

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-520757  
(P2009-520757A)

(43) 公表日 平成21年5月28日(2009.5.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 241/18</b> (2006.01)	C07D 241/18	4C050
<b>C07D 241/20</b> (2006.01)	C07D 241/20 C S P	4C063
<b>C07D 403/10</b> (2006.01)	C07D 403/10	4C072
<b>C07D 403/04</b> (2006.01)	C07D 403/04	4C084
<b>C07D 401/10</b> (2006.01)	C07D 401/10	4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 125 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-546412 (P2008-546412)  
 (86) (22) 出願日 平成18年12月18日 (2006.12.18)  
 (85) 翻訳文提出日 平成20年6月13日 (2008.6.13)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/069830  
 (87) 国際公開番号 W02007/071646  
 (87) 国際公開日 平成19年6月28日 (2007.6.28)  
 (31) 優先権主張番号 05112616.7  
 (32) 優先日 平成17年12月21日 (2005.12.21)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

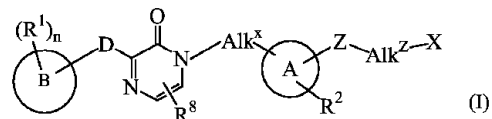
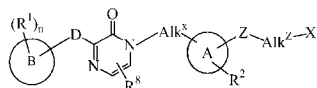
(71) 出願人 390033008  
 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム  
 ローゼ・フェンノートシャツプ  
 JANSSEN PHARMACEUTI  
 CA NAAMLOZE VENNOOT  
 SCHAP  
 ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト  
 ウルンホウトセベーク30  
 (74) 代理人 110000741  
 特許業務法人小田島特許事務所

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 MCH-1 が媒介する疾患における使用のための新規な置換ピラジノン誘導体

(57) 【要約】

【化1】



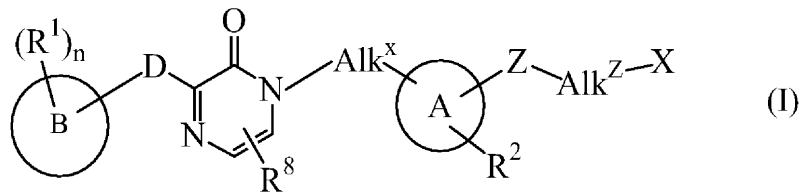
本発明は、拮抗的メラニン - 濃縮ホルモン (MCH) 活性、特にMCH-1 活性を有する一般式 (I) に従うアリール及びヘテロアリール置換ピラジノン誘導体、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、そのTV-オキシド形態又はその第4級アンモニウム塩に関し、ここで可変項は請求項1において定義される。本発明はさらに、それらの製造、それらを含んでなる組成物及び薬剤としてのそれらの使用に関する。本発明に従う化合物は、不安、摂食障害、気分障害、例えば双極性障害及び抑うつ、精神病、例えば精神分裂病及び睡眠障害を含むがこれらに限られない精神医学的障害；肥満；糖尿病；性的障害及び神経学的障害の予防及び/又は処置のために有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 (I)

## 【化 1】



10

〔式中、

A はフェニルあるいはインドリニル、インダゾリル、キノリニル、フラニル、チオフェニル、クロメニル及びピリジニルの群から選ばれる複素環式基であり；

B はフェニル；ピフェニル；ナフチル；シクロヘキシル；シクロヘキセニル；アゼチジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ペリリジニル、ホモペリリジイル、ジアゼピル、モルホリニル、チオモルホリニル、ペラジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリニル、インドリル及びイソインドリルの群から選ばれる複素環式基；ならびに N、O 及び S の群から選ばれる 1 もしくは 2 個のヘテロ - 原子を含有する複素環式 5 - もしくは 6 - 員環に縮合したベンゾ - 基から成る基の群から選ばれる基であり；

D は式  $Y^2 - Alk^Y - Y^1$  又は  $Y^2 - Alk^Y - Pir^1$  の基であり；但し D の主鎖は少なくとも 3 原子の長さであり；

Z、 $Y^1$ 、 $Y^2$  は、それぞれ互いに独立して、共有結合；- O -；-  $NR^7$  -；- S -；- SO -；及び -  $SO_2$  の群から選ばれ；ここで  $R^7$  は水素又はアルキルであり；

$Alk^X$ 、 $Alk^Y$ 、 $Alk^Z$  は、それぞれ互いに独立して、共有結合又は飽和もしくは不飽和  $C_{1-6}$  炭化水素基であり、ここで各部分  $Alk^Y$  及び  $Alk^Z$  中の 1 個もしくはそれより多い水素原子は場合によりハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキシ及びホルミルの群から選ばれる基で置き換えられていることができ；

$R^1$  は水素；ハロ；シアノ；ヒドロキシ；アミノ；オキシ；ニトロ；チオ；ホルミル；アルキル；アルキルオキシ；アルキルカルボニル；及びモノ - もしくはジ (アルキル) アミノの群から選ばれる 1 個もしくはそれより多い置換基を示し；

n は 0、1 又は 2 に等しい整数であり；

$R^2$  は水素；ハロ；シアノ；ヒドロキシ；アミノ；オキシ；ホルミル；アルキル；アルキルオキシ；アルキルオキシアルキル；モノ - 及びジ (アルキル) アミノ；モノ - 及びジ (アルキル) アミノアルキル；アルキルカルボニル；アルキルオキシカルボニル；アミノカルボニル；モノ - 及びジ (アルキル) アミノカルボニル； $Het^1$ ；及び  $Het^1$  カルボニルの群から選ばれる 1 個もしくはそれより多い置換基を示し；

X は  $NR^3R^4$  及び  $Pir^2$  の群から選ばれる基であり；

$R^3$ 、 $R^4$  は、それぞれ互いに独立して、水素；アルキル；アルキルカルボニル； $R^a$  及び  $R^b$  のそれぞれが独立してアルキル、アリール及びアルキルアリールから選ばれる  $NR^aR^b$  及び  $(C=O)NR^aR^b$ ；アリール；アリールオキシ； $Het^2$ ；ならびに  $R^a$  及び  $R^b$  のそれぞれが独立してアルキル、アリール及びアルキルアリールから選ばれる  $NR^aR^b$  及び  $(C=O)NR^aR^b$ ；アリール；アルキルオキシ；アルキルオキシカルボニル；アルキルスルホニル；アリールオキシ及び  $Het^2$  の群から選ばれる 1 個もしくはそれより多い基で置換されたアルキルの群から選ばれ；

$R^8$  は水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキシ、カルボキシ、アルキル、アルキルオキシ、アルキルカルボニル、モノもしくはジアルキルアミノ、ニトロ、チオ、アリール、ヘテロアリール及びホルミルの群から選ばれる 1 個もしくはそれより多い置換基を

20

30

40

50

示し；

P i r<sup>1</sup> はアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジイル、2H - ピロリル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル及びピペラジニルの群から選ばれる基であり；

P i r<sup>2</sup> はアゼチジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジイル、ジアゼビル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリニル、インドリル及びイソインドリルの群から選ばれる基であり；ここで各 P i r - 基は場合により水素、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、アミノ - カルボニル、アルキル、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、フェニル；ならびに R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> が互いに独立して水素、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル及びアルキルスルホニルの群から選ばれる N R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> の群から選ばれる 1 個もしくはそれより多い基で置換されていることができ；

H e t<sup>1</sup> はピロリジニルであり；

H e t<sup>2</sup> はピリジニルであり；

アリールはナフタレニル又はフェニルであり、それぞれ場合によりハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルキルオキシアルキルアミノ、オキソ、カルボキシ、ニトロ、チオ、ホルミル及びアルキルオキシの群からそれぞれ互いに独立して選ばれる 1、2 又は 3 個の置換基で置換されていることができ；そして

アルキルは 1 ~ 6 個の炭素原子を有する飽和直鎖状もしくは分枝鎖状炭化水素基であるか；あるいは 3 ~ 7 個の炭素原子を有する飽和環状炭化水素基であるか；あるいは 1 ~ 6 個の炭素原子を有する飽和直鎖状もしくは分枝鎖状炭化水素基に結合した 3 ~ 7 個の炭素原子を有する飽和環状炭化水素基であり；各基は場合により 1 個もしくはそれより多い炭素原子上でハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、カルボキシ、ニトロ、チオ及びホルミルの群から選ばれる 1 個もしくはそれより多い基で置換されていることができる ] に従う化合物。

【請求項 2】

A がフェニルであることを特徴とする請求項 1 に従う化合物。

【請求項 3】

B がフェニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリニル、クロマニル及びベンゾジオキソリルの群から選ばれることを特徴とする請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 つに従う化合物。

【請求項 4】

Y<sup>1</sup> 及び Y<sup>2</sup> が、それぞれ互いに独立して、共有結合； - O - ； - N R<sup>7</sup> - ；及び - S - の群から選ばれ；ここで R<sup>7</sup> は水素又はアルキルであることを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに従う化合物。

【請求項 5】

Y<sup>1</sup> が - N R<sup>7</sup> - ；及び - S - の群から選ばれ；ここで R<sup>7</sup> は水素又はアルキルであることを特徴とする請求項 4 に従う化合物。

【請求項 6】

Y<sup>2</sup> が共有結合及び - O - の群から選ばれる請求項 4 に従う化合物。

【請求項 7】

P i r<sup>1</sup> がピロリジニル及びピペリジニルの群から選ばれることを特徴とする請求項 4 に従う化合物。

【請求項 8】

A l k<sup>Y</sup> が - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - 及び - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - の群から選ばれ、ここで各部分 A l k<sup>Y</sup> 及び A l k<sup>Z</sup> 中の 1 個もしくはそれより多い水素原子は場合によりオキソ - 基で置き換えられていることができる請求項 4 に従う化合物。

【請求項 9】

10

20

30

40

50

Dが  $-OCH_2CH_2NH-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$  及び  $-OCH_2CH_2CH_2NH-$  の群から選ばれることを特徴とする請求項4に従う化合物。

【請求項10】

Zが共有結合； $-O-$  及び  $-NH-$  の群から選ばれることを特徴とする請求項1～9のいずれか1つに従う化合物。

【請求項11】

$Alk^Z$  が共有結合、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  及び  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  の群から選ばれることを特徴とする請求項1～10のいずれか1つに従う化合物。

【請求項12】

$Pir^2$  がピロリジニル；ピペリジニル；モルホリニル；及びピペラジニルの群から選ばれ；ここで各  $Pir$  基は場合により水素、ヒドロキシ；及び  $R^5$  及び  $R^6$  が互いに独立して水素、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル及びアルキルスルホニルの群から選ばれる  $NR^5R^6$  の群から選ばれる1個もしくはそれより多い基で置換されていることができることを特徴とする請求項1～11のいずれか1つに従う化合物。

10

【請求項13】

$Alk^X$  が共有結合、 $-CH_2-$  及び  $-CH_2CH_2-$  の群から選ばれることを特徴とする請求項1～12のいずれか1つに従う化合物。

【請求項14】

Aがフェニル又はインドリニル、インダゾリル、キノリニル及びピリジニルの群から選ばれる複素環式基であり；

20

Bがフェニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリニル、クロマニル及びベンゾジオキソリルの群から選ばれ；

Dが式  $Y^2-Alk^Y-Y^1$  又は  $Y^2-Alk^Y-Pir^1$  の基であり；但しDの主鎖は少なくとも3原子の長さであり；

Z、 $Y^1$ 、 $Y^2$  が、それぞれ互いに独立して、共有結合； $-O-$ ； $-NR^7-$ ；及び  $-S-$  の群から選ばれ；ここで  $R^7$  は水素又はアルキルであり；

$Alk^X$ 、 $Alk^Y$ 、 $Alk^Z$  が、それぞれ互いに独立して、共有結合又は飽和もしくは不飽和  $C_{1-6}$  炭化水素基であり；ここで各部分  $Alk^Y$  及び  $Alk^Z$  中の1個もしくはそれより多い水素原子は場合によりオキソ-基で置き換えられていることができ；

30

$R^1$  がハロ及びアルキルオキシの群から選ばれる1個もしくはそれより多い置換基を示し；

nが0、1又は2に等しい整数であり；

$R^2$  が水素；ハロ；アルキル；アルキルオキシ；アルキルオキシアルキル；アルキルカルボニル；アルキルオキシカルボニル；及びアミノカルボニルの群から選ばれる1個もしくはそれより多い置換基を示し；

Xが  $NR^3R^4$  及び  $Pir^2$  の群から選ばれる基であり；

$R^3$ 、 $R^4$  が、それぞれ互いに独立して、アルキル；アルキルカルボニルならびにモノ-もしくはジ(アルキル)アミノ、アリール及び  $Het^2$  の群から選ばれる1個もしくはそれより多い基で置換されたアルキルの群から選ばれ；

40

$R^8$  が水素であり；

$Pir^1$  がピロリジニル及びピペリジニルの群から選ばれる基であり；

$Pir^2$  がピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル及びピペラジニルの群から選ばれる基であり；ここで各  $Pir$  基は場合により水素、ヒドロキシならびに  $R^5$  及び  $R^6$  が互いに独立して水素、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル及びアルキルスルホニルの群から選ばれる  $NR^5R^6$  の群から選ばれる1個もしくはそれより多い基で置換されていることができ；

$Het^2$  がピリジニルであり；そして

アリールがフェニルである

請求項1に従う化合物。

50

- 【請求項 15】  
薬剤としての使用のための請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 つに従う化合物。
- 【請求項 16】  
製薬学的に許容され得る担体又は希釈剤及び活性成分として請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 つに従う化合物の治療的に有効な量を含んでなる製薬学的組成物。
- 【請求項 17】  
経口的に投与するのに適した形態にあることを特徴とする請求項 16 に従う製薬学的組成物。
- 【請求項 18】  
抗うつ剤、抗不安薬及び抗精神病薬の群から選ばれる 1 種もしくはそれより多い他の化合物をさらに含んでなることを特徴とする請求項 16 ~ 17 のいずれか 1 つに従う製薬学的組成物。 10
- 【請求項 19】  
脂質 - 低下性化合物の群から選ばれる 1 種もしくはそれより多い他の化合物をさらに含んでなることを特徴とする請求項 16 ~ 17 のいずれか 1 つに従う製薬学的組成物。
- 【請求項 20】  
製薬学的に許容され得る担体を請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 つに記載の化合物の治療的に有効な量と緊密に混合することを特徴とする請求項 16 ~ 17 のいずれか 1 つに記載の製薬学的組成物の調製方法。
- 【請求項 21】  
製薬学的に許容され得る担体を請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 つに記載の化合物ならびに抗うつ剤、抗不安薬及び抗精神病薬の群から選ばれる 1 種もしくはそれより多い他の化合物の治療的に有効な量と緊密に混合することを特徴とする請求項 18 に記載の製薬学的組成物の調製方法。 20
- 【請求項 22】  
製薬学的に許容され得る担体を請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 つに記載の化合物及び脂質 - 低下性化合物の群から選ばれる 1 種もしくはそれより多い他の化合物の治療的に有効な量と緊密に混合することを特徴とする請求項 19 に記載の製薬学的組成物の調製方法。
- 【請求項 23】  
MCH - 受容体の拮抗、特に MCH - 1 受容体の拮抗が治療的に有用である疾患の予防及び / 又は処置用の薬剤の製造のための請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 つに従う化合物の使用。 30
- 【請求項 24】  
不安、摂食障害、気分障害、例えば双極性障害及び抑うつ、精神病、例えば精神分裂病及び睡眠障害を含むがこれらに限られない精神医学的障害；肥満；糖尿病；性的障害及び神経学的障害の予防及び / 又は処置用の薬剤の製造のための請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 つに従う化合物の使用。
- 【請求項 25】  
不安、摂食障害、気分障害、例えば双極性障害及び抑うつ、精神病、例えば精神分裂病及び睡眠障害の予防及び / 又は処置の用の薬剤の製造のための、抗うつ剤、抗不安薬及び抗精神病薬の群から選ばれる 1 種もしくはそれより多い他の化合物と組み合わせられた請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 つに従う化合物の使用。 40
- 【請求項 26】  
肥満の予防及び / 又は処置用の薬剤の製造のための、脂質 - 低下性化合物の群から選ばれる 1 種もしくはそれより多い他の化合物と組み合わせられた請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 つに従う化合物の使用。
- 【発明の詳細な説明】
- 【技術分野】
- 【0001】  
発明の分野 50

本発明は、拮抗的メラニン - 濃縮ホルモン (melanin-concentrating hormone) (MCH) 活性、特に MCH - 1 活性を有するアリール及びヘテロアリール置換ピラジノン誘導体に関する。本発明はさらに、それらの製造、それらを含んでなる組成物及び薬剤としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

メラニン濃縮ホルモン (MCH) は環状 19 - アミノ酸ポリペプチドであり、主に中枢神経系 (CNS) 全体に広く突き出ている視床下部ニューロンにより生産される (非特許文献 1)。MCH は、MCH - 1 及び MCH - 2 と呼ばれる 2 つの G タンパク質共役受容体 (GPCRs) を介してその効果を成就させる (mediates) (非特許文献 2 中で総説されている)。げっ歯類においては MCH - 1 受容体のみが発現されるが、ヒト及び霊長類は MCH - 1 及び MCH - 2 受容体の両方を発現する (非特許文献 3)。MCH はげっ歯類において摂食挙動を促進するので、最初、MCH - 1 受容体は肥満の処置のための価値のある標的と考えられた (非特許文献 4)。しかしながら近年、MCH - 1 拮抗がげっ歯類において抗不安的及び抗うつ的側面を生むことが示された。(非特許文献 5 ; 非特許文献 6 ; 非特許文献 7)。かくして現在、MCH 受容体、特に MCH - 1 受容体が情動の (affective) 範囲の障害の処置のための優れた標的であることが一般に受け入れられている (非特許文献 8)。

10

【0003】

MCH - 1 受容体 mRNA 及びタンパク質は、すべて情動及びストレスの調節に関係があるとされる室傍核及びいくつかの辺縁構造を含む種々の視床下部核中に分布する (非特許文献 8)。さらに、外皮側坐核 (nucleus accumbens shell) において密度の高い標識が検出される (非特許文献 9)。室傍核中への MCH の直接の注入は、血漿副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) を増加させ、且つ睡眠構造を変えることが見出された (非特許文献 10)。MCH - 1 受容体が豊富である外皮側坐核中への MCH の注入は、ラットにおける強制水泳テストで不動性 (immobility) を増加させ、抑うつ行動の増加を示唆している (非特許文献 11)。さらに非特許文献 12 は、MCH - 1 アンタゴニスト、SNAP - 7941 がげっ歯類の試験において抗うつ - 及び抗不安 - 様作用を示すと報告し、抑うつ及び不安における MCH - 1 受容体に関する役割を支持している。

20

30

【0004】

背景の先行技術

現在、多数の会社が MCH - 1 アンタゴニストの開発を活発に追及しており、複数の公開特許において、ほとんど食物摂取及びエネルギー消費の調節と関連して広範囲の構造的型が報告されている (非特許文献 13)。報告された MCH - アンタゴニストの大部分には塩基性の中心及びリンカーにより連結された 2 個の (ヘテロ) 芳香族部分が導入されている。特許文献 1、特許文献 2 及び特許文献 3 (Glaxo Group Limited)、特許文献 4 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG) ならびに特許文献 5 (Neurocrine Biosciences Inc.) は、MCH - 1 アンタゴニストとしての使用のための種々の二環式複素環、例えばチエノピリミド - 4 - オン - 、ベンゾピリミド - 4 - オン - 及びフタルイミド - 誘導体を開示している。特許文献 6 及び特許文献 7 (Eli Lilly and Company) ならびに特許文献 8 (Aventis Pharma Deutschland GmbH) は、MCH - 1 アンタゴニストとしての使用のための種々の芳香族 5 - 員環複素環、例えばオキサゾール - 及びオキサジアゾール - 誘導体を報告している。特許文献 9 及び特許文献 10 (Aventis Pharma Deutschland GmbH) は、MCH - 1 アンタゴニストとしてのジアリール - 置換環状ウレア誘導体を開示している。

40

【0005】

50

特許文献11 ( Banyu Pharmaceutical Co., Ltd ) は、MCH-1 アントゴニストとしての使用のためのピリジノン、ピリミジノン及びピリダジノン-誘導体を開示している。本発明に従う化合物は、コアの性質において、置換パターンの性質において及び置換基の性質において特許文献11に従う化合物と異なる。特に我々の出願における3-位上の置換基(D)は、特許文献11の4-位における置換基と異なり、それは、後者は2個の原子の長さのリンカーを含むが、我々の出願における該リンカーの主鎖は少なくとも3個の原子(炭素及びヘテロ原子)の長さだからである。

【0006】

特許文献12 ( Du Pont ) は、副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)アントゴニストとしてのピラジノン及びトリアジノンならびにそれらの誘導体を開示している。MCHは視床下部外植片からの副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)放出も誘導し、それはMCH-1受容体アントゴニストによる遮断に敏感な効果であることが見出されたが(非特許文献14)、そのような効果が特許文献12の化合物の場合に存在するという直接の証拠は存在せず、だからそれはMCH-1アントゴニストの開発のための出発点として理解されるべきではない。本発明の化合物は、ピラジノンコアの置換パターンにより特許文献12の化合物と異なる。

【特許文献1】国際公開第2003/033480号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2003/033476号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2005/05042541号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2004/024702号パンフレット

【特許文献5】国際公開第2005/103039号パンフレット

【特許文献6】国際公開第2003/097047号パンフレット

【特許文献7】国際公開第2005/040157号パンフレット

【特許文献8】国際公開第2005/070925号パンフレット

【特許文献9】国際公開第2004/011438号パンフレット

【特許文献10】国際公開第2005/070898号パンフレット

【特許文献11】国際公開第2005/085200号パンフレット

【特許文献12】国際公開第98/11075号パンフレット

【非特許文献1】J. Comp. Neurol. 319, 1992年, 218-245

【非特許文献2】Doggrell, 2003年

【非特許文献3】Genomics, 79, 2002年, 785-792

【非特許文献4】Nature, 380, 1996年, 243-247

【非特許文献5】Nat. Med. 8, 2002年, 825-830

【非特許文献6】Neuropharmacology, 46, 2004年, 457-467

【非特許文献7】Neuropsychopharmacology, 2005年, 印刷中

【非特許文献8】Eur. J. Neuroscience, 12, 2000年, 1194-1216

【非特許文献9】J. Comp. Neurol., 435, 2001年, 26-40

【非特許文献10】Verret et al. 著, BMC Neurosci 4: 2003年, 19

【非特許文献11】Soc. Neurosci. Abstr., 2004年, 763.9

【非特許文献12】Borowsky et al. 著, Nat. Med. 8, 2002年, 825-830

【非特許文献13】Expert Opin. Ther. Patents, 15(10), 2005年

【非特許文献14】J. Neuroendocrinol. 15, 2003年, 268-2729

【発明の開示】

10

20

30

40

50

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

発明の記述

【0008】

本発明の目的は、特にアンタゴニストとしてメラニン - 濃縮 (MCH) 受容体に対する、特にMCH - 1受容体に対する結合親和性を有する化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

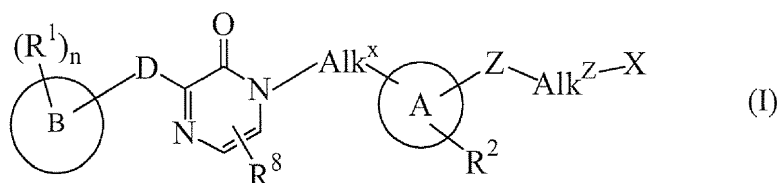
【0009】

この目的は、一般式 (I)

【0010】

【化1】

10



【0011】

[式中、

20

Aはフェニルあるいはインドリニル、インダゾリル、キノリニル、フラニル、チオフェニル、クロメニル及びピリジニルの群から選ばれる複素環式基であり；

Bはフェニル；ピフェニル；ナフチル；シクロヘキシル；シクロヘキセニル；アゼチジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ペペリジニル、ホモペペリジイル、ジアゼピル、モルホリニル、チオモルホリニル、ペペラジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリニル、インドリル及びイソインドリルの群から選ばれる複素環式基；ならびにN、O及びSの群から選ばれる1もしくは2個のヘテロ - 原子を含有する複素環式5 - もしくは6 - 員環に縮合したベンゾ - 基から成る基の群から選ばれる基であり；

30

Dは式  $Y^2 - Alk^y - Y^1$  又は  $Y^2 - Alk^y - Pir^1$  の基であり；但しDの主鎖は少なくとも3原子の長さであり；

Z、 $Y^1$ 、 $Y^2$ は、それぞれ互いに独立して、共有結合；-O-；-NR<sup>7</sup>-；-S-；-SO-；及び-SO<sub>2</sub>の群から選ばれ；ここでR<sup>7</sup>は水素又はアルキルであり；

Alk<sup>x</sup>、Alk<sup>y</sup>、Alk<sup>z</sup>は、それぞれ互いに独立して、共有結合又は飽和もしくは不飽和C<sub>1-6</sub>炭化水素基であり、ここで各部分Alk<sup>y</sup>及びAlk<sup>z</sup>中の1個もしくはそれより多い水素原子は場合によりハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキシ及びホルミルの群から選ばれる基で置き換えられていることができ；

R<sup>1</sup>は水素；ハロ；シアノ；ヒドロキシ；アミノ；オキシ；ニトロ；チオ；ホルミル；アルキル；アルキルオキシ；アルキルカルボニル；及びモノ - もしくはジ (アルキル) アミノの群から選ばれる1個もしくはそれより多い置換基を示し；

40

nは0、1又は2に等しい整数であり；

R<sup>2</sup>は水素；ハロ；シアノ；ヒドロキシ；アミノ；オキシ；ホルミル；アルキル；アルキルオキシ；アルキルオキシアルキル；モノ - 及びジ (アルキル) アミノ；モノ - 及びジ (アルキル) アミノアルキル；アルキルカルボニル；アルキルオキシカルボニル；アミノカルボニル；モノ - 及びジ (アルキル) アミノカルボニル；Het<sup>1</sup>；及びHet<sup>1</sup>カルボニルの群から選ばれる1個もしくはそれより多い置換基を示し；

XはNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>及びPir<sup>2</sup>の群から選ばれる基であり；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は、それぞれ互いに独立して水素；アルキル；アルキルカルボニル；R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>のそれぞれが独立してアルキル、アリール及びアルキルアリールから選ばれるNR<sup>a</sup>

50



$R^b$  及び  $(C=O)NR^aR^b$ ; アリール; アリールオキシ;  $Het^2$ ; ならびに  $R^a$  及び  $R^b$  のそれぞれが独立してアルキル、アリール及びアルキルアリールから選ばれる  $NR^aR^b$  及び  $(C=O)NR^aR^b$ ; アリール; アルキルオキシ; アルキルオキシカルボニル; アルキルスルホニル; アリールオキシ及び  $Het^2$  の群から選ばれる 1 個もしくはそれより多い基で置換されたアルキルの群から選ばれ;

$R^8$  は水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、カルボキシ、アルキル、アルキルオキシ、アルキルカルボニル、モノもしくはジアルキルアミノ、ニトロ、チオ、アリール、ヘテロアリール及びホルミルの群から選ばれる 1 個もしくはそれより多い置換基を示し;

$Pir^1$  はアゼチジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ホモペペリジイル、2H-ピロリル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル及びピペラジニルの群から選ばれる基であり;

$Pir^2$  はアゼチジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ペペリジニル、ホモペペリジイル、ジアゼピル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリニル、インドリル及びイソインドリルの群から選ばれる基であり; ここで各  $Pir$ -基は場合により水素、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、アミノカルボニル、アルキル、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、フェニル; ならびに  $R^5$  及び  $R^6$  が互いに独立して水素、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル及びアルキルスルホニルの群から選ばれる  $NR^5R^6$  の群から選ばれる 1 個もしくはそれより多い基で置換されていることができ;

$Het^1$  はピロリジニルであり;

$Het^2$  はピリジニルであり;

アリールはナフタレニル又はフェニルであり、それぞれ場合によりハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルキルオキシアルキルアミノ、オキソ、カルボキシ、ニトロ、チオ、ホルミル及びアルキルオキシの群からそれぞれ互いに独立して選ばれる 1、2 又は 3 個の置換基で置換されていることができ; そして

アルキルは 1 ~ 6 個の炭素原子を有する飽和直鎖状もしくは分枝鎖状炭化水素基であるか; あるいは 3 ~ 7 個の炭素原子を有する飽和環状炭化水素基であるか; あるいは 1 ~ 6 個の炭素原子を有する飽和直鎖状もしくは分枝鎖状炭化水素基に結合した 3 ~ 7 個の炭素原子を有する飽和環状炭化水素基であり; 各基は場合により 1 個もしくはそれより多い炭素原子上でハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、カルボキシ、ニトロ、チオ及びホルミルの群から選ばれる 1 個もしくはそれより多い基で置換されていることができる]

に従う新規な置換ピラジノン誘導体、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、その N-オキシド形態又はその第 4 級アンモニウム塩により達成された。

#### 【0012】

本発明は、製薬学的に許容され得る担体又は希釈剤及び活性成分として本発明に従う化合物、特に式 (I) に従う化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、その N-オキシド形態又はその第 4 級アンモニウム塩の治療的に有効な量を含んでなる製薬学的組成物にも関する。

#### 【0013】

本発明は、薬剤としての、及び MCH 受容体の拮抗、特に MCH-1 受容体の拮抗に反応性の障害又は疾患の予防及び / 又は処置用の薬剤の製造のための本発明に従う化合物の使用にも関する。

#### 【0014】

特に本発明は、不安、摂食障害、気分障害、例えば双極性障害及び抑うつ、精神病、例えば精神分裂病及び睡眠障害を含むがこれらに限られない精神医学的障害の予防及び / 又は処置用の薬剤の製造のための本発明に従う化合物の使用に関する。さらに化合物を肥満

10

20

30

40

50

、糖尿病、性的障害及び神経学的障害の処置のために用いることができる。

【0015】

本発明に従う、特に式(I)に従う化合物は、作用の有効性及び/又は開始を改善するために、現在入手可能であるか又は開発中であるか、あるいは将来入手可能になるであろう抗うつ剤、抗不安薬及び/又は抗精神病薬と組み合わせて、上記で挙げた疾患における、特に精神医学的障害の予防及び/又は処置のためのアド-オン処置(add-on treatment)又は組み合わせ処置及び/又は予防としても適している。これは、抗うつ剤、抗不安薬及び/又は抗精神病薬が活性であることが示されるげっ歯類のモデルにおいて評価される。例えば化合物はストレス-誘導高体温の減衰作用に関し、抗うつ剤、抗不安薬及び/又は抗精神病薬と組み合わせられて評価される。

10

【0016】

従って本発明は、抗うつ剤、抗不安薬及び抗精神病薬の群から選ばれる1種もしくはそれより多い他の化合物と組み合わせられた本発明に従う化合物の使用、本発明に従う化合物及び抗うつ剤、抗不安薬及び抗精神病薬の群から選ばれる1種もしくはそれより多い他の化合物を含んでなる製薬学的組成物ならびにそのような製薬学的組成物の調製方法にも関する。

【0017】

本発明は、肥満の予防及び/又は処置のための脂質-低下性化合物の群から選ばれる1種もしくはそれより多い他の化合物と組み合わせられた本発明に従う化合物の使用、本発明に従う化合物及び脂質-低下性化合物の群から選ばれる1種もしくはそれより多い他の化合物を含んでなる製薬学的組成物ならびにそのような製薬学的組成物の調製方法にも関する。

20

【0018】

発明の詳細な記述

好ましい態様において、本発明は、Aがフェニルである一般式(I)に従う化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、そのN-オキシド形態又はその第4級アンモニウム塩に関する。

【0019】

他の好ましい態様において、本発明は、Bがフェニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリニル、クロマニル及びベンゾジオキソリルの群から選ばれる一般式(I)に従う化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、そのN-オキシド形態又はその第4級アンモニウム塩に関する。

30

【0020】

他の好ましい態様において、本発明は、 $Y^1$ 及び $Y^2$ が、それぞれ互いに独立して、共有結合; -O-; -NR<sup>7</sup>-; 及び-S-の群から選ばれ; ここでR<sup>7</sup>は水素又はアルキルである一般式(I)に従う化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、そのN-オキシド形態又はその第4級アンモニウム塩に関する。

【0021】

さらなる好ましい態様において、本発明は、 $Y^1$ が-NR<sup>7</sup>-; 及び-S-の群から選ばれ; ここでR<sup>7</sup>は水素又はアルキルである一般式(I)に従う化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、そのN-オキシド形態又はその第4級アンモニウム塩に関する。

40

【0022】

さらなる好ましい態様において、本発明は、 $Y^2$ が共有結合及び-O-の群から選ばれる一般式(I)に従う化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、そのN-オキシド形態又はその第4級アンモニウム塩に関する。

【0023】

さらなる好ましい態様において、本発明は、Pir<sup>1</sup>がピロリジニル及びピペリジニルの群から選ばれる一般式(I)に従う化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩

50

基付加塩、その立体化学的異性体、そのN - オキシド形態又はその第4級アンモニウム塩に関する。

【0024】

さらなる好ましい態様において、本発明は、 $Alk^Y$ が $-CH_2CH_2-$ 及び $-CH_2CH_2CH_2-$ の群から選ばれ、ここで各部分 $Alk^Y$ 及び $Alk^Z$ 中の1個もしくはそれより多い水素原子は場合によりオキシ-基で置き換えられていることができる一般式(I)に従う化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、そのN - オキシド形態又はその第4級アンモニウム塩に関する。

【0025】

好ましくは、Dの主鎖は3、4又は5原子の長さである。本出願の枠内で、「Dの主鎖」を用い、一方で式(I)中のピラジノン-コア部分及び他方で式(I)中のB-部分の間の隔たりを架橋する原子(炭素、硫黄、窒素及び酸素)の連続的配列を意味する。

10

【0026】

最も好ましくは、Dは $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-OCH_2CH_2NH-$ 及び $-OCH_2CH_2CH_2NH-$ の群から選ばれる。

【0027】

他の好ましい態様において、本発明は、Zが共有結合; $-O-$ 及び $-NH-$ の群から選ばれる一般式(I)に従う化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、そのN - オキシド形態又はその第4級アンモニウム塩に関する。

【0028】

他の好ましい態様において、本発明は、 $Alk^Z$ が共有結合、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 及び $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ の群から選ばれる一般式(I)に従う化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、そのN - オキシド形態又はその第4級アンモニウム塩に関する。

20

【0029】

さらに別の態様において、本発明は、 $Pir^2$ がピロリジニル;ピペリジニル;モルホリニル;及びピペラジニルの群から選ばれ;ここで各 $Pir$ 基は場合により水素、ヒドロキシ;及び $R^5$ 及び $R^6$ が互いに独立して水素、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル及びアルキルスルホニルの群から選ばれる $NR^5R^6$ の群から選ばれる1個もしくはそれより多い基で置換されていることができる一般式(I)に従う化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、そのN - オキシド形態又はその第4級アンモニウム塩に関する。

30

【0030】

さらに別の態様において、本発明は、 $Alk^X$ が共有結合、 $-CH_2-$ 及び $-CH_2CH_2-$ の群から選ばれる一般式(I)に従う化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、そのN - オキシド形態又はその第4級アンモニウム塩に関する。好ましくは、 $Alk^X$ は共有結合である。

【0031】

さらに別の態様において、本発明は、  
Aがフェニル又はインドリニル、インダゾリル、キノリニル、クロメニル及びピリジニルの群から選ばれる複素環式基であり;  
Dが式 $Y^2-Alk^Y-Y^1$ 又は $Y^2-Alk^Y-Pir^1$ の基であり;但しDの主鎖は少なくとも3原子の長さであり;  
Bがフェニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリニル、クロマニル及びベンゾジオキソリルの群から選ばれ;  
Z、 $Y^1$ 、 $Y^2$ が、それぞれ互いに独立して、共有結合; $-O-$ ;  $-NR^7-$ ; 及び  $-S-$ の群から選ばれ;ここで $R^7$ は水素又はアルキルであり;  
 $Alk^X$ 、 $Alk^Y$ 、 $Alk^Z$ が、それぞれ互いに独立して、共有結合又は飽和もしくは不飽和 $C_{1-6}$ 炭化水素基であり;ここで各部分 $Alk^Y$ 及び $Alk^Z$ 中の1個もしくはは

40

50

それより多い水素原子は場合によりオキソ - 基で置き換えられていることができ；  
 $R^1$  がハロ及びアルキルオキシの群から選ばれる 1 個もしくはそれより多い置換基を示し；

$n$  が 0、1 又は 2 に等しい整数であり；

$R^2$  が水素；ハロ；アルキル；アルキルオキシ；アルキルオキシアルキル；アルキルカルボニル；アルキルオキシカルボニル；及びアミノカルボニルの群から選ばれる 1 個もしくはそれより多い置換基を示し；

$X$  が  $NR^3R^4$  及び  $pir^2$  の群から選ばれる基であり；

$R^3$ 、 $R^4$  が、それぞれ互いに独立して、アルキル；アルキルカルボニルならびにモノ - もしくはジ (アルキル) アミノ、アリール及び  $Het^2$  の群から選ばれる 1 個もしくはそれより多い基で置換されたアルキルの群から選ばれ；

$R^8$  が水素であり；

$pir^1$  がピロリジニル及びピペリジニルの群から選ばれる基であり；

$pir^2$  がピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル及びピペラジニルの群から選ばれる基であり；ここで各  $pir$  基は場合により水素、ヒドロキシならびに  $R^5$  及び  $R^6$  が互いに独立して水素、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル及びアルキルスルホニルの群から選ばれる  $NR^5R^6$  の群から選ばれる 1 個もしくはそれより多い基で置換されていることができ；

$Het^2$  がピリジニルであり；そして

アリールがフェニルである

一般式 (I) に従う化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、その N - オキシド形態又はその第 4 級アンモニウム塩に関する。

#### 【0032】

本出願の枠内で、アルキルは 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状飽和炭化水素基であるか；あるいは 3 ~ 7 個の炭素原子を有する環状飽和炭化水素基であるか；あるいは 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状飽和炭化水素基に結合した 3 ~ 7 個の炭素原子を有する環状飽和炭化水素基であり；ここで各基は場合により 1 個もしくはそれより多い炭素原子上でハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、カルボキシ、ニトロ、チオ及びホルミルの群から選ばれる 1 個もしくはそれより多い基で置換されていることができる。好ましくは、アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert - ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル及びシクロヘキシルエチルである。

#### 【0033】

本出願の枠内で、アリールはナフタレニル又はフェニルであり、それぞれ場合によりハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルキルオキシアルキルアミノ、オキソ、カルボキシ、ニトロ、チオ、ホルミル及びアルキルオキシの群からそれぞれ互いに独立して選ばれる 1、2 又は 3 個の置換基で置換されていることができる。

#### 【0034】

本出願の枠内で、ヘテロアリールは、N、O 又は S から独立して選ばれる少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有する、場合により置換されていることができる単環式又は二環式不飽和、芳香族環系を指す。「ヘテロアリール」の例は、チエニル、ピリジル、チアゾリル、イソチアゾリル、フリル、ピロリル、トリアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾロニル、オキサゾロニル、チアゾロニル、テトラゾリル及びチアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロトリアゾロピリジル、テトラヒドロトリアゾロピリミジニル、ベンゾフリル、チオナフチル、インドリル、イソインドリル、ピリドニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリル、イミダゾピリジル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル、ピリジル、イミダゾピリダジニル、オキサゾロピリダジニル、チアゾロピリダジニル、プテリジニル、フラザニル、ベンゾトリアゾリル、ピラゾロピリジニル、プリニルなどで

10

20

30

40

50

あることができるが、これらに限られない。各ヘテロアリアル - 基は、場合によりハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルキルオキシアルキルアミノ、オキソ、カルボキシ、ニトロ、チオ、ホルミル及びアルキルオキシの群からそれぞれ互いに独立して選ばれる 1、2 又は 3 個の置換基で置換されていることができる。

【0035】

本出願の枠内で、ハロはフルオロ、クロロ、プロモ及びヨードの群から選ばれる置換基であり、そしてポリハロアルキルは、1 個もしくはそれより多い炭素原子が 1 個もしくはそれより多いハロ原子で置換されている 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状飽和炭化水素基あるいは 3 ~ 7 個の炭素原子を有する環状飽和炭化水素基である。好ましくは、ハロはプロモ、フルオロ又はクロロであり、そして好ましくは、ポリハロアルキルはトリフルオロメチルである。

10

【0036】

本出願の枠内で、「本発明に従う化合物」を用いて一般式 (I) に従う化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、その N - オキシド形態又はその第 4 級アンモニウム塩を意味する。

【0037】

製薬学的に許容され得る酸付加塩は、式 (I) に従う化合物が形成することができる治療的に活性な無毒性の酸付加塩の形態を含むと定義される。該塩は、式 (I) に従う化合物の塩基形態に適した酸、例えば無機酸、例えばハロゲン化水素酸、特に塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸及びリン酸；有機酸、例えば酢酸、ヒドロキシ酢酸、プロパン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p - アミノサリチル酸及びパモ酸で処理することにより、得ることができる。

20

【0038】

逆に、該酸付加塩の形態を、適した塩基を用いる処理により遊離の塩基形態に転換することができる。

【0039】

酸性プロトンを含む式 (I) に従う化合物を、適した有機及び無機塩基を用いる処理により、それらの治療的に活性な無毒性の金属又はアミン付加塩の形態 (塩基付加塩) に転換することもできる。適した塩基塩の形態は例えばアンモニウム塩、アルカリ及びアルカリ土類金属塩、特にリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム及びカルシウム塩、有機塩基との塩、例えばベンザチン、N - メチル - D - グルカミン、ヒドラバミン塩、ならびにアミノ酸、例えばアルギニン及びシンの塩を含む。

30

【0040】

逆に、適した酸を用いる処理により、該塩の形態を遊離の形態に転換することができる。

【0041】

式 (I) に従う化合物の第 4 級アンモニウム塩は、式 (I) に従う化合物の塩基性窒素と適した第 4 級化剤、例えば場合により置換されていることができるアルキルハライド、アリーールハライド、アリーールアルキルハライド、特にヨウ化メチル及びヨウ化ベンジルの間の反応により生成し得る該化合物を定義する。優れた離脱基を有する他の反応物、例えばアルキルトリフルオロメタンスルホネート、アルキルメタンスルホネート及びアルキル p - トルエンスルホネートを用いることもできる。第 4 級アンモニウム塩は、正に帯電した窒素を有する。製薬学的に許容され得る対イオンにはクロロ、プロモ、ヨード、トリフルオロアセテート及びアセテートイオンが含まれる。

40

【0042】

本出願の枠内で用いられる付加塩という用語は、式 (I) に従う化合物ならびにその塩が形成することができる溶媒和物も含む。そのような溶媒和物は、例えば水和物及びアルコールである。

50

## 【0043】

式(I)に従う化合物のN-オキシド形態は、1個もしくは数個の窒素原子がいわゆるN-オキシドに酸化された式(I)の化合物、特に1個もしくはそれより多い第3級窒素(例えばピペラジニル又はピペリジニル基の)がN-オキシド化されたN-オキシドを含むものとする。そのようなN-オキシドを発明的な技術なしで熟練者が容易に得ることができ、これらの化合物は吸収すると人間の体内で酸化により生成する代謝産物であるので、それらは式(I)に従う化合物のための明らかな代替物である。一般的に既知の通り、酸化は通常薬剤代謝に含まれる第1段階である(Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1977年, 70-75頁)。やはり一般的に既知の通り、化合物の代謝産物の形態を化合物自体の代わりに人間に投与することもでき、全く同じ効果を得ることができる。

10

## 【0044】

3価の窒素をそのN-オキシド形態に転換するための当該技術分野において既知の方法に従い、式(I)の化合物を対応するN-オキシド形態に転換することができる。該N-オキシド化反応は一般に、式(I)の出発材料に適した有機もしくは無機過酸化物と反応させることにより行なうことができる。適した無機過酸化物は、例えば過酸化水素、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属過酸化物、例えば過酸化ナトリウム、過酸化カリウムを含み; 適した有機過酸化物はペルオキシ酸、例えばベンゼンカルボペルオキシ酸又はハロ置換ベンゼンカルボペルオキシ酸、例えば3-クロロベンゼンカルボペルオキシ酸、ペルオキシアルカン酸、例えばペルオキシ酢酸、アルキルヒドロペルオキシド、例えばt-ブチルヒドロ-ペルオキシドを含むことができる。適した溶媒は、例えば水、低級アルコール類、例えばエタノールなど、炭化水素、例えばトルエン、ケトン類、例えば2-ブタノン、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン及びそのような溶媒の混合物である。

20

## 【0045】

前記で用いられた「立体化学的異性体」という用語は、式(I)の化合物が有し得るすべての可能な異性体を定義する。他にことわるか又は指示しなければ、化合物の化学的名称はすべての可能な立体化学的異性体の混合物を示し、該混合物は基となる分子構造のすべてのジアステレオマー及びエナンチオマーを含有する。さらに特定の、ステレオジェン中心はR-もしくはS-立体配置を有することができ; 2価環状(部分的)飽和基上の置換基はシス-もしくはトランス-立体配置のいずれかを有することができる。二重結合を包含する化合物は、該二重結合においてE又はZ-立体化学を有し得る。式(I)の化合物の立体化学的異性体は明らかに本発明の範囲内に包含されることが意図されている。

30

## 【0046】

CAS命名法協定に従うと、1個の分子中に2個の既知の絶対立体配置のステレオジェン中心が存在する場合、最低の番号が付けられるキラル中心、参照中心にR又はSの記述字(descriptor)が指定される(Cahn-Ingold-Prelog順位則に基づいて)。第2のステレオジェン中心の立体配置は相対的記述字[R\*, R\*]又は[R\*, S\*]を用いて示され、ここでR\*は常に参照中心として規定され、[R\*, R\*]は同じキラリティーを有する中心を示し、[R\*, S\*]は同じでないキラリティーの中心を示す。例えば分子中の最低の番号が付けられるキラル中心がS立体配置を有し、第2の中心がRである場合、立体記述字はS-[R\*, S\*]と規定される。「」及び「」が用いられる場合: 最低の環番号を有する環系中の不斉炭素原子上の最高優先置換基の位置は、随意に常に環系により決定される平均平面の「」位にある。環系中の他の不斉炭素原子上の最高優先置換基(式(I)に従う化合物中の水素原子)の、参照原子上の最高優先置換基の位置に対する位置は、それが環系により決定される平均平面の同じ側上にある場合には「」、あるいはそれが環系により決定される平均平面の他の側上にある場合には「」と呼ばれる。

40

## 【0047】

本発明は、本発明に従う薬理的に活性な化合物の誘導化合物(通常「プロ-ドラッグ

50

」と呼ばれる)も含んでなり、それらは生体内で分解して本発明に従う化合物を与える。プロ-ドラッグは通常(しかし常にではなく)標的受容体において、それらが分解して与える化合物より低い力価のものである。プロ-ドラッグは、所望の化合物がその投与を困難にするか、又は無効にする化学的もしくは物理的性質を有する場合に特に有用である。例えば所望の化合物はわずかにしか可溶性でないかもしれず、それはあまり粘膜上皮を横切って輸送されないかもしれず、あるいはそれは望ましくない短い血漿半減期を有するかもしれない。プロ-ドラッグについてのさらなる議論は、Stella, V. J. et al. 著, "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985年, pp. 112-176及びDrugs, 29, 1985年, pp. 455-473に見出すことができる。

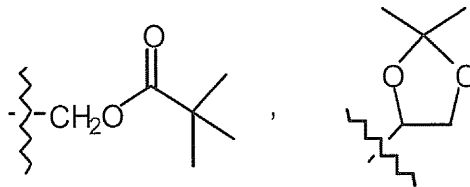
10

## 【0048】

本発明に従う薬理的に活性な化合物のプロ-ドラッグ形態は一般に、エステル化又はアミド化された酸基を有する式(I)に従う化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体及びそのN-オキシド形態であろう。そのようなエステル化された酸基に含まれるのは式-COOR<sup>x</sup>の基であり、ここでR<sup>x</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、フェニル、ベンジル又は以下の基:

## 【0049】

## 【化2】



20

## 【0050】

の1つである。

## 【0051】

アミド化された基には式-CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>の基が含まれ、ここでR<sup>y</sup>はH、C<sub>1-6</sub>アルキル、フェニル又はベンジルであり、R<sup>z</sup>は-OH、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、フェニル又はベンジルである。アミノ基を有する本発明に従う化合物をケトン又はアルデヒド、例えばホルムアルデヒドを用いて誘導体化し、マンニッヒ塩基(Mannich base)を形成することができる。この塩基は水溶液中で一次速度論を以って加水分解されるであろう。

30

## 【0052】

本出願の枠内で、「本発明に従う化合物」を用い、一般式(I)に従う化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、そのN-オキシド形態及びそのプロドラッグを意味する。

## 【0053】

本出願の枠内で、特に式(I)に従う化合物に関連して言及される場合、元素は、自然に存在するか又は合成的に製造される、自然の豊富さを有するか又は同位体的に濃縮された形態におけるこの元素のすべての同位体及び同位体混合物を含む。特に水素が挙げられる場合、<sup>1</sup>H、<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H及びそれらの混合物を指すことが理解され；炭素が挙げられる場合、<sup>11</sup>C、<sup>12</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C及びそれらの混合物を指すことが理解され；窒素が挙げられる場合、<sup>13</sup>N、<sup>14</sup>N、<sup>15</sup>N及びそれらの混合物を指すことが理解され；酸素が挙げられる場合、<sup>14</sup>O、<sup>15</sup>O、<sup>16</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O及びそれらの混合物を指すことが理解され；フッ素が挙げられる場合、<sup>18</sup>F、<sup>19</sup>F及びそれらの混合物を指すことが理解される。

40

## 【0054】

従って本発明に従う化合物は、1個もしくはそれより多い非-放射性原子がその放射性

50

同位体の1つにより置き換えられている放射性標識化合物とも呼ばれる放射性化合物を含んで、1個もしくはそれより多い元素の1種もしくはそれより多い同位体を有する化合物及びその混合物も含む。「放射性標識化合物」という用語により、少なくとも1個の放射性原子を含有する式(I)に従う化合物、そのN-オキンド形態、製薬学的に許容され得る付加塩又は立体化学的異性体を意味する。例えば化合物をポジトロン又はガンマ放射放射性同位体で標識することができる。放射性リガンド-結合法(膜受容体アッセイ)のために、 $^3\text{H}$ -原子又は $^{125}\text{I}$ -原子は置き換えられるべく選ばれる原子である。画像法のために、最も普通に用いられるポジトロン放射(PET)放射性同位体は $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 及び $^{13}\text{N}$ であり、それらのすべては加速器により製造され、それぞれ20、100、2及び10分の半減期を有する。これらの放射性同位体の半減期は非常に短いので、それらの製造のために加速器をその場に(onsite)有している研究所でそれらを用いることのみが実行可能であり、かくしてそれらの使用を制限する。これらの中で最も広く用いられるのは $^{18}\text{F}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 及び $^{123}\text{I}$ である。これらの放射性同位体の取り扱い、それらの製造、単離及び分子における導入は、熟練者に既知である。

【0055】

特に放射性原子は水素、炭素、窒素、硫黄、酸素及びハロゲンの群から選ばれる。好ましくは、放射性原子は水素、炭素及びハロゲンの群から選ばれる。

【0056】

特に、放射性同位体は、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{122}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 及び $^{82}\text{Br}$ の群から選ばれる。好ましくは、放射性同位体は、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 及び $^{18}\text{F}$ の群から選ばれる。

【0057】

製造

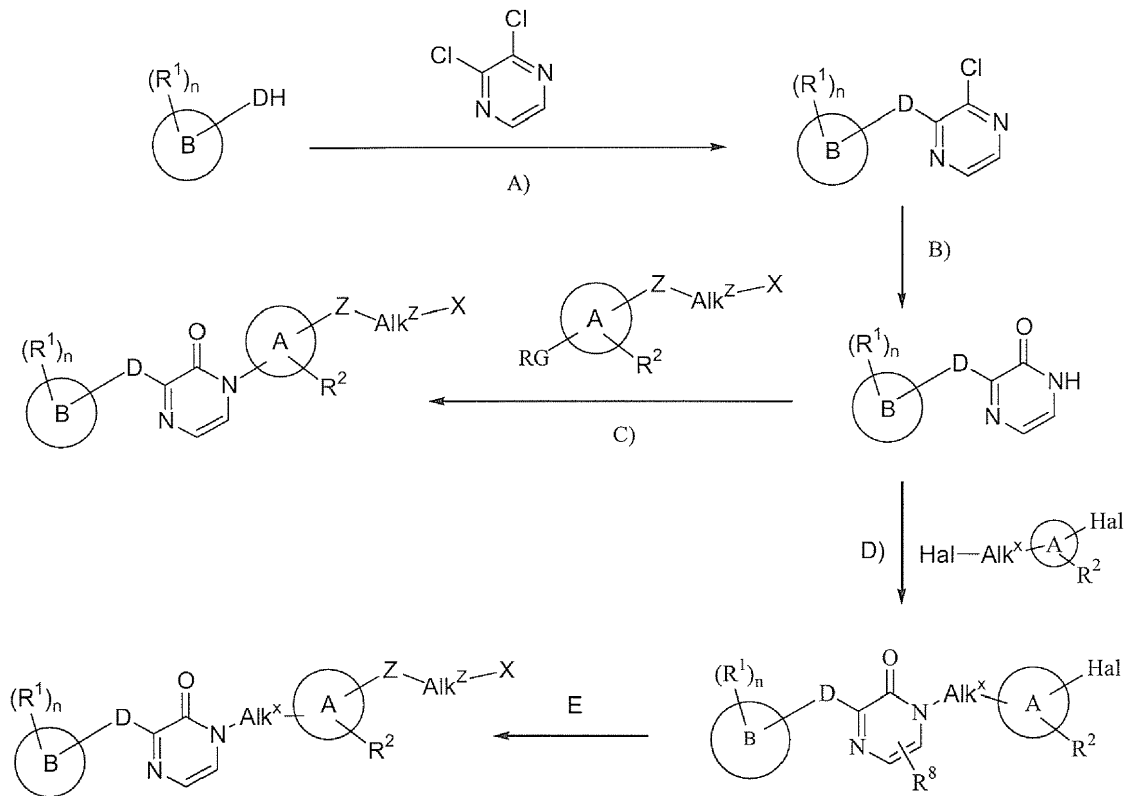
本発明に従う化合物は一般に、1連続の段階により製造することができ、それらのそれぞれは熟練者に既知である。特に以下の合成法に従って化合物を製造することができる。

【0058】



## 【化3】

スキーム1: 一般的な合成スキーム1



10

20

## 【0059】

段階A)において、ジクロロピラジンをアセトニトリルのような適した溶媒中で、還流下における通常の加熱によるか又はマイクロ波照射により、反応の完了を保證する時間、典型的にはマイクロ波条件下における180で20分間、適した塩基、例えば $Y^1 = O$ 又はSの場合に用いることができるNaOH、LiOH及びNaHあるいは $Y^1 = NR^7$ 及びPir<sup>1</sup>である場合に用いることができる1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデセ-7-エン(DBU)、 $K_2CO_3$ 及びNaOHのような塩基の存在下で反応させる。

30

## 【0060】

得られる中間化合物を段階B)において、ジメチルスルホキシドのような適した溶媒中で、還流下における通常の加熱によるか又はマイクロ波照射により、反応の完了を保證する時間、典型的にはマイクロ波条件下における150で30分間、適した塩基水溶液、例えばNaOH又は適した酸水溶液、例えば塩酸の存在下でピラジノンに転換する。

## 【0061】

得られる中間化合物を段階C)において、示される中間化合物と反応させ、ここでRG-部分はBr又はCl、 $CF_3CO_2$ 又は $B(OH)_2$ のように置換されるのに適している。反応はジクロロエタンのような適した溶媒中で、触媒量又は当量におけるCuI又は $Cu(AcO)_2$ のような銅化合物の存在下で；ピリジン又はN,N'-ジメチルエチレンジアミンのような適したリガンドの存在下及び還流下における通常の加熱によるか又はマイクロ波照射下の簡便な温度において、反応の完了を保證する時間行なわれる。さらに、 $K_3PO_4$ のような無機塩基を反応に加えることができる。段階A)、B)及びC)のすべてにおいて、すべての可変項(variables)は、他にことわらなければ式(I)において定義された通りである。

40

## 【0062】

得られる中間化合物を段階D)において、示される中間化合物と反応させ、ここでHal部分は置換されるのに適したCl、Br又はIを意味する。反応はAcCNのような適

50

した溶媒中で、 $K_2CO_3$ のような無機塩基の存在下に、還流下又はマイクロ波照射下で加熱して、完了を保障する時間、典型的には150 におけるマイクロ波中で20分間行なわれる。

【0063】

段階E)は、文献に十分に記載されており且つ熟練者に既知の方法による、所望の最終的化合物を得るためのHal(Cl、Br又はI)部分の典型的な変換を含む。

【0064】

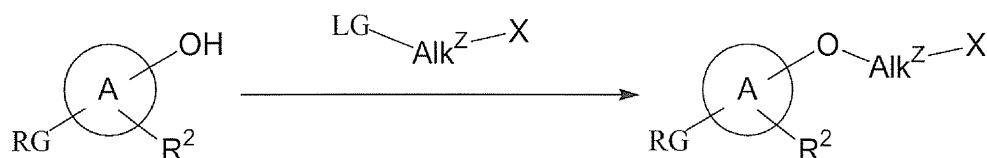
スキーム1中の該中間化合物は、スキーム1a又は1bに従って製造することができる。

【0065】

10

【化4】

スキーム1a(Z=Oの場合)



【0066】

20

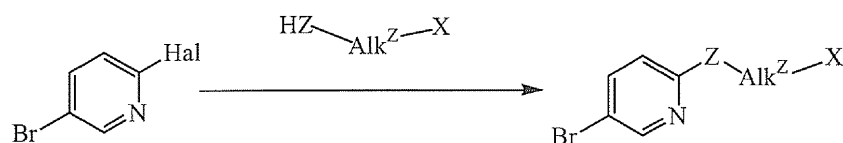
LGが適した離脱基、例えばBr、Cl、I又はスルホン酸のエステルである場合、非プロトン性極性溶媒、例えばアセトニトリル、DMF又はジオキサン中で；無機又は有機塩基、例えば $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $Cs_2CO_3$ 、NaH、 $Et_3N$ 、BTTPP又はPS-TBDの存在下に；簡便な温度、例えばマイクロ波照射下における150 又は通常の加熱を用いる還流温度においてアルキル化反応を行なうことができる。LG=OHである場合、適した非プロトン性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で、ホスフィンリガンド、例えばトリフェニルホスフィン及びジアゾ誘導体、例えばアゾジカルボン酸ジエチルの存在下に；適した時間、室温で攪拌しながら、又は通常の加熱もしくはマイクロ波照射を用いる80 における加熱により、Mitsunobu-型反応を用いて所望の化合物を得ることができる。他にことわらなければ、すべての可変項は式(I)において定義した通りであり；例えばAは2-ピリジニルであってはならず；後者の場合にはスキーム1bを用いるべきである。RG-部分は、適切にはハロゲン、例えばBr又はCl、 $CF_3CO_2$ あるいは $B(OH)_2$ である。

30

【0067】

【化5】

スキーム1b(A=ピリジニルの場合)



40

【0068】

スキーム1bに従って求核的芳香族置換により、テトラヒドロフラン又はDMFのような適した溶媒中で、NaH又はDBUのような適した塩基の存在下に、簡便な温度、例えばマイクロ波照射下における150 又は通常の加熱下における還流温度で、反応を完了させる時間、加熱することにより、2-ピリジニル及び2-キノリル中間体を製造することができる。さらに、パラジウムのような金属触媒及び2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピフェニルのような適したリガンドを加えて反応を促進することができる。

50

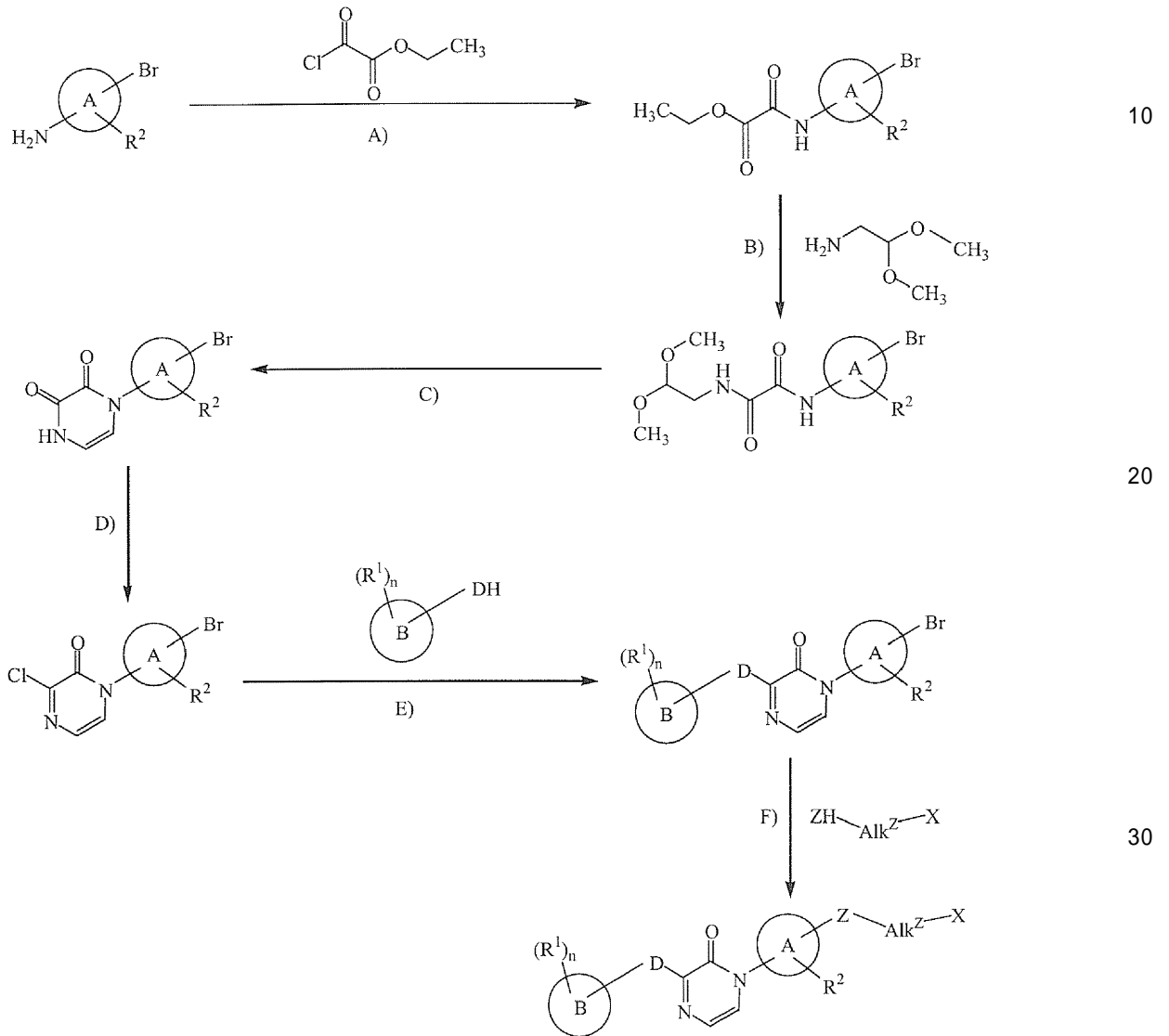
【 0 0 6 9 】

一般的な合成スキーム 2 に従って本発明に従う化合物を製造することもできる。

【 0 0 7 0 】

【 化 6 】

スキーム2:一般的な合成スキーム2



$Z = NR^7$  及び  $Alk^Z$  も共有結合である場合のみに  $Z =$  共有結合

【 0 0 7 1 】

40

段階 A) において、第 1 級アミノ誘導体をジクロロメタンのような適した非プロトン性溶媒中で、トリエチルアミンのような適した塩基の存在下に、メチルクロログリオキサレートのようなアルキルクロログリオキサレートと反応させることができる。

【 0 0 7 2 】

得られる中間体のメトキシ基を段階 B) において、2-プロパノールのような適した溶媒中で、適した温度で、例えばマイクロ波照射下における 170 又は通常の加熱を用いる還流温度で適した時間加熱することにより；アミノアセトアルデヒドジメチルアセタールを用いて置換する；あるいはまた、他のアミノアセトアルデヒド類似体、例えばアミノアセトアルデヒドジエチルアセタールを用いることもできる。

【 0 0 7 3 】

50

得られる中間体を段階C)において、テトラヒドロフランのような適した溶媒中で、塩酸のような適した酸水溶液の存在下に、還流下における通常の加熱によるか又はマイクロ波照射により、反応の完了を保證する時間、典型的にはマイクロ波照射下における150で10分間、環化させた。

【0074】

得られるピラジンジオン中間体を段階D)において、ジクロロエタンのような適した非プロトン性溶媒中で、適した塩素化剤、例えばオキシ塩化リン( $\text{POCl}_3$ )を用い、且つマイクロ波照射又は通常の加熱を用いて適した温度において、反応を完了させる適した時間加熱して、クロロピラジノンに変換した。あるいはまた、トリエチルアミンのような適した塩基を加えて反応を促進することができる。

10

【0075】

得られる中間体の塩素原子を段階E)において、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド又はN-メチルピロリドン(NMP)のような適した溶媒中で、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 又はPS-TBDのような適した塩基の存在下に、例えば170におけるマイクロ波照射又は還流温度における通常の加熱を用い、反応を完了させる適した時間加熱して、置換することができる。

【0076】

得られる中間体を段階F)において、ジオキサン又はトルエンのような適した溶媒中で、ナトリウムtert-ブトキシドのような適した塩基、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ のような金属に基づく触媒及び2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピフェニルのような適したリガンドの存在下に、例えば170におけるマイクロ波照射又は還流温度における通常の加熱を用い、反応を完了させる適した時間加熱して、アミノ基を用いるHartwig-Bushwald型反応により、示される化合物に転換する。

20

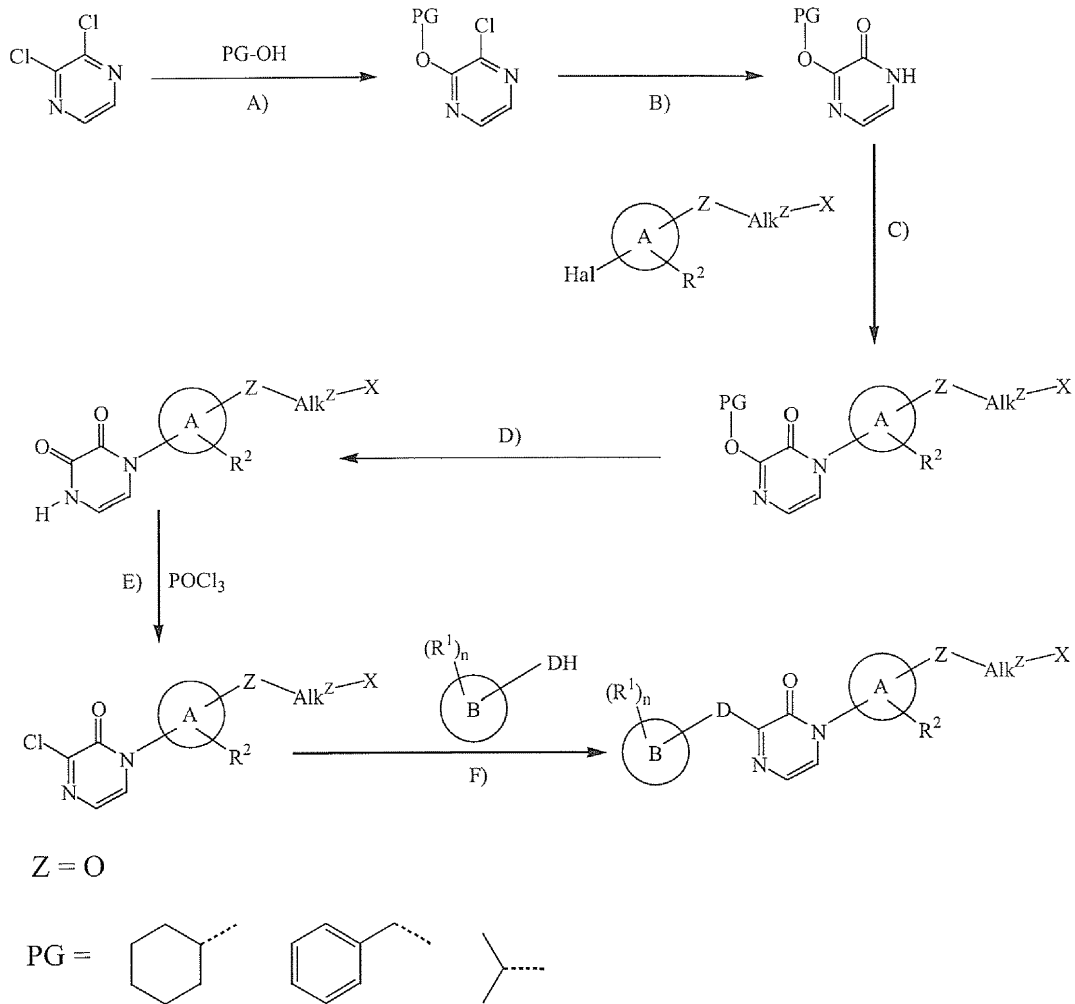
【0077】

一般的な合成スキーム3に従って本発明に従う化合物を製造することもできる。

【0078】

## 【化7】

スキーム3:一般的な合成スキーム3



10

20

30

## 【0079】

段階A)において、ジクロロピラジンをテトラヒドロフランのような適した溶媒中で、NaHのような適した塩基の存在下に、シクロヘキシル、ベンジル又はイソプロピル基のような適した保護基を持つ(support)アルコールと反応させ、反応の完了を保証する時間、加熱還流する。

## 【0080】

得られる中間化合物を段階B)において、ジメチルスルホキシドのような適した溶媒中で、通常の還流下における加熱によるか又はマイクロ波照射により、反応の完了を保証する時間、典型的にはマイクロ波条件下における150で30分間、NaOHのような適した塩基水溶液の存在下でピラジノンに転換する。

40

## 【0081】

得られる中間化合物を段階C)において、示される中間化合物と反応させ、ここでRG-部分はBr又はCl、CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>又はB(OH)<sub>2</sub>のように置換されるのに適している。反応はジクロロエタンのような適した溶媒中で、触媒量又は当量におけるCuI又はCu(AcO)<sub>2</sub>のような銅化合物の存在下で;ピリジン又はN,N'-ジメチルエチレンジアミンのような適したリガンドの存在下且つ還流下における通常の加熱によるか又はマイクロ波照射下の簡便な温度において、反応の完了を保証する時間行なわれる。さらに、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>のような無機塩基を反応に加えることができる。

## 【0082】

得られる中間体の保護基を段階D)において、テトラヒドロフランのような適した溶媒

50

中で、塩酸のような適した酸水溶液の存在下に、反応の完了を保証する時間加熱還流することにより、脱保護する。

【0083】

得られるピラジンジオン中間体を段階E)において、ジクロロエタンのような適した非プロトン性溶媒中で、適した塩素化剤、例えばオキシ塩化リン( $\text{POCl}_3$ )を用い、且つマイクロ波照射又は通常の加熱を用いて適した温度において、反応を完了させる適した時間加熱して、クロロピラジノンに変換した。あるいはまた、トリエチルアミンのような適した塩基を加えて反応を促進することができる。

【0084】

得られる中間体の塩素原子を段階F)において、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド又はN-メチルピロリドン(NMP)のような適した溶媒中で、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 又はPSTBDのような適した塩基の存在下に、例えば170 におけるマイクロ波照射又は還流温度における通常の加熱を用い、反応を完了させる適した時間加熱して、置換することができる。

10

【0085】

段階F)における塩素原子を同様に、ジメチルホルムアミドのような適した溶媒を用い、触媒としての $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 及びCuIの存在下及びDIPEAのような適した塩基の存在下に、反応の完了を保証する時間、室温で攪拌して、カップリング反応を介するC-C結合の形成に用いることができる。

20

【0086】

薬理学

本発明に従う化合物、特に式(I)に従う化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、そのN-オキシド形態又はその第4級アンモニウム塩は驚くべきことに、MCH-受容体に対して、特にMCH-1受容体に対して、特にアンタゴニストとして結合親和性を有することが示された。

【0087】

本発明に従う化合物は、それらの上記の力の観点から、MCH受容体の拮抗、特にMCH-1受容体の拮抗が治療的に有用である疾患の予防及び/又は処置のために適している。特に本発明に従う化合物は：

- 広場恐怖症；全身性不安；強迫；強迫障害；パニック障害；社会への恐怖症；及びストレス、例えば心的外傷後ストレスを含むがこれらに限られない不安；
  - 注意欠陥/多動障害；
  - 自閉症；
  - 気分変調；
  - 食欲不振；気晴らし摂食；及び神経性過食症を含むがこれらに限られない摂食障害；
  - 衝動調節障害；
  - ぜい弱X症候群を含むがこれらに限られない精神遅滞；
  - 攪乱；双極性障害、例えば双極性情動障害、双極性I障害、双極性II障害、軽躁病及び躁病；抑うつ、例えば大きな抑うつ及び自殺性抑うつ；季節性気分障害；及び自殺を含むがこれらに限られない気分障害；
  - 不快を含むがこれらに限られない月経前症候群；
  - 攻撃性；薬物-誘導精神病；分裂感情性障害；精神分裂病、例えば妄想、緊張病、緊張型分裂病、解体型分裂病、妄想型精神分裂病、残遺分裂病及び分裂病様障害；ならびに睡眠不全、例えば二次的睡眠不全を含むがこれらに限られない精神病；
  - 概日リズム障害；睡眠過剰；不眠症；睡眠発作及び睡眠無呼吸を含むがこれらに限られない睡眠障害；
  - どもり；ならびに
  - 凶暴性
- を含むがこれらに限られない精神医学的障害の処置及び/又は予防のために適している。

30

40

【0088】

50

さらに、性的障害、神経学的障害及び最も特定の肥満及び糖尿病の処置のために化合物を用いることができる。

【0089】

従って本発明は、薬剤としての使用のための一般式(I)に従う化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、そのN-オキシド形態又はその第4級アンモニウム塩に関する。

【0090】

本発明は、MCH-受容体の拮抗、特にMCH-1受容体の拮抗が治療的に有用である疾患の予防及び/又は処置用の薬剤の製造のための本発明に従う化合物の使用にも関する。

10

【0091】

本発明は、不安、摂食障害、気分障害、例えば双極性障害及び抑うつ、精神病、例えば精神分裂病ならびに睡眠障害の予防及び/又は処置用の薬剤の製造のための本発明に従う化合物の使用にも関する。さらに、性的障害及び神経学的障害ならびに特に肥満及び糖尿病の処置のために化合物を用いることができる。

【0092】

組み合わせ処置

本発明に従う化合物、特に式(I)に従う化合物を上記で挙げた疾患において、付加処置及び/又は予防として共-投与することができる。

20

【0093】

抗うつ剤、抗不安薬及び/又は抗精神病薬と

特に本発明に従う化合物、特に式(I)に従う化合物を、現在入手可能であるか、又は開発中であるか、又は将来入手可能になるであろう抗うつ剤、抗不安薬及び/又は抗精神病薬と組み合わせ、特に作用の有効性及び/又は開始を改善するために共-投与することができる。本発明の化合物及び他の薬剤は、抑うつ及び/又は不安の予防及び/又は処置用の同時、個別もしくは逐次的使用のための組み合わせ調製物として存在できることがわかるであろう。そのような組み合わせ調製物は、例えばツインパック(twin pack)の形態にあることができる。本発明の化合物及び他の薬剤を個別の製薬学的組成物として同時に、又は逐次的に投与できることもわかるであろう。

【0094】

従って本発明は、抗うつ剤、抗不安薬及び抗精神病薬の群から選ばれる1種もしくはそれより多い他の化合物をさらに含んでなることを特徴とする本発明に従う製薬学的組成物に関する。

30

【0095】

抗うつ剤の適した種類にはノルエピネフリン再吸収阻害剤、選択的セロトニン再吸収阻害剤(SSRI's)、モノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAOI's)、モノアミンオキシダーゼの可逆的阻害剤(RIMA's)、セロトニン及びノルアドレナリン再吸収阻害剤(SNRI's)、ノルアドレナリン作用性及び特異的セロトニン作用性抗うつ剤(NaSSA's)、副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)アンタゴニスト、 $\alpha$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト及び非定型抗うつ剤が含まれる。

40

【0096】

ノルエピネフリン再吸収阻害剤の適した例にはアミトリプチリン(amitriptyline)、クロミプラミン(clomipramine)、ドキシピン(doxepin)、イミプラミン(imipramine)、トリミプラミン(trimipramine)、アモキサピン(amoxapine)、デシプラミン(desipramine)、マプロチリン(maprotiline)、ノルトリプチリン(nortriptyline)、プロトリプチリン(protoptiptyline)、レボキセチン(reboxetine)及びそれらの製薬学的に許容され得る塩が含まれる。

【0097】

選択的セロトニン再吸収阻害剤の適した例にはフルオキセチン(floxetine)

50

)、フルボキサミン (fluvoxamine)、パロキセチン (paroxetine)、セルトラリン (sertraline) 及び製薬学的に許容され得るそれらの塩が含まれる。

【0098】

モノアミンオキシダーゼ阻害剤の適した例にはイソカルボキサジド (isocarboxazid)、フェネルジン (phenelzine)、トラニルシプロミン (tranylcypromine)、セレギリン (selegiline) 及び製薬学的に許容され得るそれらの塩が含まれる。

【0099】

モノアミンオキシダーゼの可逆的阻害剤の適した例にはモクロベミド (moclobemide) 及び製薬学的に許容され得るその塩が含まれる。

10

【0100】

セロトニン及びノルアドレナリン再吸収阻害剤の適した例にはベンラファキシン (venlafaxine) 及び製薬学的に許容され得るその塩が含まれる。

【0101】

適した非定型抗うつ剤にはブプロピオン (bupropion)、リチウム (lithium)、ネファゾドン (nefazodone)、トラゾドン (trazodone)、ビロキサジン (viloxazine)、シブトラミン (sibutramine) 及び製薬学的に許容され得るそれらの塩が含まれる。

【0102】

他の適した抗うつ剤にはアジナゾラム (adinazolam)、アラプロクレート (alaproclate)、アミネプチン (amineptine)、アミトリプチリン/クロルジアゼポキシド (amitriptyline/chlordiazepoxide) 組み合わせ、アチパメゾール (atipamezole)、アザミアンセリン (azamianserin)、バジナプリン (bazinapriline)、ベフラルイン (befuraline)、ビフェメラン (bifemelane)、ビノダリン (binodaline)、ビペナモル (bipenamol)、プロファロミン (brofaromine)、ブプロピオン (bupropion)、カロキサゾン (caroxazone)、セリクラミン (cericlamine)、シアノプラミン (cianopramine)、シモキサトン (cinoxatone)、シタロプラム (citalopram)、クレメプロル (clemeprol)、クロボキサミン (clovoxamine)、ダゼピニル (dazepinil)、デアノル (deanol)、デメキシプチリン (demexiptiline)、ジベンゼピン (dibenzepin)、ドチエピン (dothiepin)、ドロキシドパ (droxidopa)、エネフェキシン (enefexine)、エスタロザム (estazolam)、エトペリドン (etoperidone)、フェモキセチン (femoxetine)、フェンガビン (fengabine)、フェゾラミン (fezolamine)、フルオトラセン (fluotracen)、イダゾキサン (idazoxan)、インダルピン (indalpine)、インデロキサジン (indeloxazine)、イプリンドール (iprindole)、レボプロチリン (levoprotiline)、リトキセチン (litoxetine)、ロフェプラミン (lofepramine)、メジフォキサミン (medifoxamine)、メタプラミン (metapramine)、メトラリンドール (metralindole)、ミアンセリン (mianserin)、ミルナシبران (milnacipran)、ミナプリン (minapriline)、ミルタザピン (mirtazapine)、モニレリン (monirelin)、ネブラセタム (nebracetam)、ネフォパム (nefopam)、ニアラミド (nialamide)、ノミフェンシン (nomifensine)、ノルフルオキセチン (norfluoxetine)、オロチレリン (orotirelin)、オキサフロザン (oxaflozane)、ピナゼパム (pinazepam)、ピルリンドン (pirindone)、ピゾチリン (pizotiline)、リタンセリン (ritanserin)、ロリプラム (ro

20

30

40

50



lipram)、セルクロレミン(sercloreimine)、セチプチリン(setiptiline)、シブトラミン(sibutramine)、スルプチアミン(sulbutiamine)、スルピリデ(sulpiride)、テニロキサジン(teniloxazine)、トザリノン(thozalinone)、チモリベリン(thymoliberin)、チアネプチン(tianeptine)、チフルカルビン(tiflucarbazine)、トフェナシン(tofenacin)、トフィソパム(tofisopam)、トロキサトン(toloxatone)、トモキセチン(tomoxetine)、ベラリプリデ(veralipride)、ビクアリン(viqualine)、ジメリジン(zimelidine)及びゾメタピン(zometapine)ならびに製薬学的に許容され得るそれらの塩ならびにSt. John'sハーブ草又はヒペリクム・ペルフォラツム(Hypericum perforatum)又はそれらの抽出物が含まれる。

#### 【0103】

抗 - 不安薬の適した種類にはベンゾジアゼピン類及び5-HT<sub>1A</sub>受容体アゴニスト又はアンタゴニスト、特に5-HT<sub>1A</sub>部分的アゴニスト、副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)アンタゴニスト、ムスカリン性コリン作用性活性を有する化合物及びイオンチャンネルに作用する化合物が含まれる。ベンゾジアゼピン類に加え、他の抗 - 不安薬の適した種類は非ベンゾジアゼピン鎮静 - 催眠薬、例えばゾルピデム(zolpidem)；気分 - 安定剤、例えばクロバザム(clobazam)、ガバペンチン(gabapentin)、ラモトリギン(lamotrigine)、ロレクレゾール(loreclezole)、オクスカルバマゼピン(oxcarbamazepine)、スチリペントール(stiripentol)及びビガバツリン(vigabatrin)；ならびにバルピツール酸系催眠薬である。

#### 【0104】

適した抗精神病薬はアセトフェナジン(acetophenazine)、特にマレイン酸塩；アレントモル(alentemol)、特に臭化水素酸塩；アルベルチン(alpertine)；アザペロン(azaperone)；バテラピン(batelapine)、特にマレイン酸塩；ベンペリドル(benperidol)；ベンジンドピリン(benzindopyrine)、特に塩酸塩；ブロフォキシシン(brofoxine)；ブロムペリドル(bromperidol)；ブタクラモル(butaclamol)、特に塩酸塩；ブタペラジン(butaperazine)；カルフェナジン(carphenazine)、特にマレイン酸塩；カルボトロリン(carvotroline)、特に塩酸塩；クロルプロマジン(chlorpromazine)；クロルプロチキセン(chlorprothixene)；シンペレン(cinperene)；シントリアミド(cintriamide)；クロマ克蘭(clomacran)、特にリン酸塩；クロペンチキソール(clopenthixol)；クロピモジド(clopimozide)；クロピパザン(clopipazan)、特にメシレート塩；クロロペロン(chloroperone)、特に塩酸塩；クロチアピン(clothiapine)；クロチキサミド(clothixamide)、特にマレイン酸塩；クロザピン(clozapine)；シクロフェナジン(cyclophenazine)、特に塩酸塩；ドロペリドル(dropenidol)；エタゾレート(etazolate)、特に塩酸塩；フェニミド(fenimide)；フルシンドール(flucindole)；フルメザピン(flumezapine)；フルフェナジン(fluphenazine)、特にデカン酸塩、エナント酸塩及び/又は塩酸塩；フルスピペロン(fluspipezone)；フルスピリレン(fluspirilene)；フルトロリン(flutroline)；ゲボトロリン(gevotroline)、特に塩酸塩；ハロペミド(halopemide)；ハロペリドル(haloperidol)；イロペリドン(iloperidone)；イミドリリン(imidoline)、特に塩酸塩；レンペロン(lenperone)；ロキサピン(loxapine)；マザペルチン(mazapertine)、特にコハク酸塩；メソリダジン(mesoridazine)；メチアピ

ン (metiapine) ; ミレンペロン (milenerone) ; ミリペルチン (milipertine) ; モリンドン (molindone) 、特に塩酸塩 ; ナラノル (naranol) 、特に塩酸塩 ; ネフルモジド (neflumozide) 、特に塩酸塩 ; オカペリドン (ocaperidone) ; オランザピン (olanzapine) ; オキシペロミド (oxiperomide) ; ペンフルリドル (penfluridol) ; ペンチアピン (pentiapine) 、特にマレイン酸塩 ; ペルフェナジン (perphenazine) ; ピモジド (pimozide) ; ピノキセピン (pinoxepin) 、特に塩酸塩 ; ピパムペロン (pipamperone) ; ピペラセタジン (piperacetazine) ; ピポチアジン (pipotiazine) 、特にパルミチン酸塩 ; ピクインドン (piquindone) 、特に塩酸塩 ; プロクロルペラジン (prochlorperazine) 、特にエジシレート塩 ; プロクロルペラジン、特にマレイン酸塩 ; プロマジン (promazine) 、特に塩酸塩 ; クエチアピン (quetiapine) ; レモキシプリド (remoxipride) ; リスペリドン (risperidone) ; リムカゾル (rimcazol) 、特に塩酸塩 ; セペリドル (seperidol) 、特に塩酸塩 ; セルチンドール (sertindole) ; セトペロン (setoperone) ; スピペロン (spiperone) ; スルピリド (sulpiride) ; チオリダジン (thioridazine) ; チオチキセン (thiothixene) ; トラジン (thorazine) ; チオペリドン (tioperidone) 、特に塩酸塩 ; チオスピロン (tiospirone) 、特に塩酸塩 ; トリフルオペラジン (trifluoperazine) 、特に塩酸塩 ; トリフルペリドル (trifluperidol) ; トリフルプロマジン (triflupromazine) ; ジブラシドン (ziprasidone) 、特に塩酸塩 ; 及びそれらの混合物より成る群から選ばれる。

#### 【0105】

##### 脂質 - 低下性化合物

本発明に従う化合物、特に式 (I) に従う化合物を他の脂質 - 低下薬と一緒に用い、かくして肥満の処置のためのいわゆる組み合わせ脂質 - 低下治療に導くこともできる。該追加の脂質 - 低下薬は、例えば高脂血症の処置のために通常用いられる既知の薬剤、例えば発明の背景において前に挙げた胆汁酸封鎖樹脂、フィブリン酸誘導体又はニコチン酸であることができる。適した追加の脂質 - 低下薬には他のコレステロール生合成阻害剤及びコレステロール吸収阻害剤、特に HMG - CoA レダクターゼ阻害剤及び HMG - CoA シンターゼ阻害剤、HMG - CoA レダクターゼ遺伝子発現阻害剤、CETP 阻害剤、ACAT 阻害剤、スクアレンシンターゼ阻害剤、CB - 1 アンタゴニスト、コレステロール吸収阻害剤、例えばエゼチミベ (ezetimibe) など含まれる。

#### 【0106】

本発明の組み合わせ治療の側面における第 2 の化合物として、いずれの HMG - CoA レダクターゼ阻害剤を用いることもできる。本明細書で用いられる「HMG - CoA レダクターゼ阻害剤」という用語は、他にことわらなければ、酵素 HMG - CoA レダクターゼにより触媒されるヒドロキシメチルグルタリル - 補酵素 A のメバロン酸への生物変換を阻害する化合物を指す。そのような「HMG - CoA レダクターゼ阻害剤」は、例えばロバスタチン (lovastatin) 、シムバスタチン (simvastatin) 、フルバスタチン (fluvastatin) 、プラバスタチン (pravastatin) 、リバスタチン (rivastatin) 及びアトルバスタチン (atorvastatin) である。

#### 【0107】

本発明の組み合わせ治療の側面における第 2 の化合物として、いずれの HMG - CoA シンターゼ阻害剤を用いることもできる。本明細書で用いられる「HMG - CoA シンターゼ阻害剤」という用語は、他にことわらなければ、酵素 HMG - CoA シンターゼにより触媒されるアセチル - 補酵素 A 及びアセトアセチル - 補酵素 A からのヒドロキシメチルグルタリル - 補酵素 A の生合成を阻害する化合物を指す。

## 【0108】

本発明の組み合わせ治療の側面における第2の化合物として、いずれのHMG-CoAレダクターゼ遺伝子発現阻害剤を用いることもできる。これらの薬剤は、DNAの転写を妨げるHMG-CoAレダクターゼ転写阻害剤又はHMG-CoAレダクターゼをコードするmRNAのタンパク質への翻訳を妨げる翻訳阻害剤であることができる。そのような阻害剤は転写又は翻訳に直接影響を与えるか、あるいはコレステロール生合成カスケード中の1種もしくはそれより多い酵素により、上記の属性を有する化合物に生物変換されるか、あるいは上記の活性を有する代謝産物の堆積に導くことができる。

## 【0109】

本発明の組み合わせ治療の側面における第2の化合物として、いずれのCETP阻害剤を用いることもできる。本明細書で用いられる「CETP阻害剤」という用語は、他にことわらなければ、コレステリルエステル転移タンパク質(CETP)が媒介する種々のコレステリルエステル及びトリグリセリドのHDLからLDL及びVLDLへの輸送を阻害する化合物を指す。

10

## 【0110】

本発明の組み合わせ治療の側面における第2の化合物として、いずれのACAT阻害剤を用いることもできる。本明細書で用いられる「ACAT阻害剤」という用語は、他にことわらなければ、酵素アシルCoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼによる食物コレステロールの細胞内エステル化を阻害する化合物を指す。

## 【0111】

本発明の組み合わせ治療の側面における第2の化合物として、いずれのスクアレンシンターゼ阻害剤を用いることもできる。本明細書で用いられる「スクアレンシンターゼ阻害剤」という用語は、他にことわらなければ、酵素スクアレンシンターゼにより触媒されるスクアレンを生成させる2分子のファルネシルピロホスフェートの縮合を阻害する化合物を指す。

20

## 【0112】

製薬学的組成物

本発明は、製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤及び活性成分として本発明に従う化合物、特に式(I)に従う化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、そのN-オキシド形態又はその第4級アンモニウム塩の治療的に有効な量を含んでなる製薬学的組成物にも関する。

30

## 【0113】

本発明に従う化合物、特に式(I)に従う化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、そのN-オキシド形態又はその第4級アンモニウム塩あるいはそのサブグループ又は組み合わせを、投与目的のための種々の製薬学的形態物に調製することができる。適した組成物として、薬剤を全身的に投与するために通常用いられるすべての組成物を挙げることができる。

## 【0114】

本発明の製薬学的組成物の調製のために、場合により付加塩の形態にあることができる特定の化合物の活性成分として有効な量を、製薬学的に許容され得る担体と緊密な混合物において合わせ、その担体は、投与のために望ましい調製物の形態に依存して多様な形態をとることができる。望ましくはこれらの製薬学的組成物は、特に経口的、直腸的、経皮的又は非経口的注入によるかもしくは吸入による投与に適した単位投薬形態にある。例えば経口的投薬形態における組成物の調製において、通常製薬学的媒体のいずれか、例えば懸濁剤、シロップ、エリキシル剤、乳剤及び溶液のような経口用液体調製物の場合、水、グリコール、油、アルコールなど；あるいは粉剤、丸薬、カプセル及び錠剤の場合、澱粉、糖類、カオリン、希釈剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などのような固体担体を用いることができる。それらの投与の容易さのために、錠剤及びカプセルは最も有利な経口的投薬単位形態物を与え、その場合には固体の製薬学的担体が用いられるのは明らかである。非経口用組成物の場合、担体は通常少なくとも大部分において無菌水を含むであろうが、例

40

50

えば溶解性を助けるための他の成分が含まれることができる。例えば担体が食塩水、グルコース溶液又は食塩水とグルコース溶液の混合物を含む注入可能な溶液を調製することができる。注入可能な懸濁剤も調製することができる、その場合には適した液体担体、懸濁化剤などを用いることができる。使用直前に液体形態の調製物に転換されることが意図された固体形態の調製物も含まれる。経皮的投与に適した組成物において、担体は場合により浸透増強剤及び/又は適した湿潤剤を、場合により小さい割合のいずれかの性質の適した添加剤と組み合わせて含むことができ、その添加剤は皮膚に有意な悪影響を導入しない。該添加剤は皮膚への投与を促進することができ、及び/又は所望の組成物の調製の助けとなることができる。これらの組成物を種々の方法で、例えば経皮パッチとして、スポット-オンとして、軟膏として投与することができる。

10

#### 【0115】

投与の容易さ及び投薬量の均一性のために、前記の製薬学的組成物を単位投薬形態物において調製するのが特に有利である。本明細書で用いられる単位投薬形態物は、1回の投薬量として適した物理的に分離された単位を指し、各単位は所望の治療効果を生むために計算されたあらかじめ決定された量の活性成分を、必要な製薬学的担体と一緒に含有する。そのような単位投薬形態物の例は錠剤（刻み付き又はコーティング錠を含む）、カプセル、丸薬、粉剤小包、ウェハース、座薬、注入可能な溶液もしくは懸濁剤など、ならびに分離されたそれらの複数である。本発明に従う化合物は、有力な経口的に投与可能なドパミンアンタゴニストであるので、経口的に投与するための該化合物を含んでなる製薬学的組成物は特に有利である。

20

#### 【0116】

すでに言及した通り、本発明は、本発明に従う化合物ならびに抗うつ剤、抗不安薬、抗精神病薬及び脂質-低下剤の群から選ばれる1種もしくはそれより多い他の化合物を含んでなる製薬学的組成物ならびに薬剤の製造のためのそのような組成物の使用にも関する。

#### 【0117】

投与の様式に依存して、製薬学的組成物は約0.05重量%（重量% = 重量パーセント）～約99重量%、さらに特定の約0.10重量%～約99重量%の本発明の化合物を含み、すべての重量パーセントは組成物の合計重量に基づく。製薬学的組成物が本発明に従う化合物ならびに抗うつ剤、抗不安薬、抗精神病薬及び脂質-低下剤の群から選ばれる1種もしくはそれより多い他の化合物を含む場合、本発明に従う化合物及び1種もしくはそれより多い他の化合物の両方とも、約0.05重量%（重量% = 重量パーセント）～約99重量%、さらに特定の約0.10重量%～約99重量%の濃度で存在することができ、すべての重量パーセントは組成物の合計重量に基づく。例えば本発明に従う化合物対1種もしくはそれより多い他の化合物の重量比は、0.05/0.94～0.94/0.05、さらに特定の0.10/0.89～0.89/0.10の範囲内及びそれらの間のいずれかの数値であることができる。

30

#### 【0118】

以下の実施例は、本発明を例示することを意図しているが、その範囲を制限することを意図していない。

#### 【実施例】

40

#### 【0119】

##### 実験部分

下記で、「THF」はテトラヒドロフランを意味し、「DMF」はN,N-ジメチルホルムアミドを意味し、「EtOAc」は酢酸エチルを意味し、「DME」は1,2-ジメトキシエタンを意味し、「DCE」は1,2-ジクロロエタンを意味し、「DIPE」はジイソプロピルエーテルを意味し、「DMSO」はジメチルスルホキシドを意味する。「PS-TBD」はポリマー-担持TBDであり、「PS-NCO」はポリマー-担持イソシアナートである。

#### 【0120】

マイクロ波補助反応は、シングル-モード反応器（single-mode reac

50

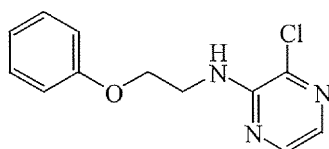
tor): Emrys<sup>TM</sup> Optimizer マイクロ波反応器 (Personal Chemistry A.B., 現在は Biotage), 機器の記述は [www.personalchemistry.com](http://www.personalchemistry.com) において見いだされ得る, 及びマルチ-モード反応器 (multi-mode reactor): MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.), 機器の記述は [www.milestonesci.com](http://www.milestonesci.com) において見出され得る, において行なわれた。

## 【0121】

A. 中間化合物の製造実施例 A 1a) 中間化合物 1 の製造

## 【0122】

## 【化 8】



10

## 【0123】

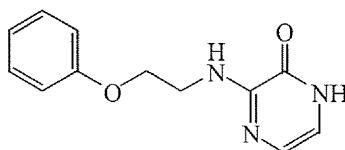
マイクロ波オープン中における反応。CH<sub>3</sub>CN (20 ml) 中の 2-フェノキシエタナミン (0.010 モル)、2,3-ジクロロピラジン (0.012 モル) 及び 1,8-ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデセ-7-エン (DBU) (0.012 モル) の混合物を 180 °C で 20 分間加熱した。溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上の短開放カラムクロマトグラフィー (溶離剤: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により精製した。生成物画分を集め、溶媒を蒸発させた。収量: 2.5 g の中間化合物 1 (定量的収量; さらなる精製なしで次の反応段階において用いた)。

20

b) 中間化合物 2 の製造

## 【0124】

## 【化 9】



30

## 【0125】

マイクロ波オープン中における反応。NaOH (10 ml; 50%) 及び DMSO (10 ml) 中の中間化合物 1 (0.0092 モル) の混合物を、150 °C で 30 分間加熱した。反応混合物を 0 °C に冷却した。EtOAc 及び水を 0 °C で加えた。有機層を分離し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ジカライトを介して濾過し、濾液の溶媒を蒸発させた。残留物を凍結乾燥し、次いでシリカゲル上の短開放カラムクロマトグラフィー (溶離剤: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / EtOAc 80 / 20; 次いで CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 2-プロパノン 50 / 50) により精製した。生成物画分を集め、溶媒を蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで洗浄し、続いて乾燥した。収量: 0.92 g の中間化合物 2 (43%)。

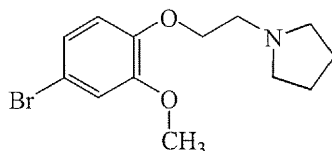
40

## 【0126】

実施例 A 2中間化合物 3 の製造

## 【0127】

【化10】



【0128】

THF (50 ml; 乾燥) 中の 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェノール (0.0246 モル)、2 - ヒドロキシエチルピロリジン (0.0492 モル) 及びトリフェニルホスフィン (0.0492 モル) の混合物を 0 で攪拌した。ジエチルアゾジカルボキシレート (0.0492 モル) をマイクロ波オープン中で 0 において加えた。反応混合物を 100 で 5 分間攪拌した。Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液を加えた。この混合物を EtOAc で抽出した。分離された有機層を乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を蒸発させた。Amberlyst 15 (0.123 モル) の添加により残留物を「捕獲」し、続いて NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH の添加により「放出し」、続いてシリカゲル上の短開放カラムクロマトグラフィー (溶離剤: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / (CH<sub>3</sub>OH / NH<sub>3</sub>) 95 / 5) により精製した。生成物画分を集め、溶媒を蒸発させた。収量: 6.7 g の中間化合物 3 (91%)。

10

【0129】

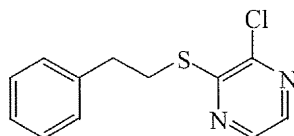
## 実施例 A 3

20

## a) 中間化合物 4 の製造

【0130】

【化11】



【0131】

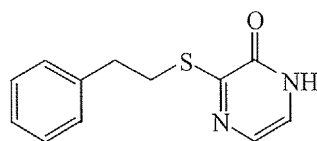
DCE (1.7 ml) 中の NaH (0.0049 モル; 60%) の混合物を 0 で攪拌した。DCE (5.6 ml) 中の 2 - フェニルエタノール (0.0031 モル) の溶液を 0 において分けて加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。DCE (1.7 ml) の 2, 3 - ジクロロピラジン (0.0033 モル) の溶液を加え、得られる反応混合物をマイクロ波オープン中で 80 において 10 分間加熱した。セライトを介して混合物を濾過し、フィルター残留物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で洗浄した。濾液の溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上の短開放カラムクロマトグラフィー (溶離剤: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / ヘプタン 1 / 1、次いで純粋な CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により精製した。生成物画分を集め、溶媒を蒸発させた。収量: 0.5 g の中間化合物 4 (72%)。

30

## b) 中間化合物 5 の製造

【0132】

【化12】



【0133】

マイクロ波オープン中における反応。NaOH (4 ml; 50%) 及び DMSO (4 ml) 中の中間化合物 4 (0.0023 モル) の混合物を 150 で 30 分間攪拌した。水を加えた。EtOAc を加えた。有機層を分離し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶

40

50

媒を蒸発させた。マニホールド中の10gのシリカゲルが取り付けられたSep-Pakを用い、真空下で残留物を精製した(溶離剤:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )。生成物画分を集め、溶媒を蒸発させた。収量: 0.060gの中間化合物5(12%)。

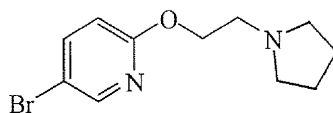
【0134】

実施例A4

中間化合物6の製造

【0135】

【化13】



10

【0136】

0 で攪拌される1,2-ジメトキシエタン(2ml)中のNaH(0.0020モル; 60%)に2-ヒドロキシエチルピロリジン(0.0030モル)を加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌した。5-プロモ-2-クロロピリジン(0.0010モル)を加えた。反応混合物をマイクロ波オープン中で150において10分間加熱した。10%  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液を加えた。この混合物をEtOAcで抽出した。分離された有機層を乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、溶媒を蒸発させた。マニホールド中の10gのシリカゲルが取り付けられたSep-Pakを用い、残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離剤:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / ( $\text{CH}_3\text{OH}$  /  $\text{NH}_3$ ) 98 / 2及び96 / 4)により精製した。生成物画分を集め、溶媒を蒸発させた。収量: 0.197gの中間化合物6(73%)。

20

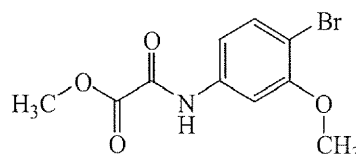
【0137】

実施例A5

a) 中間化合物7の製造

【0138】

【化14】



30

【0139】

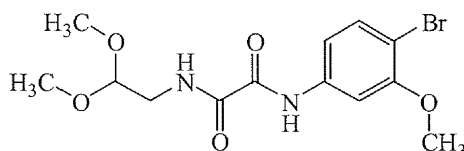
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50ml)中のクロログリオキサール酸メチル(0.0593モル)の溶液を、0 で攪拌される $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50ml)中の4-プロモ-3-メトキシベンゼンアミン(0.0494モル)及び $\text{Et}_3\text{N}$ (0.0741モル)の混合物に分けて加えた。得られる反応混合物を室温で24時間攪拌した。飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液を加えた。有機層を分離し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで処理し、続いて濾過し、乾燥した。収量: 12.8gの中間化合物7(91%)。

40

b) 中間化合物8の製造

【0140】

【化15】



50

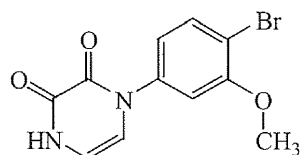
## 【0141】

マイクロ波オープン中における反応。2-プロパノール(95 ml; 2 × 47.5 ml) 中の中間化合物7(0.0444 mol; 2 × 6.4 g) 及びアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール(0.0666 mol; 2 × 3.6 g) の混合物を170 で15分間加熱した。沈殿を濾過し、2-プロパノール及びジエチルエーテルで洗浄し、続いて乾燥した。収量: 13.5 g の中間化合物8(84%)。

## c) 中間化合物9の製造

## 【0142】

## 【化16】



10

## 【0143】

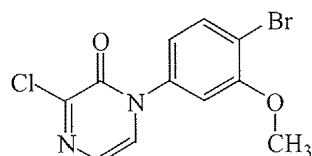
マイクロ波オープン中における反応。HCl(21 ml; 2 × 10.5 ml; 2N) 及びTHF(98 ml; 2 × 49 ml) 中の中間化合物8(0.0373 mol; 2 × 6.75 g) の混合物を150 で10分間加熱した。反応混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。分離された有機層を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで洗浄し、続いて乾燥した。収量: 7.97 g の中間化合物9(72%)。

20

## d) 中間化合物10の製造

## 【0144】

## 【化17】



30

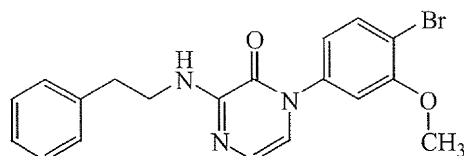
## 【0145】

DCE(228 ml; 7 × 32.5 ml) 中の中間化合物9(0.0255 mol; 7 × 1.08 g)、POCl<sub>3</sub>(0.0767 mol; 7 × 1 ml) 及びEt<sub>3</sub>N(0.0511 mol; 7 × 1 ml) の混合物を150 で10分間攪拌した。飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液を加えた。有機層を分離し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上の短開放カラムクロマトグラフィー(溶離剤: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 90/10)により精製した。生成物画分を集め、溶媒を蒸発させた。収量: 3.9 g の中間化合物10(49%)。

## e) 中間化合物11の製造

## 【0146】

## 【化18】



40

## 【0147】

CH<sub>3</sub>CN(15 ml) 中の中間化合物10(0.0031 mol)、フェネチルアミン(0.0063 mol) 及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.0063 mol) の混合物を、マイクロ波オー

50



ブン中で170 において20分間攪拌した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を加えた。沈殿を濾過し、濾液の溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上の短開放カラムクロマトグラフィー（溶離剤： $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）により精製した。生成物画分を集め、溶媒を蒸発させた。収量：1gの中間化合物11（83%）。

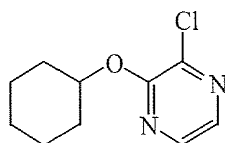
【0148】

#### 実施例 A 6

##### a) 中間体 1 2 の製造

【0149】

【化19】



10

【0150】

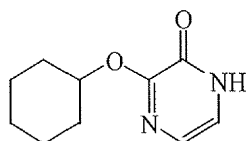
1,2-ジメトキシエタン（15ml）中のシクロヘキサノール（0.05モル）の溶液を、0 で攪拌される1,2-ジメトキシエタン（10ml）中のNaH（0.05モル；60%）の混合物に滴下した。混合物をマイクロ波オープン中で0 において10分間攪拌した。1,2-ジメトキシエタン（25ml）中の2,3-ジクロロピラジン（0.034モル）の溶液を加え、得られる反応混合物を30分間攪拌し且つ還流させた。水を加えた。この混合物をEtOAcで抽出した。分離された有機層を乾燥し（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、濾過し、溶媒を蒸発させた。収量：9.0gの中間化合物12（さらなる精製なしで次の反応段階において用いた）。

20

##### b) 中間化合物 1 3 の製造

【0151】

【化20】



30

【0152】

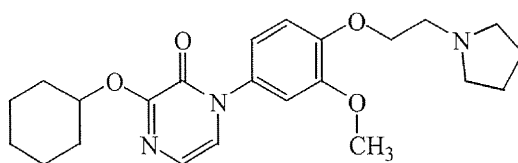
NaOH（25ml）及びDMSO（25ml）中の中間化合物12（0.034モル）の混合物を120 において90分間加熱した。水を加えた。この混合物をEtOAcで抽出した。分離された有機層に飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液を加えた。この混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥し（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上の短開放カラムクロマトグラフィー（溶離剤： $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 及びEtOAc）により精製した。生成物画分を集め、溶媒を蒸発させた。残留物をDIPEで処理し、続いて濾過し、乾燥した。収量：2.4gの中間化合物13（36%）。

40

##### c) 中間化合物 1 4 の製造

【0153】

【化21】



【0154】

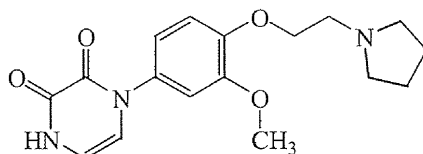
50

ジオキサン / DMF ( 35 ml ; 5 / 1 ) 中の中間化合物 13 ( 0.012 モル )、中間化合物 3 ( 0.015 モル )、CuI ( 0.012 モル )、N, N' - ジメチルエチレンジアミン ( 0.024 モル ) 及び  $K_3PO_4$  ( 0.024 モル ) の混合物を、マイクロ波オープン中で 180 °C において 15 分間加熱した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を加えた。セライトパッドを介して固体を濾過し、濾液に 32% NH<sub>3</sub> 溶液を加えた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上の短開放カラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を集め、溶媒を蒸発させた。収量 : 4.2 g の中間化合物 14 ( 85% )。

d) 中間化合物 15 の製造

【 0155 】

【 化 22 】



10

【 0156 】

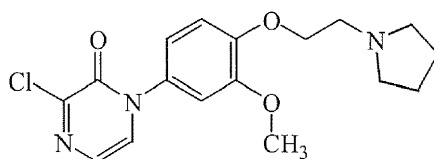
HCl ( 10 ml ; 2 N ) 及び THF ( 30 ml ) 中の中間化合物 14 ( 0.010 モル ) の混合物を 100 °C で 2 時間加熱した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加えた。この混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。層を分離した。有機層を乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濾過し、濾液 ( \* ) を与えた。水層を蒸発させ、固体をメタノールで洗浄して濾液 ( \*\* ) を与えた。濾液 ( \* ) 及び ( \*\* ) を合わせ、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上の短開放カラムクロマトグラフィー ( 溶離剤 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH 90 / 10 ; 次いで : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / ( CH<sub>3</sub>OH / NH<sub>3</sub> ) 80 / 20 ) により精製した。生成物画分を集め、溶媒を蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで処理し、続いて濾過し、乾燥した。収量 : 1.74 g の中間化合物 15 ( 53% )。

20

e) 中間化合物 16 の製造

【 0157 】

【 化 23 】



30

【 0158 】

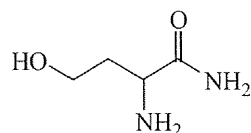
DCE ( 30 ml ) 中の中間化合物 15 ( 0.005 モル ) 及び Et<sub>3</sub>N ( 0.010 モル ) の混合物に POCl<sub>3</sub> ( 0.015 モル ) を加え、得られる反応混合物をマイクロ波オープン中で 150 °C において 10 分間加熱した。セライトを介して固体を濾過し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で洗浄した。濾液を飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液で処理し、続いて乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上の短開放カラムクロマトグラフィー ( 溶離剤 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH 95 / 5 及び CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / ( CH<sub>3</sub>OH / NH<sub>3</sub> ) 95 / 5 ) により精製した。生成物画分を集め、溶媒を蒸発させた。残留物を DIPE で処理し、濾過し、乾燥した。収量 : 0.960 g の中間化合物 16 ( 55% )。

40

f) 中間化合物 17 の製造

【 0159 】

## 【化24】



## 【0160】

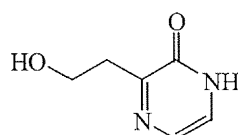
アルファ - アミノ - ガンマ - ブチロラクトンヒドロプロミド ( 1 g , 0 . 0 0 5 5 モル ) 及び MeOH / NH<sub>3</sub> 7 N ( 7 ml ) の混合物を、マイクロ波中で 100 において 10 分間攪拌した。真空中で溶媒を濃縮し、中間体 17 を無色の油として与え、それをさらなる精製なしで次の反応段階において用いた。

10

g) 中間化合物 18 の製造

## 【0161】

## 【化25】



## 【0162】

20

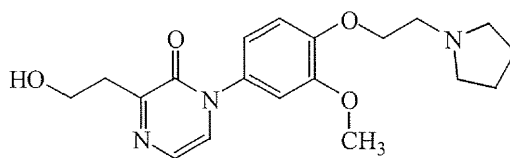
- 10 に冷却された MeOH ( 5 ml ) 中の中間化合物 17 ( 5 . 5 ミリモル ) 、グリオキサール ( 0 . 8 g , 5 . 5 ミリモル ) の溶液に、NaOH 12 . 5 N ( 0 . 5 5 0 ml , 6 . 9 ミリモル ) を加えた。反応混合物を室温で 48 時間攪拌した。続いて HCl 12 N ( 0 . 5 7 5 ml , 6 . 9 ミリモル ) を加えた。反応混合物を室温で 45 分間攪拌した。少しずつの ( portions of ) NaHCO<sub>3</sub> の固体を加えて約 6 の pH を得た。反応物を濾過した。濾液を蒸発させた。残留物を MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で処理した。沈殿が現れ、それを濾過した ( 不純物 ) 。濾液を蒸発させ : 0 . 3 5 0 g の中間化合物 18 ( 45 % ) を与えた。

h) 中間化合物 19 の製造

## 【0163】

30

## 【化26】



## 【0164】

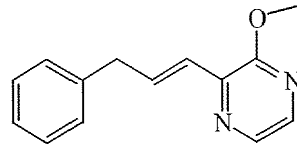
ジオキサソ : DMF 9 : 1 ( 7 ml ) 中の中間化合物 18 ( 0 . 4 0 5 g , 2 . 8 9 ミリモル ) の溶液に、中間化合物 3 ( 0 . 8 6 8 g , 2 . 8 9 ミリモル ) 、CuI ( 0 . 5 7 8 g , 2 . 8 9 ミリモル ) 、N , N' - ジメチルエチレンジアミン ( 2 . 8 9 ミリモル ) 及び K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ( 0 . 6 3 8 g , 2 . 8 9 ミリモル ) を加えた。反応混合物をマイクロ波照射下で 175 において 30 分間加熱した。NH<sub>4</sub>OH 水溶液及び EtOAc を加えた。混合物を EtOAc で抽出した。分離された有機層を乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上の自動クロマトグラフィー ( 溶離剤 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH ( NH<sub>3</sub> ) 100 から 96 : 4 ) により精製した。所望の画分を集め、溶媒を蒸発させ : 0 . 3 0 0 g の中間化合物 19 ( 30 % ) を与えた。

40

i) 中間化合物 20 の製造

## 【0165】

## 【化27】



## 【0166】

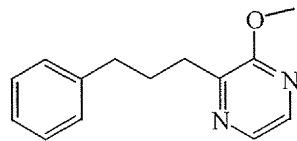
ジオキサン(3ml)及びNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(1ml)中の2-クロロ-3-メトキシピラジン(0.300g, 0.0028モル)、トランス-3-フェニルプロペン-1-イル-ボロン酸(0.336g, 0.0028モル)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.243g, 0.00021モル)の混合物をマイクロ波中で150において0.5時間加熱した。減圧下で溶媒を濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィーにより、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100からCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(MeOH(NH<sub>3</sub>))97:3中で精製し、0.120gの中間体20の無色の油を与えた。

10

j) 中間化合物21の製造

## 【0167】

## 【化28】



20

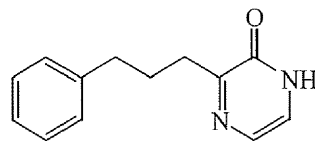
## 【0168】

MeOH(20ml)中の中間化合物20(0.120g, 0.00053モル)の溶液を、H<sub>2</sub>雰囲気下に、触媒としてパラジウムカーボン(12mg)を用いて4時間水素化した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して100mgの中間化合物21を与えた。

k) 中間化合物22の製造

## 【0169】

## 【化29】



30

## 【0170】

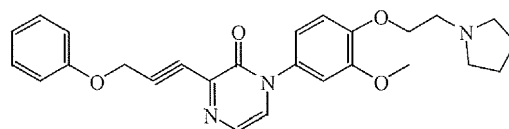
HCl 6N(2ml)及びTHF(1ml)の混合物中の中間化合物21(0.100g, 0.00044モル)の溶液を、マイクロ波中で140において20分間及び反応を完了させるためにさらに30分間加熱した。混合物を濃縮し、得られる粗中間化合物22をさらなる精製なしで次の反応段階において用いた。

l) 中間化合物23の製造

40

## 【0171】

## 【化30】



## 【0172】

DMF(3ml)中の中間化合物16(0.170g, 0.00048モル)、フェニルプロパルギルエーテル(0.062ml, 0.00048モル)、PdCl<sub>2</sub>(PPh

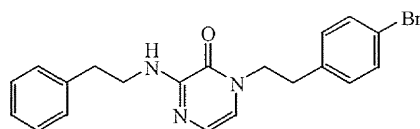
50

$\text{C}_3\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2$  (24 mg, 0.034 ミリモル)、CuI (5 mg, 0.024 ミリモル)、DIPEA (0.173 ml, 0.00099 モル) の混合物を、密封管中で  $\text{N}_2$  雰囲気下に、室温で16時間攪拌した。続いて  $\text{ClNH}_4$  の飽和水溶液及び  $\text{Et}_2\text{O}$  を加えた。有機相を乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、蒸発させた。得られる粗材料をフラッシュクロマトグラフィーにより、 $\text{SiO}_2$  中で (溶離剤:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_3)$  100/0 から 97/3) 精製し、45 mg の明黄色の油を中間化合物 23 とした。与えた。

#### m) 中間化合物 24 の製造

【0173】

【化31】



10

【0174】

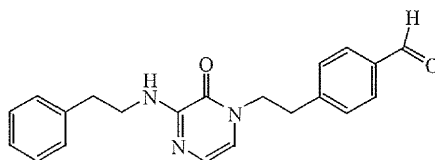
AcCN (4 ml) 中の中間化合物 3 - フェネチルアミノ - 1H - ピラジン - 2 - オン (0.4 g, 0.0019 モル) (中間化合物 2 に関して記載した方法に従って製造された)、4 - プロモフェネチルプロミド (0.443 ml, 0.0029 モル)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.401 g, 0.0029 モル) の混合物を、マイクロ波中で150 °Cにおいて20分間加熱した。固体を濾過し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄した。濾液を蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を集め、蒸発させた。DIPE を用いて生成物を沈殿させ、0.365 g の中間化合物 24 を与えた (48%)。

20

#### n) 中間化合物 25 の製造

【0175】

【化32】



30

【0176】

AcCN (4 ml) 中の中間化合物 24 (0.365 g, 0.00099 モル)、ホルミルアセチル無水物 (0.137 ml, 0.0018 モル)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.063 g, 0.09 ミリモル)、トリエチルシラン (0.224 ml, 0.0014 モル)、ジイソプロピルエチルアミン (0.314 ml, 0.0018 モル) の混合物を、マイクロ波中で75 °Cにおいて3日間加熱した。続いて  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  及び  $\text{NaHCO}_3$  (飽和水溶液) を加えた。有機層を分離し、乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、溶媒を蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  及び  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{EtAc}$  4:1) により精製し、0.244 g の中間化合物 25 (78%) を与えた。

40

【0177】

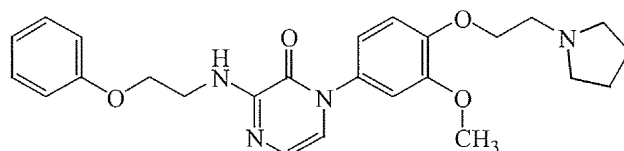
#### B. 最終的化合物の製造

##### 実施例 B 1

##### 最終的化合物 1 - 67 の製造

【0178】

## 【化33】



## 【0179】

マイクロ波オープン中における反応。ジオキサン / DMF (2 ml ; 9 / 1) 中の中間化合物 2 (0.00043 モル)、中間化合物 3 (0.00052 モル)、CuI (0.00043 モル)、N, N'-ジメチルエチレンジアミン (0.00086 モル) 及び K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.00086 モル) の混合物を 175 において 20 分間加熱した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を加えた。セライトを介して全体を濾過し、濾液を NH<sub>4</sub>Cl 水溶液で処理した。有機層を分離し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を蒸発させた。マニホールド中の 10 g のシリカゲルが取り付けられた Sep-Pak を用い、残留物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH 95 / 5 及び CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / (CH<sub>3</sub>OH / NH<sub>3</sub>) 96 / 4) により精製した。生成物画分を集め、溶媒を蒸発させた。残留物を EtOAc 中で HCl 塩 (1 : 1) として沈殿させた。沈殿を濾過し、乾燥した。収量: 0.095 g の最終的化合物 1-67 (45%)。

10

## 【0180】

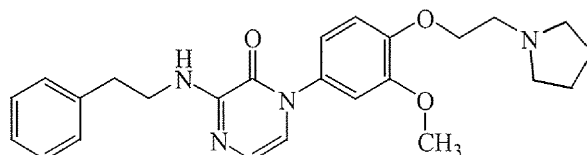
20

## 実施例 B 2

## 最終的化合物 2-04 の製造

## 【0181】

## 【化34】



30

## 【0182】

マイクロ波オープン中における反応。ジオキサン / DMF (3.5 ml ; 9 / 1) 中の 3-フェネチルアミノ-1H-ピラジン-2-オン (0.00046 モル) (中間化合物 2 に関して記載した方法に従って製造された)、中間化合物 3 (0.00055 モル)、CuI (0.00046 モル)、N, N'-ジメチルエチレンジアミン (0.00092 モル) 及び K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.00092 モル) の混合物を 175 において 20 分間加熱した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を加えた。セライトを介して全体を濾過し、濾液を NH<sub>4</sub>Cl 水溶液で処理した。有機層を分離し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を蒸発させた。マニホールド中の 10 g のシリカゲルが取り付けられた Sep-Pak を用い、残留物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH 100 / 0, 97.5 / 2.5, 95 / 5 及び 90 / 10) により精製した。生成物画分を集め、溶媒を蒸発させた。収量: 0.13 g の最終的化合物 2-04。

40

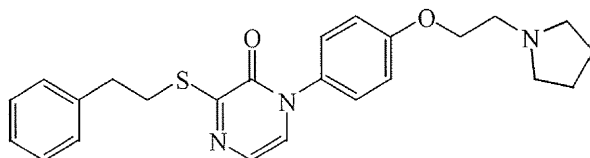
## 【0183】

## 実施例 B 3

## 最終的化合物 2-10 の製造

## 【0184】

## 【化35】



## 【0185】

マイクロ波オープン中における反応。ジオキサン / DMF (2 ml ; 9 / 1) 中の中間化合物 5 (0.0002582 モル)、1 - [2 - (4 - ブロモフェノキシ) エチル] ピロリジン (0.0003099 モル)、CuI (0.0002582 モル)、N, N' - ジメチルエチレンジアミン (0.0005164 モル) 及び K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.0005164 モル) の混合物を 175 °C において 20 分間加熱した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を加えた。セライトを介して混合物を濾過し、濾液を NH<sub>4</sub>Cl 水溶液で処理した。有機層を分離し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を蒸発させた。マニホールド中の 5 g のシリカゲルが取り付けられた Sep - Pak を使い、残留物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH 100 / 0, 97.5 / 2.5, 95 / 5 及び 90 / 10) により精製した。生成物画分を集め、溶媒を蒸発させた。収量 : 0.035 g の最終的化合物 2 - 10 (32%)。

10

## 【0186】

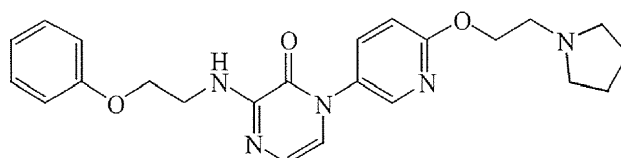
20

## 実施例 B 4

## 最終的化合物 3 - 91 の製造

## 【0187】

## 【化36】



30

## 【0188】

マイクロ波オープン中における反応。ジオキサン / DMF (2 ml ; 9 / 1) 中の中間化合物 2 (0.00030 モル)、中間化合物 6 (0.00036 モル)、CuI (0.00030 モル)、N, N' - ジメチルエチレンジアミン (0.00060 モル) 及び K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.00060 モル) の混合物を 175 °C において 20 分間加熱した。固体を濾過し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で洗浄した。続いて NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を加えた。有機層を分離し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を蒸発させた。マニホールド中の 10 g のシリカゲルが取り付けられた Sep - Pak を使い、残留物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / (CH<sub>3</sub>OH / NH<sub>3</sub>) 98 / 2 及び 96 / 4) により精製した。生成物画分を集め、溶媒を蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで処理し、濾過し、乾燥した。収量 : 0.090 g の最終的化合物 3 - 91 (71%)。

40

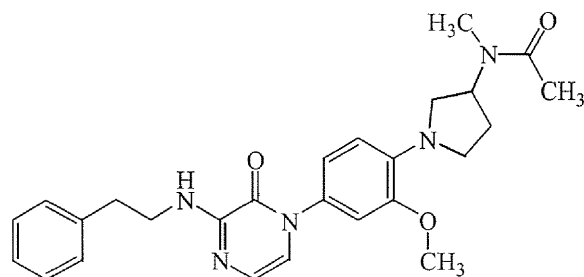
## 【0189】

## 実施例 B 5

## 最終的化合物 3 - 10 の製造

## 【0190】

## 【化37】



## 【0191】

10

トルエン /  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 ml ; 4 / 1 ; 脱酸素された) 中の中間化合物 11 (0.00034 モル)、N - メチル - N - 3 - ピロリジニルアセトアミド (0.00069 モル)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.000034 モル)、[1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) ホスフィン (0.000068 モル) 及び 2 - メチル - 2 - プロパノール, ナトリウム塩 (0.00085 モル) の混合物を 90 で 4 日間攪拌した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を加えた。セライトを介して沈殿を濾過し、濾液の溶媒を蒸発させた。マニホールド中の 10 g のシリカゲルが取り付けられた Sep - Pak を使い、残留物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / ( $\text{CH}_3\text{OH}$  /  $\text{NH}_3$ ) 98 / 2 及び 96 / 4) により、次いで HPLC により精製した。生成物画分を集め、溶媒を蒸発させた。収量: 0.0553 g の最終的化合物 3 - 10 (37%)。

20

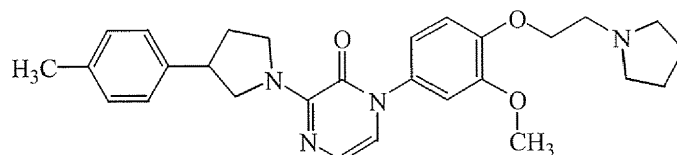
## 【0192】

## 実施例 B 6

## 最終的化合物 4 - 04 の製造

## 【0193】

## 【化38】



30

## 【0194】

マイクロ波オープン中における反応。1 - メチル - 2 - ピロリジノン (3 ml) 中の中間化合物 16 (0.000086 モル) の溶液に、3 - (4 - メチルフェニル) ピペリジン (0.00013 モル) 及び PS - TBD (0.00017 モル) を加え、反応混合物を 170 で 20 分間加熱した。PS - NCO (1 当量) を加え、混合物を 20 で 10 分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を「捕獲及び放出」SCX - 2 (強いカチオン交換樹脂) カートリッジに通過させ、メタノールで、次いで  $\text{CH}_3\text{OH}$  /  $\text{NH}_3$  で洗浄した。この相を  $\text{N}_2$  下で濃縮した。粗残留物を HPLC によりさらに精製した。生成物画分を集め、溶媒を蒸発させた。収量: 0.017 g の最終的化合物 4 - 04。

40

## 【0195】

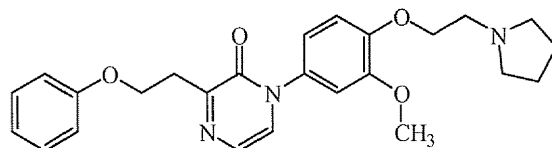
## 実施例 B 7

## 最終的化合物 2 - 07 の製造

## 【0196】



## 【化39】



## 【0197】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中のカリウムフェニルトリフルオロボレート (0.154 g, 0.83 ミリモル) の溶液に、Cu(OAc)<sub>2</sub> (9 mg, 0.04 ミリモル)、DMA P (10 mg, 0.084 ミリモル) 及びモレキュラーシーブ 4 を加えた。次いで CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中の中間化合物 19 (0.150 g, 0.42 ミリモル) の溶液を加えた。反応混合物を室温で空気に開放して 16 時間攪拌した。反応混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中でセライトを介して濾過した。濾液を蒸発させた。残留物をシリカゲル上の自動クロマトグラフィー (溶離剤: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / (CH<sub>3</sub>OH / NH<sub>3</sub>) 100 から 97 / 3) により精製した。所望の画分を集め、溶媒を蒸発させた。生成物を再度 HPLC により精製し: 0.010 g の最終的化合物 2-07 (6%) を与えた。

10

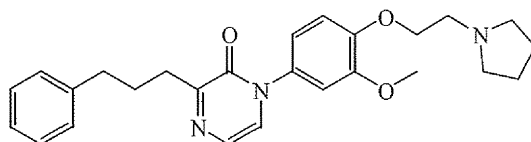
## 【0198】

実施例 B 8最終的化合物 2-01 の製造

20

## 【0199】

## 【化40】



## 【0200】

ジオキサン / DMF (2 ml ; 9 / 1) 中の中間化合物 22 (0.00047 モル)、中間化合物 3 (0.0007 モル)、CuI (0.00047 モル)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.00047 モル) 及び K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.00094 モル) の混合物を、マイクロ波中で 175 °C において 30 分間加熱した。溶媒を蒸発させ、SiO<sub>2</sub> を用いるカラムクロマトグラフィー (溶離剤: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / (CH<sub>3</sub>OH / NH<sub>3</sub>) 100 / 0 から 95 / 5) により残留物を精製した。生成物画分を集め、溶媒を蒸発させ: 0.020 g を与え、それを DIPE / ヘプタン 2 : 1 を用いて沈殿させ、10 mg の最終的化合物 2-01 の白色の固体を得た。

30

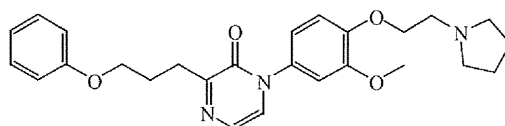
## 【0201】

実施例 B 9最終的化合物 2-08 の製造

## 【0202】

40

## 【化41】



## 【0203】

MeOH 中の中間化合物 23 (20 mg, 0.045 ミリモル) の溶液を、H<sub>2</sub> 圧雰囲気 (15 psi) 下に、且つ触媒として Pd-C (4 mg) を用いて 3 時間水素化した。セライトを介して混合物を濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物を SiO<sub>2</sub> 中のカラムクロ

50

マトグラフィー（溶離剤： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_3)$  100 / 0 から 97 / 3）により精製し、10 mg の最終的化合物 2 - 08 を与えた。

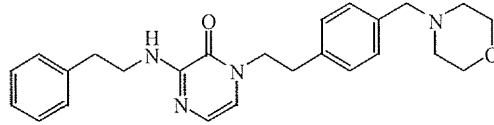
【0204】

実施例 B 1 0

最終的化合物 9 - 0 2 の製造

【0205】

【化 4 2】



10

【0206】

1, 2 - D C E ( 3 m l ) 中 の 中 間 化 合 物 2 5 ( 0 . 1 2 2 g , 0 . 0 0 0 3 5 モ ル ) 、 モ ル ホ リ ン ( 0 . 0 4 6 m l , 0 . 0 0 0 5 3 モ ル ) 、 水 素 化 ホ ウ 素 ナ ト リ ウ ム ( 0 . 1 1 2 g , 0 . 0 0 0 5 3 モ ル ) の 混 合 物 を 、 マ イ ク ロ 波 中 で 8 0 ° に お い て 1 0 分 間 加 熱 し た 。 次 い で  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( 飽 和 水 溶 液 ) を 加 え た 。 有 機 層 を 分 離 し 、 乾 燥 し (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) 、 溶 媒 を 蒸 発 さ せ た 。 残 留 物 を カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー ( 溶 離 剤 :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$  9 8 / 2 及 び 9 6 / 4 ) に よ り 精 製 し た 。 所 望 の 画 分 を 集 め 、 溶 媒 を 蒸 発 さ せ た 。 D I P E を 用 い て 残 留 物 を 沈 殿 さ せ 、 8 5 m g の 最 終 的 化 合 物 9 - 0 2 ( 5 8 % ) を 与 え た 。

20

【0207】

表 1 ~ 9 は 、 上 記 の 実 施 例 の 1 つ に 従 っ て 製 造 さ れ た 式 ( I ) の 化 合 物 を 挙 げ て い る 。

【0208】

【表 1】

化合物 番号	実施例 番号	--R <sup>2</sup> --	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩 / 記述字
1-01	B5	--H	(cb)	(cb)		RS
1-02	B5	--H	(cb)	(cb)		RS
1-03	B5	--H	(cb)	(cb)		RS
1-04	B5	--H	(cb)	(cb)		RS

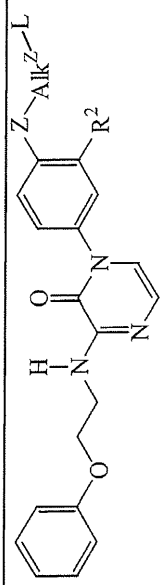
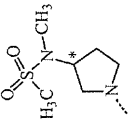

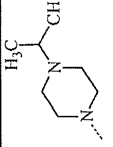

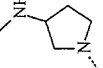


表1

【表 2】

化合物 番号	実施例 番号	--R <sup>2</sup> --	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩/ 記述字
1-05	B5	--H	(cb)	(cb)		RS
1-06	B5	--H	(cb)	(cb)		
1-07	B5	--H	(cb)	(cb)		
1-08	B5	--OCH <sub>3</sub>	(cb)	(cb)		RS
1-09	B5	--OCH <sub>3</sub>	(cb)	(cb)		RS

10

20

30

40

【表 3】

化合物 番号	実施例 番号	--R <sup>2</sup> --	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩/ 記述字
1-10	B5	--OCH <sub>3</sub>	(cb)	(cb)		RS
1-11	B5	--OCH <sub>3</sub>	(cb)	(cb)		RS
1-12	B5	--OCH <sub>3</sub>	(cb)	(cb)		RS
1-13	B5	--OCH <sub>3</sub>	(cb)	(cb)		
1-14	B5	--OCH <sub>3</sub>	(cb)	(cb)		

10

20

30

40

【表 4】

化合物 番号	実施例 番号	--R <sup>2</sup> --	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩/ 記述字
1-15	B5	--OCH <sub>3</sub>	(cb)	(cb)		
1-16	B1	--H	(cb)			
1-17	B1	--OCH <sub>3</sub>	(cb)			(E)
1-18	B1	--OCH <sub>3</sub>	(cb)			(E)
1-19	B5	--H	--NH--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-20	B5	--H	--NH--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-21	B5	--H	--NH--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		






10

20

30

40

【表 5】

化合物 番号	実施例 番号	--R <sup>2</sup> --	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩/ 記述字
1-22	B5	--H	--NH--	--(C=O)CH <sub>2</sub> --		
1-23	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> --		
1-24	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-25	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-26	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		

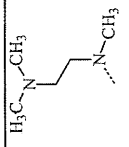
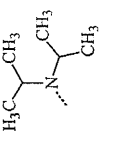
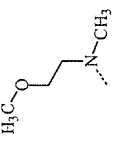
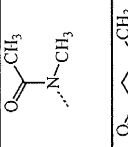
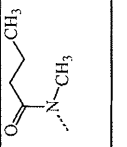
10

20

30

40

【表 6】

化合物 番号	実施例 番号	--R <sup>2</sup> --	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩 / 記述字
1-27	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-28	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-29	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-30	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-31	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		

10

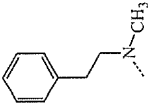
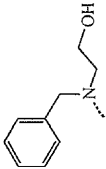
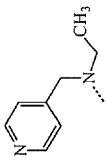


20

30

40



【表 7】

化合物 番号	実施例 番号	--R <sup>2</sup> --	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩 / 記述字
1-32	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-33	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-34	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-35	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-36	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		RS

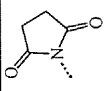



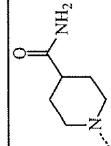
10

20

30

40

【表 8】

化合物 番号	実施例 番号	--R <sup>2</sup> --	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩/ 記述字
1-37	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-38	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-39	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-40	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-41	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		

10

20

30

40

【表 9】

化合物 番号	実施例 番号	--R <sup>2</sup> --	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩/ 記述字
1-42	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-43	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-44	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-45	B1	--H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-46	B1	--H	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --		
1-47	B1	--H	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> --		











10

20

30

40

【表 10】

化合物 番号	実施例 番号	--R <sup>2</sup> --	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩/ 記述字
1-48	B1	--CH <sub>3</sub>	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-49	B1		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-50	B1	--CH <sub>2</sub> OH	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-51	B1	--CH <sub>2</sub> OH	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		.0.33 HCl .0.66 HCO <sub>2</sub> H
1-52	B1	--CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-53	B1		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-54	B1		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		

10

20

30

40

【表 1 1】

化合物 番号	実施例 番号	--R <sup>2</sup>	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩 / 記述字
1-55	B1		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-56	B1	--Cl	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-57	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	(cb)		
1-58	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	(cb)		
1-59	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> --		
1-60	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		

10

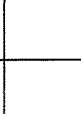

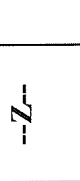

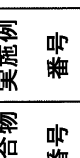
20

30

40

【 0 2 1 9 】

【表 1 2】

化合物 番号	実施例 番号	--R <sup>2</sup>	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩 / 記述字
1-61	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-62	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-63	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-64	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-65	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		

10

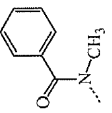

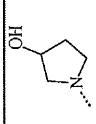
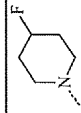
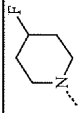
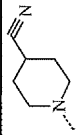
20

30

40

【 0 2 2 0 】

【表 1 3】

化合物 番号	実施例 番号	--R <sup>2</sup> --	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩 / 記述字
1-66	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-67	B1*	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		.HCl
1-68	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		RS
1-69	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-70	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		.HCl
1-71	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		

10

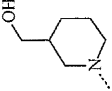





20

30

40

【 0 2 2 1】

【表 1 4】

化合物 番号	実施例 番号	--R <sup>2</sup> --	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩/ 記述字
1-72	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		RS
1-73	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-74	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
1-75	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --		
1-76	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --		RS
1-77	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --		

10

20

30

40

【 0 2 2 2 】



【表 15】

化合物 番号	実施例 番号	--R <sup>2</sup> --	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩 / 記述字
1-78	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --		RS
1-79	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --		
1-80	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --		
1-81	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--			
1-82	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--			
1-83	B1	--OCH <sub>3</sub>	--O--			

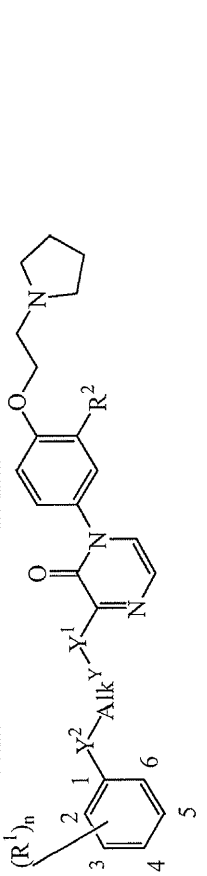
10

20

30

40

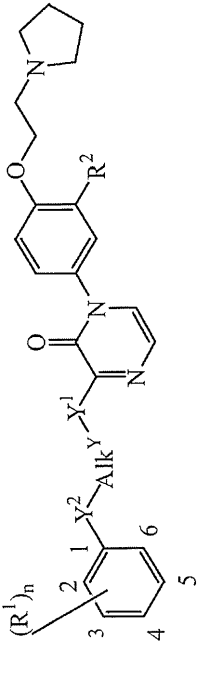
【表 16】




化合物 番号	実施例 番号	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> --	--Y <sup>2</sup> --	--Alk <sup>Y</sup> --	--Y <sup>1</sup> --	--R <sup>2</sup>	塩/ 記述字
2-01	B8*	H	(cb)	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --	(cb)	--OCH <sub>3</sub>	
2-02	B1	H	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--H	
2-03	B1	H	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--Cl	
2-04	B1	H	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-05	B6	H	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ \text{---N---} \end{matrix}$	--OCH <sub>3</sub>	
2-06	B1	H	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--O--	--OCH <sub>3</sub>	
2-07	B7*	H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	(cb)	--OCH <sub>3</sub>	
2-08	B9*	H	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --	(cb)	--OCH <sub>3</sub>	

表2

【表 17】



化合物 番号	実施例 番号	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> --	--Y <sup>2</sup> --	--Alk <sup>Y</sup> --	--Y <sup>1</sup> --	--R <sup>2</sup>	塩/ 記述字
2-09	B9	H	--O--		(cb)	--OCH <sub>3</sub>	
2-10	B3	H	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--S--	--H	
2-11	B3	H	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--S--	--OCH <sub>3</sub>	
2-12	B6	H	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --	--NH--	--H	
2-13	B6	H	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-14	B3	H	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--O--	--OCH <sub>3</sub>	
2-15	B1	4-F	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--H	
2-16	B1	4-F	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-17	B1	4-F	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--H	
2-18	B6	4-F	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	

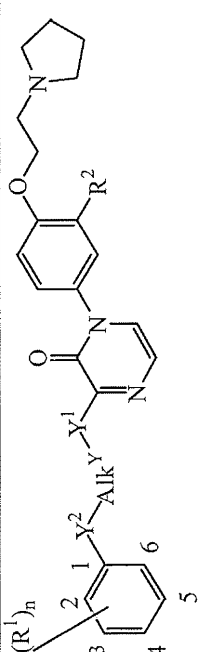
10

20

30

40

【表 1 8】



化合物 番号	実施例 番号	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> --	--Y <sup>2</sup> --	--Alk <sup>Y</sup> --	--Y <sup>1</sup> --	--R <sup>2</sup>	塩 / 記述字
2-19	B6	2-Br	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-20	B6	3-Br	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-21	B6	4-Br	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-22	B6	2-Cl	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-23	B6	3-Cl	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-24	B6	4-Cl	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-25	B3	3-Cl	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--S--	--OCH <sub>3</sub>	
2-26	B3	4-Cl	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--S--	--OCH <sub>3</sub>	
2-27	B6	2-Cl	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--H	
2-28	B6	2-Cl	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	

10

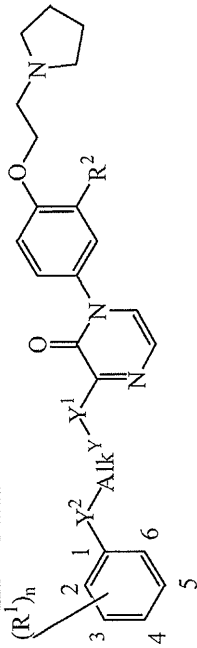
20

30

40

【表 19】

化合物 番号	実施例 番号	$(R^1)_n$	--Y <sup>2</sup> --	--Alk <sup>Y</sup> --	--Y <sup>1</sup> --	--R <sup>2</sup>	塩 / 記述字
2-29	B6	2-Cl	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-30	B6	3-Cl	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-31	B6	3-Cl	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-32	B6	4-Cl	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-33	B6	2-(CH <sub>3</sub> )	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-34	B6	4-(CF <sub>3</sub> )	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-35	B6	3-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-36	B6	4-(OCH <sub>3</sub> )	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-37	B6	3-(OCH <sub>3</sub> )	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-38	B6	4-(OCH <sub>3</sub> )	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	



10

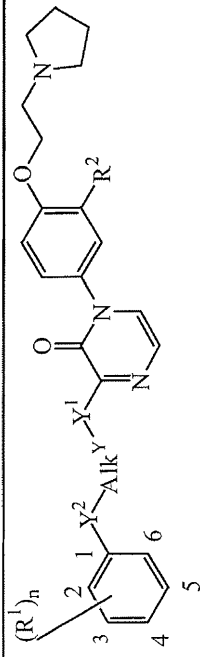
20

30

40

【表 20】

化合物 番号	実施例 番号	$(R^1)_n$	--Y <sup>2</sup> --	--Alk <sup>Y</sup> --	--Y <sup>1</sup> --	--R <sup>2</sup>	塩 / 記述字
2-39	B6	2-Cl, 4-Cl	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-40	B6	2-Cl, 4-Cl	--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-41	B6	2-Cl, 4-Cl	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-42	B6	3-Cl, 4-(OCH <sub>3</sub> )	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-43	B6	2-F, 4-(CF <sub>3</sub> )	(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	
2-44	B6	3-CN	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --	--NH--	--OCH <sub>3</sub>	



10

20

30

40

【表 2 1】

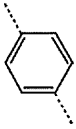
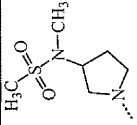
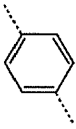
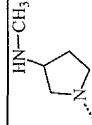
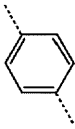
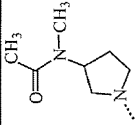
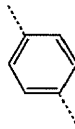
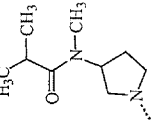
化合物 番号	実施例 番号	--Y <sup>2</sup> --	--A--	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩/ 記述字
3-01	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-02	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-03	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-04	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS

表3

【表 2 2】

		塩 / 記述字
化合物 番号	3-05	RS
実施例 番号	B5	
化合物 番号	3-06	RS
実施例 番号	B5	
化合物 番号	3-07	RS
実施例 番号	B5	
化合物 番号	3-08	RS
実施例 番号	B5	

10

20

30

40



【表 2 3】

化合物 番号	実施例 番号	--Y <sup>2</sup> --	--A--	--Z--	--A1K <sup>Z</sup> --	--L	塩/ 記述字
3-09	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-10	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-11	B5	(cb)		(cb)	(cb)		
3-12	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS

10

20

30

40

【表 2 4】

化合物 番号	実施例 番号	--Y <sup>2</sup> --	--A--	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩/ 記述字
3-13	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-14	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-15	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-16	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS

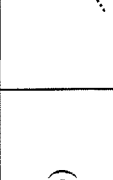
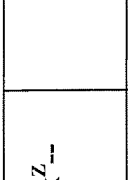
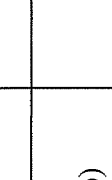

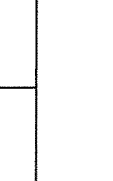
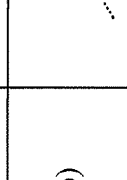


10

20

30

40

【表 2 5】

化合物 番号	実施例 番号	--Y <sup>2</sup> --	--A--	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩/ 記述字
3-17	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-18	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-19	B5	(cb)		(cb)	(cb)		
3-20	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS

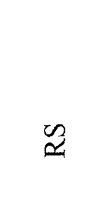
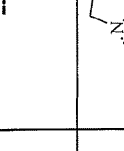






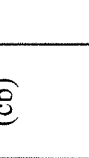

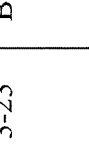

10

20

30

40

【表 2 6】

化合物 番号	実施例 番号	--Y <sup>2</sup> --	--A--	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩/ 記述字
3-21	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-22	B1	(cb)		(cb)			
3-23	B1	(cb)		(cb)			
3-24	B5	(cb)		--NH--	(cb)		RS
3-25	B5	(cb)		--NH--	(cb)		RS

10

20

30

40

【表 27】

化合物 番号	実施例 番号	--Y <sup>2</sup> --	--A--	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩/ 記述字
3-26	B5	(cb)		--NH--	(cb)		RS
3-27	B5	(cb)		--NH--	(cb)		exo * (RS) ** (RS)
3-28	B5	(cb)		--NH--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
3-29	B5	(cb)		--NH--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		

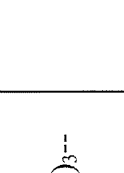
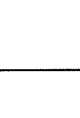
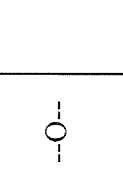

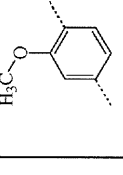
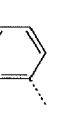
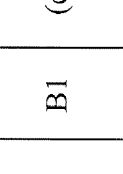
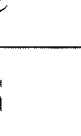
10

20

30

40

【表 28】

化合物 番号	実施例 番号	--Y <sup>2</sup> --	--A--	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩/ 記述字
3-30	B5	(cb)		--NH--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --		
3-31	B1	(cb)		--O--	(cb)		RS
3-32	B1	(cb)		--O--	(cb)		RS
3-33	B1	(cb)		--O--	(cb)		RS



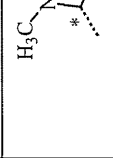
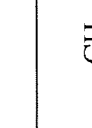
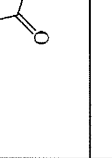
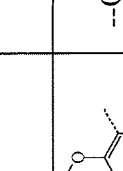
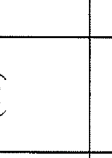
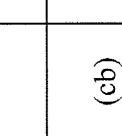
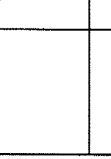
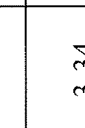
10

20

30

40

【表 2 9】

化合物 番号	実施例 番号	--Y <sup>2</sup> --	--A--	--Z--	--ALK <sup>Z</sup> --	--L	塩/ 記述字
3-34	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> --		R
3-35	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> --		S
3-36	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> --		R
3-37	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
3-38	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		

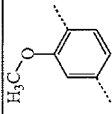
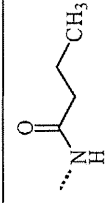
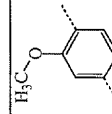
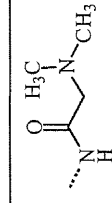
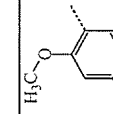
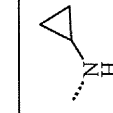
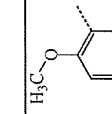
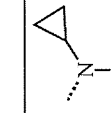
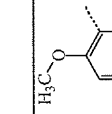
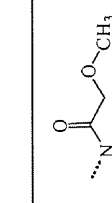
10

20

30

40

【表 30】

化合物 番号	実施例 番号	--Y <sup>2</sup> --	--A--	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩/ 記述字
3-39	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
3-40	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
3-41	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
3-42	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
3-43	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		

10

20

30

40



【表 3 1】

化合物 番号	実施例 番号	--Y <sup>2</sup> --	--A--	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩/ 記述字
3-44	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
3-45	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		RS
3-46	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		S
3-47	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		R
3-48	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		RS

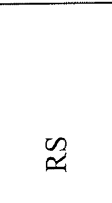

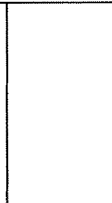

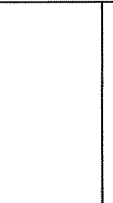
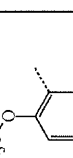
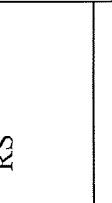
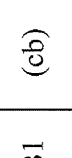
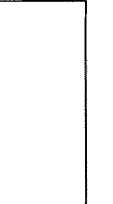
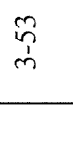
10

20

30

40

【表 3 2】

化合物 番号	実施例 番号	--Y <sup>2</sup> --	--A--	--Z--	--ALK <sup>Z</sup> --	--L	塩 / 記述字
3-49	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		RS
3-50	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
3-51	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
3-52	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		RS
3-53	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		

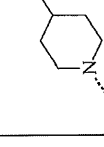
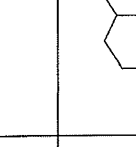
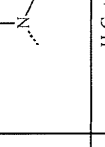
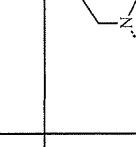
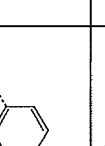
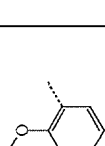
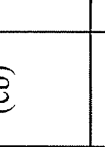
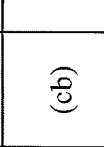
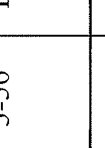
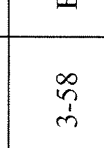
10

20

30

40

【表 3 3】

化合物 番号	実施例 番号	--Y <sup>2</sup> --	--A--	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩/ 記述字
3-54	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
3-55	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
3-56	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
3-57	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		* (S) ** (R)
3-58	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		

10

20

30

40

【表 3 4】

化合物 番号	実施例 番号	--Y <sup>2</sup> --	--A--	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩/ 記述字
3-59	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
3-60	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		S
3-61	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		R
3-62	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		RS
3-63	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		* (RS) ** (RS)




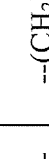

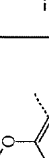
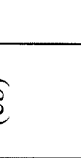
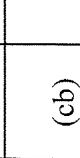
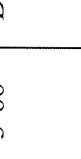
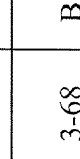
10

20

30

40

【表 3 5】

化合物 番号	実施例 番号	--Y <sup>2</sup> --	--A--	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩 / 記述字
3-64	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		RS
3-65	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
3-66	B1	(cb)		--O--	--((CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --		
3-67	B1	(cb)		--O--	--((CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --		
3-68	B1	(cb)		--O--	--((CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --		

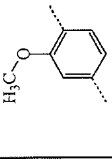
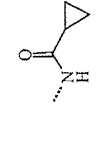
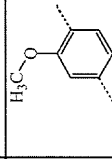
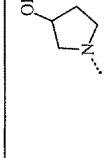
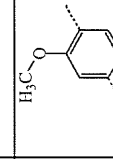
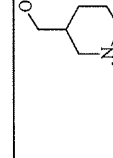
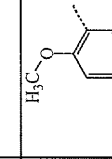
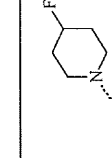
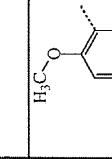
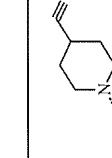
10

20

30

40

【表 3 6】

化合物 番号	実施例 番号	--Y <sup>2</sup> --	--A--	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩/ 記述字
3-69	B1	(cb)		--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --		
3-70	B1	(cb)		--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --		RS
3-71	B1	(cb)		--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --		RS
3-72	B1	(cb)		--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --		
3-73	B1	(cb)		--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --		

【表 3 7】

化合物 番号	実施例 番号	--Y <sup>2</sup> --	--A--	--Z--	--ALK <sup>Z</sup> --	--L	塩/ 記述字
3-74	B1	(cb)		--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --		
3-75	B1	(cb)		--O--			
3-76	B1	(cb)		--O--			
3-77	B1	(cb)		(cb)	(cb)		
3-78	B1	(cb)		(cb)	(cb)		

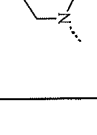
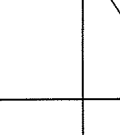
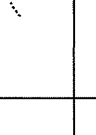
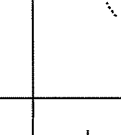
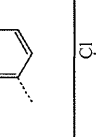
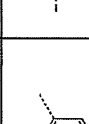
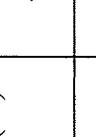
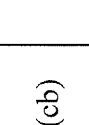

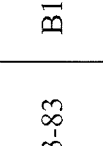
10

20

30

40

【表 3 8】

化合物 番号	実施例 番号	--Y <sup>2</sup> --	--A--	--Z--	--ALK <sup>Z</sup> --	--L	塩 / 記述字
3-79	B1	(cb)		(cb)	(cb)		
3-80	B1	(cb)		(cb)	(cb)		
3-81	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
3-82	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
3-83	B1	(cb)		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		

10

20

30

40



【表 3 9】

化合物 番号	実施例 番号	--Y <sup>2</sup> --	--A--	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩 / 記述字
3-84	B1	--O--		(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		.HCO <sub>2</sub> H
3-85	B1	--O--		(cb)	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
3-86	B1	--O--		(cb)	--CH <sub>2</sub> --		
3-87	B1	(cb)		(cb)	(cb)		
3-88	B4	--O--		(cb)	(cb)		RS

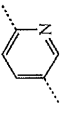
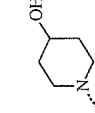
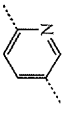

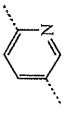

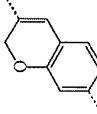

10

20

30

40

【表 4 0】

化合物 番号	実施例 番号	--Y <sup>2</sup> --	--A--	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--L	塩 / 記述字
3-89	B4	--O--		(cb)	(cb)		
3-90	B4	--O--		--NH--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
3-91	B4	--O--		--O--	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		
3-92	B1	(cb)		(cb)	--CH <sub>2</sub> --		

10

20

30

40

【表 4 1】

表4

化合物 番号	実施例 番号	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub> --	--D--	塩 / 記述字
4-01	B6	H		RS
4-02	B6	H		
4-03	B6	4-F		RS
4-04	B6	4-(CH <sub>3</sub> )		RS
4-05	B6	3-(CF <sub>3</sub> )		RS
4-06	B6	2-(OCH <sub>3</sub> )		RS
4-07	B6	3-(OCH <sub>3</sub> )		RS
4-08	B6	3-Cl, 4-Cl		RS

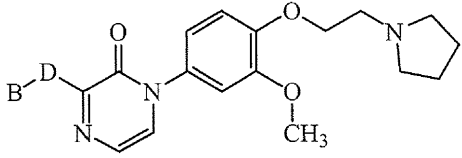
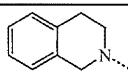
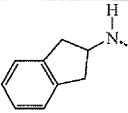
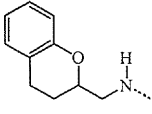
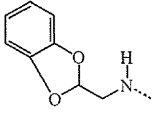
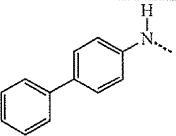
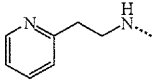
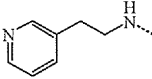
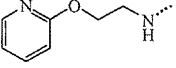
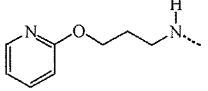
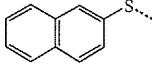
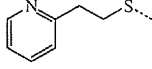
10

20

30

【 0 2 4 9 】

【表 4 2】  
表5

			
化合物番号	実施例番号	BD--	塩 / 記述字
5-01	B6		
5-02	B6		
5-03	B6		RS
5-04	B6		
5-05	B6		
5-06	B6		
5-07	B6		
5-08	B6		
5-09	B6		
5-10	B6		
5-11	B3		

10

20

30

40

【表 4 3】

表6

化合物番号	実施例番号	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--X	塩 / 記述字
6-01	B5	(cb)	(cb)		RS
6-02	B5	(cb)	(cb)		S
6-03	B5	(cb)	(cb)		R
6-04	B5	(cb)	(cb)		RS
6-05	B5	(cb)	(cb)		S

10

20

30

【 0 2 5 1 】

【表 4 4】

化合物番号	実施例番号	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--X	塩 / 記述字
6-06	B5	(cb)	(cb)		R
6-07	B5	(cb)	(cb)		RS
6-08	B5	(cb)	(cb)		RS
6-09	B5	(cb)	(cb)		* (RS) ** (RS)
6-10	B5	(cb)	(cb)		
6-11	B5	(cb)	(cb)		
6-12	B3	(cb)			
6-13	B3	(cb)			
6-14	B3	--O--	(cb)		RS
6-15	B3	--O--	(cb)		RS

10

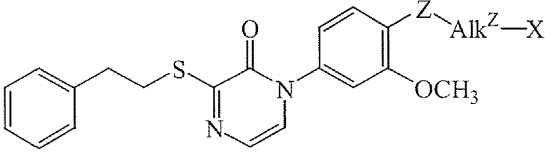
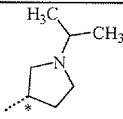
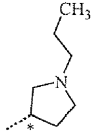


20

30

40

【 0 2 5 2 】

【表 4 5】

					
化合物番号	実施例番号	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--X	塩 / 記述字
6-16	B3	--O--	(cb)		RS
6-17	B3	--O--	(cb)		RS
6-18	B3	--NH--			

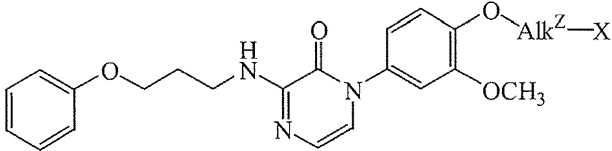

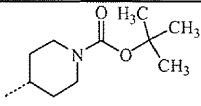
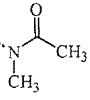
10

20

【 0 2 5 3 】

【表 4 6】

表7

				
化合物番号	実施例番号	--Alk <sup>Z</sup> --	--X	塩 / 記述字
7-01	B1	(cb)		トリフルオロ酢酸塩 .C <sub>2</sub> HF <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
7-02	B1	(cb)		
7-03	B1	--CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> --		

30

40

【 0 2 5 4 】

【表 4 7】

表8

化合物番号	実施例番号	B--	--Y <sup>2</sup> --	-R <sup>2</sup> --	--Z--	--Alk <sup>Z</sup> --	--X	塩 / 記述字
8-01	B1		(cb)	--Cl	--O--	(cb)		RS
8-02	B1		--O--	--Cl	--O--	(cb)		RS
8-03	B1		(cb)	--Cl	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> --		RS
8-04	B1		--O--	--Cl	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> --		RS
8-05	B1		(cb)	--Cl	(cb)	(cb)		
8-06	B1		(cb)	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> --		
8-07	B1		--O--	--OCH <sub>3</sub>	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> --		
8-08	B5		(cb)	--OCH <sub>3</sub>	(cb)	(cb)		RS
8-09	B1		(cb)	--Cl	--O--	--(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> --		

10

20

30

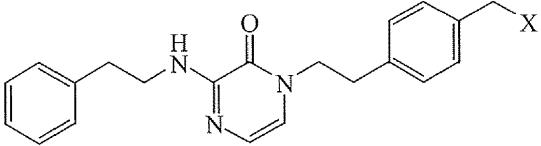


40

【 0 2 5 5 】



## 【表 48】

表9

			
化合物 番号	実施例 番号	--X	塩 / 記述字
9-01	B10		
9-02	B10		

10

## 【0256】

## C. 薬理学的実施例

式 (I) の化合物の MCH - 1 受容体との相互作用を、蛍光定量画像法プレートリーダー (fluorimetric imaging plate reader) (FLI PR) フォーマット (Sullivan et al. 著, Methods Mol Biol 114: 1999年, 125 - 133) において、試験管内一過性カルシウム ( $Ca^{2+}$ ) 動態化アッセイ (in vitro transient calcium mobilization assays) で評価した。一般に、自然のアゴニスト (MCH) を、MCH - 1 受容体を発現する細胞と一緒にインキュベーションし、それは内部の蓄えからの  $Ca^{2+}$  の濃度 - 依存的 - 一過性動態化を引き出す。試験化合物の受容体との相互作用を競合実験において評価する。受容体 - 発現細胞及び最大濃度より低い濃度の MCH を含有するインキュベーション混合物に、種々の濃度の試験化合物を加える。試験化合物は、そのアンタゴニスト力価及びその濃度に比例して、MCH - 誘導  $Ca^{2+}$  動態化を阻害する。

20

30

## 【0257】

## 実施例 C. 1: MCH - 1 に関する結合実験

## 細胞培養及び膜調製

ヒト MCH - 1 受容体を安定して発現するチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) を、Glutamax<sup>TM</sup> (Invitrogen) を含み、10% 熱 - 不活化胎児ウシ血清及び 400  $\mu$ g/ml のゲネチシン (geneticin) が補足された Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) と HAM's F12 倍地の 1:1 混合物中で生育させる。

40

## 【0258】

MCH - 1 受容体に関する  $Ca^{2+}$  動態化実験

実験の 24 時間前に、MCH - 1 受容体 - 発現 CHO 細胞を、384 - ウェル黒壁透明底マイクロタイプレート (Costar) 中に、20  $\mu$ l (ウェル当たり 5,000 個の細胞) において播種する。実験の日に、10 mM のプロベニシド (probenicid) (Molecular Devices) を含有するウェル当たり 20  $\mu$ l のカルシウムアッセイキットを加える。細胞を 37 °C 及び 5%  $CO_2$  において細胞培養インキュベーター中に 90 分間負荷する。負荷の後、試験化合物の連続希釈液の 20  $\mu$ l を加え、細胞を暗所中において室温でさらに 20 分間インキュベーションする。20 分後、最大濃度より低い濃度の MCH の 20  $\mu$ l を加え、細胞内カルシウムの変化を FLI PR II

50

I 装置 ( M o l e c u l a r d e v i c e s ) において直接記録する。

【 0 2 5 9 】

データ分析及び結果

化合物の存在下におけるアッセイからのデータを、試験化合物の不在下で測定される全  $C a^{2+}$  - 反応のパーセンテージとして計算した。試験化合物の濃度の  $\log$  値に対して全  $C a^{2+}$  - 反応のパーセントをプロットする阻害曲線を自動的に作成し、非 - 線形回帰を用いて S 字形阻害曲線を適合させた。個々の曲線から試験化合物の  $p I C_{50}$  値を誘導した。

【 0 2 6 0 】

式 ( I ) に従うすべての化合物は、 $10^{-6} M \sim 10^{-9} M$  の範囲の試験濃度において、濃度 - 依存的やり方で 50 % より高い阻害 (  $p I C_{50}$  ) を生じた。

10

【 0 2 6 1 】

式 ( I ) の種々の態様のほとんどを包含する選ばれた数の化合物に関し、試験管内研究の結果を表 10 に示す。

【 0 2 6 2 】

## 【表 4 9】

表10. 本発明に従う化合物に関する薬理学的データ

化合物番号	MCH-1 pIC <sub>50</sub>
1-69	8.3
6-02	8.0
6-05	7.9
6-03	7.9
1-70	7.9
6-17	7.8
6-15	7.8
6-06	7.8
2-13	7.8
9-01	7.7
6-13	7.7
6-07	7.7
3-54	7.7
3-50	7.7
2-11	7.7
1-09	7.7
2-16	7.6
6-16	7.6

10

20

30

40

【 0 2 6 3 】

【表 5 0】

化合物番号	MCH-1 pIC <sub>50</sub>
6-12	7.6
6-04	7.6
3-81	7.6
3-72	7.6
3-55	7.6
3-41	7.6
3-35	7.6
3-34	7.6
2-31	7.6
2-24	7.6
2-03	7.5
2-10	7.5
8-05	7.5
8-03	7.5
7-03	7.5
7-01	7.5
6-09	7.5
6-08	7.5
3-74	7.5
3-57	7.5
3-49	7.5
3-45	7.5

10

20

30

40

【 0 2 6 4 】

【表 5 1】

化合物番号	MCH-1 pIC <sub>50</sub>
3-42	7.5
3-22	7.5
2-35	7.5
2-20	7.5
1-49	7.5
1-17	7.5
9-02	7.4
6-01	7.4
3-86	7.4
3-75	7.4
3-73	7.4
3-71	7.4
3-68	7.4
3-62	7.4
3-56	7.4
3-52	7.4
3-51	7.4
3-31	7.4
3-26	7.4
3-23	7.4
3-11	7.4
3-08	7.4

10

20

30

40

【 0 2 6 5 】

【表 5 2】

化合物番号	MCH-1 pIC <sub>50</sub>
2-21	7.4
2-18	7.4
2-04	7.4
1-79	7.4
1-18	7.4
1-03	7.4
2-23	7.3
2-36	7.3
1-48	7.3
8-01	7.3
3-83	7.3
3-82	7.3
3-78	7.3
3-76	7.3
3-70	7.3
3-59	7.3
3-58	7.3
3-53	7.3
3-46	7.3
3-37	7.3
3-33	7.3
3-16	7.3

10

20

30

40

【 0 2 6 6 】

【表 5 3】

化合物番号	MCH-1 pIC <sub>50</sub>
3-15	7.3
3-14	7.3
3-13	7.3
3-02	7.3
2-30	7.3
1-77	7.3
1-73	7.3
1-72	7.3
1-62	7.3
1-67	7.2
6-10	7.2
5-09	7.2
3-79	7.2
3-60	7.2
3-47	7.2
3-39	7.2
3-38	7.2
3-30	7.2
3-29	7.2
3-25	7.2
3-12	7.2
3-09	7.2

10

20

30

40

【 0 2 6 7 】

【表 5 4】

化合物番号	MCH-1 pIC <sub>50</sub>
3-03	7.2
2-32	7.2
2-29	7.2
2-26	7.2
2-15	7.2
1-83	7.2
1-82	7.2
1-81	7.2
1-80	7.2
1-59	7.2
1-58	7.2
1-57	7.2
3-84	7.1
3-10	7.1
8-09	7.1
5-11	7.1
3-92	7.1
3-80	7.1
3-61	7.1
3-48	7.1
3-40	7.1
3-32	7.1

10

20

30

40

【 0 2 6 8 】



【表 5 5】

化合物番号	MCH-1 pIC <sub>50</sub>
3-27	7.1
3-21	7.1
3-17	7.1
2-44	7.1
2-28	7.1
2-07	7.1
2-06	7.1
1-78	7.1
1-74	7.1
1-13	7.1
1-12	7.1
2-22	7.0
1-16	7.0
1-19	7.0
6-14	7.0
5-04	7.0
3-77	7.0
3-64	7.0
3-06	7.0
3-04	7.0
3-01	7.0
2-34	7.0

10

20

30

40

【 0 2 6 9 】

【表 5 6】

化合物番号	MCH-1 pIC <sub>50</sub>
2-14	7.0
2-12	7.0
1-75	7.0
1-71	7.0
1-65	7.0
1-64	7.0
1-61	7.0
1-53	7.0
1-37	7.0
1-15	7.0
1-11	7.0
1-10	7.0
3-28	6.9
7-02	6.9
6-11	6.9
3-69	6.9
3-67	6.9
3-66	6.9
3-36	6.9
3-20	6.9
3-19	6.9
2-25	6.9

10

20

30

40

【 0 2 7 0 】

【表 5 7】

化合物番号	MCH-1 pIC <sub>50</sub>
2-02	6.9
2-01	6.9
1-76	6.9
1-68	6.9
1-51	6.9
1-52	6.8
1-24	6.8
8-02	6.8
5-07	6.8
5-06	6.8
3-65	6.8
3-63	6.8
3-18	6.8
3-05	6.8
2-08	6.8
1-42	6.8
1-20	6.7
8-06	6.7
3-87	6.7
3-44	6.7
3-43	6.7
3-24	6.7

10

20

30

40

【 0 2 7 1 】

【表 5 8】

化合物番号	MCH-1 pIC <sub>50</sub>
2-40	6.7
2-39	6.7
2-33	6.7
1-63	6.7
1-60	6.7
1-54	6.7
1-43	6.7
1-39	6.7
1-02	6.6
5-08	6.6
5-05	6.6
2-42	6.6
2-27	6.6
1-66	6.6
1-40	6.6
1-26	6.6
3-90	6.5
8-08	6.5
8-07	6.5
8-04	6.5
6-18	6.5
5-10	6.5

10

20

30

40

【 0 2 7 2 】

【表 5 9】

化合物番号	MCH-1 pIC <sub>50</sub>
5-02	6.5
4-04	6.5
2-19	6.5
1-36	6.5
1-31	6.5
1-14	6.5
1-08	6.4
3-85	6.4
5-03	6.4
3-89	6.4
2-37	6.4
1-01	6.3
1-44	6.3
1-21	6.3
3-07	6.3
2-05	6.3
1-35	6.3
1-30	6.3
1-28	6.3
4-07	6.2
4-02	6.2
2-41	6.2

10

20

30

40

【 0 2 7 3 】

【表 6 0】

化合物番号	MCH-1 pIC <sub>50</sub>
1-41	6.2
1-25	6.2
4-08	6.1
3-88	6.1
2-43	6.1
1-45	6.1
1-33	6.1
1-32	6.1
1-55	6.0
1-47	6.0
1-34	6.0
4-01	5.9
1-23	5.9
1-04	5.8
1-07	5.8
1-38	5.8
1-29	5.8
1-22	5.7
2-17	5.7
4-05	5.7
4-03	5.7
2-38	5.7

10

20

30

40

【 0 2 7 4 】

【表 6 1】

化合物番号	MCH-1 pIC <sub>50</sub>
1-06	5.7
1-46	5.5
3-91	5.4
4-06	5.2
1-56	5.1
5-01	5.1
1-27	< 5
1-05	< 5

10

20

## 【 0 2 7 5 】

D . 組成物実施例

これらの実施例を通じて用いられる「活性成分」( a . i . ) は、式 ( i ) の最終的化合物、その製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、その N - オキシド形態、その第 4 級アンモニウム塩及びそのプロドラッグに関する。

## 【 0 2 7 6 】

実施例 D . 1 : 経口用滴剤

500 グラムの a . i . を 0 . 5 リットルの 2 - ヒドロキシプロパン酸及び 1 . 5 リットルのポリエチレングリコールに 60 ~ 80 で溶解する。30 ~ 40 に冷ました後、そこに 3.5 リットルのポリエチレングリコールを加え、混合物を十分に攪拌する。次いでそこに 2 . 5 リットルの精製水中の 1750 グラムのサッカリンナトリウムの溶液を加え、攪拌しながらそこに 2 . 5 リットルのココア風味料及び 50 リットルの体積とするのに十分な量のポリエチレングリコールを加え、10 mg / ml の a . i . を含んでなる経口用滴剤溶液を与える。得られる溶液を適した容器中に充填する。

30

## 【 0 2 7 7 】

実施例 D . 2 : 経口用溶液

9 グラムの 4 - ヒドロキシ安息香酸メチル及び 1 グラムの 4 - ヒドロキシ安息香酸プロピルを 4 リットルの煮沸精製水中に溶解する。この溶液の 3 リットル中に、最初に 10 グラムの 2 , 3 - ジヒドロキシブタン二酸及びその後 20 グラムの a . i . を溶解する。後者の溶液を前者の溶液の残りの部分と合わせ、12 リットルの 1 , 2 , 3 - プロパントリオール及び 3 リットルのソルビトール 70 % 溶液をそこに加える。40 グラムのサッカリンナトリウムを 0 . 5 リットルの水中に溶解し、2 ml のラズベリー及び 2 ml のグースベリーエッセンスを加える。後者の溶液を前者と合わせ、20 リットルの体積とするのに十分な量の水を加え、小さじ 1 杯 ( 5 ml ) 当たり 5 mg の活性成分を含んでなる経口用溶液を与える。得られる溶液を適した容器に充填する。

40

## 【 0 2 7 8 】

実施例 D . 3 : フィルム - コーティング錠錠剤芯の調製

100 グラムの a . i . 、 570 グラムのラクトース及び 200 グラムの澱粉の混合物

50

を十分に混合し、その後約200mlの水中の5グラムのドデシル硫酸ナトリウム及び10グラムのポリビニルピロリドンの溶液で加湿する。湿潤粉末混合物を篩別し、乾燥し、再び篩別する。続いて100グラムの微結晶性セルロース及び15グラムの水素化植物油をそこに加える。全体を十分に混合し、錠剤に圧縮し、それぞれ10mgの活性成分を含有する10,000個の錠剤を与える。

【0279】

#### コーティング

75mlの変性エタノール中の10グラムのメチルセルロースの溶液に、150mlのジクロロメタン中の5グラムのエチルセルロースの溶液を加える。続いて75mlのジクロロメタン及び2.5mlの1,2,3-プロパントリオールを加える。10グラムのポリエチレングリコールを融解させ、75mlのジクロロメタン中に溶解する。後者の溶液を前者に加え、続いて2.5グラムのオクタデカン酸マグネシウム、5グラムのポリビニルピロリドン及び30mlの濃厚着色剤懸濁液を加え、全体を均一にする。かくして得られる混合物を用い、コーティング装置において錠剤芯をコーティングする。

【0280】

#### 実施例D.4: 注入可能な溶液

1.8グラムの4-ヒドロキシ安息香酸メチル及び0.2gの4-ヒドロキシ安息香酸プロピルを約0.5リットルの注入用の煮沸水中に溶解する。約50に冷ました後、攪拌しながら4グラムの乳酸、0.05グラムのプロピレングリコール及び4グラムのa.i.をそこに加える。溶液を室温に冷まし、1リットルとするのに十分な量の注入用の水で補足し、4mg/mlのa.i.を含んでなる溶液を与える。濾過により溶液を滅菌し、無菌容器中に充填する。

【0281】

#### E. 物理 - 化学的データ

##### 一般部A

HPLC勾配は、ポンプ及びGilson 215オートサンプラーを有するダイオード-アレー検出器(DAD)を含んでなるAgilent 1100モジュールにより与えられた。カラムからの流れはMS検出器に分けられた。イオン化は、化合物の型に依存してエレクトロスプレー又はAPCIである。典型的なエレクトロスプレー条件は、3.5kVの毛管針(capillary needle)電圧及び25Vのコーン電圧を用いる。源の温度は120~150の温度に保持された(正確な温度は化合物毎に決定された)。典型的なAPCI条件は、17µAのコロナ放電電流及び25Vのコーン電圧を用いる。源の温度は140~160の温度に保持された(正確な温度は化合物毎に決定された)。脱溶媒和温度は350であった。質量スペクトルは、例えば0.1秒の滞留時間を用いて1秒内に100から1000まで走査することにより、取得された。ネブライザーガスとして窒素を用いた。

【0282】

##### 一般部B

HPLC勾配は、Gilson 215オートサンプラーを有するWatersダイオード-アレー検出器(DAD)を持つWaters 1512ポンプにより与えられた。カラムからの流れはMS検出器に分けられた。イオン化は、化合物の型に依存してエレクトロスプレー又はAPCIである。典型的なエレクトロスプレー条件は、3.5kVの毛管針電圧及び25Vのコーン電圧を用いる。源の温度は120~150の温度に保持された(正確な温度は化合物毎に決定された)。典型的なAPCI条件は、17µAのコロナ放電電流及び25Vのコーン電圧を用いる。源の温度は140~160に保持された(正確な温度は化合物毎に決定された)。脱溶媒和温度は350であった。質量スペクトルは、例えば0.1秒の滞留時間を用いて1秒内に100から1000まで走査することにより、取得された。ネブライザーガスとして窒素を用いた。

【0283】

##### 一般部C

50



HPLC勾配は、脱ガス器、オートサンプラー、カラムオープン(40 に設定)及びダイオード-アレ検出器(DAD)を有するクォーターナリーポンプを含んでなるAgilent TechnologiesからのHP 1100により与えられた。カラムからの流れはMS検出器に分けられた。MS検出器はエレクトロスプレーイオン化源を用いて形成された。ネプライザーガスとして窒素を用いた。源の温度は140 に保たれた。データ取得は、Mass Lynx - Openlynxデータシステムを用いて行なわれた。

【0284】

E. 1 LCMS - 方法 1

一般的方法Aに加え: Phenomenex Luna 5 $\mu$  C18(2)カラム(4.6 x 100 mm; プラスガードカートリッジ(guard cartridge))上で2 ml / 分の流量を用いて逆相HPLCを行なった。2つの移動相(移動相A: 0.1%のギ酸を含む水; 移動相B: 0.1%のギ酸を含むアセトニトリル)を用い、2 ml / 分の流量で3.5分以内に95% Aから95% Bへの勾配条件を実施し、2分間保持した。典型的に、両端を含んで2 $\mu$ l ~ 7 $\mu$ lの注入体積を用いた。

10

【0285】

E. 2 LCMS - 方法 2

一般的方法Bに加え: Waters Xterra MS 5 $\mu$  C18カラム(4.6 x 100 mm; プラスガードカートリッジ)上で2 ml / 分の流量を用いて逆相HPLCを行なった。2つの移動相(移動相A: 7 mMのアンモニアを含む水; 移動相B: 7 mMのアンモニアを含むアセトニトリル)を用い、2 ml / 分の流量で3.5分以内に95% Aから95% Bへの勾配条件を実施し、2分間保持した。典型的に、両端を含んで2 $\mu$ l ~ 7 $\mu$ lの注入体積を用いた。

20

【0286】

E. 3 LCMS - 方法 3

一般的方法Cに加え: Advanced Chromatography TechnologiesからのACE-C18カラム(3.0 $\mu$ m, 4.6 x 30 mm)上で、1.5 ml / 分の流量を用いて逆相HPLCを行なった。用いられた勾配条件は: 80% A(0.5 g / l 酢酸アンモニウム溶液), 10% B(アセトニトリル), 10% C(メタノール)から6.5分以内に50% B及び50% Cに、7分において100% Bに、そして7.5分において9.0分まで初期条件に平衡化である。注入体積は5 $\mu$ lである。高分解能質量スペクトル(タイムオブフライト(Time of Flight), TOF)は、正のイオン化モードにおいてのみ、0.1秒の滞留時間を用いて0.5秒内に100から750まで走査することにより取得された。毛管針電圧は、正のイオン化モードの場合に2.5 kVであり、コーン電圧は20 Vであった。ロイシン-エンケファリンは、ロックマスキャリブレーション(lock mass calibration)のために用いられる標準物質であった。

30

【0287】

E. 4 LCMS - 方法 4

一般的方法Cに加え: Advanced Chromatography TechnologiesからのACE-C18カラム(3.0 $\mu$ m, 4.6 x 30 mm)上で、1.5 ml / 分の流量を用いて逆相HPLCを行なった。用いられた勾配条件は: 80% A(0.5 g / l 酢酸アンモニウム溶液), 10% B(アセトニトリル), 10% C(メタノール)から6.5分以内に50% B及び50% Cに、7分において100% Bに、そして7.5分において9.0分まで初期条件に平衡化である。注入体積は5 $\mu$ lである。高分解能質量スペクトル(タイムオブフライト, TOF)は、0.3秒の滞留時間を用いて0.5秒内に100から750まで走査することにより取得された。毛管針電圧は、正のイオン化モードの場合に2.5 kVであり、負のイオン化モードの場合に2.9 kVであった。コーン電圧は正及び負の両方のイオン化モードの場合に20 Vであった。ロイシン-エンケファリンは、ロックマスキャリブレーションのために用いられる標準物質であっ

40

50

た。

【0288】

E. 5 LCMS - 方法 5

一般的方法 C に加え：Advanced Chromatography Technologies からの ACE - C18 カラム (3.0  $\mu$ m, 4.6 x 30 mm) 上で、1.5 ml / 分の流量を用いて逆相 HPLC を行なった。用いられた勾配条件は：80% A (0.5 g / l 酢酸アンモニウム溶液), 10% B (アセトニトリル), 10% C (メタノール) から 6.5 分以内に 50% B 及び 50% C に、7 分において 100% B に、そして 7.5 分において 9.0 分まで初期条件に平衡化である。注入体積は 5  $\mu$ l である。高分解能質量スペクトル (タイムオブフライト, TOF) は、正のイオン化モードにおいてのみ、0.1 秒の滞留時間を用いて 0.5 秒内に 100 から 750 まで走査することにより取得された。毛管針電圧は 2.5 kV であり、コーン電圧は 20 V であった。ロイシン - エンケファリンは、ロックマスキャリブレーションのために用いられる標準物質であった。

10

【0289】

E. 6 LCMS - 方法 6

一般的方法 C に加え：10  $\mu$ l の注入体積を用いる以外は方法 3 と同じ。

【0290】

E. 7 LCMS - 方法 7

一般的方法 C に加え：Agilent からの XDB - C18 カートリッジ (3.5  $\mu$ m, 4.6 x 30 mm) 上で、1 ml / 分の流量を用いて逆相 HPLC を行なった。用いられた勾配条件は：80% A (0.5 g / l 酢酸アンモニウム溶液), 10% B (アセトニトリル), 10% C (メタノール) から 6.0 分以内に 50% B 及び 50% C に、6.5 分において 100% B に、7.0 分まで保持、及び 7.6 分において 9.0 分まで初期条件に平衡化である。注入体積は 5  $\mu$ l である。高分解能質量スペクトル (タイムオブフライト, TOF) は、0.3 秒の滞留時間を用いて 0.5 秒内に 100 から 750 まで走査することにより取得された。毛管針電圧は、正のイオン化モードの場合に 2.5 kV であり、負のイオン化モードの場合に 2.9 kV であった。コーン電圧は、正及び負の両方のイオン化モードの場合に 20 V であった。ロイシン - エンケファリンは、ロックマスキャリブレーションのために用いられる標準物質であった。

20

30

【0291】

E. 8 LCMS - 方法 8

一般的方法 C に加え：Advanced Chromatography Technologies からの ACE - C18 カラム (3.0  $\mu$ m, 4.6 x 30 mm) 上で、1.5 ml / 分の流量を用いて逆相 HPLC を行なった。用いられた勾配条件は：80% A (0.5 g / l 酢酸アンモニウム溶液), 10% B (アセトニトリル), 10% C (メタノール) から 6.5 分以内に 50% B 及び 50% C に、7 分において 100% B に、そして 7.5 分において 9.0 分まで初期条件に平衡化である。注入体積は 5  $\mu$ l である。低分解能質量スペクトル (ZQ 検出器; 四極 (quadrupole)) は、0.3 秒の滞留時間を用いて 1.0 秒内に 100 から 1000 まで走査することにより取得された。毛管針電圧は 3 kV であった。コーン電圧は、正のイオン化モードの場合に 20 V 及び 50 V であり、負のイオン化モードの場合に 20 V であった。

40

【0292】

E. 9 LCMS - 方法 9

一般的方法 C に加え：10  $\mu$ l の注入体積を用いる以外は方法 8 と同じ。

【0293】

E. 10 LCMS - 方法 10

一般的方法 B に加え：Waters Xterra MS 5  $\mu$  C18 カラム (4.6 x 100 mm; プラスガードカートリッジ) 上で 2 ml / 分の流量を用いて逆相 HPLC を行なった。2 つの移動相 (移動相 A : 7 mM のアンモニアを含む水; 移動相 B : 7 m

50

Mのアンモニアを含むアセトニトリル)を用い、2 ml /分の流量で3.5分以内に95% Aから95% Bへの勾配条件を実施し、5.5分間保持した。典型的に、両端を含んで2  $\mu$ l ~ 7  $\mu$ lの注入体積を用いた。

【0294】

E.11 LCMS - 方法11

一般的方法Bに加え：Waters Xterra MS 5  $\mu$  C18カラム(4.6 x 100 mm; プラスガードカートリッジ)上で2 ml /分の流量を用いて逆相HPLCを行なった。2つの移動相(移動相A: 7 mMのアンモニアを含む水; 移動相B: 7 mMのアンモニアを含むアセトニトリル)を用い、2 ml /分の流量で3.5分以内に95% Aから95% Bへの勾配条件を実施し、4分間保持した。典型的に、両端を含んで2  $\mu$ l ~ 7  $\mu$ lの注入体積を用いた。

10

【0295】

E.12 - 融点 - 方法12

複数の化合物に関し、DSC 823e (Mettler - Toledo)を用いて融点を決定した。30 /分の温度勾配を用いて融点を測定した。最高温度は400 であつた。

【0296】

E.13 融点 - 方法13

複数の化合物に関し、Mettler FP62装置上において開放毛细管中で融点を決定した。3又は10 /分の温度勾配を用いて融点を測定した。最高温度は300 であつた。デジタルディスプレイから融点を読み取った。

20

【0297】

## 【表 6 2】

表 11: 本発明に従う化合物に関する分析データ

化合物番号	R <sub>t</sub>	(MH) <sup>+</sup>	LCMS- 方法	物理-化学的データ
1-01	2.16	406	1	
1-02	3.83	448	2	
1-03	3.44	476	1	
1-04	4.24	506	1	
1-05	3.32	484	1	
1-06	2.1	392	1	
1-07	3.64	434	2	
1-08	3.98	423	3	
1-09	2.15	436	1	
1-10	4.04	450	8	
1-11	3.48	506	1	
1-12	3.41	504	1	

10

20

【 0 2 9 8 】

30

【表 6 3】

化合物番号	R <sub>t</sub>	(MH) <sup>+</sup>	LCMS- 方法	物理-化学的データ
1-13	3.35	436	8	
1-14	3.94	478	8	
1-15	4.44	506	8	
1-16	4.30	417	2	
1-17	3.89	447	8	(E)
1-18	4.56	463	8	(E)
1-19	2.11	394	1	
1-20	2.18	420	2	
1-21	2.15	408	1	
1-22	2.13	408	1	
1-23	2.1	381	1	
1-24	2.33	423	1	
1-25	2.35	463	1	
1-26	3.07	425	2	融点: 103.6 °C (方法12)
1-27	1.97	452	1	
1-28	2.3	451	1	
1-29	2.25	439	1	
1-30	3.07	423	2	融点: 105.9 °C (方法12)
1-31	3.42	451	1	
1-32	2.51	485	1	
1-33	2.42	501	1	
1-34	2.25	486	1	

10

20

30

40

【 0 2 9 9 】

【表 6 4】

化合物番号	R <sub>t</sub>	(MH) <sup>+</sup>	LCMS- 方法	物理-化学的データ
1-35	3.75	421	7	
1-36	2.13	437	1	
1-37	2.90	449	1	
1-38	3.92	435	2	
1-39	2.24	453	1	
1-40	3.20	449	2	
1-41	2.18	478	1	
1-42	2.31	493	1	
1-43	3.38	493	2	
1-44	2.17	437	1	融点: 138.1 °C (方法12)
1-45	2.53	512	1	
1-46	2.3	435	1	
1-47	2.97	449	1	
1-48	3.77	435	3	
1-49	2.49	461	1	
1-50	3.14	451	9	
1-51	3.14	451	9	
1-52	3.54	465	3	
1-53	3.47	463	3	
1-54	3.47	479	3	
1-55	2.79	464	6	
1-56	3.98	455	3	

10

20

30

40

【 0 3 0 0 】

【表 6 5】

化合物番号	R <sub>t</sub>	(MH) <sup>+</sup>	LCMS- 方法	物理-化学的データ
1-57	2.86	409	3	
1-58	3.16	437	6	
1-59	2.21	437	1	
1-60	2.13	441	1	
1-61	3.05	453	2	
1-62	3.31	481	1	
1-63	2.24	496	1	
1-64	2.90	483	1	
1-65	3.59	507	1	
1-66	3.43	515	1	
1-67	3.32	451	3	融点 : 198.7 °C (方法12)
1-68	3.10	467	2	
1-69	2.25	483	1	
1-70	4.29	483	3	融点 : 234.9 °C (方法13)
1-71	2.26	490	1	
1-72	3.31	495	2	
1-73	2.42	501	1	
1-74	3.12	467	10	
1-75	7.98	465	10	
1-76	2.28	481	1	
1-77	2.35	479	1	
1-78	3.72	509	2	

10

20

30

40

【表 6 6】

化合物番号	R <sub>t</sub>	(MH) <sup>+</sup>	LCMS- 方法	物理-化学的データ
1-79	2.44	515	1	
1-80	3.23	481	2	
1-81	3.81	439	2	
1-82	2.36	465	1	
1-83	2.31	439	1	
2-01	3.47	434	3	
2-02	3.27	405	3	
2-03	4.07	439	3	融点 : 120.2 °C (方法12)
2-04	3.51	435	8	融点 : 101.1 °C (方法12)
2-05	3.63	449	3	
2-06	3.44	436	3	
2-07	3.02	436	3	
2-08	3.28	450	3	
2-09	3.06	446	6	
2-10	4.02	422	3	
2-11	3.96	452	3	融点 : 79.4 °C (方法12)
2-12	3.44	435	3	
2-13	3.46	465	3	
2-14	3.22	452	3	
2-15	3.43	423	3	
2-16	3.33	453	3	
2-17	2.29	439	1	

10

20

30

40

【 0 3 0 2 】



【表 6 7】

化合物番号	R <sub>t</sub>	(MH) <sup>+</sup>	LCMS- 方法	物理-化学的データ
2-18	3.55	483	3	
2-19	3.85	513	3	
2-20	4.14	513	8	
2-21	4.26	513	8	
2-22	3.82	469	3	
2-23	3.83	469	3	
2-24	3.88	469	3	
2-25	4.62	486	3	
2-26	4.68	486	3	
2-27	2.31	455	1	
2-28	2.34	485	1	
2-29	3.83	499	3	
2-30	2.42	485	1	
2-31	4.11	499	6	
2-32	4.04	499	6	
2-33	2.36	465	1	
2-34	4.04	503	3	
2-35	3.22	465	6	
2-36	3.21	465	3	
2-37	3.47	495	3	
2-38	3.34	495	3	
2-39	4.43	503	3	

10

20

30

40

【 0 3 0 3 】

【表 6 8】

化合物番号	R <sub>t</sub>	(MH) <sup>+</sup>	LCMS- 方法	物理-化学的データ
2-40	2.52	519	1	
2-41	4.47	533	3	
2-42	3.64	499	3	
2-43	4.23	521	3	
2-44	3.29	490	3	
3-01	3.26	468	1	
3-02	2.12	390	1	
3-03	3.28	432	1	
3-04	3.32	460	1	
3-05	4.20	490	1	
3-06	2.07	376	1	
3-07	3.99	476	1	
3-09	4.13	448	8	
3-10	4.32	462	3	
3-11	3.71	420	3	
3-12	3.42	420	8	
3-13	4.09	434	8	
3-14	4.04	448	3	
3-15	4.64	462	8	
3-16	4.71	446	8	
3-17	5.35	460	8	
3-18	5.90	486	8	

10

20

30

40

【 0 3 0 4 】

【表 6 9】

化合物番号	R <sub>t</sub>	(MH) <sup>+</sup>	LCMS- 方法	物理-化学的データ
3-19	3.41	434	3	
3-20	3.75	476	3	
3-21	4.52	476	3	融点 : > 300 °C (方法13)
3-22	3.70	431	3	
3-23	4.55	447	3	
3-24	3.15	406	3	
3-25	3.57	420	3	
3-26	4.09	448	8	
3-27	3.78	462	3	
3-29	4.49	450	8	
3-30	4.47	464	3	融点 : > 300 °C (方法13)
3-31	3.07	407	3	融点 : 151.6 °C (方法13)
3-32	3.42	421	3	
3-33	4.66	447	3	
3-34	2.08	421	1	
3-35	2.14	435	1	
3-36	4.10	521	1	
3-37	3.35	439	6	
3-38	3.55	423	3	
3-39	4.08	451	3	
3-40	3.74	466	3	
3-41	3.97	421	3	

10

20

30

40

【 0 3 0 5 】

【表 7 0】

化合物番号	R <sub>t</sub>	(MH) <sup>+</sup>	LCMS- 方法	物理-化学的データ
3-42	4.62	435	3	
3-43	3.75	453	3	
3-44	3.79	486	3	
3-45	3.09	451	2	
3-46	2.17	453	1	
3-47	2.18	453	1	
3-48	4.20	478	3	
3-49	3.25	479	2	
3-50	4.34	467	3	
3-51	2.92	474	1	
3-52	3.69	492	6	
3-53	3.39	492	6	
3-54	3.79	532	6	
3-55	4.12	546	3	
3-56	2.42	485	1	
3-57	2.40	477	1	
3-58	4.22	507	6	
3-59	2.24	451	1	
3-60	2.18	465	1	
3-61	2.26	465	1	
3-62	2.20	479	1	
3-63	2.33	479	1	

10

20

30

40

【 0 3 0 6 】

【表 7 1】

化合物番号	R <sub>t</sub>	(MH) <sup>+</sup>	LCMS- 方法	物理-化学的データ
3-64	2.91	481	2	
3-65	2.26	464	1	
3-66	3.74	437	3	
3-67	4.26	465	3	
3-68	2.30	449	1	
3-69	4.13	463	3	
3-70	2.29	465	1	
3-71	2.31	493	1	
3-72	2.36	481	1	
3-73	2.31	488	1	
3-74	2.40	499	1	
3-75	9.32	449	11	
3-76	2.24	465	1	
3-77	3.62	410	3	
3-78	4.69	424	3	
3-79	4.32	454	3	
3-80	4.96	468	3	
3-81	4.08	469	3	融点: 151.2 °C (方法13)
3-82	4.18	468	3	
3-83	4.37	496	3	融点: 121.8 °C (方法13)
3-84	3.48	420	6	
3-85	3.58	445	3	

10

20

30

40

【 0 3 0 7 】

【表 7 2】

化合物番号	R <sub>t</sub>	(MH) <sup>+</sup>	LCMS- 方法	物理-化学的データ
3-86	3.59	442	3	
3-87	5.59	426	8	
3-88	3.57	449	6	
3-90	2.60	421	3	
3-91	2.93	422	4	
3-92	4.80	445	3	
4-01	4.35	475	3	
4-02	3.95	491	3	
4-03	4.33	493	3	
4-04	4.16	475	3	
4-05	4.36	529	3	
4-06	3.86	491	3	
4-07	3.68	491	3	
4-08	4.67	529	3	
5-01	3.68	447	3	
5-02	3.49	447	6	
5-03	3.68	477	5	
5-04	3.21	465	6	
5-05	4.89	483	3	
5-06	3.33	436	2	
5-07	3.32	436	2	
5-08	2.03	452	1	

10

20

30

40

【 0 3 0 8 】

【表 7 3】

化合物番号	R <sub>t</sub>	(MH) <sup>+</sup>	LCMS- 方法	物理-化学的データ
5-09	2.01	466	1	
5-10	4.29	474	3	
5-11	1.62	453	1	
6-01	4.73	424	3	
6-02	4.19	437	3	
6-03	4.15	437	3	
6-04	4.14	437	3	融点: 113.2 °C (方法13)
6-05	4.77	451	3	
6-06	4.79	451	3	
6-07	4.75	451	3	融点: 126.5 °C (方法13)
6-08	4.93	479	3	融点: 105.5 °C (方法13)
6-09	5.22	519	3	
6-10	4.94	424	8	
6-11	4.62	438	3	
6-12	4.54	448	8	
6-13	5.05	464	3	
6-14	3.88	424	3	
6-15	4.16	438	3	
6-16	4.43	466	8	
6-17	4.74	466	8	
6-18	5.16	465	3	融点: > 300 °C (方法13)
7-01	3.35	451	3	

10

20

30

40

【 0 3 0 9 】

【表 7 4】

化合物番号	R <sub>t</sub>	(MH) <sup>+</sup>	LCMS- 方法	物理-化学的データ
7-02	5.46	551	3	
7-03	2.86	467	1	
8-01	3.74	429	3	
8-02	3.54	445	3	
8-03	4.02	473	3	
8-04	3.92	489	3	
8-05	4.75	442	3	
8-06	3.26	471	2	
8-07	3.17	487	2	
8-08	9.22	421	10	
8-09	3.24	472	2	
9-01	3.22	403	3	融点: 177 °C (方法13)
9-02	4.30	419	3	

10

20

30



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2006/069830
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D241/20 C07D403/10 A61K31/497 A61P31/18		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/085200 A (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD; OTAKE, NORIKAZU; HAGA, YUJI; NAYA, AKIR) 15 September 2005 (2005-09-15) cited in the application the whole document	1-26
Y	WO 98/11075 A (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY) 19 March 1998 (1998-03-19) the whole document	1-26
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" 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 document 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 3 April 2007		Date of mailing of the international search report 17/04/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lauro, Paola

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/069830

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	A.R.KENNEDY ET AL.: "Effect of direct injection of Melanin-Concentrating Hormone into the paraventricular nucleus: further evidence for a stimulatory role in the adrenal axis via SLC-1" J. NEUROENDOCRINOL., vol. 15, no. 3, 2003, pages 268-272, XP002427851 page 271, left-hand column	1-26
A	HAZEL J. DYKE; NICHOLAS C. RAY: "Recent developments in the discovery of MCH-1R antagonists for the treatment of obesity" EXPERT OPIN. THER. PATENTS, vol. 15, no. 10, October 2005 (2005-10), pages 1303-1313, XP002382192 cited in the application the whole document	1-26

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/069830

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2005085200	A	15-09-2005	AU 2005219784 A1	15-09-2005
			CA 2558272 A1	15-09-2005
			CN 1930126 A	14-03-2007
			EP 1741703 A1	10-01-2007
WO 9811075	A	19-03-1998	AT 213495 T	15-03-2002
			AU 4270297 A	02-04-1998
			CA 2265672 A1	19-03-1998
			DE 69710594 D1	28-03-2002
			DE 69710594 T2	29-08-2002
			EP 0927171 A1	07-07-1999
			JP 2001502300 T	20-02-2001

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 491/113	(2006.01)	C 0 7 D 491/113	
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 498/08	(2006.01)	C 0 7 D 498/08	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 405/04	(2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4965	(2006.01)	A 6 1 K 31/4965	
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 31/5386	(2006.01)	A 6 1 K 31/5386	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/14	(2006.01)	A 6 1 P 3/14	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 5/24	(2006.01)	A 6 1 P 5/24	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 アンドレ - ジル , ホセ・イグナシオ  
 スペイン・イー - 4 5 0 0 7 トレド・ポリゴノインダストリアル・カレジャラマ 7 5 ・デイビジョンオブジャンセン - シラグ・エスエイ・ファーマシユーチカルリサーチアンドデベロップメント・ジヨンソンアンドジヨンソン内

(72)発明者 アルカザル - バカ , マヌエル・イエズス  
 スペイン・イー - 4 5 0 0 7 トレド・ポリゴノインダストリアル・カレジャラマ 7 5 ・デイビジョンオブジャンセン - シラグ・エスエイ・ファーマシユーチカルリサーチアンドデベロップメント・ジヨンソンアンドジヨンソン内

(72)発明者 アルバレス - エスコバル , ロサ・マリア

スペイン・イー - 4 5 0 0 7 トレド・ポリゴノインダストリアル・カレジャラマ 7 5 ・デイビジョ  
ンオブジャンセン - シラグ・エスエイ・ファーマシユーチカルリサーチアンドデベロツプメント・  
ジョンソンアンドジョンソン内

(72)発明者 オヤルザバル・サンタマリナ, ジュレン

スペイン・イー - 4 5 0 0 7 トレド・ポリゴノインダストリアル・カレジャラマ 7 5 ・デイビジョ  
ンオブジャンセン - シラグ・エスエイ・ファーマシユーチカルリサーチアンドデベロツプメント・  
ジョンソンアンドジョンソン内

(72)発明者 ダウツエンベルク, フランク・マテイアス

ベルギー・ビー - 2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセベーク 3 0 ・ジャンセン・ファーマシユー  
チカ・ナムローゼ・フエンノートシャツプ内

(72)発明者 マクリチエ, ジャクリン

イギリス・サフロンウオルデンエセツクス シービー 1 0 1 エツクスエル・チエスターフオード  
リサーチパーク・バイオフォーカスデイスカバリーリミテツド内

(72)発明者 シンプソン, ドナルド

イギリス・サフロンウオルデンエセツクス シービー 1 0 1 エツクスエル・チエスターフオード  
リサーチパーク・バイオフォーカスデイスカバリーリミテツド内

(72)発明者 マルテイネス・ゴンザレス, ソニア

スペイン・イー - 4 5 0 0 7 トレド・ポリゴノインダストリアル・カレジャラマ 7 5 ・デイビジョ  
ンオブジャンセン - シラグ・エスエイ・ファーマシユーチカルリサーチアンドデベロツプメント・  
ジョンソンアンドジョンソン内

F ターム(参考) 4C050 AA04 BB07 CC17 EE01 FF01 GG01 HH04

4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB06 BB07 BB08 BB09 CC34 CC36

CC54 CC79 CC81 DD02 DD03 DD04 DD06 DD10 DD12 DD14

DD15 DD22 DD34 EE01

4C072 AA03 BB02 CC01 CC11 DD10 EE07 FF07 GG08 HH02 HH07

UU01

4C084 AA19 MA02 MA52 NA14 ZA05 ZA12 ZA18 ZA22 ZA59 ZA69

ZA70 ZA81 ZC11 ZC33 ZC35 ZC42

4C086 AA01 AA02 AA03 BC48 BC50 BC73 CB22 GA02 GA07 GA08

GA09 GA12 GA16 MA02 MA03 MA05 MA52 NA14 ZA05 ZA12

ZA18 ZA22 ZA59 ZA69 ZA70 ZA81 ZC11 ZC33 ZC35 ZC42