 (1H, s), 7.17–7.24 (1H, m), 7.28–7.32 (4H, m), 8.10 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlap with solvent peak.</p>	10
I-132		<p>¹H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.92–1.04 (2H, m), 1.18–1.40 (12H, m), 1.79 (2H, d, J = 12 Hz), 1.96 (2H, d, J = 9.6 Hz), 2.71–2.83 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.34), 2.91–3.01 (2H, m), 6.83 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.27 (1H, d, J = 7.6 Hz). 2H overlap with solvent peak.</p>	20
I-133		<p>¹H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.91–1.05 (2H, m), 1.16–1.37 (9H, m), 1.75–1.83 (2H, m), 1.93–2.00 (2H, m), 2.75–2.83 (4H, m), 2.90–3.01 (2H, m), 3.08–3.19 (1H, m), 6.95 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.1 Hz). 2H overlap with solvent peak.</p>	30
I-134		<p>¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.92–1.05 (2H, m), 1.18–1.40 (12H, m), 1.75–1.84 (2H, m), 1.89–2.02 (5H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.84 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.69 (1H, d, J = 7.1 Hz). 1H overlap with solvent peak.</p>	40
I-135		<p>¹H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.37–0.51 (4H, m), 0.93–1.05 (2H, m), 1.17–1.40 (12H, m), 1.75–1.83 (2H, m), 1.93–2.00 (2H, m), 2.25–2.30 (2H, m), 2.40–2.47 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.46–3.55 (1H, m), 6.85 (1H, t, 5.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlaps with solvent peak.</p>	40

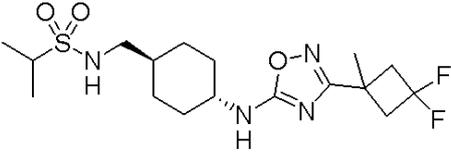
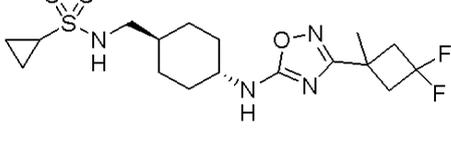
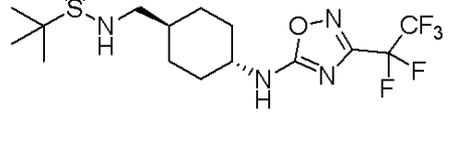
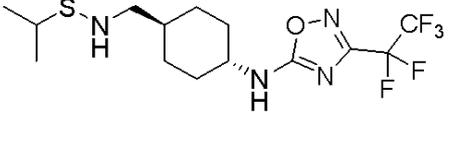
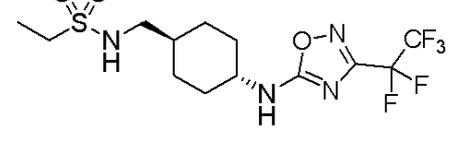
【表 3 5】

I-136		<p>1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.93–1.06 (2H, m), 1.14–1.41 (12H, m), 1.74–1.86 (2H, m), 1.93–2.03 (2H, m), 2.84–2.90 (2H, m), 6.84 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.07 (1H, br s). 1H overlap with solvent peak.</p>	10
I-137		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.92–1.03 (2H, m), 1.15–1.42 (12H, m), 1.75–1.83 (2H, m), 1.93–2.00 (2H, m), 2.83–3.01 (6H, m), 4.79–4.83 (2H, m), 6.85 (1H, t, J = 5.3 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.6 Hz). 2H overlap with solvent peak.</p>	20
I-138		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.92–1.02 (2H, m), 1.16–1.35 (6H, m), 1.75–1.85 (6H, m), 1.93–2.15 (6H, m), 2.76 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.97 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.37 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlap with solvent peak.</p>	30
I-139		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.92–1.02 (2H, m), 1.20–1.40 (9H, m), 1.70–1.90 (6H, m), 1.93–2.20 (6H, m), 2.79 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.10–3.17 (1H, m), 6.96 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.37 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlap with solvent peak.</p>	40
I-140		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.92–1.02 (2H, m), 1.18–1.40 (12H, m), 1.70–1.90 (6H, m), 1.90–2.20 (6H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.85 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.1 Hz). 1H overlap with solvent peak.</p>	

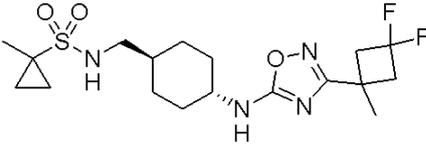
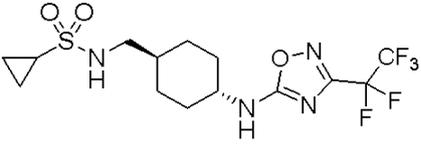
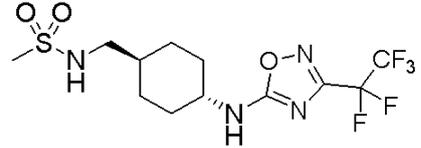
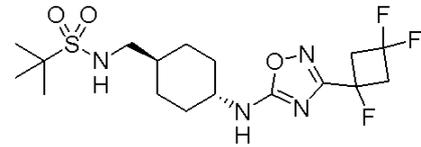
【表 3 6】

I-141		<p>1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.94–1.07 (2H, m), 1.14–1.43 (6H, m), 1.75–1.86 (2H, m), 1.92–2.03 (2H, m), 2.73–2.79 (2H, m), 2.97 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.36–3.48 (1H, m), 7.00 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.09 (1H, br s).</p>	10
I-142		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.93–1.05 (2H, m), 1.16–1.40 (6H, m), 1.50 (3H, s), 1.75–1.83 (2H, m), 1.93–2.00 (2H, m), 2.59–2.70 (2H, m), 2.76 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.95–3.05 (4H, m), 6.99 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.28 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlap with solvent peak.</p>	20
I-143		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.92–1.04 (2H, m), 1.18–1.40 (12H, m), 1.50 (3H, s), 1.75–1.83 (2H, m), 1.93–2.00 (2H, m), 2.58–2.68 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.00 (2H, q, J = 14 Hz), 6.84 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.28 (1H, 7.6 Hz). 1H overlap with solvent peak.</p>	30
I-144		<p>1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.92–1.05 (2H, m), 1.15–1.40 (9H, m), 1.47 (6H, s), 1.74–1.84 (2H, m), 1.91–2.00 (2H, m), 2.74–2.84 (2H, m), 3.08–3.19 (1H, m), 6.96 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.43 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlap with solvent peak.</p>	40
I-145		<p>1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.93–1.06 (2H, m), 1.17–1.42 (9H, m), 1.75–1.85 (2H, m), 1.93–2.02 (2H, m), 2.76–2.82 (2H, m), 3.09–3.20 (1H, m), 6.97 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.09 (1H, br s). 1H overlap with solvent peak.</p>	40

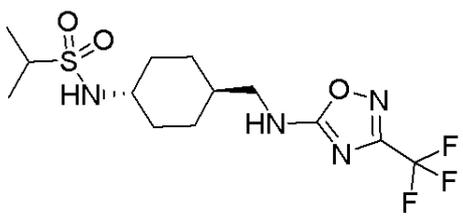
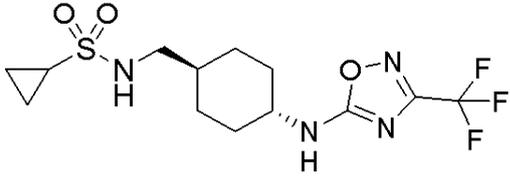
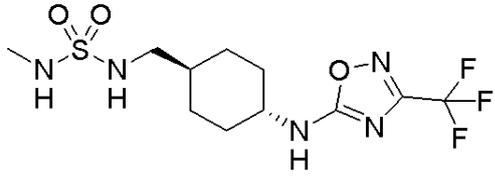
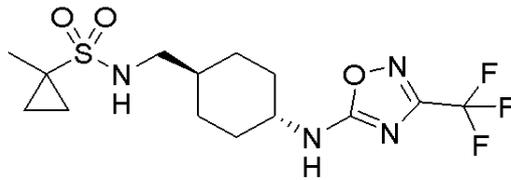
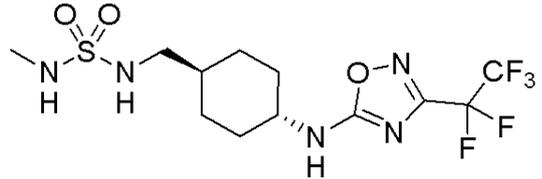
【表 3 7】

I-146		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.93-1.05 (2H, m), 1.15-1.40 (9H, m), 1.50 (3H, s), 1.75-1.82 (2H, m), 1.92-2.00 (2H, m), 2.55-2.67 (2H, m), 2.79 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.95-3.05 (2H, m), 3.10-3.17 (1H, m), 6.95 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.1 Hz). 1H overlap with solvent peak.</p>	10
I-147		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.85-1.02 (6H, m), 1.18-1.28 (2H, m), 1.30-1.42 (1H, m), 1.50 (3H, s), 1.76-1.83 (2H, m), 1.93-2.00 (2H, m), 2.58-2.68 (2H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.95-3.05 (2H, m), 7.02 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.1 Hz). 2H overlap with solvent peaks.</p>	20
I-148		<p>1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.93-1.06 (2H, m), 1.19-1.40 (12H, m), 1.76-1.84 (2H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 2.84-2.90 (2H, m), 6.85 (1H, t, J = 5.3 Hz), 9.16 (1H, br s). 1H overlap with solvent peak.</p>	20
I-149		<p>1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.93-1.06 (2H, m), 1.13-1.42 (9H, m), 1.75-1.84 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.76-2.82 (2H, m), 3.08-3.20 (1H, m), 6.97 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.17 (1H, br s). 1H overlap with solvent peak.</p>	30
I-150		<p>1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.94-1.07 (2H, m), 1.12-1.43 (6H, m), 1.76-1.84 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.74-2.79 (2H, m), 2.97 (2H, q, J = 7.4 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.3 Hz), 9.16 (1H, br s). 1H overlap with solvent peak.</p>	40

【表 1】

I-151		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.75-0.80 (2H, m), 0.88-1.45 (10H, m), 1.50 (3H, s), 1.80 (2H, d, J = 12 Hz), 1.97 (2H, t, J = 12 Hz), 2.58-2.68 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 11Hz), 3.00 (2H, q, J = 15 Hz), 7.09 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.28 (1H, d, J = 7.6 Hz). 1H overlap with solvent peak.</p>	10
I-152		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.88-1.06 (6H, m), 1.20-1.45 (3H, m), 1.81 (2H, d, J = 13 Hz), 1.98 (2H, d, J = 11 Hz), 2.83 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.03 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.16 (1H, s). 1H overlap with solvent peak.</p>	20
I-153		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.92-1.12 (2H, m), 1.20-1.35 (3H, m), 1.80 (2H, d, J = 12 Hz), 1.98 (2H, d, J = 10 Hz), 2.78 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.87 (3H, s), 6.97 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.17 (1H, s). 1H overlap with solvent peak.</p>	30
I-154		<p>1H-NMR (DMSO-d6) δ: 0.94-1.04 (2H, m), 1.16-1.36 (13H, m), 1.80 (2H, d, J = 13 Hz), 1.98 (2H, d, J = 11 Hz), 2.87 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.25-3.44 (4H, m), 6.85 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.59 (1H, d, J = 8.1 Hz).</p>	30

【表 2】

I-155		LC/MS(RT)=2.23 LC/MS(MS)=371.05
I-156		LC/MS(RT)=1.91 LC/MS(MS)=369.25
I-157		LC/MS(RT)=1.73 LC/MS(MS)=358.05
I-158		LC/MS(RT)=2.04 LC/MS(MS)=383.2
I-159		LC/MS(RT)=1.95 LC/MS(MS)=408.1

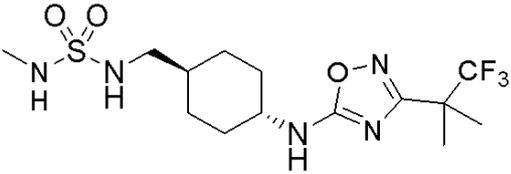
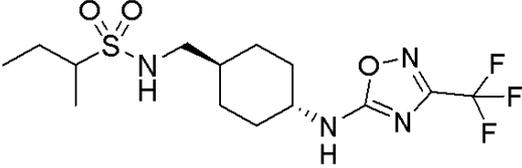
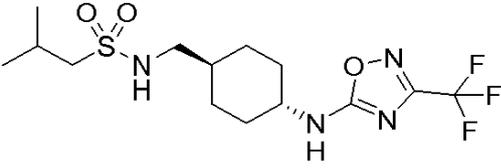
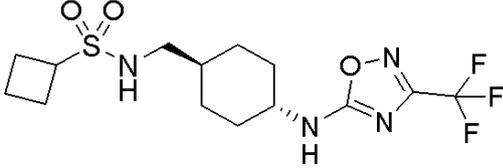
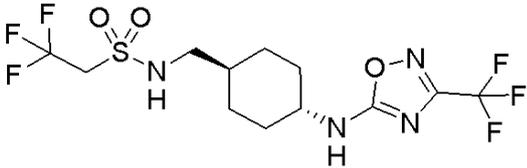
10

20

30

40

【表 3】

I-160		LC/MS(RT)=1.85 LC/MS(MS)=400.6
I-161		LC/MS(RT)=2.09 LC/MS(MS)=385.55
I-162		LC/MS(RT)=2.12 LC/MS(MS)=385.3
I-163		LC/MS(RT)=2.00 LC/MS(MS)=383.3
I-164		LC/MS(RT)=2.08 LC/MS(MS)=411.05

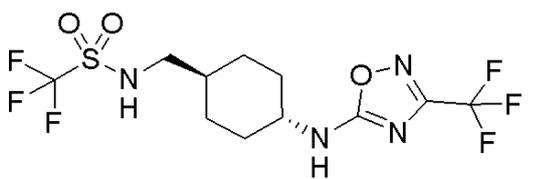
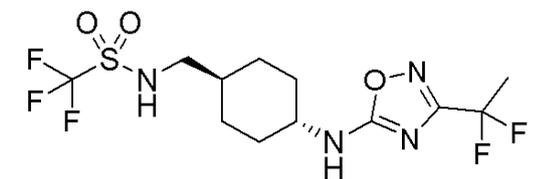
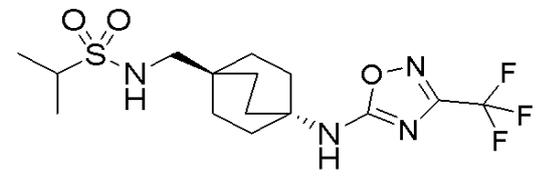
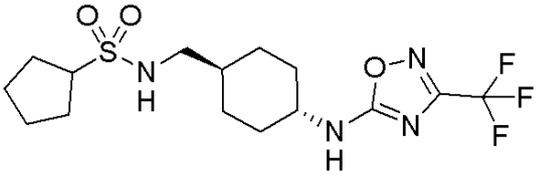
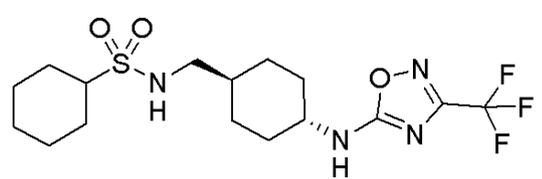
10

20

30

40

【表 4】

I-165		LC/MS(RT)=2.28 LC/MS(MS)=397.05
I-166		LC/MS(RT)=2.12 LC/MS(MS)=393.25
I-167		LC/MS(RT)=2.10 LC/MS(MS)=397.1
I-168		LC/MS(RT)=2.12 LC/MS(MS)=397.1
I-169		LC/MS(RT)=2.26 LC/MS(MS)=411.55

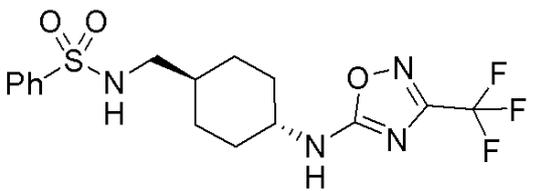
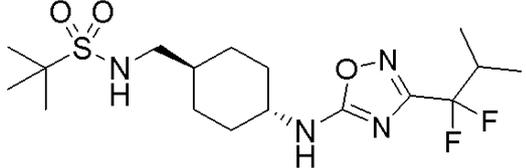
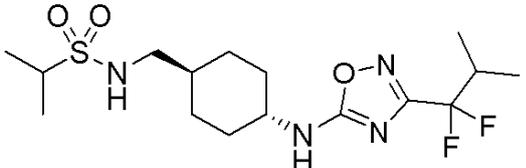
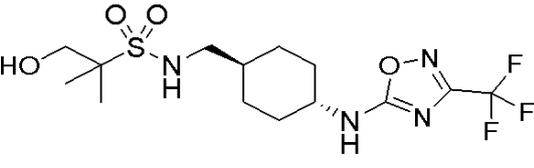
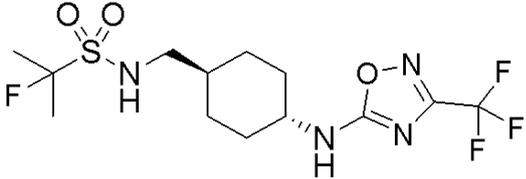
10

20

30

40

【表 5】

I-170		LC/MS(RT)=2.16 LC/MS(MS)=405.25
I-171		LC/MS(RT)=2.16 LC/MS(MS)=409.75
I-172		LC/MS(RT)=2.04 LC/MS(MS)=395.8
I-173		LC/MS(RT)=1.77 LC/MS(MS)=401.4
I-174		LC/MS(RT)=2.07 LC/MS(MS)=389

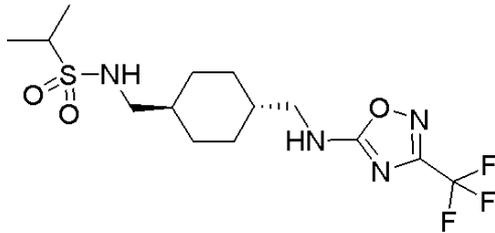
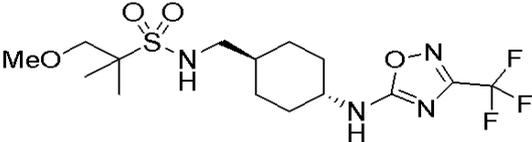
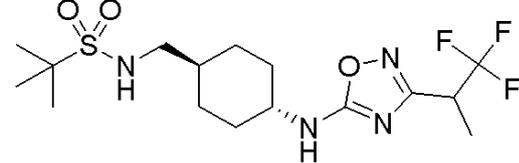
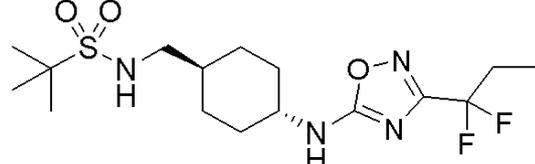
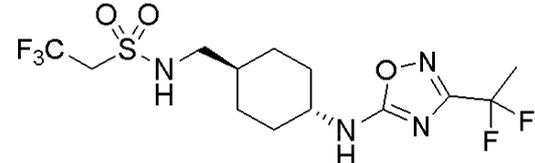
10

20

30

40

【表 6】

I-175		LC/MS(RT)=2.07 LC/MS(MS)=385.45
I-176		LC/MS(RT)=2.12 LC/MS(MS)=415.15
I-177		LC/MS(RT)=2.02 LC/MS(MS)=413.35
I-178		LC/MS(RT)=2.05 LC/MS(MS)=395.05
I-179		LC/MS(RT)=1.90 LC/MS(MS)=406.95

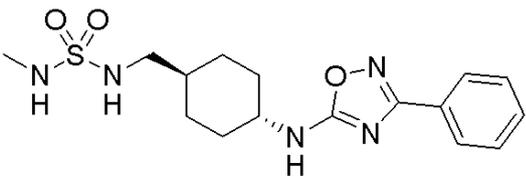
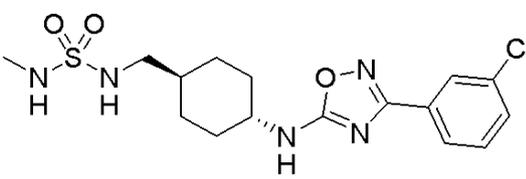
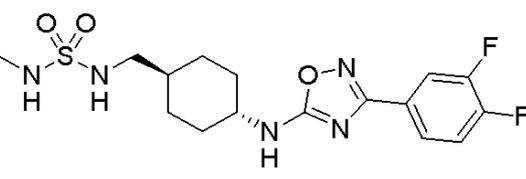
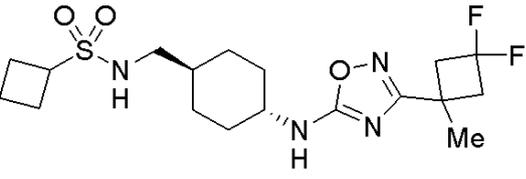
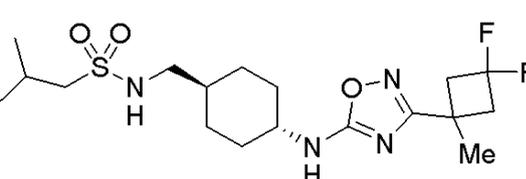
10

20

30

40

【表 7】

I-180		LC/MS(RT)=1.77 LC/MS(MS)=366.5
I-181		LC/MS(RT)=2.05 LC/MS(MS)=400.2
I-182		LC/MS(RT)=1.96 LC/MS(MS)=402.55
I-183		LC/MS(RT)=2.01 LC/MS(MS)=419.85
I-184		LC/MS(RT)=2.14 LC/MS(MS)=421.85

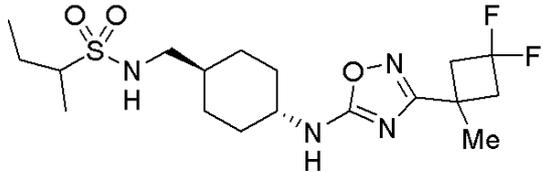
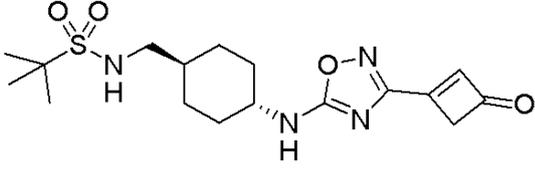
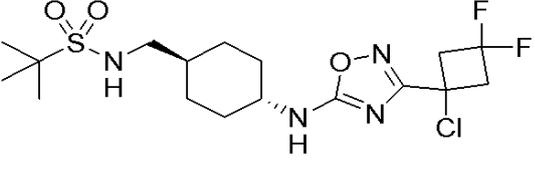
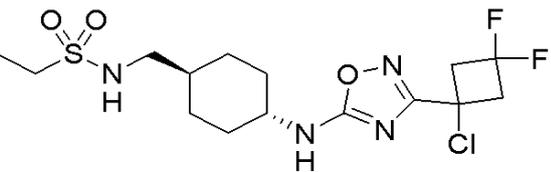
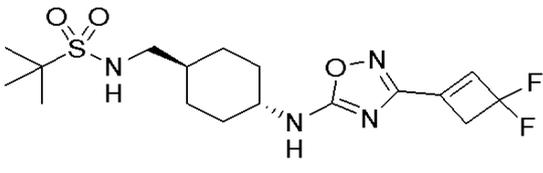
10

20

30

40

【表 8】

I-185		LC/MS(RT)=2.11 LC/MS(MS)=421.9
I-186		LC/MS(RT)=1.69 LC/MS(MS)=383.35
I-187		LC/MS(RT)=2.14 LC/MS(MS)=358.25
I-188		LC/MS(RT)=1.90 LC/MS(MS)=445.45
I-189		LC/MS(RT)=2.04 LC/MS(MS)=405.25

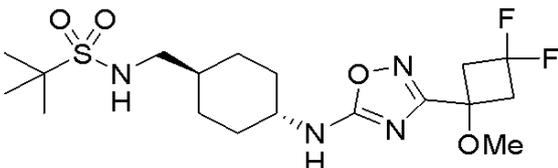
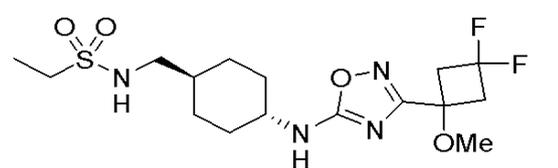
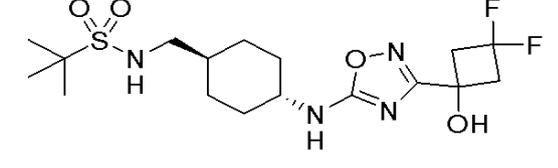
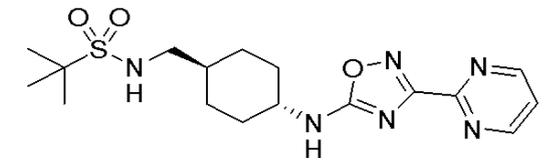
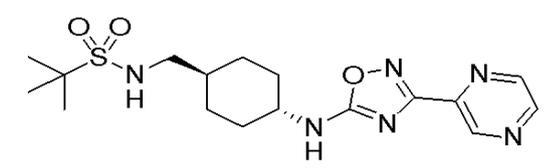
10

20

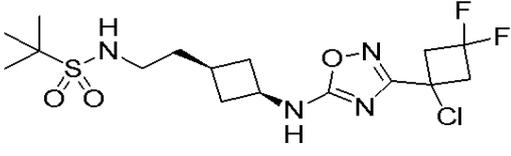
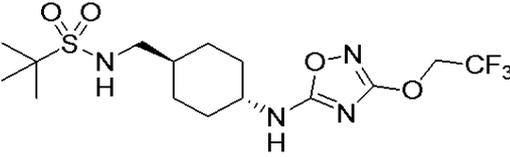
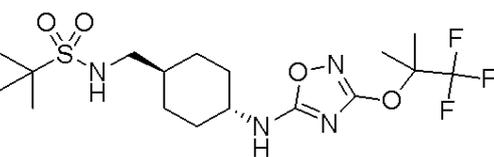
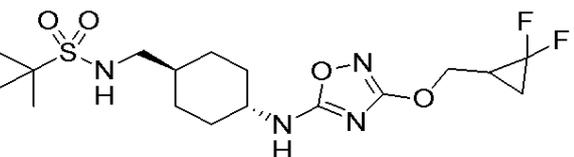
30

40

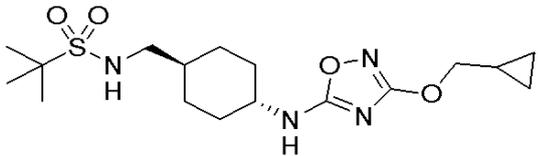
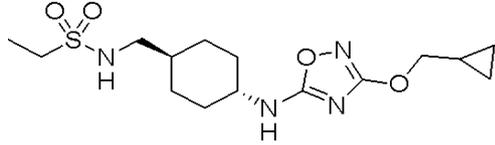
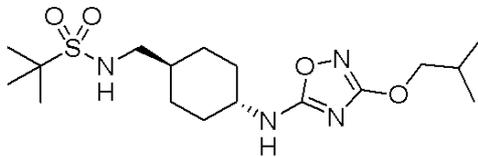
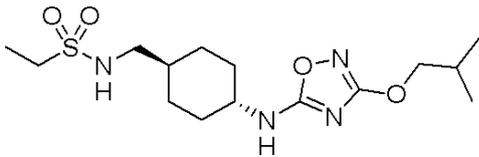
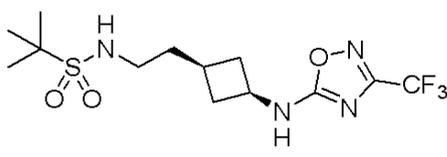
【表 9】

I-190		LC/MS(RT)=1.95 LC/MS(MS)=437.8	10
I-191		LC/MS(RT)=1.70 LC/MS(MS)=409.7	
I-192		LC/MS(RT)=1.67 LC/MS(MS)=423 Method B	20
I-193		LC/MS(RT)=1.7 LC/MS(MS)=395.5	30
I-194		LC/MS(RT)=1.57 LC/MS(MS)=395.45	40

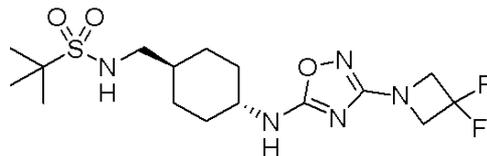
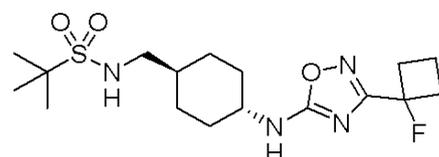
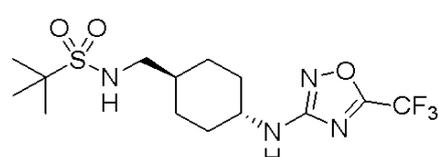
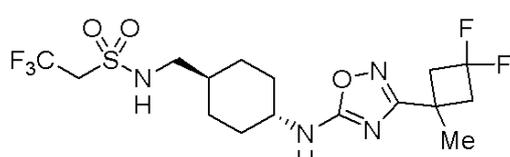
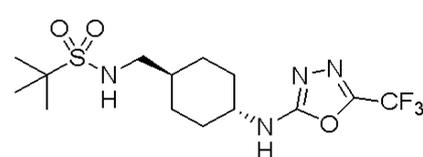
【表 10】

I-195		LC/MS(RT)=2.08 LC/MS(MS)=427.3	10
I-196		LC/MS(RT)=1.96 LC/MS(MS)=415.7	
I-198		LC/MS(RT)=1.26 LC/MS(MS)=355 Method B	20
I-199		LC/MS(RT)=2.03 LC/MS(MS)=423 Method B	30

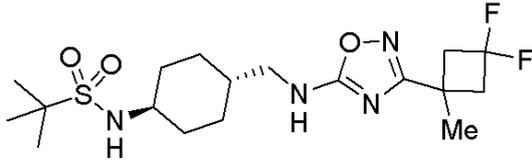
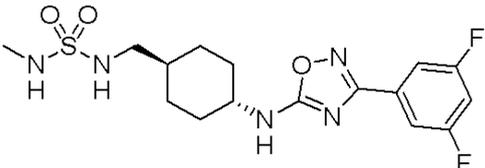
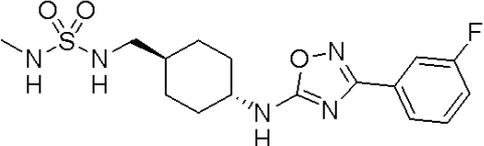
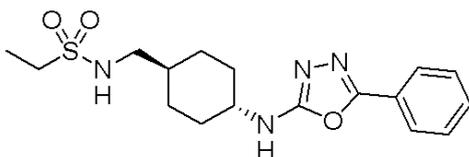
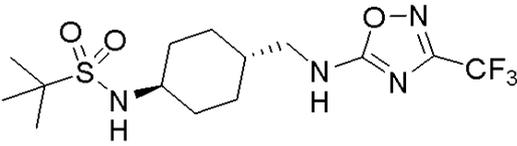
【表 1 1】

I-200		LC/MS(RT)=2.00 LC/MS(MS)=387 Method B	10
I-201		LC/MS(RT)=1.72 LC/MS(MS)=359 Method B	
I-202		LC/MS(RT)=2.07 LC/MS(MS)=389.4	20
I-203		LC/MS(RT)=1.82 LC/MS(MS)=361.4	30
I-204		LC/MS(RT)=2.04 LC/MS(MS)=371.2	40

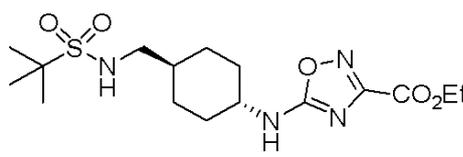
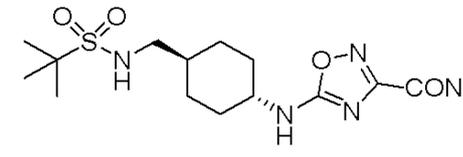
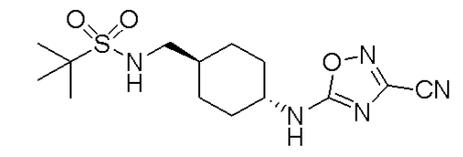
【表 1 2】

I-205		LC/MS(RT)=1.79 LC/MS(MS)=408.35	
I-206		LC/MS(RT)=1.96 LC/MS(MS)=389.4	10
I-207		LC/MS(RT)=2.18 LC/MS(MS)=385.1	20
I-208		LC/MS(RT)=2.15 LC/MS(MS)=447	30
I-209		LC/MS(RT)=1.87 LC/MS(MS)=385.7	40

【表 1 3】

I-210		LC/MS(RT)=2.07 LC/MS(MS)=421.4	
I-211		LC/MS(RT)=1.99 LC/MS(MS)=402.35	10
I-212		LC/MS(RT)=1.79 LC/MS(MS)=384.15	20
I-213		LC/MS(RT)=1.52 LC/MS(MS)=365.2	30
I-214		LC/MS(RT)=2.07 LC/MS(MS)=385	40

【表 1 4】

I-215		LC/MS(RT)=1.73 LC/MS(MS)=389.25
I-216		LC/MS(RT)=1.26 LC/MS(MS)=360.15
I-217		LC/MS(RT)=1.84 LC/MS(MS)=342

10

20

【 0 1 2 0 】

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。

30

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 $[^{125}I]$ 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]。結果を以下に示す。

40

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-006: 0.32 nM

化合物 I-011: 0.34 nM

50

化合物 I - 0 1 7 : 0 . 2 2 n M
 化合物 I - 0 1 8 : 0 . 2 0 n M
 化合物 I - 0 2 3 : 1 . 4 4 n M
 化合物 I - 0 2 4 : 0 . 1 3 n M
 化合物 I - 0 2 7 : 0 . 8 6 n M
 化合物 I - 0 2 9 : 0 . 2 2 n M
 化合物 I - 0 3 4 : 0 . 1 8 n M
 化合物 I - 0 5 3 : 0 . 2 3 n M
 化合物 I - 0 8 1 : 0 . 8 7 n M
 化合物 I - 0 9 9 : 0 . 8 2 n M
 化合物 I - 1 0 0 : 0 . 9 4 n M
 化合物 I - 1 3 0 : 0 . 7 2 n M
 化合物 I - 1 3 6 : 1 . 5 4 n M
 化合物 I - 1 3 8 : 0 . 4 9 n M
 化合物 I - 1 4 3 : 0 . 7 9 n M
 化合物 I - 1 4 5 : 3 . 1 2 n M
 化合物 I - 1 4 6 : 0 . 6 2 n M
 化合物 I - 1 4 8 : 1 . 0 4 n M
 化合物 I - 1 4 9 : 0 . 6 5 n M
 化合物 I - 1 5 0 : 1 . 6 7 n M
 化合物 I - 1 5 4 : 1 . 8 5 n M

10

【 0 1 2 1 】

試験例 2 ヒト N P Y Y 5 受容体に対する親和性

ヒト N P Y Y 5 受容体をコードする c D N A 配列 (W O 9 6 / 1 6 5 4 2 号参照) を、発現ベクター p M E 1 8 S (T a k e b e e t a l . M o l . C e l l . B i o l . 8 , 4 6 6 - 4 7 2) にクローニングした。得られた発現ベクターを、L i p o f e c t A M I N E 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 C H O にトランスフェクションし、N P Y Y 5 受容体安定発現細胞を得た。

ヒト N P Y Y 5 受容体を発現させた C H O 細胞から調製した膜標品を、本発明に係る化合物および 3 0 , 0 0 0 c p m の $[^{125} I]$ ペプチド Y Y (終濃度 6 0 p M : G E 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 2 0 m M H E P E S - H a n k s 緩衝液、p H 7 . 4) 中で、2 5 、 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 G F / C にて濾過した。5 0 m M T r i s - H C l 緩衝液、p H 7 . 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 2 0 0 n M ペプチド Y Y 存在下で測定し、特異的ペプチド Y Y 結合に対する被検化合物の 5 0 % 阻害濃度 (I C ₅₀ 値) を求めた [I n u i , A . e t a l . E n d o c r i n o l o g y 1 3 1 , 2 0 9 0 - 2 0 9 6 (1 9 9 2) 参照]。

30

結果を以下に示す。

40

化合物 I - 0 1 7 : 0 . 8 1 n M

化合物 I - 0 2 9 : 0 . 8 6 n M

【 0 1 2 2 】

試験例 3 ラット脳移行性評価

カセットドージング法 (D r u g . M e t a b . D i s p o s . (2 0 0 1) ; 2 9 , 9 5 7 - 9 6 6 参照) を用いて、ラット (C r l ; C D (S D) , , 8 w e e k s) への静脈内投与 (0 . 5 m g / m L / k g) 3 0 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。

【 0 1 2 3 】

試験例 4 マウス脳移行性評価

50

カセットドージング法 (Drug . Metab . Dispos . (2 0 0 1) ; 2 9 , 9 5 7 - 9 6 6 参照) を用いて、マウス (J c l ; C 5 7 B L / 6 J , 8 w e e k s) への経口投与 (2 m g / 1 0 m L / k g) 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。

【 0 1 2 4 】

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 (C r l ; C D (S D) , 8 w e e k s) 静脈内投与 (0 . 5 m g / m L / k g) 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 (C L t o t) を評価した。

【 0 1 2 5 】

試験例 6 CHO 細胞における c A M P 生成抑制作用

ヒト N P Y Y 5 受容体を発現させた CHO 細胞を、2 . 5 m M イソブチルメチルキサンチン (S I G M A 社) 存在下で 3 7 、 2 0 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 5 0 n M N P Y および 1 0 μ M フォルスコリン (S i g m a 社) を加えて 3 0 分間インキュベーションした。1 N H C l を添加して反応を停止した後、上清中の c A M P 量を E I A k i t (A m e r s h a m L I F E S I E N C E 社製) を用いて測定した。フォルスコリン刺激による c A M P 生成に対する N P Y の抑制作用を 1 0 0 % とし、この N P Y 作用に対する本発明に係る化合物の 5 0 % 阻害濃度 (I C ₅₀ 値) を求めた。

結果を以下に示す。

化合物 I - 0 1 7 : 3 . 2 9 n M

化合物 I - 0 1 8 : 2 . 1 0 n M

化合物 I - 0 2 9 : 1 . 3 4 n M

【 0 1 2 6 】

試験例 7 N P Y Y 5 受容体選択性

Y 1 発現細胞 (h u m a n n e u r o b l a s t o m a , S K - N - M C) 膜標品および Y 2 発現細胞 (h u m a n n e u r o b l a s t o m a , S M S - K A N) 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 N P Y Y 1 受容体および N P Y Y 2 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 N P Y Y 5 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。

【 0 1 2 7 】

試験例 8 摂食抑制作用

エーテル麻酔下、雄性 C 5 7 B L / 6 J マウス (1 2 - 1 4 週齢、2 8 - 3 5 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 b r e g m a より λ に向かって約 1 m m 後方、正中線から左側に約 1 m m の位置に電気ドリルを用いて直径約 1 m m 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 N P Y Y 5 受容体特異的アゴニスト ([c P P ¹⁻⁷ , N P Y ¹⁹⁻²³ , A l a ³¹ , A i b ³² , G l n ³⁴] - h P a n c r e a t i c P o l y p e p t i d e : T o c r i s 社製) 0 . 1 n m o l 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 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食量の差 (抑制率、(投与量) を調査した。

その結果を以下に示す。

化合物 I - 0 0 5 : 5 1 . 8 % (2 5 m g / k g)

化合物 I - 0 2 7 : 7 3 . 2 % (1 2 . 5 m g / k g)

化合物 I - 0 2 9 : 9 3 . 1 % (1 2 . 5 m g / k g)

化合物 I - 0 4 4 : 8 8 . 9 % (1 2 . 5 m g / k g)

化合物 I - 0 5 2 : 8 0 . 1 % (1 2 . 5 m g / k g)

化合物 I - 0 6 2 : 6 5 . 5 % (1 2 . 5 m g / k g)

化合物 I - 088 : 65.6% (6.25 mg/kg)
 化合物 I - 098 : 52.6% (12.5 mg/kg)
 化合物 I - 116 : 79.7% (12.5 mg/kg)
 化合物 I - 134 : 79.8% (12.5 mg/kg)
 化合物 I - 136 : 73.8% (12.5 mg/kg)
 化合物 I - 138 : 79.0% (12.5 mg/kg)
 化合物 I - 148 : 82.9% (6.25 mg/kg)
 化合物 I - 154 : 82.6% (6.25 mg/kg)
 化合物 I - 159 : 77.0% (12.5 mg/kg)
 化合物 I - 171 : 80.3% (12.5 mg/kg)
 化合物 I - 195 : 45.2% (12.5 mg/kg)
 化合物 I - 196 : 71.4% (12.5 mg/kg)
 化合物 I - 210 : 75.9% (12.5 mg/kg)
 化合物 I - 211 : 75.4% (12.5 mg/kg)

10

本発明化合物を投与した場合、0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロースを投与した場合と比較して摂食量が有意に抑制された。

【0128】

試験例9 CYP阻害試験

市販のブ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-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ァン(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。

20

【0129】

反応条件は以下のとおり：基質、0.5 μmol/L エトキシレゾルフィン(CYP1A2)、100 μmol/L トルブタミド(CYP2C9)、50 μmol/L S-メフェニトイン(CYP2C19)、5 μmol/L デキストロメトルファン(CYP2D6)、1 μmol/L テルフェナジン(CYP3A4)；反応時間、15分；反応温度、37℃；酵素、ブ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 μmol/L (4点)。

30

【0130】

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)、デキストロメトルファン(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。

40

【0131】

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。

【0132】

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(pH7.4)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

50

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5mM）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。

【0133】

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

10

【0134】

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

20

本発明化合物、乳糖およびステアリン酸カルシウムを混合し、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。

【0135】

製剤例2 カプセル剤

本発明化合物、乳糖およびステアリン酸カルシウムを混合し、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。

【0136】

製剤例3 顆粒剤

本発明化合物、乳糖およびステアリン酸カルシウムを混合し、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。

30

【0137】

製剤例4 口腔内崩壊錠

本発明化合物および結晶セルロースを混合し、造粒後打錠して口腔内崩壊錠とする。

【0138】

製剤例5 ドライシロップ

本発明化合物および乳糖を混合し、粉碎、整粒、篩別して適当な大きさのドライシロップとする。

【0139】

製剤例6 注射剤

40

本発明化合物およびリン酸緩衝液を混合し、注射剤とする。

【0140】

製剤例7 点滴剤

本発明化合物およびリン酸緩衝液を混合し、注射剤とする。

【0141】

製剤例8 吸入剤

本発明化合物および乳糖を混合し細かく粉碎することにより、吸入剤とする。

【0142】

製剤例9 軟膏剤

本発明化合物およびワセリンを混合し、軟膏剤とする。

50

【 0 1 4 3 】

製剤例 1 0 貼付剤

本発明化合物および粘着プasterなどの基剤を混合し、貼付剤とする。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 D 413/04 (2006.01) C 0 7 D 413/04

(72)発明者 大森 直樹
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

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 国際公開第2009/054434(WO,A1)
国際公開第2007/125952(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)