

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02013/168759

発行日 平成28年1月7日(2016.1.7)

(43) 国際公開日 平成25年11月14日(2013.11.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 491/048 (2006.01)	C O 7 D 491/048 C S P	4 C O 5 0
C07D 519/00 (2006.01)	C O 7 D 519/00 3 O 1	4 C O 7 2
A61K 31/4355 (2006.01)	A 6 1 K 31/4355	4 C O 8 6
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A61P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 58 頁)

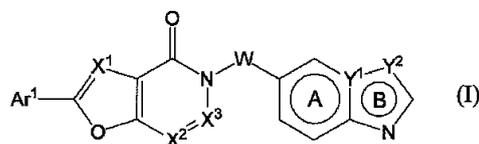
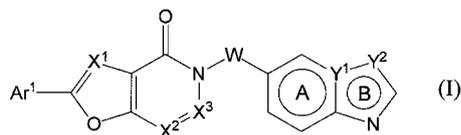
出願番号 特願2014-514740 (P2014-514740)	(71) 出願人 000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2013/063029	
(22) 国際出願日 平成25年5月9日(2013.5.9)	
(31) 優先権主張番号 61/645,164	(74) 代理人 100080791 弁理士 高島 一
(32) 優先日 平成24年5月10日(2012.5.10)	(74) 代理人 100125070 弁理士 土井 京子
(33) 優先権主張国 米国 (US)	(74) 代理人 100136629 弁理士 鎌田 光宜
	(74) 代理人 100121212 弁理士 田村 弥栄子
	(74) 代理人 100117743 弁理士 村田 美由紀
	(74) 代理人 100163658 弁理士 小池 順造

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 芳香環化合物

(57) 【要約】

本発明は、メラニン凝集ホルモン受容体拮抗作用を有し、肥満症等の予防・治療剤として有用な芳香環化合物を提供する。本発明は、式



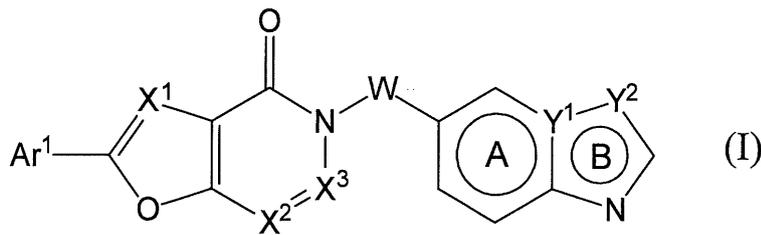
[式中、各記号は明細書中と同義である]
で表される化合物またはその塩に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



10

[式中、

環 A B は、さらに置換されていてもよく；

Ar¹ は、置換されていてもよい 5 または 6 員芳香環基を；X¹ は、C R¹ または N を；X² および X³ は、独立して、C H または N を；Y¹ および Y² は、一方が炭素原子で、かつ他方が窒素原子を；W は、結合手、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキレン基、または置換されていてもよい C₂ - 6 アルケニレン基を；およびR¹ は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、置換されていてもよい C₃ - 10 シクロアルキル基、または置換されていてもよい C₁ - 6 アルコキシ基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】

環 A B が、

(1) C₁ - 6 アルキル基、および(2) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基で置換されていてもよい C₃ - 10 シクロアルキル基

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

Ar¹ が、1 ないし 3 個のハロゲン原子でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基、ピリジル基、チエニル基またはフリル基である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

X¹ が、C H である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 5】

X² および X³ が、C H である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

W が、結合手である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 7】

環 A B が、

(1) C₁ - 6 アルキル基、および(2) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基で置換されていてもよい C₃ - 10 シクロアルキル基

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよく；

Ar¹ が、1 ないし 3 個のハロゲン原子でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基、ピリジル基、チエニル基またはフリル基であり；X¹ が、C R¹ であり；

50

X^2 および X^3 が、 CH であり；

Y^1 および Y^2 が、一方が炭素原子で、かつ他方が窒素原子であり；

W が、結合手であり；および

R^1 が、水素原子である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 8】

請求項 1 記載の化合物またはその塩を含有してなる、医薬。

【請求項 9】

メラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤である、請求項 8 記載の医薬。

【請求項 10】

摂食抑制剤である、請求項 8 記載の医薬。

10

【請求項 11】

肥満症の予防または治療剤である、請求項 8 記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、メラニン凝集ホルモン（以下、MCHと略記することもある）受容体拮抗作用を有し、肥満症等の予防・治療剤として有用な芳香環化合物に関する。

【0002】

（発明の背景）

MCHは、視床下部由来のホルモンで、食欲亢進作用を有することが知られている。さらに、MCHノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている（Nature、396巻、670頁、1998年）。さらにMCH受容体1の欠損マウスは痩せの表現系を示すことも報告されている（Proc. Natl. Acad. Sci. USA、99巻、3240頁、2002年）。これらのことから、MCH受容体（特にMCH受容体1）拮抗薬は、優れた食欲抑制薬あるいは抗肥満薬になると期待されている。

20

【0003】

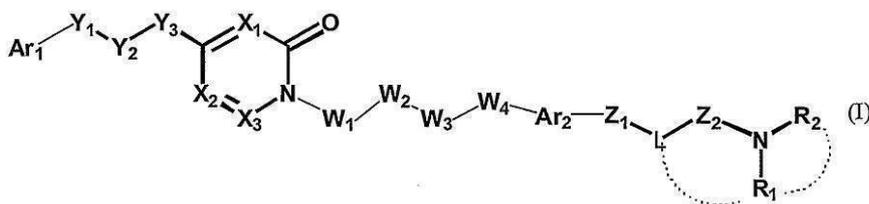
MCH受容体拮抗作用を有する化合物としては、以下の化合物が知られている。

1) WO2007/029847（特許文献1）には、式：

【0004】

30

【化1】



【0005】

[式中、

R_1 及び R_2 は、同一又は異なって、水素原子、場合により置換基を有していてもよい低級アルキル基若しくは場合により置換基を有していてもよい低級シクロアルキル基を表し、又は R_1 及び R_2 が一緒になってそれらが結合する窒素原子とともに場合により置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環を形成し、

40

X_1 、 X_2 及び X_3 は、同一又は異なって、場合により置換基を有していてもよいメチン基又は窒素原子を表し、但し、 X_1 、 X_2 及び X_3 のすべてが同時に窒素原子となることはなく、

Y_1 は、単結合、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 若しくは $-SO_2-$ を表し、

Y_2 は、場合により置換基を有していてもよい低級アルキレン基、場合により置換基を有していてもよい低級アルケニレン基若しくは場合により置換基を有していてもよい低級シクロアルキレン基を表し、

50

Y_3 は、単結合、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 若しくは $-SO_2-$ を表し、
 R は、各々独立して、水素原子又は場合により置換基を有していてもよい低級アルキル基を表し、

W_1 、 W_2 、 W_3 及び W_4 は、同一又は異なって、単結合、場合により置換基を有していてもよいメチレン基若しくは $-O-$ を表し、但し、 W_1 、 W_2 、 W_3 及び W_4 のうち連続する2つ以上が同時に $-O-$ となることはなく、

L は、単結合、場合により置換基を有していてもよいメチレン基若しくは場合により置換基を有していてもよいエチレン基を表し、そして L は Z_2 、 R_1 及び R_2 が結合する窒素原子と一緒にあって、場合により置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環を形成してもよく、

Z_1 及び Z_2 は、同一又は異なって、単結合、場合により置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキレン基若しくは $-O-$ を表し、

Ar_1 は、場合により置換基を有していてもよい芳香族炭素環基若しくは場合により置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、

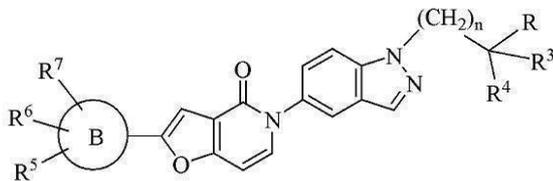
Ar_2 は、2価の基であって、場合により置換基を有していてもよい2環性の芳香族炭素環基若しくは場合により置換基を有していてもよい2環性の芳香族複素環基を表す]で表されるピリドン誘導体又は薬学的に許容されうるその塩が開示されている。

【0006】

2) WO2008/086409 (特許文献2)には、下記式の化合物が開示されている。

【0007】

【化2】



【0008】

[式中、

n は、1または2であり、

R は、 NR^1R^2 であり、式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、 H および置換されていてもよいアルキルから選択されるか、または R^1 および R^2 は、それらが隣接する N 原子と共に、示される N 原子に加えて1または2個のヘテロ原子を含んでもよい4~7員の置換されていてもよい複素環を形成し、

R^3 および R^4 はそれぞれ独立して、 H およびアルキルから選択されるか、または R 、 R^3 および R^4 は、組み合わせて、置換されていてもよいイミダゾリン-2-イルを形成することができる。

B は、アリールまたはヘテロアリールであり、かつ

R^5 、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、 H 、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキル、アルキル、ハロ、 $-CF_3$ 、および $-CN$ から選択され、
 但し、前記化合物は、以下の

【0009】

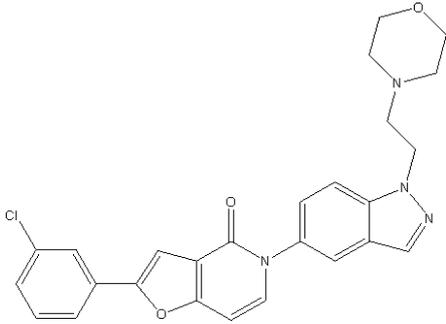
10

20

30

40

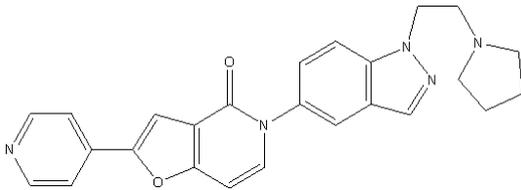
【化3】



10

【0010】

【化4】



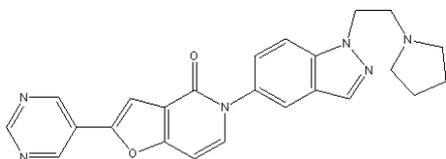
【0011】

または

【0012】

20

【化5】



【0013】

のうちの1つではないことを条件とする。]

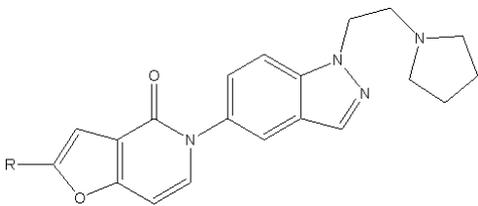
【0014】

3) Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(23), 7015-7019 (2010) (非特許文献1)には、下記式の化合物が開示されている。

30

【0015】

【化6】



【0016】

[式中、Rは、フェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、4-クロロ-2-メトキシフェニル、ピリジン-2-イルまたはピリミジン-2-イルである。]

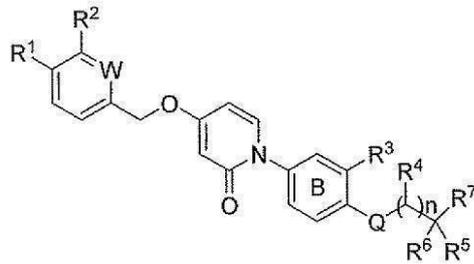
40

【0017】

4) WO2011/130086 (特許文献3)およびWO2011/127643 (特許文献4)には、式：

【0018】

【化7】



【0019】

10

[式中、

R¹ および R² は、独立して、ハロゲン、水素、-OH、C₁-C₆アルキル、-OC₁-C₆アルキル、-O-ハロゲン置換C₁-C₆アルキルおよびハロゲン置換C₁-C₆アルキルからなる群より選択され；

Wは、-N-または-CH-であり；

Qは-O-、-NH-もしくは-C-であり、またはR⁴、芳香環BおよびR³とともにヘテロアリアルを形成し；

R³ は、ハロゲン、水素、-OC₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキル、-O-ハロゲン置換C₁-C₆アルキル、ハロゲン置換C₁-C₆アルキル、シアノ、SO₂C₁-C₆アルキルまたは芳香環B、QおよびR⁴とともにヘテロアリアル環を形成し；

20

R⁴ は、水素、オキソ、C₁-C₆アルキル、ハロゲン置換C₁-C₆アルキルまたは芳香環B、R³およびQとともにヘテロアリアルを形成し、またはR⁵とともにC₃-C₆シクロアルキルを形成し；

R⁵、R⁶ および R⁷ は、それぞれ独立して、水素、C₁-C₆アルキル、ハロゲン置換C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、ハロゲン置換C₃-C₆シクロアルキル、C₁-C₆アルキルC₃-C₆シクロアルキル、-OH、C₁-C₆アルキル-OH および-OC₁-C₆アルキルからなる群より選択され、またはR⁵がR⁶とともにオキソ基もしくはC₃-C₆シクロアルキルを形成し、またはR⁵がR⁴とともにC₃-C₆シクロアルキルを形成する。ここで、R⁵、R⁶ および R⁷ の少なくとも1つは水素ではない。

30

nは1-3を表す]

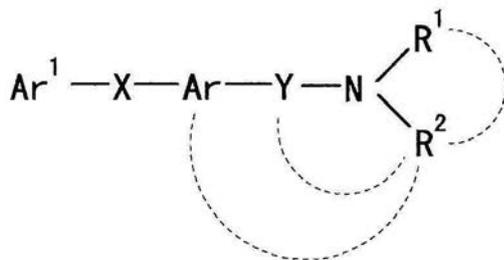
で表される化合物またはその医薬的に許容される塩が開示されている。

【0020】

5) WO 01/82925 (特許文献5)には、式：

【0021】

【化8】



40

【0022】

[式中、

Ar¹ は、置換基を有していてもよい環状基を示し；

XおよびYは、同一または異なって主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを示し；

Arは、置換基を有していてもよい縮合多環式芳香環を示し；

R¹ および R² は、同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水

50

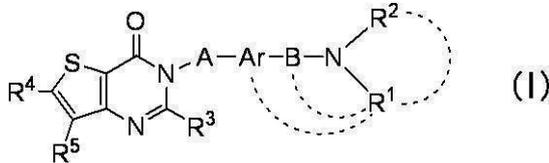
素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、 R^2 は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子、YおよびArとともに置換基を有していてもよい含窒素縮合環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩が開示されている。

【0023】

6) WO2006/118320 (特許文献6)には、式：

【0024】

【化9】



10

【0025】

[式中、

Arは、置換されていてもよい環を示し；

Aは、主鎖原子数1ないし4のスペーサーを示し；

Bは、結合手、 C_{1-10} アルキレン基または酸素原子を示し；

R^3 および R^5 は、独立して水素原子または置換基を示し；

R^4 は、置換されていてもよい環状基または置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基を示し；

R^1 および R^2 は、独立して水素原子または置換基を示すか、 R^1 は、 R^2 またはBと結合して置換されていてもよい含窒素複素環を形成するか、 R^1 は、Arと結合して置換されていてもよい含窒素縮合複素環を形成する]

で表される化合物またはその塩が開示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0026】

【特許文献1】WO2007/029847

【特許文献2】WO2008/086409

【特許文献3】WO2011/130086

【特許文献4】WO2011/127643

【特許文献5】WO01/82925

【特許文献6】WO2006/118320

【非特許文献】

【0027】

【非特許文献1】Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(23), 7015-7019 (2010)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0028】

MCH受容体拮抗作用を有し、かつ毒性も低い、肥満症等の予防・治療剤として有用な化合物の開発が切望されている。

【課題を解決するための手段】

【0029】

本発明者らは、MCH受容体拮抗作用を有し、かつ毒性(特に、創薬において、しばしば問題となる、心毒性(例、human ether-a-go-go related gene (hERG) 阻害活性)、ホスホリピドーシス(PLSis)誘発能等)も低い化合物について鋭意検討を行なった結果、以下で説明する化合物(I)が、優れたMCH受容体拮抗作用を有し、かつ従来のMCH受容体拮抗剤と比較して心毒性(例、hER

50

G阻害活性)、P L s i s誘発能等の毒性も低いことを見出し、本発明を完成するに至った。

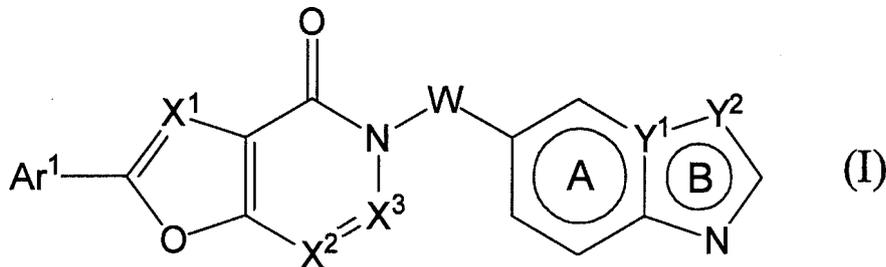
【0030】

すなわち、本発明は、

[1] 式：

【0031】

【化10】



10

【0032】

[式中、

環A Bは、さらに置換されていてもよく；

Ar¹は、置換されていてもよい5または6員芳香環基を；

X¹は、CR¹またはNを；

X²およびX³は、独立して、CHまたはNを；

Y¹およびY²は、一方が炭素原子で、かつ他方が窒素原子を；

Wは、結合手、置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基、または置換されていてもよいC₂₋₆アルケニレン基を；および

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基、または置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基を示す。]

で表される化合物またはその塩(以下、「化合物(I)」と略記することもある。)；

[2] 環A Bが、

(1) C₁₋₆アルキル基、および

(2) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基

から選択される1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよい、前記[1]記載の化合物またはその塩；

[3] Ar¹が、1ないし3個のハロゲン原子でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基、ピリジル基、チエニル基またはフリル基である、前記[1]または[2]記載の化合物またはその塩；

[4] X¹が、CHである、前記[1]、[2]または[3]記載の化合物またはその塩；

[5] X²およびX³が、CHである、前記[1]、[2]、[3]または[4]記載の化合物またはその塩；

[6] Wが、結合手である、前記[1]、[2]、[3]、[4]または[5]記載の化合物またはその塩；

[7] 環A Bが、

(1) C₁₋₆アルキル基、および

(2) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基

から選択される1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよく；

Ar¹が、1ないし3個のハロゲン原子でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基、ピリジル基、チエニル基またはフリル基であり；

30

40

50

- X¹ が、C R¹ であり；
 X² および X³ が、C H であり；
 Y¹ および Y² が、一方が炭素原子で、かつ他方が窒素原子であり；
 W が、結合手であり；および
 R¹ が、水素原子である、前記 [1] 記載の化合物またはその塩；
 [8] 前記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6] または [7] 記載の化合物またはその塩を含有してなる、医薬；
 [9] メラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤である、前記 [8] 記載の医薬；
 [10] 摂食抑制剤である、前記 [8] 記載の医薬；
 [11] 肥満症の予防または治療剤である、前記 [8] 記載の医薬； 10
 [12] 前記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6] または [7] 記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるメラニン凝集ホルモン受容体拮抗方法；
 [13] 前記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6] または [7] 記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における摂食抑制方法；
 [14] 前記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6] または [7] 記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法；
 [15] メラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤を製造するための、前記 [1]、[2]、 20
 [3]、[4]、[5]、[6] または [7] 記載の化合物またはその塩の使用；
 [16] 摂食抑制剤を製造するための、前記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、
 [6] または [7] 記載の化合物またはその塩の使用；
 [17] 肥満症の予防または治療剤を製造するための、前記 [1]、[2]、[3]、
 [4]、[5]、[6] または [7] 記載の化合物またはその塩の使用；
 [18] メラニン凝集ホルモン受容体の拮抗に使用するための、前記 [1]、[2]、
 [3]、[4]、[5]、[6] または [7] 記載の化合物またはその塩；
 [19] 摂食抑制に使用するための前記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]
 または [7] 記載の化合物またはその塩；
 [20] 肥満症の予防または治療に使用するための、前記 [1]、[2]、[3]、[4]、
 [5]、[6] または [7] 記載の化合物またはその塩； 30
 等に関する。

【 0 0 3 3 】

化合物 (I) は、高い M C H 受容体拮抗作用を有し、かつ従来 of M C H 受容体拮抗剤と比較して心毒性 (例、h E R G 阻害活性)、P L s i s 誘発能等の毒性も低い。従って、化合物 (I) は、肥満症等の予防・治療剤として非常に有用である。

【 0 0 3 4 】

(発明の詳細な説明)

本発明において用いられる記号および用語の定義について、以下に詳述する。

【 0 0 3 5 】

「ハロゲン原子」は、特に断りのない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

【 0 0 3 6 】

「C₁₋₆ アルキル基」は、特に断りのない限り、メチル、エチル、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、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,2,2-トリメチルプロピル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等を意味する。

【 0 0 3 7 】

「置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基」の「C₁₋₆ アルキル基」は、置換可能 50

な位置に 1 ないし 5 個（好ましくは、1 ないし 3 個）の置換基を有していてもよい。このような置換基として、例えば、下記置換基群 A が挙げられる。該置換基が 2 個以上存在する場合には、各置換基は同一でも異なってもよい。

【0038】

置換基群 A :

(1) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル）；
 (2) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 (b) ヒドロキシ基、
 (c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル、ナフチル）；

(3) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 (b) ヒドロキシ基、
 (c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル）；

(4) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 (b) ヒドロキシ基、
 (c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル）；

(5) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 (b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基（例、メチルカルボニル、エチルカルボニル）、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル）、および

(e) ホルミル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；

(6) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基（例、メチルカルボニル、エチルカルボニル）；

(7) (a) ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基；

(8) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル）；

(9) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

(10) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノ

10

20

30

40

50

またはジ置換されていてもよいチオカルバモイル基；

(11) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノ

またはジ置換されていてもよいスルファモイル基；

(12) カルボキシ基；

(13) ヒドロキシ基；

(14) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) C_{1-6} アルコキシ基、

(d) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(e) C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基から選ばれ
る置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(f) C_{6-14} アリール基(例、フェニル)、

(g) C_{3-10} シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル)、

(h) 芳香族複素環基(例、チエニル、フリル)、および

(i) ヒドロキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

(15) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ
基(例、エテニルオキシ)；

(16) C_{6-14} アリールオキシ基(例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ)；

(17) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基(例、アセチルオキシ、tert-ブチ
ルカルボニルオキシ)；

(18) (a) ハロゲン原子、および

(b) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボ
ニル基(例、ベンゾイル)；

(19) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基で1な
いし3個置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニル基(例、ピロリジニルカルボニ
ル、モルホリニルカルボニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニルカルボニル)；

(20) メルカプト基；

(21) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基(30
例、メチルチオ、エチルチオ)；

(22) C_{7-13} アラルキルチオ基(例、ベンジルチオ)；

(23) C_{6-14} アリールチオ基(例、フェニルチオ、ナフチルチオ)；

(24) シアノ基；

(25) ニトロ基；

(26) ハロゲン原子；

(27) C_{1-3} アルキレンジオキシ基；

(28) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基で1な
いし3個置換されていてもよい芳香族複素環カルボニル基(例、ピラゾリルカルボニル、
ピラジニルカルボニル、イソキサゾリルカルボニル、ピリジニルカルボニル、チアゾリル
カルボニル)；および

(29) 1ないし3個の C_{6-14} アリール基(例、フェニル)で置換されていてもよい
 C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいヒドロキシイミノ基。

【0039】

「 C_{1-6} アルコキシ基」は、特に断りのない限り、メトキシ、エトキシ、プロポキシ
、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等
を意味する。

【0040】

「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」の「 C_{1-6} アルコキシ基」は、置換
可能な位置に1ないし5個(好ましくは、1ないし3個)の置換基を有していてもよい。

10

20

30

40

50

このような置換基としては、例えば、上記置換基群 A が挙げられる。該置換基が 2 個以上存在する場合には、各置換基は同一でも異なってもよい。

【0041】

「 C_{3-10} シクロアルキル基」は、特に断りのない限り、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル等を意味する。

【0042】

「置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基」の「 C_{3-10} シクロアルキル基」は、置換可能な位置に 1 ないし 5 個（好ましくは、1 ないし 3 個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、下記置換基群 B が挙げられる。該置換基が 2 個以上存在する場合には、各置換基は同一でも異なってもよい。

10

【0043】

置換基群 B :

(1) 置換基群 A ;

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、

(e) C_{1-6} アルコキシ基、

(f) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、および

20

(g) C_{3-10} シクロアルキルオキシ基（好ましくは、シクロプロピルオキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 ;

(3) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、

(e) C_{1-6} アルコキシ基、

(f) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、および

(g) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基（例、エテニル） ;

30

(4) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル）で 1 ないし 3 個置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基（例、エチニル） ;

(5) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) C_{1-6} アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル基（例、ベンジル） ; および

40

(6) オキシ基。

【0044】

「5 または 6 員芳香環基」は、フェニル基あるいは 5 または 6 員芳香族複素環基を意味する。

【0045】

「5 または 6 員芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択されるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する、5 または 6 員芳香族複素環基が挙げられる。

【0046】

「5 または 6 員芳香族複素環基」の好適な例としては、フリル（例、2 - フリル、3 - フリル）、チエニル（例、2 - チエニル、3 - チエニル）

50

、ピリジル（例、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル）、ピリミジニル（例、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル）、ピリダジニル（例、3 - ピリダジニル、4 - ピリダジニル）、ピラジニル（例、2 - ピラジニル）、ピロリル（例、1 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル）、イミダゾリル（例、1 - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、5 - イミダゾリル）、ピラゾリル（例、1 - ピラゾリル、3 - ピラゾリル、4 - ピラゾリル）、チアゾリル（例、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル）、イソチアゾリル（例、4 - イソチアゾリル）、オキサゾリル（例、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル）、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（例、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル）、チアジアゾリル（例、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル）、トリアゾリル（例、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル）、テトラゾリル（例、テトラゾール - 1 - イル、テトラゾール - 5 - イル）、トリアジニル（例、1, 2, 4 - トリアジン - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル、1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル）等が挙げられる。

10

【0047】

「置換されていてもよい5または6員芳香環基」の「5または6員芳香環基」は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基群Bの（1）ないし（5）から選択される置換基が挙げられる。該置換基が2個以上存在する場合には、各置換基は同一でも異なってもよい。

20

【0048】

「 C_{1-6} アルキレン基」は、特に断りのない限り、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH(CH_3)_2)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-(CH(CH_3)_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-C(CH_3)_2-$ 等を意味する。

30

【0049】

「置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基」の「 C_{1-6} アルキレン基」は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、下記置換基群Cが挙げられる。該置換基が2個以上存在する場合には、各置換基は同一でも異なってもよい。

【0050】

置換基群C：

(1) 置換基群A；および

(2) オキソ基。

【0051】

「 C_{2-6} アルケニレン基」は、特に断りのない限り、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)-$ 、 $-CH=C(CH_2CH_3)-$ 等を意味する。

40

【0052】

「置換されていてもよい C_{2-6} アルケニレン基」の「 C_{2-6} アルケニレン基」は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基群Cが挙げられる。該置換基が2個以上存在する場合には、各置換基は同一でも異なってもよい。

50

【0053】

上記一般式 (I) において、好適な基は以下の通りである。

【0054】

環 AB は、置換可能な位置に 1 ないし 5 個 (好ましくは、1 ないし 3 個) の置換基をさらに有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基群 B の (1) ないし (5) から選択される置換基が挙げられる。該置換基が 2 個以上存在する場合には、各置換基は同一でも異なってもよい。

【0055】

環 AB がさらに有していてもよい置換基は、好ましくは下記置換基群 D 等が挙げられる。

10

【0056】

環 AB は、好ましくは、環 B 上に置換基を有していてもよい。

【0057】

置換基群 D :

- (1) ハロゲン原子、
 - (2) シアノ基、
 - (3) ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換されていてもよい芳香環基、 $-CO-R^{7A}$ 、および $-S(O)_{n1}-R^{7B}$ から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 - (4) ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換されていてもよい芳香環基、 $-CO-R^{8A}$ 、および $-S(O)_{n2}-R^{8B}$ から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
 - (5) 置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、
 - (6) 置換されていてもよい環状基、および
 - (7) $-CO-R^9$
- (ここで、 R^{7A} 、 R^{7B} 、 R^{8A} 、 R^{8B} および R^9 は、独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、または置換されていてもよいアミノ基を示し；および

20

30

30

【0058】

R^{7A} 、 R^{7B} 、 R^{8A} 、 R^{8B} および R^9 は、好ましくは、独立して、置換基群 A から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基群 B から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、または置換基群 B の (1) ないし (5) から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基である。

40

【0059】

R^{7A} 、 R^{7B} 、 R^{8A} 、 R^{8B} および R^9 は、より好ましくは、独立して、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、(C_{1-6} アルキル)アミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基または(ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル)アミノ基である。

【0060】

置換基群 D における「置換されていてもよい環状基」の「環状基」としては、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、複素環基等が挙げられる。 C_{6-14} アリール基としては、例えばフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、アセナフチレニル等が挙げられる。複素環基としては、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択されるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 4 ないし 6 員複素環基等が挙げられる。

50

【 0 0 6 1 】

環 A B がさらに有していてもよい置換基は、より好ましくは、

- (1) ハロゲン原子、
 - (2) シアノ基、
 - (3) ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、置換基群 A から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基群 B から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換基群 B の (1) ないし (5) から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香環基、 $-CO-R^7A$ 、および $-S(O)_{n1}-R^7B$ から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 - (4) ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、置換基群 A から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基群 B から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換基群 B の (1) ないし (5) から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香環基、 $-CO-R^8A$ 、および $-S(O)_{n2}-R^8B$ から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
 - (5) 置換基群 A から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、
 - (6) 置換基群 B から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、
 - (7) 置換基群 B から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい複素環基 (好ましくは、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択されるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 4 ないし 6 員複素環基、例えば、テトラヒドロフラン、ジヒドロオキサゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、オキセタニル、チアゾリル)、および
 - (8) $-CO-R^9$
- から選択される 1 ないし 3 個の置換基である。

環 A B がさらに有していてもよい置換基は、さらに好ましくは、

- (1) シアノ基、
 - (2) (a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、
 - (b) シアノ基、
 - (c) ヒドロキシ基、
 - (d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、および
 - (e) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)
- から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) (a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、
 - (b) シアノ基、
 - (c) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 - (d) カルバモイル基、
 - (e) C_{1-6} アルコキシ基、
 - (f) オキソ基、
 - (g) ヒドロキシ基、
 - (h) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、および
 - (i) カルボキシ基
- から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル)、
- (4) C_{1-6} アルキル基および C_{3-10} シクロアルキル基から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロフラン基 (例、テトラヒド

ロフラン - 2 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル)、ジヒドロオキサゾリル基(例、4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル)、オキサゾリル基(例、1, 3 - オキサゾール - 5 - イル、1, 3 - オキサゾール - 4 - イル)、イソオキサゾリル基(例、1, 2 - オキサゾール - 5 - イル、1, 2 - オキサゾール - 3 - イル)、ピラゾリル基(例、1H - ピラゾール - 3 - イル)、オキサジアゾリル基(例、1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)、オキセタニル基(例、オキセタン - 3 - イル)もしくはチアゾリル基(例、チアゾール - 5 - イル)、および

(5) - CO - R^{9A}

(式中、R^{9A}は、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基(例、シクロプロピル)、(C₁₋₆アルキル)アミノ基、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基または(ヒドロキシ - C₁₋₆アルキル)アミノ基である)から選択される1ないし3個の置換基である。

【0062】

環ABが有していてもよい置換基は、さらにより好ましくは、

(1) (a) ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)、
(b) シアノ基、
(c) ヒドロキシ基、
(d) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、および

(e) C₃₋₁₀シクロアルキル基(例、シクロプロピル)から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、および

(2) (a) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、
(b) シアノ基、
(c) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
(d) カルバモイル基、
(e) C₁₋₆アルコキシ基、
(f) オキソ基、
(g) ヒドロキシ基、
(h) C₁₋₆アルコキシ - カルボニル基、および
(i) カルボキシ基

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル)から選択される1ないし3個の置換基である。

【0063】

環ABがさらに有していてもよい置換基は、特に好ましくは、

(1) C₁₋₆アルキル基、および
(2) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基(例、シクロプロピル)から選択される1ないし3個(好ましくは、1または2個)の置換基である。

【0064】

Ar¹は、置換されていてもよい5または6員芳香環基を示す。

【0065】

Ar¹としては、置換されていてもよいフェニル基、または置換されていてもよい5または6員芳香族複素環基(好ましくは、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択されるヘテロ原子を1ないし4個含有する5または6員芳香族複素環基)が挙げられる。

【0066】

Ar¹は、好ましくは、

10

20

30

40

50

置換基群 B の (1) ないし (5) から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または
置換基群 B の (1) ないし (5) から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員芳香族複素環基 (好ましくは、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択されるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 5 または 6 員芳香族複素環基、例えば、ピリジル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、フリル) である。

【 0 0 6 7 】

$A r^1$ は、より好ましくは、

(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(b) シアノ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、トリフルオロメチル基)、および

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基、ピリジル基 (例、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル)、チエニル基 (例、チオフェン - 2 - イル、チオフェン - 3 - イル)、チアゾリル基 (例、チアゾール - 2 - イル、チアゾール - 5 - イル)、ピラゾリル基 (例、ピラゾール - 3 - イル)、ピリミジニル基 (例、ピリミジン - 5 - イル) またはフリル基 (例、フラン - 2 - イル) である。

【 0 0 6 8 】

$A r^1$ は、さらに好ましくは、

(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(b) シアノ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、トリフルオロメチル基)、および

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基、ピリジル基 (例、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル)、チエニル基 (例、チオフェン - 2 - イル、チオフェン - 3 - イル) またはフリル基 (例、フラン - 2 - イル) である。

【 0 0 6 9 】

$A r^1$ は、さらにより好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基、ピリジル基 (例、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル)、チエニル基 (例、チオフェン - 2 - イル、チオフェン - 3 - イル) またはフリル基 (例、フラン - 2 - イル) である。

【 0 0 7 0 】

$A r^1$ の特に好ましい例としては、1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基またはピリジル基である。

【 0 0 7 1 】

X^1 は、 $C R^1$ または N を示す。

【 0 0 7 2 】

X^1 は、好ましくは、 $C R^1$ である。

【 0 0 7 3 】

R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す。

【 0 0 7 4 】

R^1 は、好ましくは、水素原子、

10

20

30

40

50

ハロゲン原子、
置換基群 A から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキ
ル基、
置換基群 B から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₃ - 10 シク
ロアルキル基、または
置換基群 A から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルコ
キシ基である。

【0075】

R¹ は、より好ましくは、

水素原子、または

ハロゲン原子、ヒドロキシ基および C₁ - 6 アルコキシ基から選択される 1 ないし 3 個の
置換基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基である。

【0076】

R¹ は、さらに好ましくは、水素原子または C₁ - 6 アルキル基であり、特に好ましく
は、水素原子である。

【0077】

X¹ は、好ましくは、CH である。

【0078】

X² および X³ は、独立して、CH または N を示す。

【0079】

X² および X³ の好ましい組合せは、

X² および X³ が CH であるか、

X² が N であり、かつ X³ が CH であるか、あるいは

X² が CH であり、かつ X³ が N である。

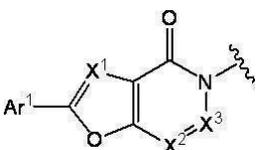
X² および X³ は、好ましくは、CH である。

【0080】

式

【0081】

【化11】

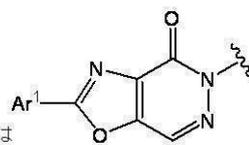
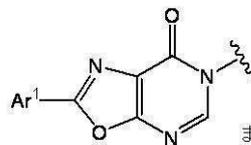
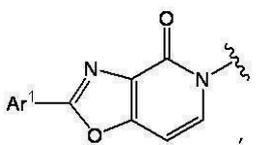
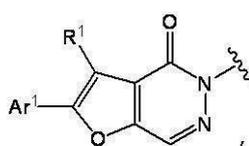
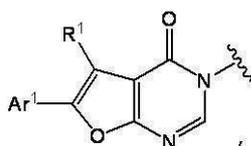
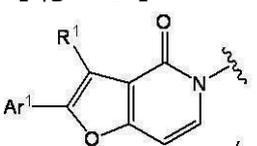


【0082】

で表される基は、好ましくは、

【0083】

【化12】



または

【0084】

であり、より好ましくは、

【0085】

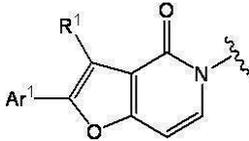
10

20

30

40

【化13】



【0086】

である。

【0087】

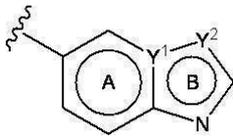
Y¹ および Y² は、一方が炭素原子で、かつ他方が窒素原子を示す。

【0088】

式

【0089】

【化14】



【0090】

で表される基は、

【0091】

【化15】



【0092】

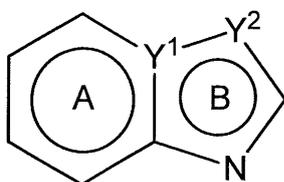
であり、環 A B はさらに置換されていてもよい。

【0093】

本明細書中、式

【0094】

【化16】



【0095】

で表される環を、環 A B と称する。

【0096】

W は、結合手、置換されていてもよい C₁₋₆ アルキレン基、または置換されていてもよい C₂₋₆ アルケニレン基を示す。

【0097】

W は、好ましくは、結合手、

置換基群 C から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキレン基、または

置換基群 C から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₂₋₆ アルケニレン基である。

【0098】

10

20

30

40

50

Wは、より好ましくは、
 結合手、
 オキソ基およびヒドロキシ基から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基、または
 オキソ基およびヒドロキシ基から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₂₋₆アルケニレン基である。

【0099】

Wは、さらに好ましくは、結合手、C₁₋₆アルキレン基、またはC₂₋₆アルケニレン基である。

【0100】

Wは、特に好ましくは、結合手である。

【0101】

化合物(I)の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物(I-A)]

化合物(I)において、
 環ABは、

(1) C₁₋₆アルキル基、および
 (2) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基(例、シクロプロピル)
 から選択される1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよく；

Ar¹は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基、ピリジル基(例、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル)、チエニル基(例、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル)またはフリル基(例、フラン-2-イル)であり；

X¹は、CR¹であり；

X²およびX³は、CHであり；

Y¹およびY²は、一方が炭素原子で、かつ他方が窒素原子であり；

Wは、結合手であり；および

R¹は、水素原子である、化合物またはその塩。

【0102】

[化合物(I-B)]

化合物(I)において、
 環ABは、

(1) C₁₋₆アルキル基、および
 (2) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基(例、シクロプロピル)
 から選択される1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよく；

Ar¹は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基またはピリジル基(例、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル)であり；

X¹は、CR¹であり；

X²およびX³は、CHであり；

Y¹およびY²は、一方が炭素原子で、かつ他方が窒素原子であり；

Wは、結合手であり；および

R¹は、水素原子である、化合物またはその塩。

【0103】

化合物(I)の更に好適な例としては、以下の実施例に記載の化合物またはその塩が挙げられる。

[化合物(I-C)]

2-(4-クロロフェニル)-5-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イ

10

20

30

40

50

ル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

2-(4-クロロフェニル)-5-(2-シクロプロピル-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

2-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

2-(4-クロロフェニル)-5-(2-((1RS,2SR)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロプロピル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

【0104】

化合物(I)が塩である場合、このような塩としては、薬学的に許容し得る塩、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性、酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

10

【0105】

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。

【0106】

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

20

【0107】

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

【0108】

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

【0109】

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

【0110】

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

30

【0111】

化合物(I)は、無水物、水和物のいずれであってもよい。

【0112】

また、化合物(I)は、無溶媒和物、溶媒和物のいずれであってもよい。

【0113】

さらに、化合物(I)は、同位元素(例、³H、¹¹C、¹⁴C、¹⁸F、³⁵S、¹²⁵I)で標識されていてもよい。

【0114】

さらに、化合物(I)は、¹Hを²H(D)に変換した重水素変換体であってもよい。

40

同位元素で標識または置換された化合物(I)は、例えば、陽電子断層法(Positron Emission Tomography: PET)において使用するトレーサー(PETトレーサー)として用いることができ、医療診断などの分野において有用である。

【0115】

化合物(I)は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性(例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性、溶解性および安定性等)を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

50

【0116】

化合物(I)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含有する場合には、これらも化合物(I)として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物(I)に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物(I)に包含される。

【0117】

該光学異性体は、自体公知の方法(例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法)により製造することができる。

【0118】

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシン)との塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

【0119】

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば、液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIOM(トーソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミン)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-Dex CB(ジールサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

【0120】

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬との化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物(I)が分子内にヒドロキシ基、または1級もしくは2級アミノ基を有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA〔-メトキシ-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸〕、(-)-メントキシ酢酸)などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物(I)がカルボキシル基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコールとを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【0121】

化合物(I)は、プロドラッグであってもよく、化合物(I)のプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。

【0122】

化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化またはりん酸化された化合物(例、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化またはtert

10

20

30

40

50

- ブチル化された化合物等) ;

化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化またはほう酸化された化合物 (例、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等) ;

化合物 (I) のカルボキシル基がエステル化またはアミド化された化合物 (例、化合物 (I) のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物等) 等が挙げられる。

10

【 0 1 2 3 】

これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

【 0 1 2 4 】

また、化合物 (I) のプロドラッグは、廣川書店 1 9 9 0 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 1 6 3 頁から 1 9 8 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (I) に変化するものであってもよい。

【 0 1 2 5 】

以下、化合物 (I) の製造法について説明する。

【 0 1 2 6 】

化合物 (I) は、例えば、以下に示す方法またはそれに準ずる方法で製造することができるが、これに限定されるものではない。

20

【 0 1 2 7 】

以下の各スキームにおいて、各原料化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、該塩としては、前述の式 (I) で示される化合物の塩として例示したものが用いられる。

【 0 1 2 8 】

また、以下の各スキームにおいて、原料化合物は、具体的製法を述べない場合、市販されているものを容易に入手できるか、あるいは、自体公知の方法またはそれに準ずる方法に従って製造することができる。

30

【 0 1 2 9 】

以下の各スキームにおける反応で使用する溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル類；アセトン、2 - ブタノン等のケトン類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸tert - ブチル等のエステル類；N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、1 - メチル - 2 - ピロリジノン等のアミド類；1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン等のイミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert - ブタノール等のアルコール類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；水等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常、- 1 0 0 ~ 2 5 0 の前記した溶媒の沸点以下で行われるが、場合によって、耐圧反応条件等を用いて、溶媒の沸点以上の温度で反応を行ってもよい。反応時間は、通常、0 . 5 時間 ~ 1 0 0 時間である。

40

【 0 1 3 0 】

以下の各反応において、「室温」とは、1 5 ないし 3 0 を示す。

【 0 1 3 1 】

化合物 (I) において W が結合手である化合物 (I a) は、下記の製造法 1 - 1 に示す

50

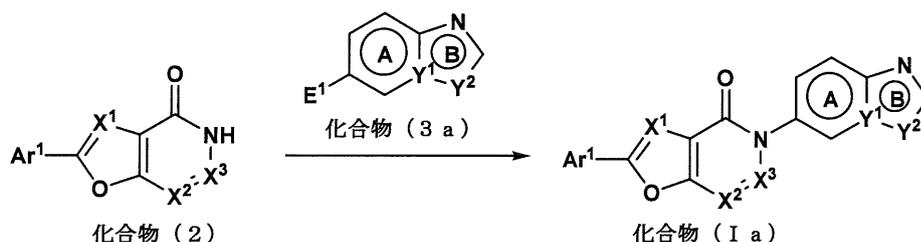
化合物(2)と化合物(3a)の反応により製造することができる。

【0132】

[製造法1-1]

【0133】

【化17】



10

【0134】

[式中、E¹は脱離基(例、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、メタンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル等の置換スルホン酸エステル、ボロン酸等)を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。]

【0135】

製造法1-1は、化合物(2)1モルに対し、化合物(3a)約1.0~10.0モル、好ましくは約1.0~5.0モル、塩基約1.0~10.0モル、好ましくは約1.0~5.0モル、金属触媒約0.00001~5モル、好ましくは約0.0001~2モルを用いて化合物(Ia)を得るものである。

20

【0136】

該塩基としては例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム等の無機塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどのアミン類などが挙げられる。これらの塩基は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0137】

該金属触媒としては、例えば銅およびその塩(例、酢酸銅(II)、ヨウ化銅(II)など)、パラジウム化合物(例、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウムなど)、ニッケル化合物(例、テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケルなど)、ロジウム化合物(例、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウムなど)、白金化合物などが挙げられる。中でも、銅およびその塩が好ましい。

30

【0138】

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

40

【0139】

反応時間は通常15分~60時間、好ましくは30分~24時間である。反応温度は室温~250、好ましくは50~200である。本反応はマイクロウェーブ反応装置を用いて行ってもよく、その時、反応時間は通常5分~24時間、好ましくは30分~2時間である。反応温度は通常室温~250、好ましくは50~200である。

【0140】

また、本反応は配位子を加えて行ってもよい。該配位子としてはN,N'-ジメチルエチレンジアミン、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン、2,2-ピピ

50

リジルなどの有機アミン化合物；トリフェニルホスフィン、トリ-*tert*-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、BINAP（2，2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1，1'-ビナフチル）などの有機リン化合物が挙げられる。配位子の使用量は、金属触媒1モルに対して、通常約1.0～10.0モル、好ましくは約1.0～5.0モルである。

【0141】

得られた化合物（I a）は反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0142】

化合物（2）は、以下の製造法に記載の方法またはそれに準ずる方法、あるいは、自体公知の方法に従って製造することができる。

10

【0143】

化合物（3 a）は、以下の製造法に記載の方法またはそれに準ずる方法、あるいは、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0144】

化合物（I）においてWが置換されていてもよいC₁～6アルキレン基、または置換されていてもよいC₂～6アルケニレン基である化合物（I b）は、下記の製造法1-2に示す化合物（2）と化合物（3 b）の反応により製造することができる。

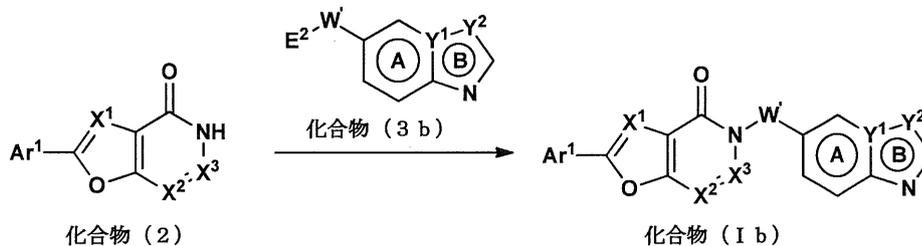
【0145】

[製造法1-2]

20

【0146】

【化18】



【0147】

30

[式中、E²は脱離基（例、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、メタンスルホン酸エステル、*p*-トルエンスルホン酸エステル等の置換スルホン酸エステル等）を、W'は置換されていてもよいC₁～6アルキレン基、または置換されていてもよいC₂～6アルケニレン基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。]

【0148】

製造法1-2は、化合物（2）1モルに対し、化合物（3 b）約1.0～10.0モル、好ましくは約1.0～5.0モル、塩基約1.0～10.0モル、好ましくは約1.0～5.0モルを用いて化合物（I b）を得るものである。

【0149】

40

該塩基としては例えば水素化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム等の無機塩；ピリジン、トリエチルアミン、N，N-ジメチルアニリン、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどのアミン類などが挙げられる。これらの塩基は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0150】

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；N，N-ジ

50

メチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0151】

反応時間は通常15分～60時間、好ましくは30分～24時間である。反応温度は室温～250、好ましくは50～200である。本反応はマイクロウェーブ反応装置を用いて行ってもよく、その時、反応時間は通常5分～24時間、好ましくは30分～2時間である。反応温度は通常室温～250、好ましくは50～200である。

【0152】

得られた化合物(Ib)は反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

10

【0153】

化合物(2)は、以下の製造法に記載の方法またはそれに準ずる方法、あるいは、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0154】

化合物(3b)は、以下の製造法に記載の方法またはそれに準ずる方法、あるいは、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0155】

製造法1-1および製造法1-2における原料化合物である化合物(2)は、例えば下記の製造法2-1に示す化合物(4)より化合物(5)を経て製造することができる。

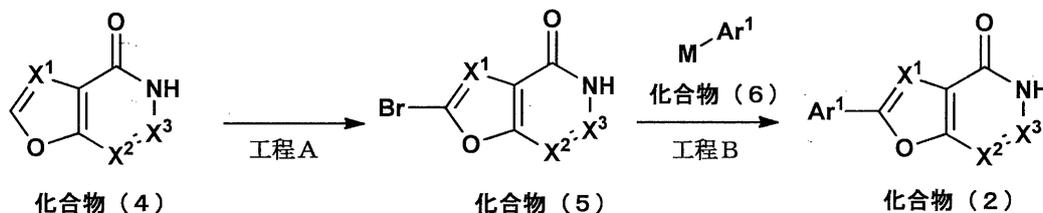
20

【0156】

[製造法2-1]

【0157】

【化19】



30

【0158】

[式中、Mは金属(例えば、ホウ酸、ホウ酸エステル、アルキルスズ、亜鉛、ハロゲン化マグネシウム等)を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。]

【0159】

<工程A>

工程Aは、化合物(4)1モルに対し、プロモ化試薬1.0～5.0モル、好ましくは1.0～2.0モルを用いてプロモ化し、化合物(5)を得るものである。

【0160】

該プロモ化試薬としては、臭素、臭化水素、N-プロモスクシンイミド等が挙げられる。

40

【0161】

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；酢酸などの有機酸類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0162】

50

反応時間は通常1～60時間、好ましくは1～24時間である。反応温度は通常-50～150、好ましくは0～100である。

【0163】

得られた化合物(5)は反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0164】

化合物(4)は、市販の試薬を使用できるほか、以下の製造法に記載の方法またはそれに準ずる方法、あるいは、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0165】

<工程B>

工程Bは、化合物(5)1モルに対し、化合物(6)約1.0～10.0モル、好ましくは約1.0～5.0モル、塩基約1.0～10.0モル、好ましくは約1.0～5.0モル、金属触媒約0.000001～5モル、好ましくは約0.0001～2モルを用いて化合物(2)を得るものである。

【0166】

該塩基としては例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム等の無機塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどのアミン類などが挙げられる。これらの塩基は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0167】

該金属触媒としては、例えば銅およびその塩(例、酢酸銅(II)、ヨウ化銅(II)など)、パラジウム化合物(例、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウムなど)、ニッケル化合物(例、テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケルなど)、ロジウム化合物(例、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウムなど)、白金化合物などが挙げられる。中でも、パラジウム化合物が好ましい。

【0168】

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。さらに、水を適宜の割合で混合して行ってもよい。

【0169】

本反応で酸素に不安定な金属触媒を用いる場合は、不活性なガス(例えば、アルゴン、窒素など)の雰囲気下で反応を行うことが好ましい。

【0170】

反応時間は通常15分～60時間、好ましくは30分～24時間である。反応温度は室温～250、好ましくは50～200である。本反応はマイクロウェーブ反応装置を用いて行ってもよく、その時、反応時間は通常5分～24時間、好ましくは30分～2時間である。反応温度は通常室温～250、好ましくは50～200である。

【0171】

また、本反応は配位子を加えて行ってもよい。該配位子としてはN,N'-ジメチルエチレンジアミン、N,N'-ジメチルシクロヘキサ-1,2-ジアミン、2,2-ピリジルなどの有機アミン化合物；トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、BINAP(2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル)などの有機リン化合物が挙げられる。配位子の使用量は

10

20

30

40

50

、金属触媒1モルに対して、通常約1.0~10.0モル、好ましくは約1.0~5.0モルである。

【0172】

得られた化合物(2)は反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0173】

化合物(6)は、市販の試薬を使用できるほか、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0174】

製造法1-1および製造法1-2における原料化合物である化合物(2)において X^2 および X^3 がCHである化合物(2a)、製造法2-1における中間体化合物である化合物(5)において X^2 および X^3 がCHである化合物(5a)は、別法として、例えば下記の製造法2-2に示す化合物(7)より製造することができる。さらに、製造法2-1における原料化合物である化合物(4)において X^2 および X^3 がCHである化合物(4a)も同様に製造できる。

10

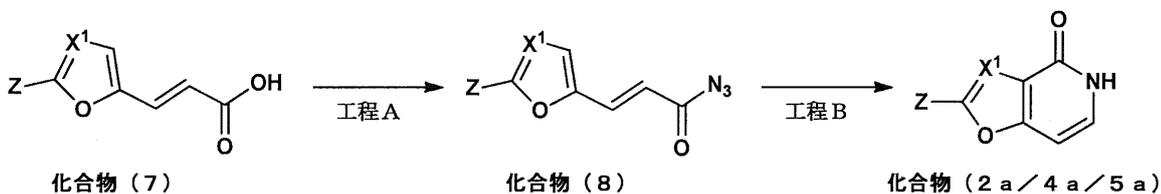
【0175】

[製造法2-2]

【0176】

【化20】

20



【0177】

[式中、Zは Ar^1 、臭素原子もしくは水素原子を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。]

【0178】

<工程A>

30

工程Aは、化合物(7)1モルに対し、塩基約1.0~100モル、好ましくは約1.0~10モル存在下、ギ酸エステル約1.0~100モル、好ましくは約1.0~10モルを反応させた後、アジ化ナトリウム約1.0~20モル、好ましくは約1.0~5モルを用いて化合物(8)を得るものである。

【0179】

該ギ酸エステルとしては、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピルなどが挙げられる。

【0180】

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

40

【0181】

反応時間は通常15分~60時間、好ましくは15分~24時間である。反応温度は通常0~200、好ましくは0~100である。

【0182】

得られた化合物(8)は反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもで

50

きるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0183】

化合物(7)は、市販の試薬を使用できるほか、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0184】

<工程B>

工程Bは、化合物(8)1モルを、有機アミン化合物約1.0~100モル、好ましくは約1.0~10モル存在下、環化させ、化合物(2a/4a/5a)を得るものである。

【0185】

該有機アミン化合物としては、トリブチルアミン、トリエチルアミン等が挙げられる。

【0186】

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、ジフェニルエーテルなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0187】

反応時間は通常15分~60時間、好ましくは30分~24時間である。反応温度は室温~250、好ましくは150~250である。

【0188】

得られた化合物(2a/4a/5a)は反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0189】

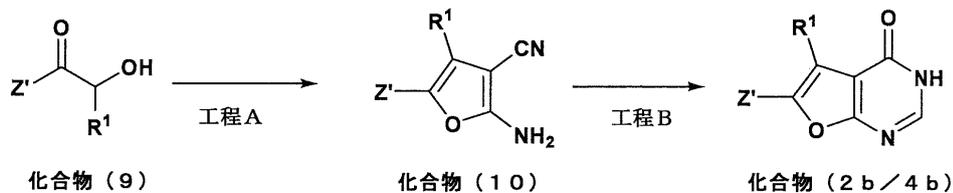
製造法1-1および製造法1-2における原料化合物である化合物(2)においてX¹がCR¹、X²がN、X³がCHである化合物(2b)は、別法として、例えば下記の製造法2-3に示す化合物(9)より製造することができる。さらに、製造法2-1における原料化合物である化合物(4)においてX¹がCR¹、X²がN、X³がCHである化合物(4b)も同様に製造できる。

【0190】

[製造法2-3]

【0191】

【化21】



【0192】

[式中、Z'はAr¹もしくは水素原子を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。]

【0193】

<工程A>

工程Aは、自体公知の方法、例えばUS2009/0318475等に記載の方法、あるいはそれに準ずる方法により行われる。すなわち化合物(9)1モルを、マロノニトリル約1.0~100モル、好ましくは約1.0~10モル、塩基約1.0~100モル、好ましくは約1.0~

10

20

30

40

50

10モルを用いて環化させ、化合物(10)を得るものである。

【0194】

該塩基としては、例えばメチルアミン、エチルアミン、ジイソプロピルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどのアミン類などが挙げられる。これらの塩基は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0195】

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサソ、ジエチルエーテル、ジフェニルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

10

【0196】

反応時間は通常15分~60時間、好ましくは1時間~24時間である。反応温度は0~250、好ましくは室温~250である。

【0197】

得られた化合物(10)は反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

20

【0198】

化合物(9)は市販の試薬を使用できるほか、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0199】

<工程B>

工程Bは、自体公知の方法、例えばUS2009/0318475等に記載の方法、あるいはそれに準ずる方法により行われる。すなわち化合物(10)1モルを、ギ酸約1.0~100モル、好ましくは約1.0~10モル、酸無水物約1.0~100モル、好ましくは約1.0~10モルを用いて環化させ、化合物(2b/4b)を得るものである。

30

【0200】

該酸無水物としては、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸などが挙げられる。また、これらの酸無水物を溶媒として用いてもよい。

【0201】

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサソ、ジエチルエーテル、ジフェニルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

40

【0202】

反応時間は通常15分~60時間、好ましくは1時間~24時間である。反応温度は0~250、好ましくは室温~250である。

【0203】

得られた化合物(2b/4b)は反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0204】

製造法1-1および製造法1-2における原料化合物である化合物(2)においてX²

50

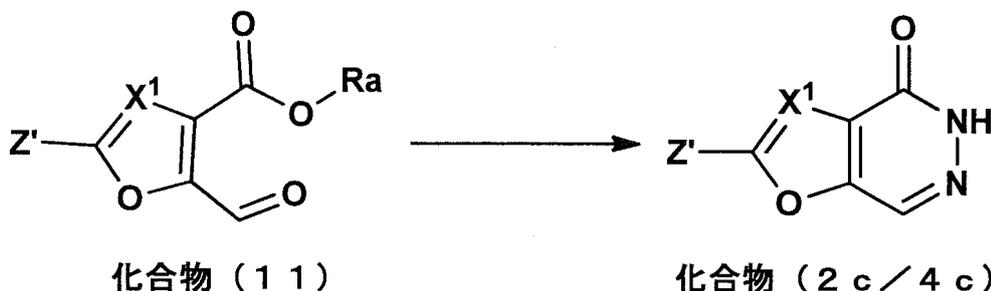
がCH、X³がNである化合物(2c)は、別法として、例えば下記の製造法2-4に示す化合物(11)より製造することができる。さらに、製造法2-1における原料化合物である化合物(4)においてX²がCH、X³がNである化合物(4c)も同様に製造できる。

【0205】

[製造法2-4]

【0206】

【化22】



10

【0207】

[式中、RaはC₁~6アルキル基を示し、Z'はAr¹もしくは水素原子を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。]

20

【0208】

製造法2-4は、化合物(11)とヒドラジンまたはその水和物約1.0~10.0モル、好ましくは約1.0~5.0モルを酸存在下に反応させ化合物(2c/4c)を得るものである。酸の使用量は化合物(11)に対して、約0.01~100モル、好ましくは約0.1~50モルである。

【0209】

該酸としては酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類；塩酸、硫酸等の鉱酸類；三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等のルイス酸類などが挙げられる。また、これらの酸を溶媒として用いてもよい。

【0210】

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

30

【0211】

反応時間は通常15分~60時間、好ましくは15分~24時間である。反応温度は通常0~250、好ましくは室温~250である。本反応はマイクロウェーブ反応装置を用いてもよく、その時、反応時間は通常5分~24時間、好ましくは30分~2時間である。反応温度は通常室温~250、好ましくは50~200である。

40

【0212】

得られた化合物(2c/4c)は反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0213】

化合物(11)は市販の試薬を使用できるほか、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0214】

製造法1-1における原料化合物である化合物(3a)において、Y¹が窒素原子、Y²が炭素原子である化合物(3a')、および製造法1-2における原料化合物である化

50

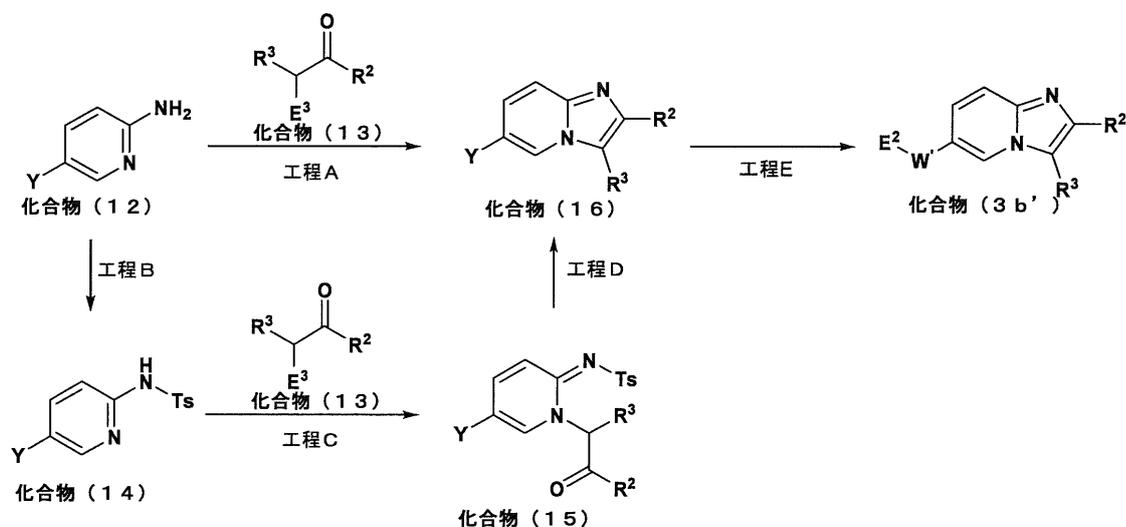
化合物(3b)において、 Y^1 が窒素原子、 Y^2 が炭素原子である化合物(3b')は、化合物(12)と化合物(13)との反応で製造できる他、化合物(14)のアルキル化、続く環化反応を経て製造できる。

【0215】

[製造法3-1]

【0216】

【化23】



10

20

【0217】

[式中、 Y は E^1 もしくは $HO-W'$ -(式中、ヒドロキシ基は保護基を有していてもよい)を、 E^3 はハロゲン原子(例:塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子)を、 R^2 および R^3 はそれぞれ置換基を、 Ts は p -トルエンシルホニル基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。 R^2 および R^3 で示される置換基としては、環 AB がさらに有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。]

【0218】

<工程A>

工程Aは、化合物(12)1モルに対し、化合物(13)約1.0~10.0モル、好ましくは1.0~5.0モルを反応させ、化合物(16)を得るものである。なお、 Y が E^1 の時、化合物(16)はすなわち化合物(3a')である。

30

【0219】

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類;テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類;クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類;N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類;ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0220】

反応時間は通常30分~48時間、好ましくは1時間~24時間である。反応温度は通常室温~200、好ましくは80~150である。

40

【0221】

得られた化合物(16)は反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0222】

化合物(12)は、市販の試薬を使用できるほか、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0223】

50

化合物(13)は、市販の試薬を使用できるほか、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0224】

<工程B>

工程Bは、化合物(12)1モルに対し、塩基約1.0~10モル、好ましくは約1.0~5.0モル存在下、p-トルエンスルホニルクロリド約0.9~1.5モル、好ましくは1~1.2モルを反応させ、化合物(14)を得るものである。

【0225】

該塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン等が挙げられる。

【0226】

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。さらに、上記の塩基を溶媒として用いてもよい。

【0227】

反応時間は通常1時間~48時間、好ましくは1時間~24時間である。反応温度は通常0~150、好ましくは0~80である。

【0228】

得られた化合物(14)は反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0229】

<工程C>

工程Cは、製造法3-1、工程Aの方法、またはそれに準ずる方法に従って反応を行い、化合物(15)を得るものである。

【0230】

<工程D>

工程Dは、化合物(15)1モルに対し、酸無水物約1~10モル、好ましくは約1~5モルを反応させ、化合物(16)を得るものである。なお、YがE¹の時、化合物(16)はすなわち化合物(3a')である。

【0231】

該酸無水物としては、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸等が挙げられる。また、これらの酸を溶媒として用いてもよい。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0232】

反応時間は通常1時間~48時間、好ましくは1時間~24時間である。反応温度は通常室温~120、好ましくは室温~100である。

【0233】

得られた化合物(16)は反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0234】

<工程E>

工程Eは化合物(16)においてYがHO-W'- (式中、ヒドロキシ基は保護基を有

10

20

30

40

50

していてもよい)の時、必要に応じて脱保護の後、化合物(16)を自体公知のハロゲン化反応もしくはスルホニル化反応に付すことにより、目的とする化合物(3b')を得るものである。

【0235】

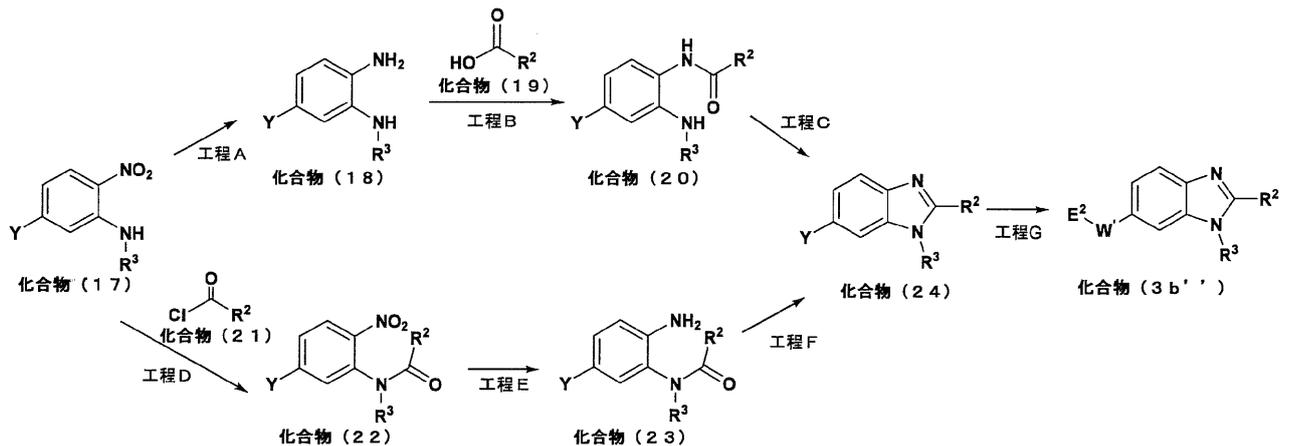
製造法1-1における原料化合物である化合物(3a)において、Y¹が炭素原子、Y²が窒素原子である化合物(3a'')、および製造法1-2における原料化合物である化合物(3b)において、Y¹が炭素原子、Y²が窒素原子である化合物(3b'')は、下記の製造法3-2に従い化合物(17)から化合物(18)、化合物(20)を経て製造できる他、化合物(17)から化合物(22)、化合物(23)を経て製造できる。

【0236】

[製造法3-2]

【0237】

【化24】



10

20

【0238】

[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

【0239】

<工程A>

工程Aは、化合物(17)1モルに対し、金属触媒を約0.01~5.0モル、好ましくは約0.01~2.0モル用いて水素雰囲気下で還元し、化合物(18)を製造するものである。

【0240】

該金属触媒としてはパラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、白金等が挙げられる。

【0241】

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましい。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサン等の飽和炭化水素類；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；水等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

30

40

【0242】

反応時間は通常1時間~60時間、好ましくは5時間~48時間である。反応温度は通常-50~150、好ましくは0~100である。圧力は約1~10気圧、好ましくは約1~5気圧で行う。

【0243】

得られた化合物(18)は反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロ

50

マトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0244】

別法として化合物(17)1モルに対し、還元金属約5.0~20.0モル、好ましくは約5.0~10.0モルを用いて還元し、化合物(18)を製造することもできる。

【0245】

該還元金属としては還元鉄、スズ、亜鉛等が挙げられる。反応促進の目的で、酢酸、塩酸または塩化アンモニウム、塩化カルシウム等を添加することができる。

【0246】

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましい。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサン等の飽和炭化水素類；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；アンモニア水溶液、水等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

【0247】

反応時間は通常1時間~60時間、好ましくは5時間~48時間である。反応温度は通常-50~150、好ましくは0~100である。

【0248】

得られた化合物(18)は反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0249】

化合物(17)は、市販の試薬を使用できるほか、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0250】

<工程B>

工程Bは、化合物(18)1モルに対し、化合物(19)約1.0~5.0モル、好ましくは約1.0~2.0モル、塩基約1.0~10.0モル、好ましくは約1.0~5.0モル、アミド化試薬約1.0~10.0モル、好ましくは約1.0~5.0モルを用いて化合物(20)を得るものである。

【0251】

該アミド化試薬としては1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、O-(ベンゾトリアゾル-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩等(HATU)が挙げられる。

【0252】

該塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどの有機アミン類などが挙げられる。これらの塩基は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0253】

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0254】

反応時間は通常0.5時間~1週間、好ましくは3時間~24時間である。反応温度は通常-20~100、好ましくは0~80である。

10

20

30

40

50

【0255】

得られた化合物(20)は反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0256】

化合物(19)は市販の試薬を用いるほか、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0257】

<工程C>

工程Cは、化合物(20)を酸存在下に環化させ、化合物(24)を得るものである。なお、YがE¹の時、化合物(24)はすなわち化合物(3a'')である。酸の使用量は化合物(20)に対して、約0.01~100モル、好ましくは約0.1~50モルである。

10

【0258】

該酸としては酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類；塩酸、硫酸等の鉱酸類；三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等のルイス酸類などが挙げられる。また、これらの酸を溶媒として用いてもよい。

【0259】

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

20

【0260】

反応時間は通常15分~60時間、好ましくは15分~24時間である。反応温度は通常0~200、好ましくは室温~100である。

【0261】

得られた化合物(24)は反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0262】

<工程D>

工程Dは、化合物(17)1モルに対し、化合物(21)約1.0~10.0モル、好ましくは約1.0~3.0モル、塩基約1.0~10.0モル、好ましくは約1.0~5.0モルを用いて化合物(22)を製造するものである。

30

【0263】

該塩基としては例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの金属アルコキシド；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどのアミン類などが挙げられる。これらの塩基は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

40

【0264】

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサソラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。さらに、上記の塩基を溶媒として用いてもよい。

【0265】

反応時間は通常15分~60時間、好ましくは15分~24時間である。反応温度は通常-20~

50

150 、好ましくは0~100 である。

【0266】

得られた化合物(22)は反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0267】

化合物(21)は市販の試薬を用いるほか、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0268】

<工程E>

10

工程Eは、上記製造法3-2、工程Aに示す方法、またはそれに順ずる方法によって化合物(22)を還元することにより化合物(23)を製造するものである。

【0269】

<工程F>

工程Fは、上記製造法3-2、工程Cの方法またはそれに準ずる方法に従って、化合物(23)から化合物(24)を製造するものである。なお、YがE¹の時、化合物(24)はすなわち化合物(3a'')である。

【0270】

<工程G>

20

工程Eは化合物(24)においてYがHO-W'- (式中、ヒドロキシ基は保護基を有していてもよい)の時、必要に応じて脱保護の後、化合物(24)を自体公知のハロゲン化反応もしくはスルホニル化反応に付すことにより、目的とする化合物(3b'')を得るものである。

【0271】

前記のスキ-ムの各反応において、原料化合物が置換基としてヒドロキシ、アミノ(-NH-、-NH₂を含む)、カルボキシ、カルボニルまたはメルカプトを有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

【0272】

30

ヒドロキシの保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル)、フェニル、トリチル、C₇₋₁₀アラルキル(例、ベンジル)、ホルミル、C₁₋₆アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニル)、ベンゾイル、C₇₋₁₀アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニル)、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル)、C₂₋₆アルケニル(例、1-アリール)等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル)、C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)、ニトロ等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

40

【0273】

アミノの保護基としては、例えばホルミル、C₁₋₆アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニル)、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)、ベンゾイル、C₇₋₁₀アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニル)、C₇₋₁₄アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル)、C₇₋₁₀アラルキル(例、ベンジル、4-メトキシベンジル)、トリチル、フタロイル、N,N-ジメチルアミノメチレン、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル)、C₂₋₆アルケニル(例、1-アリール)等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原

50

子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）、ニトロ等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

【0274】

カルボキシの保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル）、 C_{7-11} アラルキル（例、ベンジル）、フェニル、トリチル、シリル（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル）、 C_{2-6} アルケニル（例、1-アリアル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）、ニトロ等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

10

【0275】

カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール（例、1,3-ジオキサソラン）、非環状アセタール（例、ジ- C_{1-6} アルキルアセタール）等が挙げられる。

【0276】

メルカプトの保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル、フェニル、トリチル、 C_{7-10} アラルキル（例、ベンジル）、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル（例、ベンジルカルボニル）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリアルオキシ-カルボニル（例、フェニルオキシカルボニル）、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル）、2-テトラヒドロピラニル、 C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニル（例、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ニトロ等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

20

【0277】

上記した保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループスイノガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法等に準じて行えばよい。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例、トリメチルシリルヨ-ジド、トリメチルシリルプロミド等）等を使用する方法、還元法等が用いられる。

30

【0278】

化合物(I)およびそのプロドラッグ（以下、本発明化合物と略記することがある）は、優れたMCH受容体（特に、MCH受容体1）拮抗作用を有するため、MCHに起因する疾患の予防・治療剤として有用である。

【0279】

また、本発明化合物は、毒性（例えば、心毒性（例、hERG阻害活性）、PLSis誘発能、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、薬物相互作用、癌原性、光毒性）も低い。

40

【0280】

さらに、本発明化合物は、経口吸収性に優れている。

【0281】

さらに、本発明化合物は、脳内移行性に優れている。

【0282】

したがって、本発明化合物は、哺乳動物（例、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒト）に対し、MCHに起因する疾患の予防・治療剤等として安全に投与される。

【0283】

50

ここで、MCHに起因する疾患としては、例えば、肥満症（例、悪性肥満細胞（malignant mastocytosis）、外因性肥満（exogenous obesity）、過インシュリン性肥満症（hyperinsular obesity）、過血漿性肥満（hyperplasmic obesity）、下垂体性肥満（hypophyseal adiposity）、減血漿性肥満症（hypoplasmic obesity）、甲状腺機能低下肥満症（hypothyroid obesity）、視床下部性肥満（hypothalamic obesity）、症候性肥満症（symptomatic obesity）、小児肥満（infantile obesity）、上半身肥満（upper body obesity）、食事性肥満症（alimentary obesity）、性機能低下性肥満（hypogonadal obesity）、全身性肥満細胞症（systemic mastocytosis）、単純性肥満（simple obesity）、中心性肥満（central obesity）等）、摂食亢進症（hyperphagia）、情動障害、性機能障害、うつ病、不安症等が挙げられる。

10

本発明化合物は、糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満型糖尿病、境界型糖尿病）、耐糖能不全（IGT（Impaired Glucose Tolerance））、糖尿病合併症（例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症）、高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症、食後高脂血症）、動脈硬化症、膝関節炎、メタボリックシンドローム等の生活習慣病の予防・治療薬としても有用である。

【0284】

さらに、本発明化合物は、摂食抑制剤としても有用である。

【0285】

本発明化合物は、食事療法（例、糖尿病の食事療法）、運動療法と併用することもできる。

20

【0286】

また、本発明化合物は、メラニンまたはメラノサイトの異常に基づく色素異常症の予防または治療に用いることができる。ここで、色素異常症としては、色素増強、色素減少等が挙げられる。色素増強としては、抗癌剤等に起因する薬剤性色素沈着；内分泌・代謝障害疾患（例、Addison病）、遺伝性疾患、慢性肝障害、腎不全、黒色表皮種、全身性強皮症等の疾患に伴う色素沈着、色素失調症等が挙げられる。また、色素減少としては、フェニルケトン尿症、全身性または限局性白皮症、結節性硬化症に伴う葉状白斑または尋常性白斑；全身性強皮症に伴う色素脱失等が挙げられる。

【0287】

本発明化合物は、しみ、そばかす、日焼け等による色素沈着症の予防または治療；さらには、美容上の目的による色素増強または色素減弱にも用いることができる。

30

【0288】

本発明化合物は、そのままあるいは薬理的に許容される担体とともに、自体公知の手段、例えば、日本薬局方に記載の方法に従って製剤化することによって、医薬組成物（本明細書中、「本発明の医薬」と略記することがある）として用いられる。

【0289】

ここで、薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤が挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を用いることもできる。

40

【0290】

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸が挙げられる。

【0291】

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカが挙げられる。

【0292】

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、

50

ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、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が挙げられる。

【0293】

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）が挙げられる。

【0294】

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油が挙げられる。

10

【0295】

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムが挙げられる。

【0296】

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシアセチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子が挙げられる。

20

【0297】

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールが挙げられる。

【0298】

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液が挙げられる。

【0299】

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールが挙げられる。

【0300】

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸が挙げられる。

30

【0301】

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸が挙げられる。

【0302】

着色剤としては、例えば、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号等の食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラ）が挙げられる。

【0303】

甘味剤としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテム、ステビアが挙げられる。

40

【0304】

吸着剤としては、例えば、有孔デンプン、ケイ酸カルシウム（商品名：フローライトRE）、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（商品名：ノイシリン）、軽質無水ケイ酸（商品名：サイリシア）が挙げられる。

【0305】

湿潤剤としては、例えば、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。

50

【0306】

本発明の医薬の剤型としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、パッカ錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤）、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等として、経口的または非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位等への投与および直接的な病巣への投与）に安全に投与することができる。

10

【0307】

なお、本発明の医薬中の本発明化合物の含有量は、例えば、本発明の医薬全体の約0.1ないし100重量%である。

【0308】

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択される。

【0309】

例えば、本発明化合物を、肥満症の成人患者（体重約60kg）に経口投与する場合の1日当たりの投与量は、約0.1ないし約500mg、好ましくは約1ないし約100mg、さらに好ましくは約5ないし約100mgであり、この量を1日1ないし数回（例、1～3回）に分けて投与することができる。

20

【0310】

本発明化合物は、例えば、本発明化合物の作用（肥満症、糖尿病、うつ病、不安症等の治療効果）の増強、本発明化合物の使用量の低減等を目的として、また、合併症の予防・治療と生命予後改善を目的として、本発明化合物に悪影響を及ぼさない医薬活性成分（以下、「併用用薬剤」ともいう）と併用することができる。このような併用用薬剤としては、例えば、「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「抗動脈硬化薬」、「抗血栓薬」、「利尿剤」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」、「精神神経用剤」、「睡眠導入薬」等が挙げられる。これらの併用用薬剤は低分子化合物であっても良く、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体、ワクチンなどでもよい。

30

【0311】

上記「糖尿病治療薬」としては、例えば、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1）、経口インスリン製剤）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは、塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくは、マレイン酸塩）、メタグリダセン（Metaglidasen）、AMG-131、バラグリタゾン（Balaglitazone）、MBX-2044、リボグリタゾン（Rivoglitazone）、アレグリタザール（Aleglitazar）、チグリタザール（Chiglitazar）、ロベグリタゾン（Lobeglitazone）、P LX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、WO2007/013694、WO2007/018314、WO2008/093639またはWO2008/099794記載の化合物）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ピグアナイド剤（例、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩））、インスリン分泌促進剤（例、スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール）、レバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物）、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、アログリプチン（Alogliptin）またはその塩（好ましくは、安息香酸塩）、ヴィルダグリプチン（Vildagliptin）、シタグリプチン（Sitagliptin）、サクサグリプチン（Saxagliptin）、B11356

40

50

、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KR P-104、2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンゾニトリルまたはその塩)、 β 3アゴニスト(例、N-5984)、GPR40アゴニスト(例、W02004/041266、W02004/106276、W02005/063729、W02005/063725、W02005/087710、W02005/095338、W02007/013689またはW02008/001931記載の化合物)、GLP-1受容体アゴニスト(例、GLP-1、GLP-1MR剤、リラゲルチド(Liraglutide)、エキセナチド(Exenatide)、AVE-0010、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131、Albiglutide)、アミリンアゴニスト(例、プラムリンチド)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤(例、パナジン酸ナトリウム)、糖新生阻害剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤、FBPase阻害薬)、SGLT2(sodium-glucose cotransporter 2)阻害剤(例、Depagliflozin、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、Remogliflozin、ASP1941)、SGLT1阻害薬、11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、BVT-3498、INCB-13739)、アジボネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬(例、AS-2868)、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬(例、Piragliatin、AZD1656、AZD6370、TTP-355、W02006/112549、W02007/028135、W02008/047821、W02008/050821、W02008/136428またはW02008/156757記載の化合物)、GIP(Glucose-dependent insulintropic peptide)、GPR119アゴニスト(例、PSN821)、FGF21、FGFアナログ等が挙げられる。

10

【0312】

上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレスタット、エパルレスタット、ゾボルレスタット、フィダレスタット、CT-112、ラニレスタット(AS-3201)、リドレスタット)、神経栄養因子およびその増加薬(例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤(例、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール)、W02004/039365記載の化合物)、PKC阻害剤(例、ルボキシスタウリンメシレート(ruboxistaurin mesylate))、AGE阻害剤(例、ALT946、N-フェナシルチアゾリウムプロマイド(ALT766)、EXO-226、ピリドリン(Pyridorin)、ピリドキサミン)、GABA受容体作動薬(例、ギャバペンチン、プレギャバリン)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(例、デュロキセチン)、ナトリウムチャンネル阻害薬(例、ラコサミド)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸)、脳血管拡張剤(例、チアプリド、メキシレチン)、ソマトスタチン受容体作動薬(例、BIM23190)、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1(ASK-1)阻害薬等が挙げられる。

20

30

【0313】

上記「抗肥満薬」としては、例えば、モノアミン取り込み阻害薬(例、フェンテルミン、シブトラミン、マジンドール、フロキセチン、テソフェンシン)、セロトニン2C受容体作動薬(例、ロルカセリン)、セロトニン6受容体拮抗薬、ヒスタミンH3受容体、GABA調節薬(例、トピラメイト)、ニューロペプチドY拮抗薬(例、ベルネペリット)、カンナビノイド受容体拮抗薬(例、リモナバン、タラナバン)、グレリン拮抗薬、グレリン受容体拮抗薬、グレリンアシル化酵素阻害薬、オピオイド受容体拮抗薬(例、GSK-1521498)、オレキシン受容体拮抗薬、メラノコルチン4受容体作動薬、11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、AZD-4017)、腓リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット、セテイルスタット(cetilistat))、 β 3アゴニスト(例、N-5984)、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1(DGAT1)阻害薬、アセチルCoAカルボキシラーゼ(ACC)阻害薬、ステアリン酸CoA脱飽和酵素阻害剤、ミクロソームトリグリセリド転送蛋白阻害薬(例、R-256918)、Na-グルコース共輸送担体阻害薬(例、JNJ-28431754、レモグリフロジン)、NF- κ B阻害剤(例、HE-3286)、PPARアゴニスト(例、GFT-505、DRF-11605)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤(例、パナジン酸ナトリウム、トロダスケミン(Trodusquemine))、GPR119作動薬(例、PSN-821)、グルコキナーゼ活性化薬(例、AZD-1656)、レプチン、レプチン誘導体(例、メトレレプチン)、CNTF(毛様体神経栄養因子)、BDNF(脳由来神経栄養因子)、コレシストキニンアゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1(

40

50

GLP-1) 製剤 (例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物GLP-1製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトGLP-1製剤；GLP-1のフラグメントまたは誘導体 (例、エクセナチド、リラグルチド))、アミリン製剤 (例、プラムリントイド、AC-2307)、ニューロペプチドYアゴニスト (例、PYY3-36、PYY3-36の誘導体、オビネブタイド、TM-30339、TM-30335)、オキシントモジュリン製剤：FGF21製剤 (例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物FGF21製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトFGF21製剤；FGF21のフラグメントまたは誘導体)、摂食抑制薬 (例、P-57) 等が挙げられる。

【0314】

上記「高血圧治療薬」としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリルなど)、アンジオテンシンII拮抗剤 (例、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、ロサルタン、ロサルタン カリウム、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、オルメサルタン メドキシミル、アジルサルタン、アジルサルタン メドキシミルなど)、カルシウム拮抗剤 (例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン、シニルジピンなど)、ブロッカー (例、メトプロロール、アテノロール、プロプラノロール、カルベジロール、ピンドロールなど)、クロニジン等が挙げられる。

10

【0315】

上記「高脂血症治療薬」としては、例えば、HMG-CoA還元酵素阻害剤 (例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩 (例、ナトリウム塩、カルシウム塩))、スクアレン合成酵素阻害剤 (例、WO97/10224記載の化合物、例えば、N-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸)、フィブラート系化合物 (例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート)、陰イオン交換樹脂 (例、コレステラミン)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤 (例、ニコモール (nicomol)、ニセリトロール (niceritrol)、ナイアスパン (niaspan))、イコサペント酸エチル、植物ステロール (例、ソイステロール (soysterol))、ガンマオリザノール (γ-oryzanol))、コレステロール吸収阻害剤 (例、ゼチア)、CETP阻害剤 (例、ダルセトラピブ (dalcatrapib)、アナセトラピブ (anacetrapi b))、-3脂肪酸製剤 (例、-3-acid ethyl esters 90) 等が挙げられる。

20

30

【0316】

上記「抗動脈硬化薬」としては、例えば、アシルコエンザイムAコレステロールアシル転移酵素 (ACAT) 阻害剤 (例、K-604)、LpPLA2阻害薬 (例、ダラブラディブ、リラブラディブなど)、FLAP阻害薬 (例、AM103、AM803など)、5LO阻害薬 (例、VIA-2291など)、sPLA2阻害薬 (例、A-002)、apoAIミメティックペプチド (例、D4Fなど)、HDL製剤 (例、CSL-111など) 等が挙げられる。

【0317】

上記「抗血栓薬」としては、例えば、ヘパリン (例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、エノキサパリンナトリウム (enoxaparin sodium)、ダルテパリンナトリウム (dalteparin sodium))、ワルファリン (例、ワルファリンカリウム)、抗トロンピン薬 (例、アルガトロバン (argatroban)、ダビガトラン (dabigatran))、FXa阻害薬 (例、リバロキサバン (rivaroxaban)、アピキサバン (apixaban)、エドキサバン (edoxaban)、YM150、WO02/06234、WO2004/048363、WO2005/030740、WO2005/058823またはWO2005/113504記載の化合物)、血栓溶解薬 (例、ウロキナーゼ (urokinase)、チソキナーゼ (tisokinase)、アルテプラゼ (alteplase)、ナテプラゼ (nateplase)、モンテプラゼ (monteplase)、パミテプラゼ (pamiteplase))、血小板凝集抑制薬 (例、塩酸チクロピジン (ticlopidine hydrochloride)、クロピドグレル、プラスグレル、E5555、SHC530348、シロスタゾール (cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム (beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート (sarpogrelate hydrochloride)) 等が挙げられる。

40

50

【0318】

上記「利尿剤」としては、例えば、キサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミンなど）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチアジド、ポリチアジド、メチクロチアジドなど）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリアムテレンなど）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミドなど）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミドなど）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミドなどが挙げられる。

【0319】

上記「関節炎治療薬」としては、例えば、イブプロフェン等が挙げられる。

10

【0320】

上記「抗不安薬」としては、例えば、アルプラゾラム、エチゾラム、オキサゾラム、タンドスピロン、クロキサゾラム、クロチアゼパム、クロラゼパ酸ニカリウム、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、フルジアゼパム、フルタゾラム、フルトラゼパム、プラゼパム、プロマゼパム、メキサゾラム、メダゼパム、ロフラゼパ酸エチル、ロラゼパム等が挙げられる。

【0321】

上記「抗うつ薬」としては、例えば、三環系抗うつ薬（例、イミプラミン、トリミプラミン、クロミプラミン、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、アモキサピン、ロフェプラミン、ドスレピン、デシプラミン）、四環系抗うつ薬（例、マプロチリン、ミアンセリン、セリプリン）、選択的セロトニン取込抑制薬（例、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、エスシタロプラム）、セロトニン・ノルアドレナリン取込抑制薬（例、ミルナシبران、デュロキセチン、ベンラファキシン）、トラゾドン、ミルタザピン、モクロベクド等が挙げられる。

20

【0322】

上記「精神神経用剤」としては、例えば、定型抗精神病薬（例、クロカブラミン、クロルプロマジン、フェノバルピタール、スルトプリド、チアプリド、チオリダジン、フロロピパミド、モサブラミン、モペロン、オキシペルチン、カルピブラミン、スピペロン、スルピリド、ゾテピン、チミペロン、ネモナプリド、ハロペリドール、ピモジド、プロクロルペラジン、プロペリシアジン、プロムペリドール、ペルフェナジン、マレイン酸フルフェナジン、ミゾリピン、レボメプロマジン）、非定型抗精神病薬（例、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、クロザピン、アリピプラゾール、ジブラシドン、プロナンセリン、ルラシドン）等が挙げられる。

30

【0323】

上記「睡眠導入薬」としては、例えば、ラメルテオン（Ramelteon）、GABA系睡眠薬（例、プロチゾラム、エスタゾラム、フルラゼパム、ニトラゼパム、トリアゾラム、フルニトラゼパム、ロルメタゼパム、リルマザホン、クアゼパム、ゾピクロン、エスゾピクロン、ゾルピデム、ザレプロン、インディプロン、ギャバキサドール）；非GABA系睡眠薬（例、エプリバセリン、プルバンセリン、ジフェンヒドラミン、トラゾドン、ドキセピン）等が挙げられる。

40

【0324】

前記した併用用薬剤の投与時期は限定されず、本発明化合物と併用用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

【0325】

併用用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明化合物と併用用薬剤とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、

1) 本発明化合物と併用用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、

50

- 2) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、
- 3) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、
- 4) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、
- 5) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、本発明化合物、併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)
- 等が挙げられる。

10

【0326】

本発明化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

【実施例】

【0327】

本発明は、更に以下の実施例、試験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例中の「室温」は通常約1 ないし約30 を示す。%は、特に断らない限り重量%を示す。

20

^1H NMR(プロトン核磁気共鳴スペクトル)において、ケミカルシフトは 値(ppm)、カップリングコンスタントはHzで示した。

混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。さらに、溶液における%は溶液100 mLあたりのグラム数を示す。

【0328】

以下の実施例においては下記の略号を使用する。

s: シングレット

d: ダブルレット

t: トリプレット

q: カルテット

dd: ダブルダブルレット

dt: ダブルトリプレット

tt: トリプルトリプレット

m: マルチプレット

br: ブロード

J: カップリングコンスタント

DMSO- d_6 : ジメチルスルホキシド- d_6 ^1H NMR: プロトン核磁気共鳴

MS(ESI): 質量分析(エレクトロスプレーイオン化法)

MeOH: メタノール

EtOH: エタノール

Et₂O: ジエチルエーテルPOCl₃: オキシ塩化リン

AcOEt: 酢酸エチル

CH₃CN: アセトニトリル

DMSO: ジメチルスルホキシド

IPE: ジイソプロピルエーテル

IPA: イソプロパノール

THF: テトラヒドロフラン

DMF: N,N-ジメチルホルムアミド

30

40

50

DMA: N,N-ジメチルアセトアミド

DCM: ジクロロメタン

K₂CO₃: 炭酸カリウム

NaHCO₃: 炭酸水素ナトリウム

NH₄Cl: 塩化アンモニウム

AcOH: 酢酸

TFA: トリフルオロ酢酸

MgSO₄: 硫酸マグネシウム

MS-4A: モレキュラーシーブ 4A

N₂: 窒素

HPLC: 高速液体クロマトグラフィー

10

【 0 3 2 9 】

実施例 1

2-(4-クロロフェニル)-5-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

【 0 3 3 0 】

A) (2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ボロン酸

2-シクロプロピル-6-ヨード-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (742 mg) のTHF (25 mL) 溶液にn-ブチルリチウム (1.6 Mヘキサン溶液、6.2 mL) を-78 °Cにて加え、窒素気流下、同温度で30分撹拌した。得られた混合物にホウ酸トリイソプロピル (0.86 mL) を-78 °Cにて加え、30分間同温度で撹拌後、室温にて3時間撹拌した。反応液を0 °Cにて1規定水酸化ナトリウムにあけ、酢酸エチルで洗浄後、得られた水層を、1規定塩酸でpH7.0へと中和し、酢酸エチル/2-プロパノールで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた固体を酢酸エチル/メタノールで洗浄し、標題化合物 (176 mg) を黄色固体として得た。

20

MS (ESI+): [M+H]⁺ 217.2.

【 0 3 3 1 】

B) 2-(4-クロロフェニル)-5-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

2-(4-クロロフェニル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン (100 mg)、(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ボロン酸 (106 mg)、酢酸銅(II) (4.99 mg)、ピリジン (0.066 mL)、MS-4A (48.9 mg) およびDMF (5.0 mL) の混合物を、室温にて4時間撹拌した後、50 °Cにて終夜撹拌した。得られた混合物をセライトでろ過後、ろ液を1規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた固体をエタノールで洗浄し、標題化合物 (10.0 mg) を淡褐色固体として得た。

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.84-0.99 (4H, m), 2.04-2.14 (1H, m), 6.94 (1H, dd, J = 7.6, 0.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 9.4, 1.9 Hz), 7.49 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.53-7.59 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.88-7.96 (2H, m), 8.48 (1H, d, J = 1.5 Hz). (イミダゾピリジン環7位のメチル基上3HはDMSO領域に含まれる。)

40

MS (ESI+): [M+H]⁺ 416.1.

【 0 3 3 2 】

実施例 2

2-(4-クロロフェニル)-5-(2-シクロプロピル-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

A) 5-プロモ-N-メチル-2-ニトロアニリン

4-プロモ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン (25 g) のエタノール (100 mL) 溶液にメチルアミン (40%メタノール溶液、34.8 mL) を室温にて加え、1時間撹拌した。得られた混合物を0 °Cに冷却後、生じた沈殿をろ取り、氷冷エタノールおよびジイソプロピルエーテルで洗浄した。得られた固体を乾燥し、標題化合物 (24.8 g) を黄色固体として得た。

50

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6): 2.95 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 9.1, 1.9$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.23 (1H, brs).

【0333】

B) 6-プロモ-2-シクロプロピル-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

5-プロモ-N-メチル-2-ニトロアニリン(4.2 g)、亜鉛(5.9 g)、塩化アンモニウム(9.7 g)およびメタノール(50 mL)の混合物を室温にて3時間攪拌した。メタノールを除去後、得られた混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をオキシ塩化リン(1.68 mL)へ溶解し、シクロプロパンカルボン酸(2.86 mL)を室温にて加え、得られた混合物を120 °Cで3時間攪拌した。反応液を0 °Cへ冷却し、氷冷水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注意深く滴下し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を1規定塩酸に溶解し、酢酸エチルで洗浄した後、水層を4規定水酸化ナトリウムで塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することで、標題化合物(3.3 g)を褐色固体として得た。

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6): 0.95-1.14 (4H, m), 2.23 (1H, tt, $J = 7.9, 5.1$ Hz), 3.83 (3H, s), 7.24 (1H, dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

【0334】

C) 2-(4-クロロフェニル)-5-(2-シクロプロピル-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

2-(4-クロロフェニル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン(100 mg)、6-プロモ-2-シクロプロピル-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール(123 mg)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(0.043 mL)、ヨウ化銅(I)(78.0 mg)、炭酸カリウム(169 mg)およびDMSO(3.0 mL)の混合物を、マイクロウェーブ照射下、190 °Cにて1時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(37.3 mg)を淡赤色固体として得た。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): 1.02-1.14 (4H, m), 2.28 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.87 (3H, s), 6.88 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.51-7.65 (5H, m), 7.67 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 416.1.

【0335】

実施例3

2-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

A) N-(5-ヨードピリジン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド

5-ヨードピリジン-2-アミン(25.5 g)、4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド(23.2 g)およびピリジン(250 mL)の混合物を100 °Cにて終夜攪拌した。反応液を水(1.2 L)にあけ、攪拌した後、生じた固体をろ取した。得られた固体を水およびジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥し、標題化合物(37.4 g)を白色固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 374.9.

【0336】

B) N-(1-(1-シクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-5-ヨードピリジン-2(1H)-イリデン)-4-メチルベンゼンスルホンアミド

N-(5-ヨードピリジン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド(33.1 g)のDMF(400 mL)溶液に、0 °Cにて水素化ナトリウム(60%、油性、3.89 g)を加え、室温で30分攪拌した。得られた混合物に2-プロモ-1-シクロプロピルプロパン-1-オン(23.5 g)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。生じた固体をジイソプロ

10

20

30

40

50

ピルエーテルに懸濁し、1時間攪拌後、ろ取した。得られた固体を70 °にて酢酸エチル（100 mL）に溶解し、ヘキサン（400 mL）を60 °にて滴下し、終夜室温まで放冷した。生じた沈殿をろ取、ヘキサン/酢酸エチル（1/1）で3回洗浄し、乾燥することで標題化合物（30.5 g）を白色固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 470.9.

【0337】

C) 2-シクロプロピル-6-ヨード-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン

N-(1-(1-シクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-5-ヨードピリジン-2(1H)-イリデン)-4-メチルベンゼンスルホンアミド（30.5 g）のTHF（300 mL）溶液に、トリフルオロ酢酸無水物（18.3 mL）を滴下し、3時間攪拌した。生じた沈殿をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄することで標題化合物の塩を白色固体として得た。得られた固体を1規定水酸化ナトリウムに溶解し、酢酸エチル/THFで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標題化合物（17.7 g）を黄色固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 299.0.

【0338】

D) アジ化 3-(5-プロモ-2-フリル)アクリロイル

3-(5-プロモ-2-フリル)アクリル酸（41.5 g）のアセトニトリル（200 mL）溶液にトリエチルアミン（23.0 g）とクロロギ酸エチル（26.1 g）を加え、室温で30分間攪拌した。得られた混合物にアジ化ナトリウム（18.7 g）の飽和水溶液を0 °にて加え、室温にて5時間攪拌した。反応液をろ過後、得られた固体を水で洗浄し、ジクロロメタンより再結晶することで標題化合物（20.7 g）を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 6.23 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.82 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.13 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.51 (1H, d, J = 15.6 Hz).

【0339】

E) 2-プロモフロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

アジ化 3-(5-プロモ-2-フリル)アクリロイル（20.7 g）、ジフェニルエーテル（200 mL）およびトリブチルアミン（16 mL）の混合物を、窒素気流下、220 - 230 °で30分間攪拌した。反応液を室温に放冷後、tert-ブチルメチルエーテル（200 mL）を加え、生じた固体をろ取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン、次いで酢酸エチル/THF）で精製、続いてHPLC（C18、移動相：水/アセトニトリル（0.1% TFA含有系））にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮、酢酸エチルにより再結晶することで標題化合物（7.00 g）を白色固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 213.8.

【0340】

F) 2-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

2-プロモフロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン（200 mg）、リチウム1-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-メチル-2,6,7-トリオキサ-1-ボラビシクロ [2.2.2]オクタン-1-ウイド（462 mg）、酢酸パラジウム（II）（21.0 mg）、ヨウ化銅（I）（178 mg）、トリフェニルホスフィン（49.0 mg）およびDMA（1.0 mL）の混合物をマイクロウェーブ照射下、250 °にて30分間加熱した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH₂、メタノール/酢酸エチル）で精製後、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標題化合物（69.0 mg）を白色固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 247.0.

【0341】

G) 2-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

2-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン（69.0 mg）、2-シクロプロピル-6-ヨード-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン（100 mg）、N,N'-ジメチルエチレ

ンジアミン (0.030 mL)、ヨウ化銅 (I) (53.3 mg)、炭酸カリウム (116 mg) および DMSO (3.0 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、220 °C にて1時間加熱した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (2.30 mg) を淡赤色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.81-1.01 (4H, brs), 1.99-2.19 (1H, brs), 6.88-7.08 (1H, brs), 7.13-7.33 (1H, brs), 7.39-7.59 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.57-7.77 (1H, brs), 7.71-7.91 (1H, brs), 7.89-8.01 (1H, brs), 7.97-8.17 (1H, brs), 8.39-8.59 (1H, brs), 8.62-8.82 (1H, brs). (イミダゾピリジン環7位のメチル基上3HはDMSO領域に含まれる。)

MS (ESI+): [M+H]⁺ 417.1.

10

【0342】

実施例 4

2-(4-クロロフェニル)-5-(2-((1RS,2SR)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロプロピル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

A) (1RS,2SR)-2-(メトキシカルボニル)シクロプロパンカルボン酸

3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4-ジオン (766 mg) を、0 °C にてメタノール (10 mL) に加えた後、トリエチルアミン (0.953 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を酢酸エチルに溶解し、1規定塩酸および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標題化合物 (460 mg) を無色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) 1.34 (1H, dt, J = 8.5, 4.9 Hz), 1.70 (1H, dt, J = 6.8, 4.9 Hz), 2.02-2.22 (2H, m), 3.72 (3H, s).

20

【0343】

B) メチル (1RS,2SR)-2-(6-プロモ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキシラート

4-プロモ-N²-メチルベンゼン-1,2-ジアミン (279 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0.727 mL) および (1RS,2SR)-2-(メトキシカルボニル)シクロプロパンカルボン酸 (200 mg) の DMF (5 mL) の溶液に、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (554 mg) を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸 (5 mL) に溶解し、80 °C にて1時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (80 mg) を淡褐色固体として得た。

30

MS (ESI+): [M+H]⁺ 309.1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.55 (1H, dt, J = 8.4, 4.3 Hz), 1.72-1.80 (1H, m), 2.26-2.36 (1H, m), 2.74 (1H, q, J = 8.4 Hz), 3.41 (3H, s), 3.72 (3H, s), 7.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.76 (1H, s).

【0344】

C) 2-((1RS,2SR)-2-(6-プロモ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)シクロプロピル)プロパン-2-オール

40

メチル (1RS,2SR)-2-(6-プロモ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキシラート (80 mg) の THF (2 mL) 溶液にメチルマグネシウムクロリド (3.0 M THF溶液、0.69 mL) を 0 °C にて加え、室温で3時間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (34 mg) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) 1.28-1.35 (5H, m), 1.46-1.63 (4H, m), 1.92-2.03 (1H, m), 3.80 (3H, s), 7.28-7.35 (1H, m), 7.38-7.50 (2H, m).

50

MS (ESI+): [M+H]⁺ 309.2.

【 0 3 4 5 】

D) 2-(4-クロロフェニル)-5-(2-((1RS,2SR)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロプロピル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

2-(4-クロロフェニル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン (100 mg)、2-((1RS,2SR)-2-(6-プロモ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)シクロプロピル)プロパン-2-オール (151 mg)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.043 mL)、ヨウ化銅 (I) (78.0 mg)、炭酸カリウム (169 mg) およびDMSO (3.0 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、190 °Cにて1時間加熱した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (37.9 g) を淡赤色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) 1.31 (3H, s), 1.34-1.43 (4H, m), 1.50-1.70 (2H, m), 1.94-2.11 (1H, m), 3.84 (3H, s), 6.66 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.89 (1H, brs), 7.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.39-7.46 (3H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.4 Hz).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 474.1.

【 0 3 4 6 】

【 表 1 】

実施例	IUPAC 名	構造	MS
1	2-(4-クロロフェニル)-5-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン		416.1
2	2-(4-クロロフェニル)-5-(2-シクロプロピル-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン		416.1
3	2-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン		417.1
4	2-(4-クロロフェニル)-5-(2-((1RS,2SR)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロプロピル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン		474.1

10

20

30

40

50

【0347】

製剤例 1

(1) 実施例 1 の化合物	50 mg
(2) ラクトース	34 mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6 mg
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20 mg
計	120 mg

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。 10

【0348】

製剤例 2 (カプセルの製造)

(1) 実施例 1 の化合物	30 mg
(2) 微粉末セルロース	10 mg
(3) ラクトース	19 mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
計	60 mg

(1)、(2)、(3) および (4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。 20

【0349】

試験例 1

バインディングアッセイを用いた被験化合物のヒトMCH受容体1(MCHR1)結合阻害活性の測定

1. 膜画分の調製

W001/82925に記載のヒトMCHR1(=SLC-1受容体)発現CHO細胞クローン57を用いて、以下の方法によりMCHR1発現CHO細胞膜画分を調製した。

5mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸)を添加したリン酸緩衝生理食塩水(pH 7.4)にヒトMCHR1発現CHO細胞(1×10^8 個)を浮遊させ、遠心した。細胞のペレットにホモジネートバッファー(10 mM NaHCO₃、5 mM EDTA、pH 7.5、0.5 mM PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオリド)、20 mg/L ロイペプチン、4 mg/L E-64、1 mg/L ペプスタチンA)を10 mL加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400 x gで10分間遠心して得られた上清をさらに100,000 x gで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2 mLのアッセイバッファー[20 mM Tris-HCl (pH 7.5)、5 mM EDTA、0.5 mM PMSF、20 mg/L ロイペプチン、4 mg/L E-64、1 mg/L ペプスタチンA]に懸濁した。膜画分を2 mg/mLのタンパク質濃度になるようにアッセイバッファーに懸濁し、分注後-80 °Cで保存し、使用の都度、解凍して用いた。 30

【0350】

2. バインディングアッセイ

被験化合物のMCHR1リガンド結合阻害活性の測定は以下の通り実施した。

ポリプロピレン製の96ウェルプレート(3363、Corning)に、アッセイバッファーで希釈したMCHR1発現CHO細胞膜画分(173 μL)を分注した後、DMSO溶液(2 μL)、DMSO溶液で希釈した33 μM cold MCH(1-19)(2 μL)、または種々の濃度にDMSO溶液で希釈した被験化合物溶液(2 μL)を加え、最後にアッセイバッファーで希釈した[¹²⁵I]-MCH(4-19)(以下、「hot MCH」ともいう)(25 μL)を、それぞれのウェルに添加した。この反応液を室温で1時間、攪拌しながら反応させた後、このプレートをフィルターメートハーベスター(パーキンエルマー)にセットして、予めセットしておいたポリエチレンイミン処理済みグラスフィルタープレート(GF/C、パーキンエルマー)を用いて吸引ろ過し、さらに洗浄液(50 mM Tris-HCl緩衝液 pH 7.5)で3回洗浄した。グラスフィルタープレートを乾燥させた後、マイクログラフ(パーキンエルマー)を25 μL/ウェル添加し、残った放射活性をトップカウンティング液体シンチレーションカウンター(パーキンエルマー)で測定した。被験化合物の結合阻 40 50

害率は以下の式で算出した。

結合阻害率(%) = 100 - (被験化合物とhot MCHを添加したときの放射活性 - cold MCHとhot MCH溶液を添加したときの放射活性) / (DMSO溶液とhot MCHを添加したときの放射活性 - cold MCHとhot MCH溶液を添加したときの放射活性) × 100

ヒトMCHR1発現CHO細胞を用いて測定を行った、被験化合物0.1 μMの結合阻害率(%)を表2に示す。

【0351】

【表2】

化合物番号	阻害率% (0.1 μM)
実施例1	100
実施例2	79
実施例3	74
実施例4	91

10

【0352】

表2から明らかのように、本発明化合物は優れたMCH受容体1結合阻害活性を有する。

20

【0353】

試験例2

Ca²⁺モビライゼーションアッセイを用いた被験化合物のMCH受容体1拮抗活性の測定

ヒトMCHR1遺伝子を導入した動物細胞用発現ベクタープラスミドを用いて、リポフェクトアミンLTX(インビトロジェン)でヒトMCHR1遺伝子をCHO細胞(CHO dhfr⁻)に導入した。この細胞は選択MEM 培地[445 mLの核酸を含まないMEM 培地に5 mLのPenicillin-Streptomycin(インビトロジェン)および50 mLの透析ウシ胎仔血清を加えた]で培養した。選択培地中で増殖してきたヒトMCHR1遺伝子発現CHO細胞候補であるコロニー24クローンを選択した。これらのクローンの中からCa²⁺モビライゼーションアッセイで、25 nMリガンドMCH(4-19)添加刺激に対して最も大きなCa²⁺濃度変化応答を示した#4株を選抜した。以降の試験では、このヒトMCHR1発現CHO細胞(クローン#4)を用いた。Ca²⁺モビライゼーションアッセイには、分注機能統合型蛍光測定器(セルラックス、パーキンエルマー)を用いた。CHO細胞は、壁面が黒色、底面が透明な96ウェルのプレート(type 3904, Corning)に20000個/ウェルの密度で播種し、約24時間、5%CO₂、37 °Cのインキュベータで培養した。培地を除き、phosphate buffered saline(PBS)で洗浄した。Ca²⁺指示色素試薬(同仁化学、CaスクリーニングノンウォッシュキットFluo4)を100 μL/ウェルの割合で加えて、30分間、5%CO₂、37 °Cのインキュベータで色素を細胞に浸透させた。測定器にプレートをセットして、まずアッセイ用バッファー[10 mM HEPES (pH7.4)、0.1% BSAを含む1 × アッセイバッファー(同仁化学、CaスクリーニングノンウォッシュキットFluo4に付属)]に希釈した被験化合物溶液またはDMSO溶液を50 μL/ウェルの割合で加えて、次に50 μL/ウェルの割合で、アッセイ用バッファーに希釈したリガンドMCH(4-19)ペプチド(最終濃度2 nM)またはDMSOを加えた。この間、細胞内の蛍光変化を2秒間隔で測定した。リガンドMCH(4-19)ペプチド添加刺激によって生じた細胞内蛍光活性を100%、DMSO溶液のみを添加したウェルの細胞内蛍光活性を0%として、被験化合物のアンタゴニスト活性を阻害率(%)として以下の式より算出した。

30

40

阻害率(%) = 100 - [被験化合物とMCH(4-19)ペプチド溶液を添加したときの蛍光活性 - DMSO溶液のみ添加したときの蛍光活性] / [DMSO溶液とMCH(4-19)ペプチド溶液を添加したときの蛍光活性 - DMSO溶液のみ添加したときの蛍光活性] × 100

ヒトMCHR1発現CHO細胞(クローン#4)を用いて測定を行った、被験化合物0.1 μMのアンタゴニスト活性としての阻害率を表3に示す。

50

【 0 3 5 4 】

【 表 3 】

化合物番号	阻害率% (0.1 μ M)
実施例 1	82
実施例 2	70
実施例 3	92

10

【 0 3 5 5 】

表 3 から明らかなように、本発明化合物は優れた M C H 受容体 1 拮抗作用を有する。

【 産業上の利用可能性 】

【 0 3 5 6 】

化合物 (I) は、メラニン凝集ホルモン (M C H) 受容体拮抗作用を有し、かつ毒性も低いので、該化合物は、摂食抑制剤および肥満症等の予防・治療剤として非常に有用である。

【 0 3 5 7 】

本出願は、米国特許出願第 61/645,164 号を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2013/063029
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D491/048(2006.01)i, A61K31/4355(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D491/048, A61K31/4355, A61P3/04, A61P43/00, C07D519/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2013 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CPlus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/029847 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 March 2007 (15.03.2007), entire text; particularly, claims; page 1, paragraph of "Technical Field"; page 25, compounds of the examples 63 to 67; page 27, compounds of the examples 83 (Family: none)	1-11
Y	Matthew D.Surman et al, "5-(Pyridinon-1-yl) indazoles and 5-(furopyridinon-5-yl) indazoles as MCH-1 antagonists", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, Vol.20, pp.7015-7019	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 July, 2013 (10.07.13)		Date of mailing of the international search report 23 July, 2013 (23.07.13)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer Telephone No.
Facsimile No.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/063029

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2010-515745 A (Albany Molecular Research, Inc.), 13 May 2010 (13.05.2010), entire text & JP 2010-515744 A & US 2009/318439 A1 & US 2010/105679 A1 & EP 2121654 A & EP 2125826 A & WO 2008/86409 A1 & WO 2008/86404 A1 & CA 2673635 A & CA 2673654 & KR 10-2009-0097214 A & KR 10-2009-0101370 & CN 101679348 A & CN 101687879 A & IL 199627 A & IL 199628 A & AU 2008204910 A & AU 2008204915 A & NZ 578095 A & NZ 578096 A & MX 2009007336 A & MX 2009007337 A	1-11

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 3 / 0 6 3 0 2 9	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D491/048(2006.01)i, A61K31/4355(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D491/048, A61K31/4355, A61P3/04, A61P43/00, C07D519/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2013年 日本国実用新案登録公報 1996-2013年 日本国登録実用新案公報 1994-2013年			
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
Y	WO 2007/029847 A1 (萬有製薬株式会社) 2007.03.15, 全文、とくに特許請求の範囲、1頁技術分野の項、25頁実施例化 合物63~67、27頁実施例化合物83等 参照 (ファミリーなし)	1-11	
Y	Matthew D. Surman et al, "5-(Pyridinon-1-yl)indazoles and 5-(furopyridinon-5-yl)indazoles as MCH-1 antagonists", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, Vol.20, pp.7015-7019	1-11	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。	
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 10.07.2013		国際調査報告の発送日 23.07.2013	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 東 裕子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 9709

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2013/063029

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2010-515745 A (アルバニーモレキュラーリサーチインコーポレイテッド) 2010.05.13, 全文 & JP 2010-515744 A & US 2009/318439 A1 & US 2010/105679 A1 & EP 2121654 A & EP 2125826 A & WO 2008/86409 A1 & WO 2008/86404 A1 & CA 2673635 A & CA 2673654 & KR 10-2009-0097214 A & KR 10-2009-0101370 & CN 101679348 A & CN 101687879 A & IL 199627 A & IL 199628 A & AU 2008204910 A & AU 2008204915 A & NZ 578095 A & NZ 578096 A & MX 2009007336 A & MX 2009007337 A	1-11

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(72)発明者 河西 静夫

神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 井川 英之

神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 高橋 昌志

神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 喜名 朝人

神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB07 CC16 EE01 FF05 GG03 HH04

4C072 MM08 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 MA01 MA04 ZA70 ZC42

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。