

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年12月16日(16.12.2021)



(10) 国際公開番号

WO 2021/251452 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/454 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2021/022048

(22) 国際出願日: 2021年6月10日(10.06.2021)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2020-101162 2020年6月10日(10.06.2020) JP

(71) 出願人: 田辺三菱製薬株式会社(MITSUBISHI
TANABE PHARMA CORPORATION) [JP/JP];

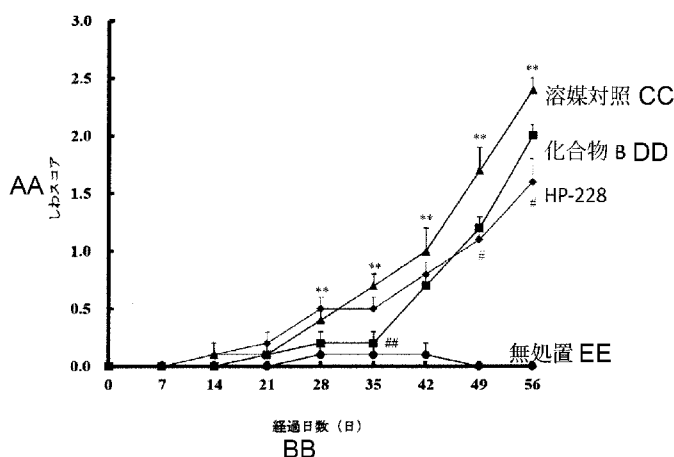
〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 鈴木 毅(SUZUKI, Tsuyoshi); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 近藤 真弘(KONDO, Masahiro); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 河野 佑子(KAWANO, Yuko); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 松本 淳宏(MATSUMOTO, Atsuhiko); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP).

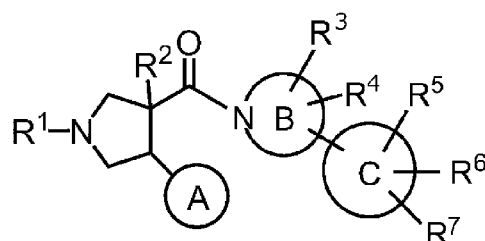
(54) Title: PREVENTIVE OR THERAPEUTIC AGENT FOR ACTINIC SKIN DISEASE

(54) 発明の名称: 光線性皮膚疾患の予防又は治療剤

[図3]



AA Wrinkle score
BB Number of days passed
CC Solvent control
DD Compound B
EE Untreated



[I]

(57) Abstract: Provided is a pharmaceutical for treatment or prevention of a state treatable or preventable by promoting melanin production, such as actinic skin disease (excluding porphyria), hypopigmentation (excluding vitiligo (vitiligo vulgaris)), phototherapy side effects, and canities, the pharmaceutical containing a compound represented by general formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt or cocrystals thereof.

(57) 要約: 一般式 [I] で表される化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩又は共結晶を含む、光線性皮膚疾患 (ポルフィリン症を除く)、低色素性疾患 (白斑症 (尋常性白斑) を除く)、光線療法 of 副作用、白髪などの、メラニン産生を促進することにより治療又は予防しうる状態を治療又は予防するための医薬。

[続葉有]

(74) 代理人: 特許業務法人秀和特許事務所 (IP FIRM SHUWA); 〒1030004 東京都中央区東日本橋三丁目4番10号 アクロポリス 21ビル8階 Tokyo (JP).

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

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称： 光線性皮膚疾患の予防又は治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、メラノコルチン受容体（MCR）作動活性（アゴニスト活性）を有する化合物を用いた光線性皮膚疾患等の治療又は予防用医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 太陽から照射された光のうち、波長300nm以下の光線は成層圏のオゾン層に吸収されるため地上に届く太陽光は300nm以上の紫外線、可視光線、赤外線である。太陽光線を浴びた時に生じる生理的な反応としては日光皮膚炎（日焼け）や長期曝露により生じる光老化と呼ばれる皮膚変化（皺、たるみ、色素斑）などがある。一方、健常人で反応しない程度の光照射によって皮膚炎などの病的変化を生じる疾患は光線性皮膚疾患と呼ばれる。光線性皮膚疾患は以下の4つに分類することができる。光アレルギー性皮膚炎、DNA修復異常症、ポルフィリン症、種痘様水疱症である。光線性皮膚疾患の治療法として最も原始的な方法は遮光することである。

[0003] 人体が紫外線照射を受けた時の生理反応としてメラニンと呼ばれる褐色の色素が皮膚に沈着する現象がある。これは紫外線によるDNA損傷から細胞を守るための生体防御反応の一種である。メラニンを産生する細胞はメラノサイトと呼ばれ、毛包においてその前駆細胞が産生されて毛包に局在すると同時に皮膚の表皮の基底層へも移動してゆく。メラノサイトは人の毛髪色、虹彩色、皮膚色の決定に重要な役割を担っている。メラノサイトによるメラニン産生機序としては、日光照射が環境ストレスとなりメラノサイト細胞表面上のメラノコルチン受容体1（MC1R）に生体内リガンド α -メラノサイト刺激ホルモン（ α -MSH）が結合して細胞内シグナルを活性化しユーメラニン合成が増加することである。

[0004] α -MSHの受容体であるメラノコルチン受容体（MCR）は7回膜貫通

型G-タンパク質共役受容体（GPCR）であり、その活性化により細胞内のサイクリックAMP（cAMP）が上昇し、それによって下流のシグナルが活性化して、生理活性を発揮する。MCRにはMC1RからMC5Rまで5種のサブタイプが存在する。

[0005] MC1Rは主に α -MSHにより活性化される受容体であり、メラニン細胞、免疫・炎症細胞、線維芽細胞、ケラチン生成細胞、内皮細胞、グリア細胞などに発現している。従って、生体内でMC1Rが活性化されると、様々な生体反応が起こることが知られているが、例えば、一つの現象として、MC1Rが発現している細胞内でcAMPレベルが上昇し、その結果として皮膚におけるメラニン形成や外部刺激に対する恒常性維持、抗炎症作用、組織の線維化抑制作用など様々な効果を奏することが知られている。

[0006] MC2Rは α -MSHに対する応答は低く、主にACTHにより活性化される受容体であり、副腎皮質に多く発現している。MC2Rを活性化すると、ステロイド産生効果があることが知られている。

[0007] MC3Rは主に γ -MSHとACTHにより活性化される受容体であり、中枢神経、マクロファージなどに発現している。MC3Rを活性化すると、自律神経機能の調節、抗炎症作用などの効果を奏することが知られている。

[0008] MC4Rは主に α -MSHとACTHにより活性化される受容体であり、中枢神経などに発現している。従って、MC4Rを活性化すると、摂食抑制、勃起機能亢進などの効果を奏することが知られている。

[0009] MC5Rは主に α -MSHにより活性化される受容体であり、外分泌腺、リンパ球などに発現している。MC5Rを活性化すると、外分泌液の調整、免疫機能調整などの効果を奏することが知られている。このように、これらのメラノコルチン受容体（MCRs）を活性化することにより、cAMPの形成を通じて免疫調節、抗炎症、組織の線維化抑制などの効果が得られることが期待される。

[0010] このように、MCRはサブタイプに分かれており、サブタイプごとに機能が異なり、さらに各サブタイプにおいてもシグナル伝達の下流における作用

は様々であるため、副作用を抑えて効率よく目的の薬理作用を発揮させるためには、目的の受容体を特異的にかつ目的に合致した作用を誘導する物質により制御することが重要である。

[0011] 例えば、上記の光線性皮膚疾患の治療にはMC 1 Rを活性化してメラニン産生を亢進させる作用を有する物質を用いることが考えられるが、光線性皮膚疾患等（但し、プロトポルフィリン症及び白斑症（尋常性白斑）を除く）の治療の目的で使用されるMC 1 R選択的アゴニストが求められていた。

[0012] 特許文献1～6には、MC 1 R選択的ではないがMC 1 Rを含むMCRを活性化する物質で、光線性皮膚疾患の治療や光線療法 of 副作用低減などの目的で使用できるアフアメラノチド（Afamelanotide）が開示されている。しかし、アフアメラノチドはMC 1 R選択的アゴニストではないので、副作用発現の懸念があり、またペプチドであるため、経口投与ができず、また、半減期が短く医療従事者による定期的な皮下インプラントが必要などの問題がある。

[0013] 一方、特許文献7および8では、 $1 - \{2 - [(3S, 4R) - 1 - \{(3R, 4R) - 1 - \text{シクロペンチル} - 3 - \text{フルオロ} - 4 - (4 - \text{メトキシフェニル}) \text{ピロリジン} - 3 - \text{イル}] \text{カルボニル}\} - 4 - (\text{メトキシメチル}) \text{ピロリジン} - 3 - \text{イル}] - 5 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{フェニル}\} \text{ピペリジン} - 4 - \text{カルボン酸}$ などのピロリジン化合物もしくはその医薬的に許容し得る塩、和物又は共結晶が、優れたMCR、特にMC 1 Rの活性化作用を有することが開示されている。また、当該化合物がMCR、特にMC 1 Rの活性化が関与する各種疾患又は症状の予防又は治療に有用であることが開示されており、具体的には、関節リウマチ、痛風性関節炎、変形性関節症、炎症性腸疾患、全身性強皮症、乾癬、線維症、プロトポルフィリン症、全身性エリテマトーデス、黒色腫、皮膚癌、白斑症、脱毛、疼痛、虚血／再かん流傷害、脳の炎症性疾患、肝炎、敗血症／敗血症性ショック、腎炎、移植、HIV疾患の増悪、血管炎、ブドウ膜炎、網膜色素変性症、加齢黄斑変性、微生物乾癬、セリアック病、ネフローゼ症候群、又はメラノーマ浸潤などが挙げられて

いる。しかし、色素沈着を亢進させることを中心とした機序に基づく、光線性皮膚疾患（プロトポルフィリン症を除く）、低色素性疾患（白斑症（尋常性白斑）を除く）、光線療法の副作用、白髪などの治療や予防に有効であることは開示されていない。

先行技術文献

特許文献

- [0014] 特許文献1：W02014/160015
特許文献2：W02018/142318
特許文献3：W02008/025094
特許文献4：W02009/103816
特許文献5：W02015/067503
特許文献6：W02008/025094
特許文献7：W02015/182723
特許文献8：W02020/138481

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0015] 光線性皮膚疾患の根本的な治療法は少なく、症状の発現を避け、又は症状を緩和するためには皮膚の日光への曝露を防ぐ方法が主流となっている。特に可視光により誘発される光線性皮膚疾患に罹患した患者は日中の外出を忌避する傾向もあり、患者のクオリティ・オブ・ライフ（QOL）を著しく損なうことが知られている。

上記の通り、MC Rのリガンドである α -メラノサイト刺激ホルモン（ α -MSH）のアナログが光線性皮膚疾患等の治療剤として開発されている（特許文献1～6）が、MC 1 Rの選択的アゴニストではなく、副作用の発現が懸念される。また、ペプチドであるため経口投与が出来ず、医療従事者による定期的な皮下インプラントが必要であることから利便性に課題を持つと考えられる。

そのため、より安全かつ患者の負担なく効果的に治療が可能な光線性皮膚疾患等の治療又は予防用医薬組成物が求められている。

課題を解決するための手段

[0016] 本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討を行った。その結果、下記一般式 [I] で表される化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩又は共結晶がインビボにおいて効率よくメラニン産生を促進させて皮膚の色素沈着を促進することが見出された。それにより、光線性皮膚疾患（プロトポルフィリン症を除く）、低色素性疾患（白斑症（尋常性白斑）を除く）、光線療法の副作用、白髪などの予防や治療に有効であること、さらには、ヒトにおいて色素沈着に特に有効な投与量をも見出した。これらの知見に基づき、本発明を完成させるに至った。

[0017] 本発明は、下記一般式 [I] で表される化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩又は共結晶を有効成分とする、主にメラニン産生を促進することにより治療又は予防しうる状態（プロトポルフィリン症および白斑症（尋常性白斑）を除く）を治療又は予防するための医薬を提供する。

本発明は、下記一般式 [I] で表される化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩又は共結晶の有効量を治療又は予防を必要とする対象に投与する工程を含む、主にメラニン産生を促進することにより治療又は予防しうる状態（プロトポルフィリン症または白斑症（尋常性白斑）を除く）を治療又は予防するための方法を提供する。

本発明は、主にメラニン産生を促進することにより治療又は予防しうる状態（プロトポルフィリン症または白斑症（尋常性白斑）を除く）を治療又は予防するための、下記一般式 [I] で表される化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩又は共結晶を提供する。

本発明は、下記一般式 [I] で表される化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩又は共結晶の、主にメラニン産生を促進することにより治療又は予防しうる状態（プロトポルフィリン症または白斑症（尋常性白斑）を除く）を治療又は予防するための医薬の製造における使用を提供する。

ここで、一般式 [I] で表される化合物は $1 - \{ 2 - [(3S, 4R) - 1 - \{ [(3R, 4R) - 1 - \text{シクロペンチル} - 3 - \text{フルオロ} - 4 - (4 - \text{メトキシフェニル}) \text{ピロリジン} - 3 - \text{イル}] \text{カルボニル} \} - 4 - (4 - \text{メトキシメチル}) \text{ピロリジン} - 3 - \text{イル}] - 5 - (4 - \text{トリフルオロメチル}) \text{フェニル} \} \text{ピペリジン} - 4 - \text{カルボン酸}$ もしくはその医薬的に許容しうる塩又は共結晶（以下、化合物Aともいう。）が好ましい。

また、メラニン産生を促進することにより治療又は予防しうる状態としては、光線性皮膚疾患（プロトポルフィリン症を除く）、低色素性疾患（白斑症（尋常性白斑）を除く）、光線療法の副作用、白髪などが挙げられ、光線性皮膚疾患としては、光アレルギー性皮膚炎、種痘様水疱症、DNA修復異常症、ポルフィリン症（プロトポルフィリン症を除く）が挙げられる。ここで、光アレルギー性皮膚炎としては日光蕁麻疹、多形日光疹、慢性光線性皮膚炎、光アレルギー性接触皮膚炎、光アレルギー性光線過敏症型薬疹等が挙げられ、DNA修復異常症としては色素性乾皮症、コケーン症候群、ブルーム症候群、ウェルナー症候群、ロスムンド・トムソン症候群、硫黄欠乏性毛髪発育異常症、紫外線高感受性症候群等が挙げられ、ポルフィリン症（プロトポルフィリン症を除く）としては先天性骨髄性ポルフィリン症、異型ポルフィリン症、急性間欠性ポルフィリン症、晩発性皮膚ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症等が挙げられる。特に、日光蕁麻疹、多形日光疹などの光アレルギー性皮膚炎、先天性骨髄性ポルフィリン症、異型ポルフィリン症、急性間欠性ポルフィリン症、晩発性皮膚ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症などのポルフィリン症（プロトポルフィリン症を除く）、色素性乾皮症などのDNA修復異常症などが好ましい。また、低色素性疾患（白斑症（尋常性白斑）を除く）としては、眼皮膚白皮症、まだら症、脱色素性母斑、低色素症（伊藤白斑）、フェニルケトン尿症、結節性硬化症、遺伝性対側性色素異常症、ワールデンプルグ症候群、ヘルマンズキー・プロドラック症候群、チェディアックー東症候群、グリセリ症候群、ティーツ症候群などの先天性低色素性疾患、およびサットン白斑、フォークトー小柳ー原田病、老人性白

斑、海水浴後白斑、梅毒性白斑などの後天性低色素性疾患が挙げられる。

また、一般式 [I] で表される化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩又は共結晶の投与量が 50～500 mg/日であることが好ましく、100～300 mg/日であることがより好ましい。

発明の効果

[0018] 本発明によれば、太陽光線を代表とする紫外線を浴びることを必要とせず、効率よくメラニン産生を促進させて皮膚の色素沈着を促進することができ、その作用を中心としたMC1R活性化の効果により、光線性皮膚疾患、低色素性疾患、光線療法の副作用、白髪などの治療や予防が可能である。一般式 [I] で表される化合物もしくはその医薬的に許容し得る塩又は共結晶は経口投与可能であってヒトにおける体内動態も良好であり、また、MC1R選択的な化合物であることから副作用が少なく、安全かつ患者の負担なく効果的に光線性皮膚疾患、低色素性疾患、光線療法の副作用、白髪などの治療や予防を行うことができる。

図面の簡単な説明

[0019] [図1]図1は、マウス黒色腫由来細胞株B16F1細胞において化合物A又はNDP- α MSHを用いたメラニン産生アッセイの結果を示す図である。EC50活性値は化合物AおよびNDP- α MSHそれぞれ13.00および8.455 pmol/Lであった。それぞれの値は3回行った実験の平均値±標準誤差を表す。*および**はそれぞれ $P<0.05$ 、 $P<0.01$ を示す。

[図2]図2は健常人に化合物Aを反復14日間投与し、57日目まで観察し続けた皮膚メラニン密度の推移を示した図である。

[図3]図3は紫外線A照射マウス光老化モデルにおいて化合物B又はHP-228（対照薬、メラノコルチン作動性ペプチド(Neuropeptides 1997, 31, 565)）を投与した時の皮膚しわスコアの経時推移を示す。それぞれの値は10例の平均値±標準誤差を表す。**は無処置群と溶媒対照群の間の $P<0.01$ を示す。#および##は溶媒対照群と比較した被験物質投与群のそれぞれ $P<0.05$ 、 $P<0.01$ を示す。

[図4]図4は紫外線A照射マウス光老化モデルにおいて化合物B又はHP-228（対照薬，メラノコルチン作動性ペプチド）を8週間投与した後の摘出皮膚中I型コラーゲン量を示す。それぞれの値は10例の平均値±標準誤差を表す。**は無処置群と溶媒対照群の間の $P<0.01$ を示す。##は溶媒対照群と比較した被験物質投与群の $P<0.01$ を示す。

発明を実施するための形態

[0020] 以下、本発明につき、説明する。

<置換基の定義>

本明細書における各基の定義は、特に明記しない限り、自由に組み合わせることができる。

本明細書において、アルキルとは、炭素数1～6（C1～6）の直鎖又は分岐鎖状の飽和炭化水素鎖基をいう。とりわけ炭素数1～4（C1～4）の基が好ましい。具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、2-メチル-n-ブチル、i-アミル（3-メチル-n-ブチル）、2-メチル-n-ペンチルなどが挙げられる。とりわけ、メチル、エチル、i-プロピル、又はt-ブチルが好ましい。

アルケニルとは、少なくとも1の二重結合を有する炭素数2～6（C2～6）の直鎖又は分岐鎖状の炭化水素鎖基をいう。とりわけ、炭素数2～4（C2～4）の基が挙げられる。具体的には、ビニル、プロペニル、ブテニルなどが挙げられる。

[0021] シクロアルキルとは、炭素数3～7（C3～7）の単環飽和炭化水素基及びアダマンチルをいい、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びアダマンチルが挙げられる。

シクロアルケニルとは、少なくとも1の二重結合を有する炭素数3～7（C3～7）の環状基をいう。具体的には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどが挙げられる。

[0022] アルコキシとは、前記のアルキルが酸素原子と結合した1価基をいい、炭

素数 1～6 (C 1～6) の直鎖又は分岐鎖状のアルキル－O－が挙げられ、炭素数 1～4 (C 1～4) のアルキル－O－が好ましい。具体的にはメトキシ、エトキシ、n－プロポキシ、i－プロポキシ、n－ブトキシ、t－ブトキシ、2－メチル－n－プロポキシ、3－メチル－n－ブトキシなどが挙げられる。

アルカノイルとは、前記のアルキルにカルボニル (C=O) が結合した基をいい、炭素数 1～6 (C 1～6) の直鎖又は分岐鎖状のアルキル－C (=O)－が挙げられ、炭素数 1～4 (C 1～4) のアルキル－C (=O)－が好ましい。具体的には、アセチル、プロピオニル、ブチリル等が挙げられる。

[0023] アルキレンとは、炭素数 1～6 (C 1～6) の直鎖又は分岐鎖状の飽和炭化水素 2 価基をいい、炭素数 1～4 (C 1～4) の基が好ましい。具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン (プロピレン)、テトラメチレン (n－ブチレン) などが挙げられる。

アルキレンオキシとは、前記のアルキレンに酸素原子が結合した 2 価基をいい、具体的には炭素数 1～6 (C 1～6) のアルキレン－O－が挙げられ、炭素数 1～4 (C 1～4) のアルキレン－O－が好ましい。アルキレンオキシ基は異なる 2 つの原子 (例えば、炭素原子) 上に同時に置換していてもよく、同一原子 (例えば、炭素原子) 上に置換してスピロ環形成していてもよい。

[0024] ハロゲン又はハロとしては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられる。とりわけ、フッ素原子及び塩素原子が挙げられる。

ハロアルキルとは、1～3 個のハロゲン原子で置換されたアルキルをいい、例えば、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1－フルオロメチル、2－フルオロエチルなどが具体例として挙げられる。

ハロアルコキシとは、1～3 個のハロゲン原子で置換されたアルキル－O－をいい、例えば、トリフルオロメトキシなどが具体例として挙げられる。

[0025] ヒドロキシアルキルとは、1 個の水酸基で置換されたアルキルをいい、例

例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル、4-ヒドロキシ-4-メチル-n-ペンチルなどが具体例として挙げられる。

シアノアルキルとは、1個のシアノ基で置換されたアルキルをいい、例えば、シアノメチルなどが具体例として挙げられる。

アルコキシアルキルとは、1個のアルコキシ基で置換されたアルキルをいい、例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、2-メトキシ-1, 1-ジメチルエチル、4-メトキシ-4-メチル-n-ペンチルなどが具体例として挙げられる。

[0026] アリールとしては、6～10員の芳香族炭化水素環式基が挙げられる。単環又は二環式のアリールが好ましく、具体的には、フェニル、ナフチルが挙げられ、とりわけフェニルが好ましい。

部分的に水素化されていてもよいアリールとは、前記のアリール及び前記アリールが部分的に水素化されたものの両者を含み、例えばフェニル基とシクロアルキル基が縮合して形成する環状基、及びフェニル基とシクロアルケニル基が縮合して形成する環状基なども含まれる。具体的には、フェニル、ナフチル、ジヒドロフェニル、インダニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチルなどが挙げられる。

[0027] ヘテロアリールとは、硫黄原子、酸素原子、及び窒素原子からなる群より独立して選ばれる1～4の異項原子を含む5～10員単環式又は二環式基をいう。好ましくは、少なくとも1の窒素原子を含み、さらに硫黄原子、酸素原子、及び窒素原子からなる群より独立して選ばれる異項原子を含んでいてもよい5～6員単環式のヘテロアリールが挙げられる。また、別の好ましいものは、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より独立して選ばれる1～4の異項原子を含む5～6員単環式のヘテロアリール基である。具体的には、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジニル、

トリアジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾイミダゾリルなどが挙げられる。

[0028] 脂肪族複素環とは、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より独立して選ばれる1～3の異項原子を含む4～8員の飽和環式基をいう。また、脂肪族複素環は、環を構成する2個の炭素原子がアルキレン基で架橋されて二環式基又は三環式基を形成してもよく、環内に二重結合を有していてもよい。好ましくは、少なくとも1の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より選ばれる1の異項原子を含んでいてもよい4～7員単環式の脂肪族複素環である。また、別の好ましい例としては、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より独立して選ばれる1～2の異項原子を含む、5～6員単環式の脂肪族複素環である。具体的には、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、イミダゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、ホモピペラジニル、ホモモルホリニル、3-アザビシクロ[3.1.0]-ヘキシル、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリルなどが挙げられる。アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]-ヘキシルなどが好ましい。また、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルなどが好ましく、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルが特に好ましい。また、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニルなども好ましい。

[0029] 脂肪族複素環カルボニルとは、前記脂肪族複素環にカルボニル基が結合した基をいい、硫黄原子、酸素原子、及び窒素原子からなる群より独立して選ばれる1～3の異項原子を含む4～7員単環式脂肪族複素環-C(=O)-が好ましい。より好ましくは、少なくとも1の窒素原子を含み、さらに硫黄原子、酸素原子、及び窒素原子からなる群より選ばれる1の異項原子を含んでいてもよい4～7員単環式の脂肪族複素環カルボニルである。特に、少な

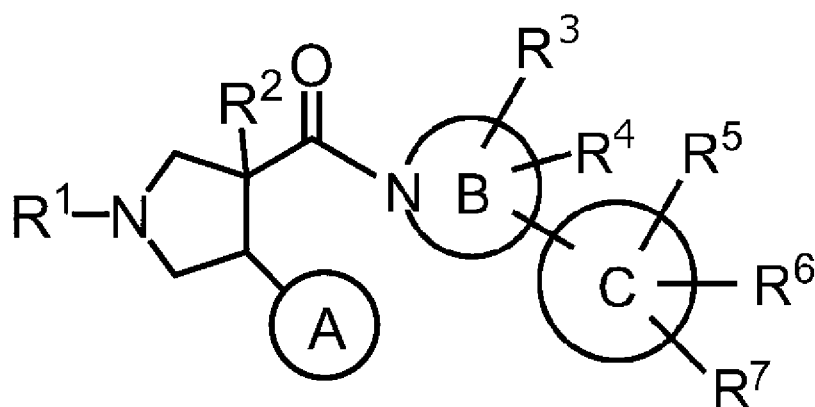
くとも1の窒素原子を含む5～6員単環式の脂肪族複素環カルボニルであって、環中の窒素原子にカルボニル基が結合しているものが好ましい。

[0030] 脂肪族複素環スルホニルとは、前記脂肪族複素環にスルホニル基が結合した基を言い、硫黄原子、酸素原子、及び窒素原子からなる群より独立して選ばれる1～3の異項原子を含む4～7員単環式脂肪族複素環－(SO₂)－が挙げられる。とりわけ、少なくとも1の窒素原子を含み、さらに硫黄原子、酸素原子、及び窒素原子からなる群より選ばれる1の異項原子を含んでもよい4～7員単環式脂肪族複素環－(SO₂)－が好ましい。特に、少なくとも1の窒素原子を含み、窒素原子にスルホニル基が結合した5～6員単環式脂肪族複素環－(SO₂)－が好ましい。

[0031] <一般式 [I] で表される化合物の説明>

一般式 [I] における、各記号について、以下に説明する。

[0032] [化1]



[I]

式中、環Aは置換されていてもよいアリール基、又は置換されていてもよいヘテロアリール基を表し、

R¹は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよい脂肪族複素環基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリ

ール基、又は1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基を表し、

R^2 はハロゲン原子、アルキル基、又はアルコキシ基を表し；

環Bは、部分的に二重結合を含んでいてもよい含窒素脂肪族複素環基を表し、

環Cはアリール基、又はヘテロアリール基を表し、

R^3 及び R^4 は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シアノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、及びアルコキシ基からなる群より選ばれる基を表し；

R^5 は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい脂肪族複素環基、置換されていてもよいアルコキシ基、カルボキシル基で置換されていてもよい1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、又はカルボキシル基で置換されていてもよい1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基を表し、

R^6 及び R^7 は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、及びハロアルコキシ基からなる群より選ばれる基を表す。

[0033] 環Aで表される「置換されていてもよいアリール基」のアリール部分としては、6～10員の単環又は二環式アリールが挙げられ、具体的には、フェニル、又はナフチルなどが挙げられる。とりわけ、フェニル基が好ましい。

[0034] 環Aで表される「置換されていてもよいヘテロアリール基」のヘテロアリール部分としては、少なくとも1の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より独立して選ばれる1～3の異項原子を含

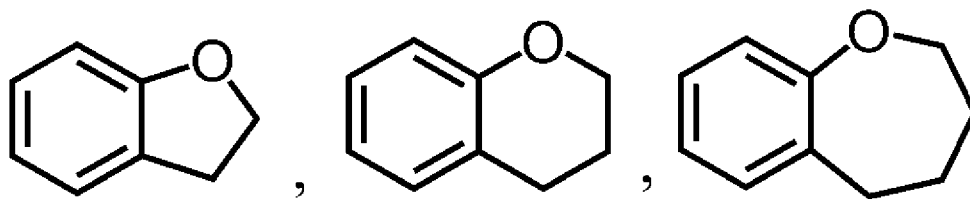
んでいてもよい5～6員単環式のヘテロアリールが好ましい。具体的にはピロリル基、フラニル基、チエニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基などが挙げられる。特に好ましくはピリジニル基である。

[0035] 環Aで表される「置換されていてもよいアリール基」、及び「置換されていてもよいヘテロアリール基」における置換基としては、各々独立して選ばれる1～3の基であってよく、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルキレンオキシ基が挙げられる。具体的には、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、*i*-プロピル基、トリフルオロメチル基、シクロプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメトキシ基、エチレンオキシ基などが挙げられる。

[0036] 環Aとしては、例えば、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、及びアルキレンオキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアリール基；ハロゲン原子、及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいヘテロアリール基などが挙げられる。好ましくは、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、及びアルキレンオキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアリール基、及びハロゲン原子又はアルコキシ基で置換されていてもよいヘテロアリール基である。より好ましくは、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、及びアルキレンオキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアリール基であり、特に好ましくは、アルコキシ基で置換されていてもよいアリール基である。

[0037] ここにおいて、「アルキレンオキシ基で置換されたアリール基」のうち「アルキレンオキシ基で置換されたフェニル」には、例えば、下式構造が含まれる。

[化2]



[0038] 環Aとしてはまた、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、及びアルキレンオキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアリール基；ハロゲン原子、及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいヘテロアリール基などが挙げられ、より具体的には、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、*i*-プロピル基、トリフルオロメチル基、シクロプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、及びトリフルオロメトキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいフェニル基；ジヒドロベンゾフラニル基；フッ素原子で置換されていてもよいピリジニル基；メトキシ基で置換されていてもよいピリジニル基などが挙げられる。好ましくは、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、*i*-プロピル基、トリフルオロメチル基、シクロプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、及びトリフルオロメトキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいフェニル基であり、より好ましくはメトキシ基で置換されていてもよいフェニル基である。

[0039] R^1 で表される「置換されていてもよいアルキル基」のアルキルとしては、とりわけ α -ブチルが好ましい。

R^1 で表される「置換されていてもよいシクロアルキル基」のシクロアルキルとしては、とりわけ、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが好ましい。

R^1 で表される「置換されていてもよい脂肪族複素環基」の脂肪族複素環としては、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より独立して選ばれる1～2の異項原子を含む、5～6員単環式脂肪族複素環基が好ましい。具体的には、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、又はピペリジニル

ルが好ましい。

R¹で表される「置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいアリール基」の部分的に水素化されていてもよいアリールとしては、フェニル、ナフチル、インダニルなどが挙げられる。とりわけ、インダニルが好ましい。

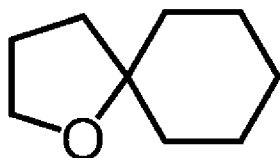
R¹で表される「置換されていてもよいヘテロアリール基」のヘテロアリールとしては、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より独立して選ばれる1～4の異項原子を含む5～6員単環式のヘテロアリール基が好ましい。とりわけ、少なくとも1の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より選ばれる1の異項原子を含んでいてもよい5～6員単環式含窒素ヘテロアリールが好ましい。具体的には、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジニル、トリアジニルなどが挙げられる。特に好ましくは、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルなどが挙げられる。

[0040] R¹で表される「置換されていてもよいアルキル基」、「置換されていてもよいシクロアルキル基」、「置換されていてもよい脂肪族複素環基」、「置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいヘテロアリール基」、及び「置換されていてもよいカルバモイル基」の置換基としては、同一又は異なる、1～3の基、好ましくは1～2の基であってよく、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；シアノ基；アルキル基；ヒドロキシアルキル基；アルコキシアルキル基；ハロアルキル基；シクロアルキル基；アルコキシ基；アルカノイル基；アルキルスルホニル基；脂肪族複素環基；ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、及びアルコキシアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよい脂肪族複素環カルボニル基；脂肪族複素環スルホニル基；1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；アルキレンオキシ基などが挙げられる。

[0041] より詳細には、ハロゲン原子；水酸基；オキシ基；シアノ基；アルキル基；ヒドロキシアルキル基；アルコキシアルキル基；ハロアルキル基；シクロアルキル基；アルコキシ基；アルカノイル基；アルキルスルホニル基；脂肪族複素環基（ここにおいて、脂肪族複素環基は酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より独立して選ばれる1～2の異項原子を含む、4～7員単環式脂肪族複素環基である）；ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、及びアルコキシアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよい脂肪族複素環カルボニル基（ここにおいて、脂肪族複素環は少なくとも1の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より選ばれる1の異項原子を含んでいてもよい4～7員単環式脂肪族複素環である）；脂肪族複素環スルホニル基（ここにおいて、脂肪族複素環は少なくとも1の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より選ばれる1の異項原子を含んでいてもよい4～7員単環式脂肪族複素環である）；1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；アルキレンオキシ基などが挙げられる。

[0042] ここにおいて、「アルキレンオキシ基で置換されたシクロアルキル基」には、シクロアルキル基上の任意の同一炭素原子にアルキレンオキシ基が結合したもの（すなわち、スピロ環）が含まれ、例えば、トリメチレンオキシ基（プロピレンオキシ基）で置換されたシクロヘキシル基には下式の基が含まれる。

[化3]



[0043] R¹で表される「置換されていてもよいアルキル基」の置換基としては、同一又は異なる、1～3の基、好ましくは1～2の基であってよく、ハロゲン原子；水酸基；シクロアルキル基；アルコキシ基；脂肪族複素環基；ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、及びアルコキシアルキル基からなる

群より独立して選ばれる 1～2 の基で置換されていてもよい脂肪族複素環カルボニル基；脂肪族複素環スルホニル基；1～2 個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基などが挙げられる。

より詳細には、ハロゲン原子；水酸基；シクロアルキル基；アルコキシ基；脂肪族複素環基（ここにおいて、脂肪族複素環基は少なくとも 1 の酸素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より選ばれる 1 の異項原子を含んでいてもよい 4～7 員単環式の脂肪族複素環基である）；ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、及びアルコキシアルキル基からなる群より独立して選ばれる 1～2 の基で置換されていてもよい脂肪族複素環カルボニル基（ここにおいて、脂肪族複素環は少なくとも 1 の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より選ばれる 1 の異項原子を含んでいてもよい 4～7 員単環式の脂肪族複素環である）；脂肪族複素環スルホニル基（ここにおいて、脂肪族複素環は少なくとも 1 の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より選ばれる 1 の異項原子を含んでいてもよい 4～7 員単環式の脂肪族複素環基である）；及び 1～2 個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基からなる群より独立して選ばれる 1～2 の基が挙げられる。

より具体的には、フッ素原子；水酸基；シクロプロピル基；シクロブチル基；メトキシ基；テトラヒドロピラニル基；フッ素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、及びメトキシメチル基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいピロリジニルカルボニル基；1～2 個のフッ素原子で置換されていてもよいピペリジニルカルボニル基；モルホリニルカルボニル基；ピロリジニルスルホニル基；ジメチルカルバモイル基などである。

[0044] R¹で表される「置換されていてもよいアルキル基」としては、メチル基、エチル基、i-プロピル基、i-アミル基（3-メチルーn-ブチル基）、3-メチルーn-ブチル基、1-フルオロメチルー2-フルオロエチル基、t-ブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1, 1-ジメチルー2-N, N-ジメチルカルバモイル-

エチル基、4-ヒドロキシ-4-メチル-n-ペンチル基、1, 1-ジメチル-2-メトキシエチル基、4-メトキシ-4-メチル-n-ペンチル基、N, N-ジメチルアミノカルボニルメチル基、2-N, N-ジメチルアミノカルボニルエチル基、1, 1-ジメチル-2-N, N-ジメチルアミノカルボニル-エチル基、3-N, N-ジメチルアミノカルボニル-n-プロピル基、テトラヒドロピラニルメチル基、ピペラジニルカルボニルメチル基、ピロリジニルカルボニル基、2-メチル-ピロリジニルカルボニルメチル基、2-トリフルオロメチル-ピロリジニルカルボニルメチル基、2-メトキシメチル-ピロリジニルカルボニル基、3-フルオロ-ピロリジニルカルボニルメチル基、モルホリニルカルボニルメチル基、4, 4-ジフルオロ-ピペリジニルカルボニルメチル基、3-ピロリジニルスルホニルプロピル基などが挙げられ、とりわけ、t-ブチル基が好ましい。

[0045] R¹で表される「置換されていてもよいシクロアルキル基」の置換基としては、同一又は異なる1～3の基であってよく、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、シアノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、アルキレンオキシ基などが挙げられる。ここにおいて、アルキレンオキシ基はシクロアルキルの同一炭素上の置換基であってよい。

当該置換基として、より詳細には、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、シアノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、及びアルキレンオキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基などが挙げられる。より具体的には、フッ素原子、水酸基、オキソ基、シアノ基、メチル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、メトキシメチル基、及びトリメチレンオキシ基（プロピレンオキシ基）からなる群より独立して選ばれる1～2の基などである。とりわけ、メトキシ基、エトキシ基、及びシアノ基が好ましい。

[0046] R¹で表される「置換されていてもよいシクロアルキル基」としては、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、シアノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、及びアルキレンオキシ基からなる群より独立して選ばれ

る1～2の基で置換されていてもよいシクロアルキル基が挙げられる。

より詳細には、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、シアノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、及びアルキレンオキシ基からなる群より独立して選ばれる1～3の基で置換されていてもよい3～7員単環式シクロアルキル基、及び水酸基で置換されていてもよいアダマンチル基などが挙げられる。

より具体的には、シクロプロピル基；シクロブチル基；フッ素原子、水酸基、オキソ基、シアノ基、メチル基、メトキシ基、エトキシ基、*i*-プロポキシ基、及びメトキシメチル基からなる群より独立して選ばれる1～3の基で置換されていてもよいシクロペンチル基；フッ素原子、水酸基、オキソ基、シアノ基、メチル基、メトキシ基、エトキシ基、*i*-プロポキシ基、及びトリメチレンオキシ基（プロピレンオキシ基）からなる群より独立して選ばれる1～3の基で置換されていてもよいシクロヘキシル基；シクロヘプチル基などが挙げられる。

とりわけ、メトキシ基、エトキシ基、及びシアノ基からなる群より選ばれる1の基で置換されていてもよいシクロペンチル基；メトキシ基、エトキシ基、及びシアノ基からなる群より選ばれる1の基で置換されていてもよいシクロヘキシル基などが好ましい。

[0047] R¹で表される「置換されていてもよい脂肪族複素環基」の置換基としては、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロアルキル基、アルカノイル基、アルキルスルホニル基などが挙げられる。より具体的には、メチル基、ヒドロキシメチル基、2-フルオロ-1-フルオロメチル-エチル基、アセチル基、エチルカルボニル基、エチルスルホニル基などである。

[0048] R¹で表される「置換されていてもよい脂肪族複素環基」としては、アルキル基、ヒドロキシ基、又はヒドロキシアルキル基で置換されていてもよい、テトラヒドロフラニル基；水酸基、アルキル基、又はヒドロキシアルキル基で置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル基；ハロアルキル基、アルカノイル基、及びアルキルスルホニル基からなる群より選ばれる基で置換さ

れていてもよい、ピペリジニル基などが挙げられる。

より具体的には、テトラヒドロフラニル基；メチル基、又はヒドロキシメチル基で置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル基；1-フルオロメチル-2-フルオロエチル基、アセチル基、エチルカルボニル基、及びエチルスルホニル基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよい、ピペリジニル基などが挙げられ、テトラヒドロピラニル基が好ましい。

[0049] R¹で表される「置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいアリール基」としては、インダニル基（とりわけ、1-インダニル基、2-インダニル基など）が好ましい。

[0050] R¹で表される「置換されていてもよいヘテロアリール基」の置換基としては、同一又は異なる1～3の基であってよく、シアノ基、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基などが挙げられる。より具体的には、シアノ基、メチル基、メトキシ基、カルバモイル基などである。とりわけ、メチル基が好ましい。

[0051] R¹で表される「置換されていてもよいヘテロアリール基」としては、シアノ基、アルキル基、アルコキシ基、及びカルバモイル基からなる群より選ばれる1の基で置換されていてもよいピリダジニル基；シアノ基、アルキル基、及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいピリジニル基；アルキル基で置換されていてもよいピリミジニル基などが挙げられる。

より具体的には、シアノ基、メチル基、メトキシ基、及びカルバモイル基からなる群より選ばれる1の基で置換されていてもよいピリダジニル基；シアノ基、メチル基、及びメトキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいピリジニル基；メチル基で置換されていてもよいピリミジニル基などが挙げられ、とりわけメチル基で置換されていてもよいピリミジニル基、及びメチル基で置換されたピリジニル基が好ましい。

[0052] R¹で表される「置換されていてもよいカルバモイル基」の置換基としては、アルキル基が挙げられる。より具体的にはメチル基、エチル基、i-プロ

ピル基などが挙げられ、とりわけメチル基が好ましい。

[0053] R¹で表される「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、カルバモイル基、モノメチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基などが挙げられ、カルバモイル基、及びモノメチルカルバモイル基が好ましい。

[0054] R¹としては、アルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、脂肪族複素環基、又は置換されていてもよいヘテロアリール基が好ましい。より詳細には、アルキル基；シアノ基、又はアルコキシ基で置換されていてもよいシクロアルキル基；酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より独立して選ばれる1～2の異項原子を含む、5～6員単環式脂肪族複素環基；又はアルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基（ここにおいて、ヘテロアリール基は酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より独立して選ばれる1～4の異項原子を含む5～6員単環式のヘテロアリール基である）が好ましい。具体的には、*t*-ブチル基；シクロペンチル基；メトキシ基、エトキシ基、又はシアノ基で置換されていてもよいシクロヘキシル基；テトラヒドロピラニル基；又はメチル基で置換されていてもよいピリジニル基が好ましい。

[0055] R¹としては、置換されていてもよいシクロアルキル基、又は置換されていてもよい脂肪族複素環基が好ましい。より詳細には、シアノ基、又はアルコキシ基で置換されていてもよい3～7員単環式シクロアルキル基；アルキル基、ハロアルキル基、又はヒドロキシアルキル基で置換されていてもよい脂肪族複素環基（ここにおいて、脂肪族複素環基はテトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基、及びピペリジニル基からなる群より選ばれる基である）が好ましい。具体的には、シクロペンチル基；メトキシ基、エトキシ基、又はシアノ基で置換されていてもよいシクロヘキシル基；ハロアルキル基で置換されていてもよいピペリジニル基；又はアルキル基、又はヒドロキシアルキル基で置換されていてもよいテトラヒドロピラニル基が好ましい。

[0056] R¹としては、置換されていてもよいシクロアルキル基が特に好ましい。よ

り詳細には、シアノ基、又はアルコキシ基で置換されていてもよいシクロアルキル基が好ましい。具体的には、シクロペンチル基；又はメトキシ基、エトキシ基、及びシアノ基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいシクロヘキシル基が好ましい。

[0057] R^2 で表される「アルキル基」のアルキルとしては、C 1～3のアルキルが好ましく、具体的には、メチル、エチル、i-プロピルなどが好ましい。

[0058] R^2 で表される「アルコキシ基」のアルコキシとしては、C 1～4のアルコキシが好ましく、具体的にはメトキシ、エトキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシなどである。

[0059] R^2 としては、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基などが好適な例として挙げられ、ハロゲン原子、アルコキシ基がより好ましい。フッ素原子、又はメトキシ基がとりわけ好ましい。

[0060] 環Bで表される「部分的に二重結合を含んでもよい含窒素脂肪族複素環基」としては、窒素原子を含み、さらに酸素原子又は硫黄原子を含んでもよい4～8員単環又は二環式の脂肪族複素環が好ましい。具体的には、アゼチジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、テトラヒドロピリジニル基、ホモピペラジニル基、ホモモルホリニル基、3-アザビシクロ[3. 1. 0]-ヘキシル基、又はオクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロリル基などが挙げられる。好ましくは、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、テトラヒドロピリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、オクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロリル基などが挙げられる。さらに好適な例として、ピロリジニル基、ピペリジニル基などが挙げられ、ピロリジニルがとりわけ好ましい。

[0061] 環Cで表される「アリール基」としては、単環又は二環式アリールが挙げられる、具体的にはフェニル、又はナフチルが挙げられ、フェニルが好ましい。

環Cで表される「ヘテロアリール基」としては、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より独立して選ばれる1～4の異項原子を含む5～6員単環式のヘテロアリールが挙げられる。より具体的にはピリジニルが好ましい。

[0062] R^3 及び R^4 としては、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シアノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる基などが挙げられる。より具体的には、水素原子、フッ素原子、シアノ基、メチル基、フルオロメチル基、シアノメチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシー-1-メチルエチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、カルボキシル基、ジメチルカルバモイル基、及びメトキシ基からなる群より独立して選ばれる基などが挙げられる。

[0063] 好適な例として、 R^3 がハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シアノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、及びアルコキシ基からなる群より選ばれる基であり、かつ、 R^4 が水素原子であるか； R^3 がアルコキシアルキル基であり、かつ、 R^4 がハロゲン原子、アルキル基、又はアルコキシ基であるか； R^3 及び R^4 が共にハロゲン原子であるか； R^3 及び R^4 が共にアルキル基であるか； R^3 及び R^4 が共に水素原子である例などが挙げられる。より具体的には、 R^3 がフッ素原子、シアノ基、メチル基、フルオロメチル基、シアノメチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシー-1-メチルエチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、カルボキシル基、ジメチルカルバモイル基、及びメトキシ基からなる群より選ばれる基であり、かつ、 R^4 が水素原子であるか； R^3 がメトキシメチル基であり、かつ、 R^4 がフッ素原子、メチル基、又はメトキシ基であるか； R^3 及び R^4 が共にフッ素原子であるか； R^3 及び R^4 が共にメチル基であるか； R^3 及び R^4 が共に水素原子である例などが挙げられる。

[0064] R⁵で表される「置換されていてもよいアルキル基」のアルキルとしては、エチル、n-ブチルなどが好ましい。

R⁵で表される「置換されていてもよいアルケニル基」のアルケニルとしては、n-ブテニルなどが好ましい。

R⁵で表される「置換されていてもよいシクロアルキル基」のシクロアルキルとしては、シクロヘキシルが好ましい。

R⁵で表される「置換されていてもよいシクロアルケニル基」のシクロアルケニルとしては、とりわけ、シクロヘキセニルが好ましい。

[0065] R⁵で表される「置換されていてもよいアリール基」のアリール部分としては、フェニル、ナフチルなどが挙げられ、とりわけフェニルが好ましい。

[0066] R⁵で表される「置換されていてもよいヘテロアリール基」のヘテロアリール部分としては、少なくとも1の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子、又は窒素原子から選ばれる1の異項原子を含んでいてもよい5～6員単環式ヘテロアリールが好ましい。具体的には、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジニル、トリアジニルなどが好ましい。とりわけピラゾリル及びオキサゾリルが好ましい。

[0067] R⁵で表される「置換されていてもよい脂肪族複素環基」の脂肪族複素環としては、少なくとも1の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より選ばれる1の異項原子を含んでいてもよい4～8員単環又は二環式の脂肪族複素環が好ましい。具体的には、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル基などが好ましい。特に好適な例としては、ピペリジニルなどが挙げられる。

[0068] R⁵で表される「置換されていてもよいアルコキシ基」のアルコキシとしては、メトキシ、n-プロポキシ、2-メチル-n-プロポキシ、3-メチル-n-ブトキシなどが好ましい。

[0069] R^5 で表される「カルボキシル基で置換されていてもよい1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基」としては、具体的には、N-メチル-N-3-カルボキシル-n-プロピルアミノ基などが挙げられる。

R^5 で表される「カルボキシル基で置換されていてもよい1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基」としては、好ましくは、カルバモイル基が挙げられる。

[0070] R^5 で表される、「置換されていてもよいアルキル基」、「置換されていてもよいアルケニル基」、「置換されていてもよいシクロアルキル基」、「置換されていてもよいシクロアルケニル基」、「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいヘテロアリール基」、「置換されていてもよい脂肪族複素環基」、及び「置換されていてもよいアルコキシ基」における置換基としては、同一又は異なる1～2の基であってよく、水酸基；オキソ基；シアノ基；カルボキシル基で置換されていてもよいアルキル基；アルコキシ基；アルカノイル基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；カルボキシル基で置換されていてもよい脂肪族複素環カルボニル基（ここにおいて、脂肪族複素環は好ましくは、少なくとも1の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より選ばれる1の異項原子を含んでいてもよい4～7員単環式脂肪族複素環であり、より好ましくは5～6員単環式脂肪族複素環である）；水酸基、又はオキソ基で置換されていてもよいヘテロアリール基（ここにおいて、ヘテロアリール基は好ましくは、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より独立して選ばれる1～4の異項原子を含む、5～6員単環式のヘテロアリール基である）；1～2のオキソ基で置換されていてもよい脂肪族複素環基（ここにおいて、脂肪族複素環基は好ましくは、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より独立して選ばれる1～2の異項原子を含む、4～7員単環式脂肪族複素環基であり、より好ましくは5～6員単環式脂肪族複素環基である）；アルキル基、及び水酸基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいカルバモイル基（ここにおいて、該アルキルは、水酸基、アルコキシ

基、又はカルボキシル基で置換されていてもよい）；アルキルスルホニル基；1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基；アルキルスルホニルアミノカルボニル基；1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニルアミノカルボニル基；及びアルキル基、アルカノイル基、及びアルキルスルホニル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアミノ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基が挙げられる。

[0071] 該置換基としては、より具体的には、水酸基、オキソ基、シアノ基、メチル基、カルボキシメチル基、メトキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-1-カルボキシルメチルカルバモイル基、N-2-ヒドロキシエチルカルバモイル基、N-2-メトキシエチルカルバモイル基、N-ヒドロキシカルバモイル基、N-メチル-N-1-カルボキシルメチルカルバモイル基、N-メチル-N-2-ヒドロキシエチルカルバモイル基、N-メチル-N-2-メトキシエチルカルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、t-ブトキシカルボニル基、アセチル基、N, N-ジメチルアミノスルホニルアミノカルボニル基、メチルスルホニル基、メチルスルホニルアミノカルボニル基、アミノスルホニル基、N, N-ジメチルアミノスルホニル基、N, N-ジメチルアミノ基、N-メチル-N-アセチルアミノ基、N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ基、テトラゾリル基、4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン-2-イル基、5-ヒドロキシーイソキサゾリル基、ピロリジンカルボニル基、2-カルボキシルピロリジンカルボニル基、2-オキソピロリジニル基、1, 1'-ジオキソイソチアゾリジン-2-イル基などが挙げられる。とりわけ、カルバモイル基、及びカルボキシル基が好ましく、カルボキシル基が特に好ましい。

[0072] R⁵としては、

- (1) カルボキシル基で置換されていてもよい、アルキル基、
- (2) カルボキシル基で置換されていてもよい、アルケニル基、

(3) カルボキシル基で置換されていてもよい、3～7員単環式シクロアルキル基、

(4) カルボキシル基で置換されていてもよい、3～7員単環式シクロアルケニル基、

(5) カルボキシル基で置換されていてもよい、フェニル基、

(6) カルボキシル基、又はカルボキシル基で置換されていてもよいアルキル基で置換されていてもよい、ヘテロアリール基、

(7) 水酸基；オキシ基；シアノ基；カルボキシル基で置換されていてもよいアルキル基；アルコキシ基；アルカノイル基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；アルキル基、及び水酸基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいカルバモイル基（ここにおいて、該アルキルは水酸基、アルコキシ基、又はカルボキシル基で置換されていてもよい）；アルキルスルホニルアミノカルボニル基；カルボキシル基で置換されていてもよい脂肪族複素環カルボニル基；アルキル基、アルカノイル基、及びアルキルスルホニル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアミノ基；1～2個のオキシ基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；アルキルスルホニル基；テトラゾリル基；及び1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよい、脂肪族複素環基、

(8) シアノ基；カルボキシル基；水酸基、又はオキシ基で置換されていてもよいヘテロアリール基；1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニルアミノカルボニル基；及びアルキルスルホニルアミノカルボニル基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよい、アルコキシ基、

(9) カルボキシル基で置換されていてもよい1～2個のアルキル基で置換されていてもよい、アミノ基、又は

(10) カルバモイル基などが挙げられる。

[0073] 具体的には、「(6) カルボキシル基、又はカルボキシル基で置換されていてもよいアルキル基で置換されていてもよい、ヘテロアリール基」におい

て、ヘテロアリール基は酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より独立して選ばれる1～4の異項原子を含む5～6員単環式ヘテロアリール基である。例えば、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、テトラゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チアジニル基、又はトリアジニル基であり、好ましくは、ピロリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基、又はピリミジニル基であり、より好ましくは、オキサゾリル基、又はピラゾリル基である。

[0074] 「(7) 水酸基；オキシ基；シアノ基；カルボキシル基で置換されていてもよいアルキル基；アルコキシ基；アルカノイル基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；アルキル基、及び水酸基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいカルバモイル基（ここにおいて、該アルキルは水酸基、アルコキシ基、又はカルボキシル基で置換されていてもよい）；アルキルスルホニルアミノカルボニル基；カルボキシル基で置換されていてもよい脂肪族複素環カルボニル基；アルキル基、アルカノイル基、及びアルキルスルホニル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアミノ基；1～2個のオキシ基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；アルキルスルホニル基；及び1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよい、脂肪族複素環基」における脂肪族複素環部分としては好ましくは、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より独立して選ばれる1～2の異項原子を含む4～7員単環式の脂肪族複素環基であり、具体的には、アゼチジニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフランニル基、イミダゾリニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、ペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、テトラヒドロピラニル基、ホモピペラジニル基、ホモモルホリニル基、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル基、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル基などである。より好ましくは、アゼチジニル基、ピロリジニル基

、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、及び3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキシル基である。

[0075] ここにおいて、「カルボキシル基で置換されていてもよい脂肪族複素環カルボニル基」の該脂肪族複素環は好ましくは、少なくとも1の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より選ばれる1の異項原子を含んでいてもよい4～7員単環式の脂肪族複素環であり、例えば、アゼチジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ホモピペラジニル基、又はホモモルホリニル基が挙げられる。ピロリジニル基が特に好ましい。また「1～2個のオキシ基で置換されていてもよい脂肪族複素環基」の該脂肪族複素環基は、好ましくは、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より独立して選ばれる1～2の異項原子を含む、4～7員単環式の脂肪族複素環基であり、具体的には、アゼチジニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、イミダゾリニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、テトラヒドロピラニル基、ホモピペラジニル基、又はホモモルホリニル基が挙げられる。ピロリジニル基、又はイソチアゾリジニル基が特に好ましい。

[0076] 「(8) シアノ基；カルボキシル基；水酸基、又はオキシ基で置換されていてもよいヘテロアリール基；1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニルアミノカルボニル基；及びアルキルスルホニルアミノカルボニル基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよい、アルコキシ基」における、ヘテロアリール基は、好ましくは、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より独立して選ばれる1～4の異項原子を含む5～6員単環式のヘテロアリール基であり、具体的には例えばピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、テトラゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チアジニル基、及びトリアジニル基が

挙げられる。特に好ましくはテトラゾリル基、オキサジアゾリル基、及びイソオキサゾリル基である。

[0077] R^5 の特に好適な例としては、カルボキシル基で置換されたアルキル基、カルボキシル基で置換されたアルケニル基、カルボキシル基で置換されたシクロアルキル基、カルボキシル基で置換されたシクロアルケニル基、カルボキシル基で置換されたアリール基、カルボキシル基で置換されたヘテロアリール基、カルボキシル基で置換された脂肪族複素環基、カルボキシル基で置換されたアルコキシ基、カルボキシル基で置換された1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、又はカルバモイル基などが挙げられる。とりわけ、カルボキシル基で置換された脂肪族複素環基が好ましく、カルボキシル基で置換されたピペリジニル基が特に好ましい。

[0078] R^6 又は R^7 で表される「水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、及びハロアルコキシ基」におけるハロゲン原子としては、フッ素原子、又は塩素原子が好ましい。「アルキル基」としては、メチル基、エチル基、及び i -プロピル基などが好適な例として挙げられる。「ハロアルキル基」としては、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基などが好ましい。「ハロアルコキシ基」としては、トリフルオロメトキシ基などが好ましい。

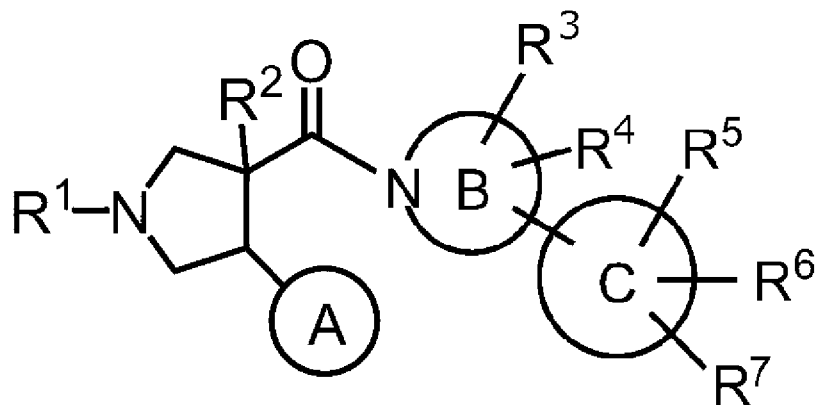
[0079] R^6 又は R^7 としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、 i -プロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基などが好ましい。

[0080] 特に、 R^6 がフッ素原子、塩素原子、メチル基、 i -プロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、又はトリフルオロメトキシ基であり、 R^7 が水素原子である場合が好ましい。また、 R^6 がフッ素原子、塩素原子、メチル基、又はトリフルオロメチル基であり、 R^7 が水素原子である場合がとりわけ好ましい。また、 R^6 及び R^7 が共にフッ素原子である場合も好ましい。

[0081] 一般式 [I] で表される化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩又は共結晶

を有効成分とする、メラニン産生を促進することにより治療又は予防しうる状態（プロトポルフィリン症および白斑症（尋常性白斑）を除く）を治療又は予防するための医薬。

[化4]



[I]

式中、環Aは置換されていてもよいアリール基、又は置換されていてもよいヘテロアリール基を表し、

ここにおいて、置換されていてもよいアリール基、及び置換されていてもよいヘテロアリール基における置換基は、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、及びアルキレンオキシ基からなる群より独立して選ばれる1～3の基であり；

R¹は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよい脂肪族複素環基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、又は1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基を表し、

ここにおいて、置換されていてもよいアルキル基における置換基は、ハロゲン原子；水酸基；オキシ基；シアノ基；シクロアルキル基；アルコキシ基；アルカノイル基；1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモ

イル基；脂肪族複素環基；ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、及びアルコキシアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよい脂肪族複素環カルボニル基；アルキルスルホニル基；脂肪族複素環スルホニル基；及びアルキレンオキシ基からなる群より独立して選ばれる1～3の基であり、

また、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよい脂肪族複素環基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいアリール基、及び置換されていてもよいヘテロアリール基における置換基は、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；シアノ基；アルキル基；ハロアルキル基；シクロアルキル基；アルコキシ基；ヒドロキシアルキル基；アルコキシアルキル基；アルカノイル基；1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；脂肪族複素環基；ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、及びアルコキシアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよい脂肪族複素環カルボニル基；アルキルスルホニル基；脂肪族複素環スルホニル基；及びアルキレンオキシ基からなる群より独立して選ばれる1～3の基であり；

R^2 はハロゲン原子、アルキル基、又はアルコキシ基を表し；

環Bは、部分的に二重結合を含んでいてもよい含窒素脂肪族複素環基を表し、

環Cはアリール基、又はヘテロアリール基を表し、

R^3 及び R^4 は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シアノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、及びアルコキシ基からなる群より選ばれる基を表し；

R^5 は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘ

テロアリール基、置換されていてもよい脂肪族複素環基、置換されていてもよいアルコキシ基、カルボキシル基で置換されていてもよい1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、又はカルボキシル基で置換されていてもよい1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基を表し、

ここにおいて、置換されていてもよいアルキル基における置換基は、水酸基；オキソ基；シアノ基；アルコキシ基；アルカノイル基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；カルボキシル基で置換されていてもよい脂肪族複素環カルボニル基；水酸基、又はオキソ基で置換されていてもよいヘテロアリール基；1～2個のオキソ基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；アルキル基（該アルキル部分は水酸基、アルコキシ基、又はカルボキシル基で置換されていてもよい）、及び水酸基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいカルバモイル基；アルキルスルホニル基；1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基；1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニルアミノカルボニル基；アルキルスルホニルアミノカルボニル基；及び、アルキル基、アルカノイル基、及びアルキルスルホニル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアミノ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

また、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい脂肪族複素環基、及び置換されていてもよいアルコキシ基における置換基は、水酸基；オキソ基；シアノ基；カルボキシル基で置換されていてもよいアルキル基；アルコキシ基；アルカノイル基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；カルボキシル基で置換されていてもよい脂肪族複素環カルボニル基；水酸基、又はオキソ基で置換されていてもよいヘテロアリール基；1～2個のオキソ基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；アルキル

基（該アルキル部分は水酸基、アルコキシ基、又はカルボキシル基で置換されていてもよい）、及び水酸基からなる群より独立して選ばれる 1～2 の基で置換されていてもよいカルバモイル基；アルキルスルホニル基；1～2 個のアルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基；1～2 個のアルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニルアミノカルボニル基；アルキルスルホニルアミノカルボニル基；及び、アルキル基、アルカノイル基、及びアルキルスルホニル基からなる群より独立して選ばれる 1～2 の基で置換されていてもよいアミノ基からなる群より独立して選ばれる 1～2 の基であり；

R⁶及びR⁷は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、及びハロアルコキシ基からなる群より選ばれる基を表す。

[0082] 一般式 [I] の化合物の好ましい実施態様として、前記一般式 [I] において、環 A がアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基であり、

R¹がアルコキシ基及びシアノ基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよい 5～6 員単環式シクロアルキル基であり、

R²がハロゲン原子、又はアルコキシ基であり、

環 B がピロリジニル基であり、かつ R³がアルコキシアルキル基であり、R⁴が水素原子、又はハロゲン原子であり、

環 C がフェニル基であり、

R⁵がカルボキシル基で置換されたピペリジニル基であり、

R⁶がハロゲン原子、又はハロアルキル基であり、

R⁷が水素原子である、化合物、もしくはその医薬的に許容し得る塩又は共結晶を包含する。

[0083] 一般式 [I] の化合物のより具体的な好ましい実施態様として、

1-{2-[(3S, 5S)-1-{[(3R, 4R)-1-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-3-メトキシ-4-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-5-(エトキシメチル)ピロリジン-3-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}ピペリジン-4-

カルボン酸；

1-{2-[(3S, 5S)-1-{[(3R, 4R)-3-フルオロ-4-(4-メトキシフェニル)-1-(2-メチルピリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}ピペリジン-4-カルボン酸；

1-{2-[(3S, 5S)-1-{[(3R, 4R)-3-フルオロ-4-(4-メトキシフェニル)-1-(2-メチルピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}ピペリジン-4-カルボン酸；

1-{5-フルオロ-2-[(3S, 5S)-1-{[(3R, 4R)-3-フルオロ-1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-4-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]フェニル}ピペリジン-4-カルボン酸；

1-{2-[(3S, 5S)-1-{[(3R, 4R)-1-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-3-メトキシ-4-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}ピペリジン-4-カルボン酸；

1-{2-[(3S, 5S)-1-{[(3R, 4R)-1-(trans-4-シアノシクロヘキシル)-3-フルオロ-4-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}ピペリジン-4-カルボン酸；

1-{2-[(3S, 4S)-1-{[(3R, 4R)-1-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-3-メトキシ-4-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-フルオロ-4-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}ピペリジン-4-カルボン酸；

1-{2-[(3S, 4R)-1-{[(3R, 4R)-1-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-3-メトキシ-4-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}ピペリジン-4-カルボン酸；

1-{2-[(3S, 5S)-1-{[(3R, 4R)-1-シクロヘキシル-3-フルオロ-4-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}ピペリジン-4-カルボン酸；

1-{2-[(3S, 5S)-1-{[(3R, 4R)-3-フルオロ-4-(4-メトキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}ピペリジン-4-カルボン酸；

1-{2-[(3S, 5S)-1-{[(3R, 4R)-3-フルオロ-1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-4-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}ピペリジン-4-カルボン酸；

1-{2-[(3S, 5S)-1-{[(3R, 4R)-1-シクロペンチル-3-フルオロ-4-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}ピペリジン-4-カルボン酸；

1-{2-[(3S, 4R)-1-{[(3R, 4R)-3-フルオロ-4-(4-メトキシフェニル)-1-(2-メチルピロリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}ピペリジン-4-カルボン酸；

1-{2-[(3S, 4S)-4-フルオロ-1-{[(3R, 4R)-3-フルオロ-1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-4-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}ピペリジン-4-カルボン酸；

1-{5-クロロ-2-[(3S, 4R)-1-{[(3R, 4R)-3-フルオロ-1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-4-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]フェニル}ピペリジン-4-カルボン酸；

1-{2-[(3S, 4R)-4-(シアノメチル)-1-{[(3R, 4R)-1-シクロペンチル-3-フルオロ-4-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}ピペリジン-4-カルボン酸；

1-{2-[(3S, 4R)-1-{[(3R, 4R)-3-フルオロ-1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-4-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}ピペリジン-4-カルボン酸；

1-[2-(1-{[(3R, 4R)-3-フルオロ-1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-4-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボン酸；

1-{2-[(3S, 4R)-1-{[(3R, 4R)-1-シクロペンチル-3-フルオロ-4-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}ピペリジン-4-カルボン酸；及び

1-{2-[(3S)-1-{[(3R, 4R)-3-フルオロ-1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-4-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}ピペリジン-4-カルボン酸

からなる群より選ばれる化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩又は共結晶が挙げられる。

[0084] 一般式 [I] の化合物は、分子内に不斉炭素原子を有する場合、当該不斉炭素原子にもとづく複数の立体異性体（すなわち、ジアステレオマー異性体、光学異性体）として存在し得るが、本発明においてはこれらの内のいずれか 1 個の立体異性体又はその混合物をいずれも包含するものである。一般式 [I] の化合物は複数の立体異性体の混合物であることを示すために以下の波線で示される結合を用いて表してもよい。

[化5]



また、一般式 [I] の化合物は、幾何異性体として cis-及び trans-異性体を含み得て、更に分子内に軸不斉を有する場合には軸不斉に基づく異性体を含み得て、これらの内のいずれか 1 個の異性体又はその混合物をいずれも包含するものである。

[0085] 一般式 [I] の化合物は、同位元素（例えば、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等）等で標識された化合物及び重水素変換体を包含する。

[0086] 一般式 [I] の化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩又は共結晶については特許文献 7 に記載されており、特許文献 7 に記載の方法で製造することができる。

[0087] <医薬用途>

一般式 [I] の化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩又は共結晶は、優れた MC 1 R アゴニスト活性を有し、それにより、インビボにおいても主にメラニン産生細胞におけるメラニン産生を促進し、皮膚の色素沈着を促進する。したがって、一般式 [I] の化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩又は共結晶を有効成分として含有する医薬は、MC 1 R の活性化を通じて主にメラニン産生を促進することにより改善が見込まれる状態、例えば、光線性皮膚疾患（光線過敏症とも呼ばれる）や低色素性疾患や光線療法の副作用などを治療又は予防するために有用である。

[0088] 皮膚のメラニン産生細胞においてメラニン産生を促進して皮膚の色素沈着を亢進させることで、紫外線や太陽光などの光線から皮膚を保護し、光線性皮膚疾患を予防したり、その症状を改善したり、進行を抑制したりすることができる。

光線性皮膚疾患としては、光アレルギー性皮膚炎、種痘様水疱症、DNA修復異常症、およびポルフィリン症（プロトポルフィリン症を除く）が挙げられる。

光アレルギー性皮膚炎としては、日光蕁麻疹、多形日光疹、慢性光線性皮膚炎、光アレルギー性接触皮膚炎、光アレルギー性光線過敏症型蕁麻疹などが挙げられる。

DNA修復異常症としては、色素性乾皮症、ブルーム症候群、ウェルナー症候群、ロスムンド・トムスン症候群、硫黄欠乏性毛髪発育異常症、紫外線高感受性症候群などが挙げられる。

ポルフィリン症（プロトポルフィリン症を除く）としては、先天性骨髄性ポルフィリン症、異型ポルフィリン症、急性間欠性ポルフィリン症、晩発性皮膚ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症などが挙げられる。

[0089] また、皮膚のメラニン産生細胞においてメラニン産生を促進して皮膚の色素沈着を亢進させることで、紫外線や太陽光などの光線から皮膚を保護し、低色素性疾患を予防したり、その症状を改善したり、進行を抑制したりすることもできる。

低色素性疾患としては、眼皮膚白皮症、まだら症、脱色素性母斑、低色素症（伊藤白斑）、フェニルケトン尿症、結節性硬化症、遺伝性対側性色素異常症、ワールデンプルグ症候群、ヘルマンスキー・プドラック症候群、チェディアックー東症候群、グリセリ症候群、ティーツ症候群などの先天性低色素性疾患、およびサットン白斑、フォークトー小柳ー原田病、老人性白斑、海水浴後白斑、梅毒性白斑などの後天性低色素性疾患が挙げられる。

[0090] 一方、光線療法は炎症性の皮膚疾患や白斑や円形脱毛症などの治療目的で使用され、ナローバンドUVB療法、エキシマライト療法、PUVA療法などが知られているが、副作用として、短期的なものとしては照射した部分の赤みや日焼け、ほてりなどの光過敏症状や光毒性症状が挙げられ、長期的なものとしては、皮膚がん等のがんやシミ・シワの光老化などが挙げられる。このような光線療法の副作用に対しても、一般式 [I] の化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩又は共結晶は皮膚を保護して予防効果や治療効果を発揮することができる。

[0091] なお、メラニンを増加させることにより、光線に対して皮膚を保護し、さらには、光線による皮膚のがん化などの副作用を抑制できることが、下記文献の「10.2 Skin Color and Skin Phototypes」に記載されている。

“Photodermatoses in Pigmented Skin”, Vinod Kumar Sharma et al., Photochem Photobiol Sci, 12 (1), 65-77 Jan 2013

[0092] また、一般式 [I] の化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩又は共結晶は毛球部に存在するメラノサイトにおいてメラニン産生を促進できるので、

それにより、産生されたメラニンが隣接する毛母細胞に取り込まれて、髪を黒くすることができ、白髪の防止や改善にも有効である。

[0093] さらに、一般式[I]の化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩又は共結晶は、その優れたMC1R作動活性によりメラニン産生以外にも外部刺激に対する恒常性維持、抗炎症作用、組織の線維化抑制作用など様々な効果が期待される。

光線過敏性のDNA修復異常疾患である色素性乾皮症は、例えばin vitro試験ではMoriwakiらが診療ガイドラインで報告している紫外線照射後の不定期DNA合成試験や紫外線致死感受性試験（コロニー形成法）などが（J Dermatol 2017, 44, 1087）、in vivo試験ではKunisadaらが報告しているXpaノックアウトマウスに紫外線を照射して皮膚の炎症や皮膚がんを誘発する試験系があり（J Invest Dermatol 2017, 137, 1975）、治療効果を評価する方法として知られており、他にNakazawaらが報告しているPolr2a^{KR/KR}/Xpa^{-/-}遺伝子改変マウスモデルも用いることができる（Cell 2020, 180, 1228）。

[0094] 一般式[I]の化合物は、遊離の形でも、それらの医薬的に許容し得る塩又は共結晶の形でも医薬用途に供することができる。

[0095] 一般式[I]の化合物もしくはその医薬的に許容し得る塩又は共結晶は、分子内塩や付加物、さらにそれらの溶媒和物或いは水和物、結晶多形等いずれも含むものである。

医薬的に許容し得る塩、共結晶、分子内塩、付加物等としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸又は臭化水素酸の如き無機酸、酢酸、フマル酸、シュウ酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トシル酸又はマレイン酸の如き有機酸等を含むものが挙げられる。

一般式[I]の化合物の共結晶として、一般式[I]の化合物とリン酸との共結晶が好ましく使用できる。特に、化合物Aとリン酸との共結晶は、特許文献8記載の方法に従って得ることができる。

[0096] 一般式[I]の化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩又は共結晶の1種又は2種以上をそのまま患者に投与してもよいが、好ましくは、一般式[I]

の化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩又は共結晶と医学学的及び製剤学的に許容しうる添加物を混合し、当業者に周知な形態の製剤として提供されうる。

[0097] 医学学的及び製剤学的に許容しうる添加物としては、医薬の製造に通常用いられる適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、及び等張化剤等を用いることができる。例えば、賦形剤としては、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、又は結晶セルロース等、崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロース、デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はゼラチン等、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム又はタルク等、コーティング剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、ポリエチレングリコール又は酸化チタン等、基材としては、ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水、又はハードファット等を用いることができる。他にも、注射あるいは点滴用に適する製剤には、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等の水性あるいは用時溶解型注射剤を構成しうる溶解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等の等張化剤；無機酸、有機酸、無機塩基又は有機塩基等のpH調節剤等の製剤用添加物を用いることができる。

[0098] 一般式 [I] の化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩又は共結晶は、上述の添加物とともに適当な投与形態（粉末剤、注射剤、錠剤、カプセル剤又は局所外用剤など）に調製した後、その投与形態に応じた適当な投与方法（例えば静脈内投与、経口投与、経皮投与又は局所投与など）によって、患者（ヒト又は動物）に投与することができる。この中では、経口投与が好ましい。

[0099] 投与量は年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組合せ、投与時に治療されている患者の病状の程度に応

じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。

一般式 [I] の化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩又は共結晶を含む医薬の投与量は、低毒性で安全に使用することができ、光線性皮膚疾患、低色素性疾患、光線療法の副作用、白髪などの疾患や状態に対して治療効果又は予防効果を発揮できる量であれば特に制限はされないが、例えば、一般式 [I] の化合物の量として、1～1000mg/日、好ましくは10～500mg/日である。より確実に皮膚の色素沈着を促進し、光線性皮膚疾患、低色素性疾患、光線療法の副作用、白髪などの疾患や状態に対して治療効果又は予防効果を発揮するためには、一般式 [I] の化合物の量として、50～500mg/日が好ましく、80～400mg/日がより好ましく、100～300mg/日が特に好ましく、例えば、100mg/日、150mg/日、200mg/日、250mg/日、300mg/日もしくはこれらの間の投与量が例示される。

特に経口投与が好ましく、一般式 [I] の化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩又は共結晶を含む医薬は、経口的に、一般式 [I] の化合物の量として、例えば、50～500mg/日、好ましくは80～400mg/日、より好ましくは100～300mg/日、具体的には、100mg/日、150mg/日、200mg/日、250mg/日、300mg/日もしくはこれらの間の投与量で投与される。

実施例

[0100] 以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の態様は以下の実施例の態様には限定されない。

[0101] 実施例で使用された化合物A及びBは以下の化合物である。

化合物A

1- {2- [(3S, 4R)-1- {[(3R, 4R)-1-シクロペンチル-3-フルオロ-4-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル} ピペリジン-4-カルボン酸とリン酸の共結

晶

化合物B

1 - {2 - [(3 S, 5 S) - 1 - {[(3 R, 4 R) - 1 - (trans - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル] カルボニル} - 5 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル} ピペリジン - 4 - カルボン酸・2 塩酸塩

[0102] 1 - {2 - [(3 S, 4 R) - 1 - {[(3 R, 4 R) - 1 - シクロペンチル - 3 - フルオロ - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル] カルボニル} - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル} ピペリジン - 4 - カルボン酸は特許文献7に記載の方法で製造し、リン酸との共結晶は以下の方法により製造した。

すなわち、1 - {2 - [(3 S, 4 R) - 1 - {[(3 R, 4 R) - 1 - シクロペンチル - 3 - フルオロ - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル] カルボニル} - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル} ピペリジン - 4 - カルボン酸 1 / 2 エタン - 1,2 - ジスルホン酸 (19.3 kg) の酢酸エチル (86.6 kg) 懸濁液に、20 ~ 30℃で炭酸カリウム (3.4 kg) の水 (77.0 L) 溶液及び水 (19.3 L) を順に加え、混合物を10分間攪拌した。静置後に水層を除き、有機層を水 (96.3 L) で2回洗浄した。有機層を35 Lまで濃縮した後、エタノール (75.9 kg) を加え、35 Lまで濃縮した。エタノール (30.3 kg) で希釈後、不溶物をろ過し、エタノール (75.6 kg) で洗浄した。ろ洗液を35 Lまで濃縮し、エタノール (17.9 kg) で希釈した。20 ~ 30℃で24%水酸化ナトリウム水溶液 (6.1 kg) 及び水 (15.6 kg) を順に加え、混合物を20 ~ 30℃で5時間攪拌した。20 ~ 40℃でリン酸 (8.5 kg) の水 (28.9 L) 溶液及び水 (115.5 L) を順に加えた。30 ~ 40℃で化合物A (0.48 kg) を種晶として加え、19.5時間攪拌した後に20℃に冷却した

。固体を濾取し、該固体を水（96.3 L）で洗浄した。固体を50℃以下で乾燥した後、粉碎し、化合物A（17.5 kg）を得た。

取得した化合物AはIRを用いて同定した。

1 - {2 - [(3S, 5S) - 1 - {[(3R, 4R) - 1 - (trans-4-エトキシシクロヘキシル) - 3-メトキシ-4-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル} - 5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル] - 5-(トリフルオロメチル)フェニル} ピペリジン-4-カルボン酸（化合物Bのフリー体）も特許文献7に記載の方法で製造し、その塩酸塩は常法に従って製造した。

[0103] 実施例1

[ヒト及びマウスMC1R アゴニスト活性測定(cAMP測定)]

ヒトMC1R又はマウスMC1Rを安定発現させたヒト胎児腎細胞293 (HEK293) 細胞を用いた。各濃度の化合物溶液をcAMPアッセイバッファー(10mM HEPES、1% BSAを含むHBSS(Hank's Balanced Salt Solution))と混和し、96 well black half areaプレートに分注した。ヒトMC1R発現細胞 (3×10^3 cells/well) 又はマウスMC1R発現細胞 (18×10^3 cells/well) は、0.5 mM IBMXを含むcAMPアッセイバッファーに懸濁し、上記96 wellプレートに分注後に混和し、37℃ 30分間静置後、細胞内cAMP濃度を Envisionを用いた蛍光法により測定した (ex. 320 nm, em. 665 nm及び615 nm)。得られたデータは、ratio値 (665 nm測定値 / 615 nm測定値 $\times$ 10000) から、Prism 5.02を用いてcAMP濃度の定量値を算出し、 α MSH、化合物A及びNDP- α MSH ([Nle4, D-Phe7]- α -MSH) の最大反応量Emax及びEC50 (α MSHのEmax の1/2の反応を示す濃度) を非線形回帰により算出した。

[0104] 結果を表1に示す。化合物AはヒトMC1R及びマウスMC1Rに対してアゴニスト活性を示した。

[0105]

[表1]

	EC ₅₀ (nmol/L)	
	hMC1R	mMC1R
α MSH	0.203 (0.166-0.250)	3.17 (2.01-5.01)
NDP- α MSH	0.0564 (0.0426-0.0748)	0.0524 (0.0274-0.100)
化合物 A	8.16 (6.74-9.88)	1.14 (0.259-5.06)

[0106] 実施例2

[ヒトMCRサブタイプに対する結合選択性評価]

化合物AのMC1R、MC3R、MC4R及びMC5Rに対する結合性は、放射性標識リガンド ([¹²⁵I]NDP- α -MSH) 結合アッセイにより評価した。

[0107] <測定方法>

MC1R、MC3R、MC4R及びMC5Rに対する作用評価には、以下に記載した実験条件で実施した。

[0108] MC1R :

I. バッファー:

1. インキュベーションバッファー: 25 mmol/L HEPES, pH 7.0、100 mmol/L NaCl、1 mmol/L 1,10-Phenanthroline、1.5 mmol/L CaCl₂、1 mmol/L MgSO₄、one Complete™protease inhibitor tablet/100 mL
2. 洗浄バッファー: 50 mmol/L Tris-HCl, pH 7.4

[0109] II. 受容体の調製:

ヒトリコンビナントMC1R (PerkinElmer) をインキュベーションバッファーに溶解した。

[0110] III. 方法:

反応液

被験物質溶液又はvehicle (1% DMSO*): 2.2 μ L

0.04 nmol/L* [125 I]NDP- α -MSH in 20% BSA: 20 μ L

8.33 μ g/mL 受容体溶液: 200 μ L

* 評価時の終濃度

- [0111] 1. 被験物質と受容体溶液を混合した後、[125 I]NDP- α -MSH とともに37°Cで120分間インキュベートした。
2. GF/Bフィルターマットを用いて吸引濾過することにより受容体/[125 I]NDP- α -MSHの複合体を回収した。その後、洗浄バッファーで洗浄した。
3. 放射エネルギーをシンチレーションカウンター (Top Count NXT, PerkinElmer) で測定した。

[0112] MC3R :

I. バッファー:

1. インキュベーションバッファー: 25 mmol/L HEPES, pH 7.0、100 mmol/L NaCl、1 mmol/L 1,10-Phenanthroline、1.5 mmol/L CaCl_2 、1 mmol/L MgSO_4 、one CompleteTMprotease inhibitor tablet/100 mL
2. 洗浄バッファー: 50 mmol/L Tris-HCl, pH 7.4

[0113] II. 受容体の調製:

ヒトリコンビナントMC3R (PerkinElmer) をインキュベーションバッファーに溶解した。

[0114] III. 方法:

反応液

被験物質溶液又はvehicle (1% DMSO*): 2.2 μ L

0.035 nmol/L* [125 I]NDP- α -MSH in 20% BSA: 20 μ L

24 μ g/mL 受容体溶液: 200 μ L

* 評価時の終濃度

- [0115] 1. 被験物質と受容体溶液を混合した後、[125 I]NDP- α -MSH とともに37°Cで60

分間インキュベートした。

2. GF/Bフィルターマットを用いて吸引濾過することにより受容体/[¹²⁵I]NDP- α -MSHの複合体を回収した。その後、洗浄バッファーで洗浄した。

3. 放射エネルギーをシンチレーションカウンター (Top Count NXT, PerkinElmer) で測定した。

[0116] MC4R :

I. バッファー:

1. インキュベーションバッファー: 25 mmol/L HEPES, pH 7.0、1.5 mmol/L CaCl₂、1 mmol/L MgSO₄、100 mmol/L NaCl、1 mmol/L 1,10-Phenanthroline、one Complete™ protease inhibitor tablet/100 mL

2. 洗浄バッファー: 50 mmol/L Tris-HCl, pH 7.4

[0117] II. 受容体の調製:

ヒトリコンビナントMC4R (PerkinElmer) をインキュベーションバッファーに溶解した。

[0118] III. 方法:

反応液

被験物質溶液又はvehicle (1% DMSO*) : 2.2 μ L

0.02 nmol/L* [¹²⁵I]NDP- α -MSH in 20% BSA : 20 μ L

6.67 μ g/mL 受容体溶液 : 200 μ L

* 評価時の終濃度

[0119] 1. 被験物質と受容体溶液を混合した後、[¹²⁵I]NDP- α -MSH とともに37℃で120分間インキュベートした。

2. GF/Bフィルターマットを用いて吸引濾過することにより受容体/[¹²⁵I]NDP- α -MSHの複合体を回収した。その後、洗浄バッファーで洗浄した。

3. 放射エネルギーをシンチレーションカウンター (Top Count NXT, PerkinElmer) で測定した。

[0120] MC5R :

I. バッファー:

1. インキュベーションバッファー: 25 mmol/L HEPES, pH 7.0、100 mmol/L NaCl、1 mmol/L 1,10-Phenanthroline、1.5 mmol/L CaCl_2 、1 mmol/L MgSO_4 , one complete™ protease inhibitor tablet/100 mL
2. 洗浄バッファー: 50 mmol/L Tris-HCl, pH 7.4

[0121] II. 受容体の調製:

ヒトリコンビナントMC5R (PerkinElmer) をインキュベーションバッファーに溶解した。

[0122] III. 方法:

反応液

被験物質溶液又はvehicle (1% DMSO*): 2.2 μL

0.035 nmol/L* $[^{125}\text{I}]\text{NDP-}\alpha\text{-MSH}$ in 20% BSA: 20 μL

24 $\mu\text{g/mL}$ 受容体溶液: 200 μL

* 評価時の終濃度

- [0123] 1. 被験物質と受容体溶液を混合した後、 $[^{125}\text{I}]\text{NDP-}\alpha\text{-MSH}$ とともに37℃で60分間インキュベートした。
2. GF/Bフィルターマットを用いて吸引濾過することにより受容体/ $[^{125}\text{I}]\text{NDP-}\alpha\text{-MSH}$ の複合体を回収した。その後、洗浄バッファーで洗浄した。
3. 放射エネルギーをシンチレーションカウンター (Top Count NXT, PerkinElmer) で測定した。

[0124] <データ解析>

1. 阻害率の算出

被験物質の各濃度における阻害率は、下記の計算式により算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = \{1 - (c-a) / (b-a)\} \times 100$$

a: 非特異的放射エネルギー (平均cpm値)

b: 被験物質非存在下での放射線量 (平均cpm値)

c: 被験物質存在下での放射線量 (個別cpm値)

[0125] 2. IC50値の算出

被験物質のIC50値は、下記の回帰式により算出した。

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / \{1 + 10^{(\text{Log IC}_{50} - X) \times nH}\}$$

Xは、濃度の常用対数値とした。

Yは、Bottom (0) とTop (100) をもつシグモイド曲線に当てはめた。

nH: variable Hill slope。

[0126] 3. Ki値の算出

被験物質のKi値は、下記の計算式により算出した。

$$K_i = \text{IC}_{50} / (1 + [\text{Ligand}] / K_d)$$

[Ligand]: アッセイに用いた放射性リガンド濃度

Kd: 放射性リガンドの各受容体への結合の解離定数は、試験実施施設であるEurophins Panlabsのヒストリカルデータを参照した。

[0127] 4. ソフトウェア

MathIQ™(version 2.0.1.8; ID Business Solutions Ltd., UK)

Prism (version 4.03; GraphPad Software, Inc)

[0128] 結果を表2に示す。化合物Aは他のMCRに比べてMC1Rを低濃度で活性化し、MC1Rの選択的アゴニストであることが分かった。

[0129] [表2]

Human recombinant receptor	K _i [nmol/L]
MC1R	2.26
MC3R	1420
MC4R	32.9
MC5R	486

[0130] 実施例3

[マウスメラノーマ細胞株に対するメラニン産生活性測定]

以下の手順でMC1R作動薬のマウスメラノーマ細胞株からのメラニン産生に対する作用を評価した。

[0131] (1) 細胞及び培養方法

メラニン産生活性測定には、マウス黒色腫由来細胞株B16F1細胞を用いた。B16F1細胞の培養には、10% fetal bovine serum (FBS) 及び100U/mL Penicillin-Streptomycinを含むDulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) を使用

した。

[0132] (2) メラニン産生アッセイ及びデータの算出

96 wellプレートにB16F1細胞 (1.5×10^4 cells/well) を播種し、各濃度の化合物溶液を含有する培養培地を上記の96 wellプレートに添加した後、インキュベーター (37°C、5% CO₂設定) にて3日間培養した。メラニン溶液を標準液として用い、マイクロプレートリーダーVERSAmixを用いて、培養上清の吸光度 (405nm) 測定することにより、培地中のメラニン濃度を定量した。NDP- α MSH、及び化合物Aの各濃度群のメラニン産生量の中央値を算出し、下記の計算式より、各中央値のメラニン産生量の Δ 値を算出した。1回の実験はtriplicateで実施し、3回の独立した実験を行った。

$$\Delta \text{値} = A - B$$

A : 各試験物質の各濃度群のメラニン産生量の中央値

B : DMSO群のメラニン産生量の中央値

NDP- α MSHの各濃度群 Δ 値を用い、非線形回帰によりNDP- α MSH の最大 Δ 値を算出した。この最大 Δ 値を100%とし、NDP- α MSH及び化合物Aの各濃度群 Δ 値を下記の計算式により百分率換算し、%値を算出した。

$$\% \text{値} = C/D \times 100$$

C : 各試験物質の各濃度群の Δ 値

D : 非線形回帰により算出したNDP- α MSHの最大 Δ 値

また、化合物A及びNDP- α MSH ([Nle4, D-Phe7]- α -MSH) のEC50 (NDP- α MSHのE_{max} の1/2の反応を示す濃度) を非線形回帰により算出した。

[0133] (3) 統計解析

ネガティブコントロールとの%値の差は、実験回の対応を考慮し、群及び実験回を要因にした二元配置のDunnett検定を実施した。このとき、有意水準としては両側5%とした。以上の解析に関しては、SASを用いて実施した。

[0134] 結果を図1に示す。MT-7117及びNDP- α MSHは、いずれも濃度依存的にメラニン産生を誘導し、3 p mol/L以上の濃度において統計学的に有意であった。

[0135] 実施例4

[マウス体毛黒色化作用の検討]

以下の手順でMC1R作動薬のC57BL/6J-Ay/aマウスに対する体毛黒色化作用を評価した。

[0136] <試験動物及び試験デザイン>

雄性C57BL/6JHamSlc-Ay/+マウス（日本SLC株式会社株式会社）を使用した。毛周期が成長期にある個体を用いるために、29又は30日齢に日齢を合わせて試験を実施した。投与開始前にマウス背部をバリカンで剃毛し、切り傷やあざ等の皮膚に異常のない個体を選抜し、表3に示す群構成で各群の体重が均質になるようにシミュレーション法を行って群わけした。被験物質の投与（調製も含む）と体毛の評価をそれぞれ別の実験者が分担し、盲検化して評価を実施した。投与開始日をday 0として、6日間（day 0 - day 5）被験物質を1日1回投与した。

[0137] <被験物質の調製方法>

化合物A：フリー体換算として必要量を秤量し、目的濃度となるように0.5 % (w/v) メチルセルロース (0.5%MC) 水溶液に懸濁させた。0.1 mL/10 g （体重）の容量で経口投与した。

NDP- α MSH（対照薬）：フリー体換算として必要量を秤量し、Dulbecco's phosphate-buffered saline (PBS) にて0.4 mg/mLの濃度に溶解した。0.05 mL/10 g （体重）の容量で皮下投与した。

[0138] <評価項目>

評価と採材をday 6に実施した。マウスを頸椎脱臼により安楽死させた後に、背部をバリカンで剃毛し、体毛の黒色度から、個体ごとに黒色化陽性（+）又は陰性（-）を判定した。

[0139] <統計解析>

統計解析方法はSASを用いて実施し、有意水準は0.05とした。評価項目に関して0.5%MC投与群とNDP- α MSH群をFisherの直接確率法で解析した。0.5%MC投与群と化合物Aの各投与群との比較をFisherの直接確率法（固定順検定）で解析した。固定順検定としては、高用量からFisherの直接確率法を行い、有意

であれば、同様に下の用量の解析を行った。

[0140] [表3]

群	試験物質			例数
	名称	用量 [mg/kg]	投与経路	
1	0.5% MC	–	p. o.	7
2	化合物 A	0.003	p. o.	7
3	化合物 A	0.03	p. o.	7
4	化合物 A	0.3	p. o.	7
5	化合物 A	3	p. o.	7
6	NDP- α MSH	2	s. c.	7

[0141] その結果、MC1R作動薬は0.3 mg/kg又は3 mg/kgの投与量で、剃毛後に新たに生える体毛を有意に黒色化した（表4）。

[0142] [表4]

Test substances	Dose (mg/kg)	Number of mice	
		Negative	Positive
vehicle	–	6	0
化合物 A	0.003	7	0
化合物 A	0.03	7	0
化合物 A	0.3	0	7**
化合物 A	3	0	7**
NDP- α MSH	2	0	7##

**は $P < 0.01$ を示し、##は $P < 0.01$ を示す。

[0143] 実施例5

健常人を対象とした化合物Aの臨床試験における皮膚のメラニン関連遺伝子発現

年齢18歳から55歳までの健康な白人男性を対象にランダム化二重盲検臨床試験にて、化合物Aが単回経口投与された。対象者はプラセボ8例、化合物Aの30、100、300、600 mg各用量に6例に割り付けられた。対象者は薬剤投与の前日及び投与一日後に背部皮膚組織小片を生検パンチで採

取された。ヒト皮膚組織mRNA発現強度はアフィメトリクス社のジーンチップヒト遺伝子2.0STアレイシステム（カタログ番号902112）を用いてキットのインストラクションを参考にして測定された。メラニン合成関連遺伝子であるチロシナーゼ関連蛋白1（TYRP1）及びプレメラノソーム蛋白（PMEL）に関して、薬剤投与の前日の遺伝子発現量を基準にして投与翌日の遺伝子発現の変化率及びその有意差検定した。

[0144] その結果、化合物Aの100、300、600mg各投与群においてTYRP1及びPMELの有意な発現上昇が見られた（表5）。

[0145] [表5]

グループ	投与量[mg]	N数	TYRP1		PMEL	
			変化率（倍）	P値	変化率（倍）	P値
プラセボ	—	8	-1.08	0.371	-1.08	0.427
化合物A	30	6	1.3	0.764	1.22	0.12
化合物A	100	6	1.37	0.039	1.77	<0.001
化合物A	300	6	2.14	0.041	2.49	0.002
化合物A	600	6	2.65	0.001	3.54	<0.001

[0146] 実施例6

健康人を対象とした化合物Aの臨床試験における皮膚メラニン密度推移

年齢18歳から55歳までの健康男性を対象にランダム化二重盲検試験にて、化合物Aが1日1回14日間反復経口投与された。対象者はプラセボ12例、化合物Aの30、150、300、450mg各用量に9例に割り付けられた。投薬前の時点での対象者の肌の色はフィッツパトリック皮膚分類にて判定され、プラセボ群ではタイプⅠⅠⅠからⅤ、化合物Aの30から300mg投与群ではタイプⅠⅠからⅠⅤ、450mg投与群ではタイプⅤだった。皮膚メラニン密度の測定はコニカミノルタ製分光測色計（型番CM-600d）を用いて製品マニュアルを参考にして測定された。

[0147] 結果を図2に示した。化合物Aの150及び300mg投与群では、皮膚のメラニン密度の増加は15日目におよそ最大を示し、その増加は29日目ま

で維持されていた（図2）。一方、化合物Aの450mg投与群では、投薬前の肌の色が黒いフィッツパトリックタイプVであったことから薬剤投与後のメラニン密度増加は観察されなかった（図2）。

[0148] 実施例7

紫外線A照射マウス光老化モデル

〈試験動物及び試験デザイン〉

雄性アルビノ性ヘアレスマウス（系統名Hos:HR-1、株式会社星野試験動物飼育所）を使用した。各群のマウス体重が均質になるように群分けを行い、その翌日より無処置群以外の群には週5回の頻度で8週間漸増的に紫外線Aをマウス背部皮膚に照射して、皮膚の光老化を惹起させた。なお、紫外線A照射スケジュールはMinamiらの報告（J Nutrition Biochem 2009, 20, 389）を参考にした。

[0149] 〈被験物質の調製方法〉

化合物B：フリー体換算として必要量を秤量し、目的濃度になるように0.5%MCに懸濁させた。0.1mL/10g（体重）の容量で1日1回8週間3mg/kgにて経口投与した。

HP-228（対照薬，メラノコルチン作動ペプチド）：フリー体換算として必要量を秤量し、目的濃度になるようにPBSに溶解させた。0.1mL/10g（体重）の容量で1日1回8週間3mg/kgにて腹腔内注射した。

[0150] 〈評価項目〉

肉眼的観察による皮膚のしわの評価（評価項目a）：紫外線A照射した8週間に週1回の頻度で皮膚のしわの状態をスコア0（微細なしわ）から3（深くて粗いしわ）までの4段階で評価した。

皮膚中I型コラーゲン含量の定量（評価項目b）：紫外線A照射8週後にマウスを安楽死させて背部皮膚を摘出した。採材皮膚に酢酸とペプシンを添加してホモジネートを作製した。紫外線Aで減少した皮膚ホモジネート中のコラーゲン量をMouse Collagen Type I ELISA Kitを用いて測定した。

皮膚組織学的検査（評価項目c）：採材皮膚を10%中性緩衝ホルマリンで固

定した後パラフィン切片を作成した。抗シクロブタン型ピリミジンダイマー（C P D）抗体（コスモバイオ社）を用いた酵素抗体法免疫染色法にて、紫外線Aで誘発されたDNA損傷を検出した。

[0151] <統計解析>

皮膚しわスコアは多重性を調整したMann-WhitneyのU検定を行い、有意水準は0.05とした。コラーゲン量の有意差検定はt検定あるいはDunnett多重比較検定で行い、有意水準は0.05とした。

[0152] <結果>

評価項目aの結果を図3に示す。化合物B投与群及びHP-228投与群の皮膚しわスコアはどちらも溶媒対照群と比較して低値または低値傾向で推移し、一定の抗光老化作用を有する可能性が示された。

評価項目bの結果を図4に示す。溶媒対照群の皮膚中のI型コラーゲン量は紫外線A照射によって分解されて無処置群と比較して有意に低下した。化合物B投与群及びHP-228投与群の皮膚中I型コラーゲン量はどちらも溶媒対照群と比較して有意に高値を示し、紫外線Aで惹起された皮膚コラーゲン分解を化合物Bが抑制したことが示された。

評価項目cの結果を表6に示す。C P Dは紫外線によって誘発されるDNA損傷マーカーであり、紫外線A照射によって皮膚における陽性の程度が増加した。そして、化合物B投与群及びHP-228投与群の表皮C P D染色はどちらも溶媒対照群と比べて陽性の程度が弱い傾向であった。以上のことから、化合物Bはメラニン産生作用以外の効果も発揮して光線性皮膚疾患を治療あるいは予防できる可能性が示された。

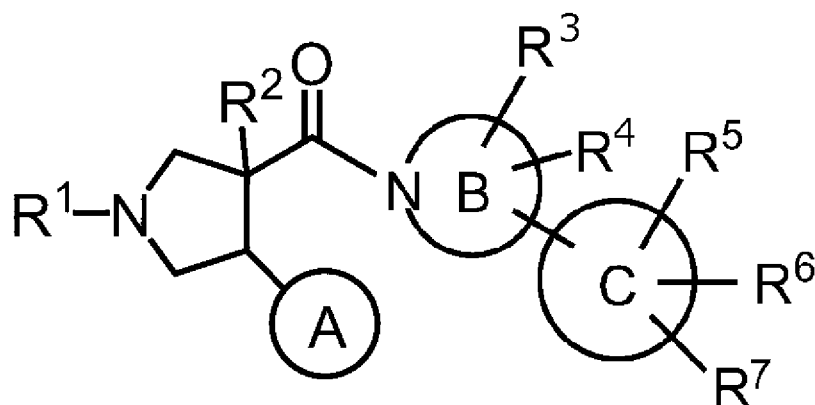
[0153]

請求の範囲

[請求項1]

一般式 [I] で表される化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩又は共結晶を有効成分とする、メラニン産生を促進することにより治療又は予防しうる状態（プロトポルフィリン症および白斑症（尋常性白斑）を除く）を治療又は予防するための医薬。

[化1]



[I]

式中、環Aは置換されていてもよいアリール基、又は置換されていてもよいヘテロアリール基を表し、

ここにおいて、置換されていてもよいアリール基、及び置換されていてもよいヘテロアリール基における置換基は、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、及びアルキレンオキシ基からなる群より独立して選ばれる1～3の基であり；

R¹は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよい脂肪族複素環基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、又は1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基を表し、

ここにおいて、置換されていてもよいアルキル基における置換基は、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；シアノ基；シクロアルキル基；アルコキシ基；アルカノイル基；1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；脂肪族複素環基；ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、及びアルコキシアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよい脂肪族複素環カルボニル基；アルキルスルホニル基；脂肪族複素環スルホニル基；及びアルキレンオキシ基からなる群より独立して選ばれる1～3の基であり、

また、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよい脂肪族複素環基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいアリール基、及び置換されていてもよいヘテロアリール基における置換基は、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；シアノ基；アルキル基；ハロアルキル基；シクロアルキル基；アルコキシ基；ヒドロキシアルキル基；アルコキシアルキル基；アルカノイル基；1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；脂肪族複素環基；ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、及びアルコキシアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよい脂肪族複素環カルボニル基；アルキルスルホニル基；脂肪族複素環スルホニル基；及びアルキレンオキシ基からなる群より独立して選ばれる1～3の基であり；

R^2 はハロゲン原子、アルキル基、又はアルコキシ基を表し；

環Bは、部分的に二重結合を含んでいてもよい含窒素脂肪族複素環基を表し、

環Cはアリール基、又はヘテロアリール基を表し、

R^3 及び R^4 は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シアノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、1～2個のアルキ

ル基で置換されていてもよいカルバモイル基、及びアルコキシ基からなる群より選ばれる基を表し；

R⁵は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい脂肪族複素環基、置換されていてもよいアルコキシ基、カルボキシル基で置換されていてもよい1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、又はカルボキシル基で置換されていてもよい1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基を表し、

ここにおいて、置換されていてもよいアルキル基における置換基は、水酸基；オキソ基；シアノ基；アルコキシ基；アルカノイル基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；カルボキシル基で置換されていてもよい脂肪族複素環カルボニル基；水酸基、又はオキソ基で置換されていてもよいヘテロアリール基；1～2個のオキソ基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；アルキル基（該アルキル部分は水酸基、アルコキシ基、又はカルボキシル基で置換されていてもよい）、及び水酸基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいカルバモイル基；アルキルスルホニル基；1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基；1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニルアミノカルボニル基；アルキルスルホニルアミノカルボニル基；及び、アルキル基、アルカノイル基、及びアルキルスルホニル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアミノ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

また、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール

基、置換されていてもよい脂肪族複素環基、及び置換されていてもよいアルコキシ基における置換基は、水酸基；オキソ基；シアノ基；カルボキシル基で置換されていてもよいアルキル基；アルコキシ基；アルカノイル基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；カルボキシル基で置換されていてもよい脂肪族複素環カルボニル基；水酸基、又はオキソ基で置換されていてもよいヘテロアリール基；1～2個のオキソ基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；アルキル基（該アルキル部分は水酸基、アルコキシ基、又はカルボキシル基で置換されていてもよい）、及び水酸基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいカルバモイル基；アルキルスルホニル基；1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基；1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニルアミノカルボニル基；アルキルスルホニルアミノカルボニル基；及び、アルキル基、アルカノイル基、及びアルキルスルホニル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアミノ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり；

R^6 及び R^7 は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、及びハロアルコキシ基からなる群より選ばれる基を表す。

[請求項2] 前記一般式 [I] において、

環Aがアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基であり、

R^1 がアルコキシ基及びシアノ基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよい5～6員単環式シクロアルキル基であり、

R^2 がハロゲン原子、又はアルコキシ基であり、

環Bがピロリジニル基であり、かつ R^3 がアルコキシアルキル基であり、 R^4 が水素原子、又はハロゲン原子であり、

環Cがフェニル基であり、

R^5 がカルボキシル基で置換されたピペリジニル基であり、

R⁶がハロゲン原子、又はハロアルキル基であり、

R⁷が水素原子である、

請求項1に記載の医薬。

[請求項3] 前記一般式 [I] で表される化合物が、1 - {2 - [(3 S, 4 R) - 1 - { [(3 R, 4 R) - 1 - シクロペンチル - 3 - フルオロ - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル] カルボニル} - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル} ピペリジン - 4 - カルボン酸である、請求項1に記載の医薬。

[請求項4] 前記状態が光線性皮膚疾患（プロトポルフィリン症を除く）である、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬。

[請求項5] 光線性皮膚疾患が光アレルギー性皮膚炎、種痘様水疱症、DNA修復異常症、またはポルフィリン症（プロトポルフィリン症を除く）である、請求項4に記載の医薬。

[請求項6] 光アレルギー性皮膚炎が日光蕁麻疹、多形日光疹、慢性光線性皮膚炎、光アレルギー性接触皮膚炎、光アレルギー性光線過敏症型薬疹であり、

DNA修復異常症が色素性乾皮症、コケーン症候群、ブルーム症候群、ウェルナー症候群、ロスマンド・トムソン症候群、硫黄欠乏性毛髪発育異常症または紫外線高感受性症候群である、請求項5に記載の医薬。

[請求項7] ポルフィリン症が、先天性骨髄性ポルフィリン症、異型ポルフィリン症、急性間欠性ポルフィリン症、晩発性皮膚ポルフィリン症、または遺伝性コプロポルフィリン症である、請求項5に記載の医薬。

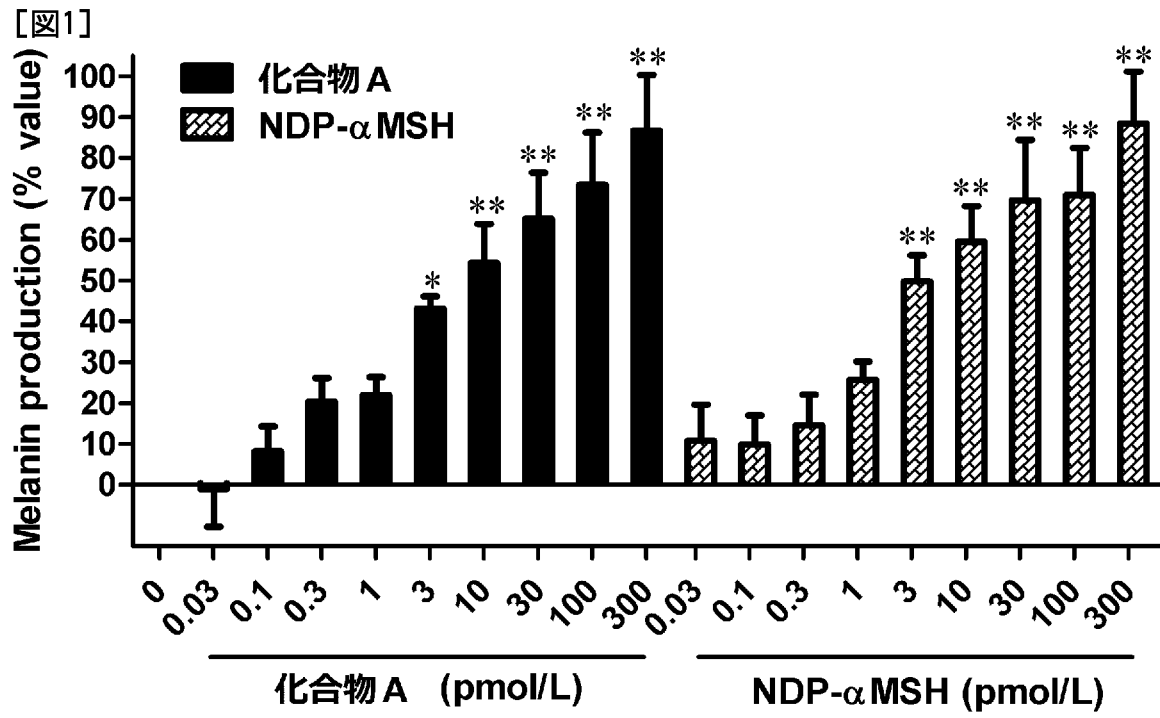
[請求項8] 前記状態が低色素性疾患（白斑症（尋常性白斑）を除く）である、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬。

[請求項9] 低色素性疾患が、眼皮皮膚白皮症、まだら症、脱色素性母斑、低色素症（伊藤白斑）、フェニルケトン尿症、結節性硬化症、遺伝性対側性

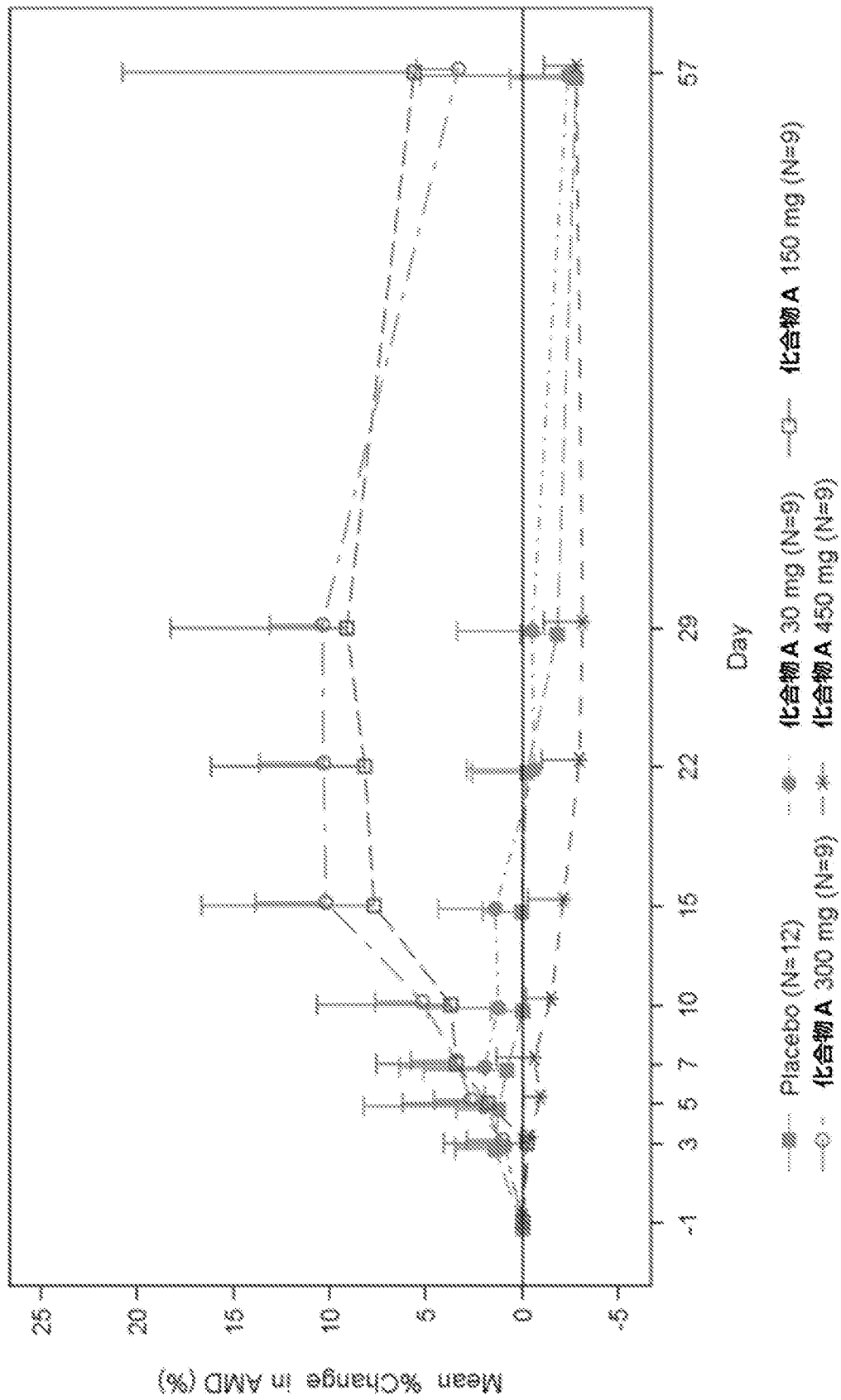
色素異常症、ワールデンプルグ症候群、ヘルマンスキー・プドラック症候群、チェディアックー東症候群、グリセリ症候群、ティーツ症候群を含む先天性低色素性疾患、およびサットン白斑、フォークトー小柳ー原田病、老人性白斑、海水浴後白斑、梅毒性白斑を含む後天性低色素性疾患から選択される、請求項 8 に記載の医薬。

[請求項10] 前記状態が光線療法の副作用である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の医薬。

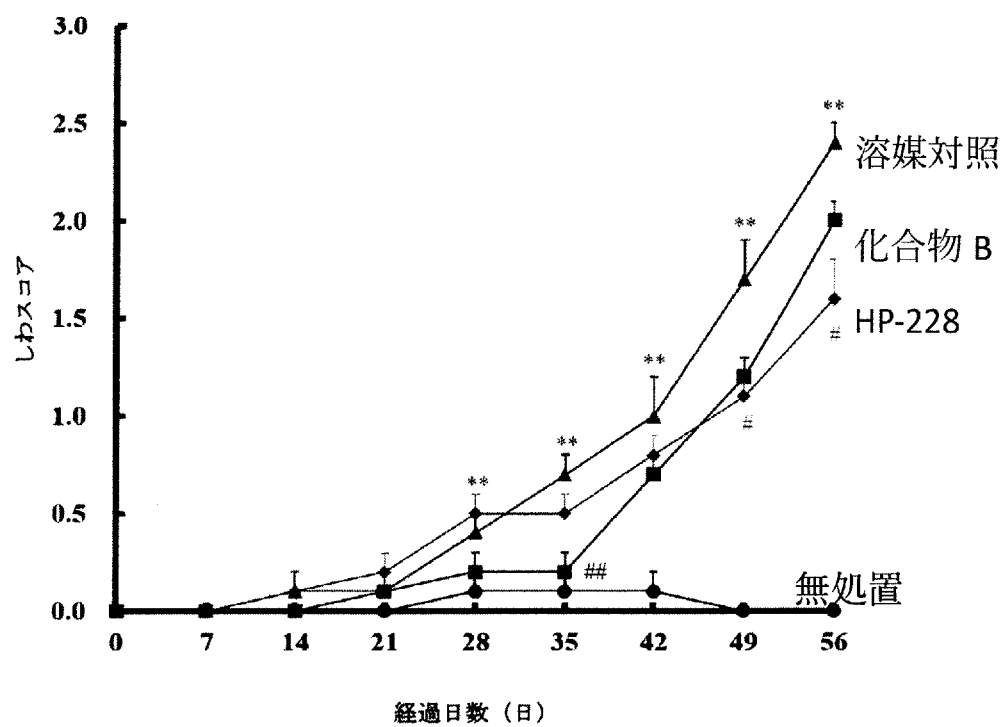
[請求項11] 前記状態が白髪である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の医薬。
。



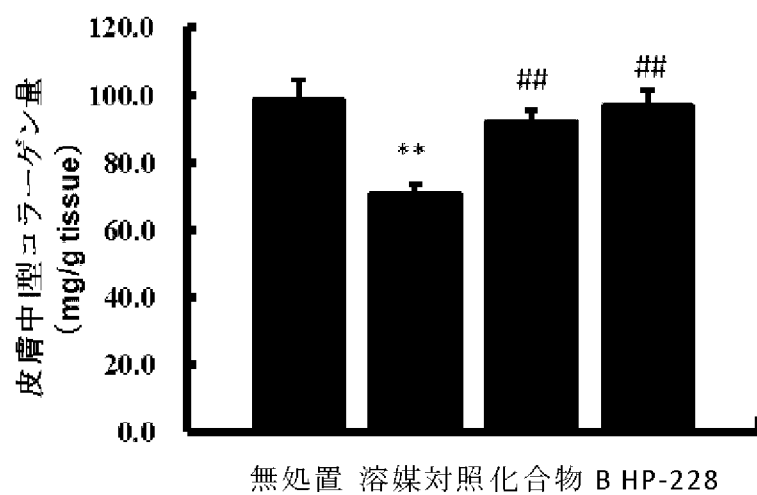
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/022048

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/454(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 37/08(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i

FI: A61K31/454; C07D401/14; A61P37/08; A61P17/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/454; A61P17/00; A61P37/08; C07D401/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2021
Registered utility model specifications of Japan	1996-2021
Published registered utility model applications of Japan	1994-2021

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2017-105765 A (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION) 15 June 2017 (2017-06-15) claims 18, 21, 22, paragraphs [0118], [0411]	1-3, 11 1-11
Y	JP 2014-518238 A (GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT) 28 July 2014 (2014-07-28) abstract, claim 4	1-11
Y	WO 2014/081845 A2 (UNIVERSITY OF CINCINNATI) 30 May 2014 (2014-05-30) examples 5, 6, fig. 7	1-11
Y	MINDER, Elisabeth I. et al., "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Afamelanotide and its Clinical Use in Treating Dermatologic Disorders", Clinical Pharmacokinetics, 2017, vol. 56, no. 8, pp. 815-823, ISSN. 0312-5963 abstract	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

"I" 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

20 July 2021 (20.07.2021)

Date of mailing of the international search report

03 August 2021 (03.08.2021)

Name and mailing address of the ISA/

Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2021/022048

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2017-105765 A	15 Jun. 2017	(Family: none)	
JP 2014-518238 A	28 Jul. 2014	US 2014/0228342 A1 abstract, claim 4	
		US 2016/0237065 A1	
		WO 2013/001030 A1	
		EP 2726478 A1	
		FR 2981933 A	
		AU 2012277838 A	
		CA 2840606 A	
		KR 10-2014-0050019 A	
		CN 103827106 A	
		MX 2014000170 A	
		AR 86803 A	
		RU 2014102966 A	
		ES 2620476 T	
		IN 711CHN2014 A	
		BR 112013033861 A	
WO 2014/081845 A2	30 May 2014	US 2015/0299251 A1 examples 5, 6, fig. 7	
		US 2015/0297667 A1	
		US 2018/0066016 A1	
		EP 2922565 A1	
		EP 2925340 A1	
		AU 2013348043 A	
		CA 2892134 A	
		MX 2015006342 A	
		AU 2013348044 A	
		CA 2892144 A	
		MX 2015006333 A	
		AU 2018204153 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/454(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 37/08(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i FI: A61K31/454; C07D401/14; A61P37/08; A61P17/00										
B. 調査を行った分野										
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61K31/454; A61P17/00; A61P37/08; C07D401/14										
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの										
<table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2021年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2021年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2021年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2021年
日本国実用新案公報	1922 - 1996年									
日本国公開実用新案公報	1971 - 2021年									
日本国実用新案登録公報	1996 - 2021年									
日本国登録実用新案公報	1994 - 2021年									
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)										
C. 関連すると認められる文献										
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号								
X	JP 2017-105765 A (田辺三菱製薬株式会社) 15.06.2017 (2017 - 06 - 15)	1-3, 11								
Y	請求項18, 21, 22, [0118], [0411]	1-11								
Y	JP 2014-518238 A (ガルデルマ・リサーチ・アンド・デヴェロップメント) 28.07.2014 (2014 - 07 - 28) 要約, 請求項4	1-11								
Y	WO 2014/081845 A2 (UNIVERSITY OF CINCINNATI) 30.05.2014 (2014 - 05 - 30) Example 5, 6, Fig. 7	1-11								
Y	MINDER, Elisabeth I. et al., Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Afamelanotide and its Clinical Use in Treating Dermatologic Disorders, Clinical Pharmacokinetics, 2017, Vol.56, No.8, pp. 815-823, ISSN. 0312-5963 Abstract	1-11								
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。										
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献										
国際調査を完了した日 20.07.2021		国際調査報告の発送日 03.08.2021								
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 鶴見 秀紀 4C 8415 電話番号 03-3581-1101 内線 3452								

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/022048

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP	2017-105765	A	15.06.2017	(ファミリーなし)	
JP	2014-518238	A	28.07.2014	US 2014/0228342	A1
				abstract, 請求項 4	
				US 2016/0237065	A1
				WO 2013/001030	A1
				EP 2726478	A1
				FR 2981933	A
				AU 2012277838	A
				CA 2840606	A
				KR 10-2014-0050019	A
				CN 103827106	A
				MX 2014000170	A
				AR 86803	A
				RU 2014102966	A
				ES 2620476	T
				IN 711CHN2014	A
				BR 112013033861	A
WO	2014/081845	A2	30.05.2014	US 2015/0299251	A1
				Example 5, 6, Fig. 7	
				US 2015/0297667	A1
				US 2018/0066016	A1
				EP 2922565	A1
				EP 2925340	A1
				AU 2013348043	A
				CA 2892134	A
				MX 2015006342	A
				AU 2013348044	A
				CA 2892144	A
				MX 2015006333	A
				AU 2018204153	A