

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 1 月 3 日 (03.01.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/000697 A1

(51) 国際特許分類: C07D 491/048, A61K 31/4741, A61P 11/00, 11/06, 29/00, 37/00, 25/24, 25/28, 3/10, 9/10, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/06158

(22) 国際出願日: 2002 年 6 月 20 日 (20.06.2002)

(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2001-190338 2001 年 6 月 22 日 (22.06.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川野 泰彦 (KAWANO, Yasuhiko) [JP/JP]; 〒565-0806 大阪府 吹田市 樫切山 2 1 番 D-4 0 2 号 Osaka (JP). 松本 辰美 (MATSUMOTO, Tatsumi) [JP/JP]; 〒590-0113 大阪府 堺市 晴美台 2 丁 4 4 番 9 号 Osaka (JP). 藤井 伸寛 (FUJII, Nobuhiro) [JP/JP]; 〒567-0021 大阪府 茨木市 三島丘 2 丁目 3 0 番 1-6 0 6 号 Osaka (JP).

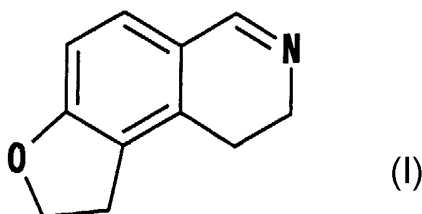
(74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府 大阪市 淀川区 十三本町 2 丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,

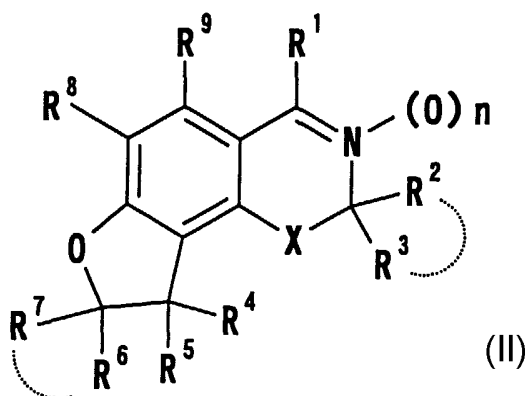
[続葉有]

(54) Title: FUROISOQUINOLINE DERIVATIVE, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND USE

(54) 発明の名称: フロイソキノリン誘導体、その製造法および用途



(I)



(II)

(57) Abstract: A compound having the partial structure represented by the formula (I) or a salt thereof; and a compound represented by the formula (II) [wherein R¹ represents an optionally substituted hydrocarbon group, etc.; R² and R³ each represents an optionally substituted hydrocarbon group, etc.; R⁴ and R⁵ each represents hydrogen, etc.; R⁶ and R⁷ each represents an optionally substituted hydrocarbon group, etc.; R⁸ represents hydrogen, -OR¹⁰ (R¹⁰ represents an optionally substituted hydrocarbon group, etc.), etc.; R⁹ represents hydrogen, etc.; X represents optionally substituted methylene, etc.; and n is 0 or 1] or a salt thereof. They have excellent phosphodiesterase IV inhibitory activity and are useful as preventives/remedies for inflammatory diseases, asthma, chronic obstructive pulmonary diseases, chronic rheumatoid arthritis, autoimmune diseases, depression, senile dementia of Alzheimer type, memory disorders, diabetes, and arteriosclerosis.

[続葉有]



WO 03/000697 A1



OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

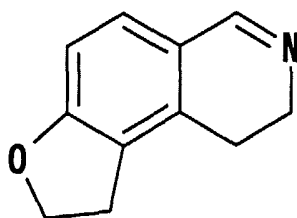
添付公開書類:
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

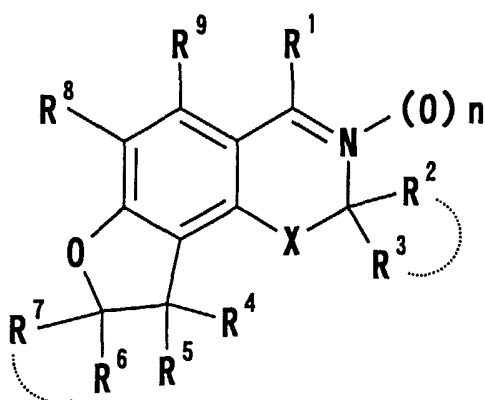
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

式



で表わされる部分構造を有する化合物またはその塩および式



〔式中、 R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基等を、 R^2 および R^3 はそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基等を、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子等を、 R^6 および R^7 はそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基等を、 R^8 は水素原子、 $-OR^{10}$ (R^{10} は置換基を有していてもよい炭化水素基等を示す) 等を、 R^9 は水素原子等を、 X は置換基を有していてもよいメチレン基等を、 n は0または1を示す〕で表される化合物またはその塩は、優れたホスホジエステラーゼ IV 阻害作用を有しており、炎症性疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、糖尿病および動脈硬化の予防・治療剤として有用である。

明細書

フロイソキノリン誘導体、その製造法および用途

技術分野

5 本発明は、ホスホジエステラーゼ(PDE) IV 阻害作用を有し、炎症性疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、糖尿病、動脈硬化などの予防・治療剤として有用な新規フロイソキノリン誘導体、その製造法および用途に関する。

10 背景技術

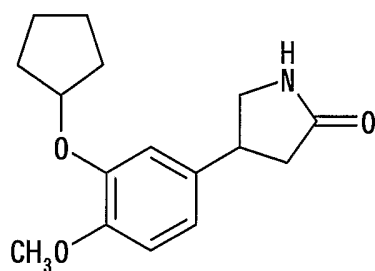
今日、多くのホルモンや神経伝達物質は細胞内のセカンドメッセンジャーであるサイクリックアデノシン-3', 5'-リン酸 (cAMP) の細胞内濃度の上昇あるいは低下させることにより、それらの細胞機能を調節している。この cAMP の細胞内濃度は合成酵素および分解酵素により制御されている。すなわち cAMP はアデニルシクラーゼにより産生され、PDE により分解される。この分解酵素はサイクリックグアノシン-3', 5'-リン酸 (cGMP) の分解をも制御している。

これまでに PDE は、11 種のアイソザイムの存在が明らかにされており [プロ
シーディングス オブ ザ ナショナル アカデミー オブ サイエンシズ
オブ ザ ユナイテッド ステイツ オブ アメリカ (Proceedings of the
20 National Academy of Sciences of the United States of America)、97 巻、3702
頁(2000).]、中枢、循環器、呼吸器、消化器、生殖器、血球、気管平滑筋などの各種の細
胞においてそれらが細胞内 cAMP、cGMP の濃度を調節し、細胞機能を制御している。
そして好酸球、好中球、単球、T-リンパ球、マクロファージなどの炎症細胞には
PDE の1つのアイソザイムである PDE IV が主に存在することが知られている [ク
25 リニカル アンド エクスペリメンタル アレルギー (Clinical and Experimental
Allergy)、22 巻、337 頁 (1992).]。

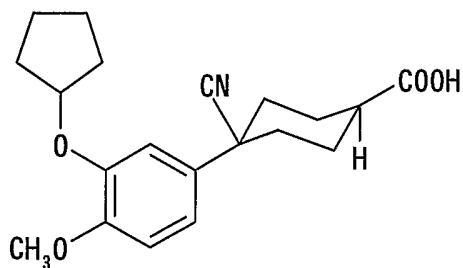
喘息の治療薬として主に 3 種類に大別される薬物が用いられている。すなわち、気管支拡張薬（例えば、 β -アドレナリン受容体作動薬）、抗炎症薬（例えば、コルチコステロイド）、および気管支拡張作用と抗炎症作用を併有するキサンチン誘導体（例

例えば、テオフィリン)の3種類である。なかでもテオフィリンは古くから喘息の治療薬として広く用いられている。そして、テオフィリンの気管支拡張作用が PDE 阻害作用に基づくことが明らかになり、最近注目を集めている。しかしながら、テオフィリンは非選択的 PDE 阻害剤であり、心血管系への副作用がしばしば観察され、血中濃度を厳格にコントロールする必要がある。したがって喘息等の炎症性疾患の治療薬には PDE IV のみを選択的に阻害して、PDE のその他のアイソザイムには作用しない薬物が望まれている。

PDE IV 選択的阻害剤が有効な喘息等の炎症性疾患の治療薬となり得る可能性を示した研究結果が報告されている [プルモナリー ファーマコロジー (Pulmonary Pharmacology) , 7 巻, 1 頁 (1994).]。PDE IV 選択的阻害作用を有する化合物として、式

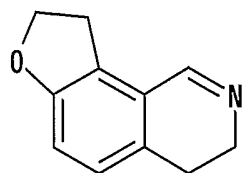


で示されるロリプラム(特開昭50-157360号公報)や式



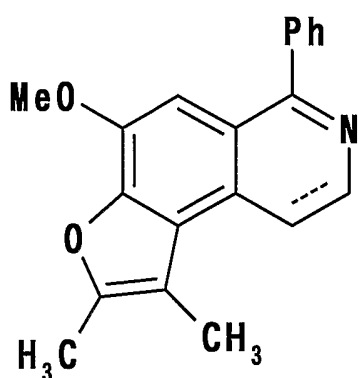
で示されるSB 207499 [ザ ジャーナル オブ ファーマコロジー アンド エクスperimental セラピューティクス (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics) , 287 巻, 988 頁(1998)., ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry) , 41 巻, 821 頁(1998).] が知られている。しかしながら、現在までに临床上適用されるまでには至っていない。

また、W001/70746 には、PDE IV 選択的阻害作用を有する化合物として、式



で表される部分構造を有する化合物が開示されている。

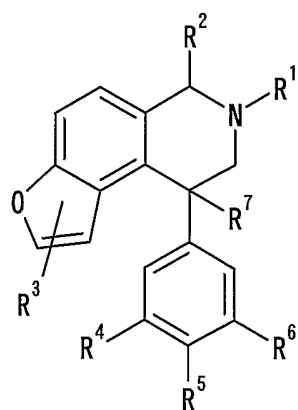
一方、ブレタン デ ラ ソサイエテ キミク デ フランス (Bulletin De La Societe Chimique De France) 4201 頁 (1972) には、式



5

〔--- は単結合または二重結合を示す〕で表される化合物の合成法が開示されている。

また、W002/04455 には、ノルエピネフリントランスポーター蛋白質の再取り込み阻害作用に基づいた神経・心神欠陥症の治療剤として式



10

〔式中、 R^1 は C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルキルアルキルまたはベンジル（これらは特定の置換基を有していてもよい）、

R^2 は水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シ

クロアルキル、 C_{4-7} シクロアルキルアルキルまたは C_{1-6} ハロアルキル、
 R^3 は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルまたは C_{3-6}
シクロアルキル（該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル
は特定の置換基を有していてもよい）、

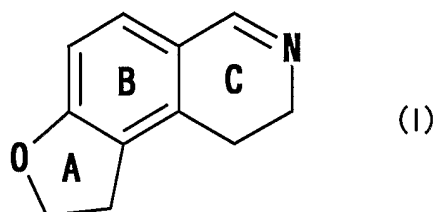
- 5 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ等を、
 R^7 は水素原子、ハロゲン原子等を示す]

で表される化合物が開示されている。

強い選択的 PDE IV 阻害剤は炎症を伴う広範囲な疾患に対して十分な予防あるい
は治療効果が期待できる。本発明は PDE IV 選択的阻害作用を有し、細胞内の cAMP
10 濃度を上昇させることにより、気管支拡張作用および抗炎症作用を示し、さらに安
全性面などの点で優れた新規複素環化合物を提供することにある。

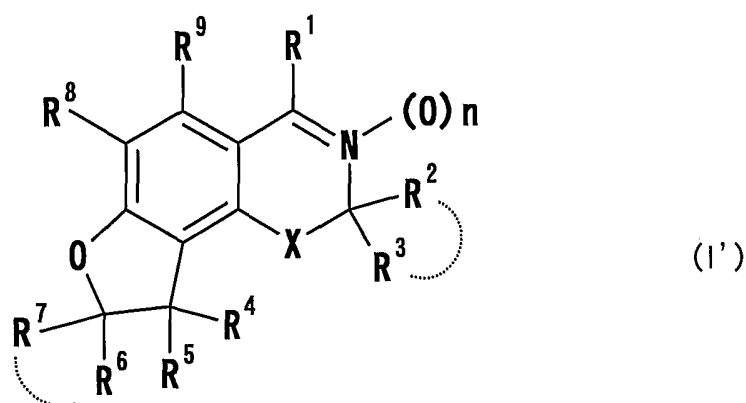
発明の開示

本発明者らは、種々鋭意研究を行った結果、式



〔式中、A環、B環およびC環はそれぞれ置換基を有していてもよい〕で表わされ
る部分構造を有する新規なフロイソキノリン化合物（以下、化合物（I）と略記す
る場合がある）、特に、フロイソキノリン骨格の1位、2位、4位、5位、6位、
7位、8位、9位などに置換基を導入したところに化学構造上の大きな特徴を持つ、

20 式



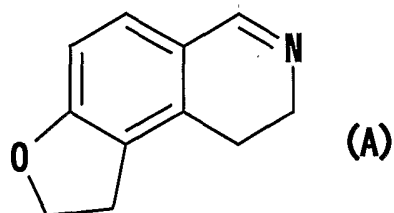
- 〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 R^2 および R^3 はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基を示し、 R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよく、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、 R^6 および R^7 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよく、 R^8 は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)アシル基、(4)置換基を有していてもよい複素環基、(5)ハロゲン原子、(6) $-OR^{10}$ (R^{10} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)、(7) $-SR^{11}$ (R^{11} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)、(8) $-S(O)R^{12}$ (R^{12} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)、(9) $-S(O)_2R^{13}$ (R^{13} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す) または(10) $-NR^{14}R^{15}$ (R^{14} および R^{15} はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す) を、 R^9 は水素原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい水酸基を、 X は置換基を有していてもよいメチレン基またはカルボニル基を、 n は0または1を示す〕で表される新規なフロイソキノリン化合物(以下、化合物(I'))と略記する場合がある)もしくはその塩またはそのプロドラッグあるいはそれらの水和物を初めて

合成することに成功し、これらの化合物がその特異な化学構造に基づいて、予想外にも優れた PDE 阻害作用、特に PDE IV 阻害作用を有し、炎症性疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、糖尿病、動脈硬化などの予防、治療剤等の医薬として用いられることを見出した。本発明者らは、これらの知見に基づき、さらに検討を重ねた結果、

5 とを見出した。本発明者らは、これらの知見に基づき、さらに検討を重ねた結果、
本発明を完成するに至った。

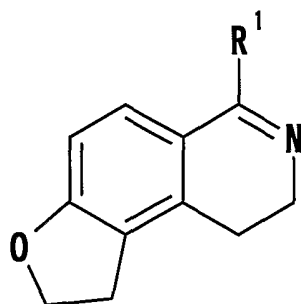
すなわち、本発明は、

〔1〕式



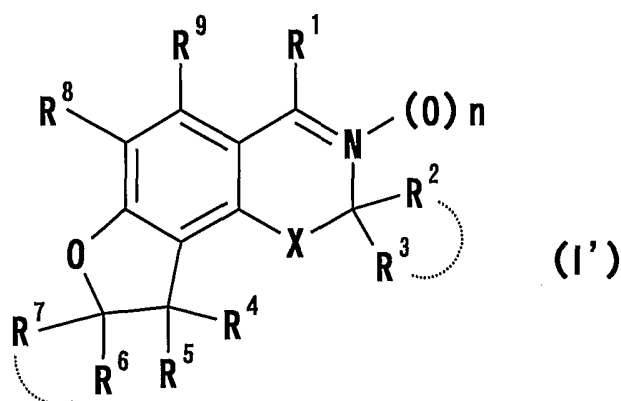
10 で表される部分構造を有する化合物（以下、化合物（A）と略記する場合がある）
またはその塩；

〔2〕式



〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有
15 していてもよい複素環基を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその
塩；

〔3〕式



- 〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 R^2 および R^3 はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基を示し、 R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよく、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、 R^6 および R^7 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよく、 R^8 は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)アシル基、(4)置換基を有していてもよい複素環基、(5)ハロゲン原子、(6) $-OR^{10}$ (R^{10} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)、(7) $-SR^{11}$ (R^{11} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)、(8) $-S(O)R^{12}$ (R^{12} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)、(9) $-S(O)_2R^{13}$ (R^{13} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す) または(10) $-NR^{14}R^{15}$ (R^{14} および R^{15} はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す) を、 R^9 は水素原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい水酸基を、 X は置換基を有していてもよいメチレン基またはカルボニル基を、 n は0または1を示す〕で表される化合物またはその塩；

〔4〕 R^1 が以下の(i)または(ii)のいずれかを示す：

- (i) (1) ハロゲン原子、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、(3) ニトロ基、
 (4) シアノ基、(5) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(6) ハロ
 ゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、(7) ハロゲン化されていてもよい
 C_{2-6} アルキニル基、(8) C_{3-6} シクロアルキル基、(9) C_{6-14} アリール基、(10)
 5 ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(11) ハロゲン化されていても
 よい C_{1-6} アルキルチオ基、(12) ヒドロキシ基、(13) アミノ基、(14) モノー
 C_{1-6} アルキルアミノ基、(15) モノー C_{6-14} アリールアミノ基、(16) ジー C_{1-6}
 C_{1-6} アルキルアミノ基、(17) ジー C_{6-14} アリールアミノ基、(18) ホルミル、カ
 ルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-
 10 カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16}
 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラ
 ルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子か
 ら選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、
 モノー C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジー C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14}
 15 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子
 から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモ
 イル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、
 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16}
 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16}
 20 アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸
 素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チ
 オカルボニル、チオカルバモイル、モノー C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ
 ー C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素
 原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ
 25 原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノー C_{1-6}
 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジー C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリー
 ルスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6}
 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、
 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アル

コキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、

(19) ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{6-14} アリール-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノおよび C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ基、 (20)

5 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシおよびニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ基、 (21) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する

10 4ないし14員複素環基、 (22) ホスホノ基、 (23) C_{6-14} アリールオキシ基、 (24) ジ- C_{1-6} アルコキシ-ホスホリル基、 (25) C_{6-14} アリールチオ基、 (26) ヒドラジノ基、 (27) イミノ基、 (28) オキシ基、 (29) ウレイド基、 (30) C_{1-6} アルキル-ウレイド基、 (31) ジ- C_{1-6} アルキル-ウレイド基、 (32) オキシド基および (33) 前記(1)～(32)の基から選ばれる2ないし3個が結合してできる基などからなる群(以下、置換基A群と略記する)から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、

(ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環基；

R^2 および R^3 がそれぞれ以下の(i)～(iii)のいずれかを示す：

(i) 水素原子、

(ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、

(iii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロ

- アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環
- 5 カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィ
- 10 ニル、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基；

- R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と共に、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-16} アラルキル、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノ- C_{6-14} アリールア
- 25 ミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{6-14} アリールアミノおよび4ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよい C_{3-8} シクロアルカンまたは3ないし8員複素環を形成してもよく；

R^4 および R^5 がそれぞれ (i) 水素原子または (ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アル

ケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基を；

- 5 R^6 および R^7 がそれぞれ (i) 水素原子または (ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基を示し、

- 10 R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と共に、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-16} アラルキル、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノ- C_{6-14} アリールアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{6-14} アリールアミノおよび4ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよい C_{3-8} シクロアルカンまたは3ないし8員複素環を形成してもよく；

R^8 が以下の (i) ~ (x) のいずれかを示す：

- (i) 水素原子、
- (ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、
- 15 (iii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバ
- 20 モイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボ
- 25

ニル、 C_{7-16} アラルキルオキシチオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、 C_{6-14} アリールチオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、

(iv) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環、

(v) ハロゲン原子、

(vi) $-OR^{10}$ (R^{10} は、(i') 水素原子、(ii') 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、(iii') 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールカルボニル、 C_{7-16} アラルキルカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{6-14} アリールカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルチオカルボ

- ニル、 C_{3-6} シクロアルキルチオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシチオカルボニル、 C_{6-14} アリールチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルチオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシチオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個
- 5 のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノー C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、ジー C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、 C_{6-14} アリールチオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノー C_{1-6} アルキルスルファモイル、
- 10 ジー C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシルスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシルスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシルスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシルスルホニルから選ばれるアシル基または(iv')前記置換基A群から選ばれる置換基を1
- 15 ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環を示す)、
- (vii) $-SR^{11}$ (R^{11} は、(i')水素原子、(ii')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル
- 20 基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、(iii')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールカルボニル、 C_{7-16} アラルキルカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル、炭
- 25 素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノー C_{1-6} アルキルカルバモイル、ジー C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{6-14} アリールカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルチオカルボ

- ニル、 C_{3-6} シクロアルキルチオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシチオカルボニル、 C_{6-14} アリールチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルチオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシチオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個
- 5 のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、 C_{6-14} アリールチオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、
- 10 ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基または (iv') 前記置換基A群から選ばれる置換基を1
- 15 ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環を示す)、
- (viii) $-S(O)R^{12}$ (R^{12} は、(i') 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基または (ii') 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環を示す)、
- 20 (ix) $-S(O)_2R^{13}$ (R^{13} は、(i') 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基または (ii') 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環を示す)、
- 25 (x) $-NR^{14}R^{15}$ (R^{14} および R^{15} はそれぞれ (i') 水素原子、(ii') 前記置換

- 基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基またはC₇₋₁₆アラルキル基、(iii') 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、
- 5 カルバモイル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ-C₁₋₆
- 10 アルキル-カルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、C₁₋₆アルキル-チオカルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-チオカルボニル、C₁₋₆アルコキシ-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリール-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-チ
- 15 オカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素
- 20 原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、ジ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、C₆₋₁₄アリールスルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄アリールスルフィニル、C₁₋₆アルコキシスルフィニル、C₆₋₁
- 25 ₄アリールオキシスルフィニル、C₁₋₆アルコキシスルホニルおよびC₆₋₁₄アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基または(iv') 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環を示す)

R^9 が (i) 水素原子、(ii) シアノ基、

(iii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキ

5 ル基、

(iv) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-}

10 $_{16}$ アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素

15 環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または

20 6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、

25 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、または

(v) 式-OR^{9'}

(R^{9'}は①水素原子、

②前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい
C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₆シクロアルキ
5 ル基、C₃₋₆シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基またはC₇₋₁₆アラルキル基、
または

③前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、
カルバモイル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル、
C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキ
10 ル-カルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ
-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1
ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ-C₁₋₆
アルキル-カルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、C₆₋₁₄アリール-
カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1
15 ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、C₁₋₆アル
キル-チオカルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-チオカルボニル、C₁₋₆アルコキシ
-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリール-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-チ
オカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ
-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ば
20 れる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チ
オカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル
-チオカルバモイル、C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素
原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する
5または6員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ-C₁₋₆アルキルス
25 ルファモイル、ジ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、C₆₋₁₄アリールスルファモイ
ル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、C₁₋₆アルキルスル
フィニル、C₆₋₁₄アリールスルフィニル、C₁₋₆アルコキシスルフィニル、C₆₋₁
4アリールオキシスルフィニル、C₁₋₆アルコキシスルホニルおよびC₆₋₁₄アリー
ルオキシスルホニルから選ばれるアシル基を示す) で表される基を;

Xが①前記置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよいメチレン基または②カルボニル基を；

nが0または1を示す前記〔3〕記載の化合物；

〔5〕 R^2 および R^3 がそれぞれ C_{1-6} アルキル基を示す前記〔3〕記載の化合物；

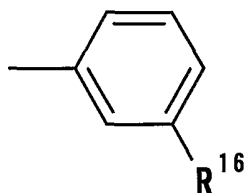
5 〔6〕 R^4 および R^5 がそれぞれ水素原子を示す前記〔3〕記載の化合物；

〔7〕 R^6 および R^7 がそれぞれ C_{1-6} アルキル基を示す前記〔3〕記載の化合物；

〔8〕 R^9 が水素原子を示す前記〔3〕記載の化合物；

〔9〕 nが0を示す前記〔3〕記載の化合物；

〔10〕 R^{16} が式



10

〔式中、 R^{16} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい複素環基またはハロゲン原子を示す〕を、 R^2 および R^3 がそれぞれ C_{1-6} アルキル基を、 R^4 および R^5 がそれぞれ水素原子を、 R^6 および R^7 がそれぞれ C_{1-6} アルキル基を、 R^8 が水素原子または $-OR^{10}$ (R^{10} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基またはアシル基を示す) を、 R^9 が水素原子を、nが0を示す前記〔3〕記載の化合物；

15

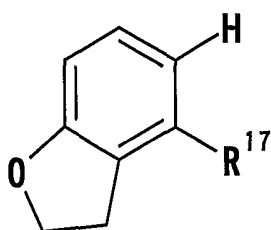
〔11〕 R^{10} が、(1)水素原子、(2)ピリジルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または(3)ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキルスルホニルを、 R^{16} が、(1)水素原子、(2)アセチルアミノ基で置換されたフェニル、(3)(i) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(ii)ピリジルカルボニルまたは(iii)スルファモイル- C_{1-6} アルキル基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(4)ピリジルまたは(5)ハロゲン原子を示す前記〔10〕記載の化合物；

20

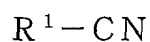
〔12〕 前記〔3〕記載の化合物のプロドラッグ；

25

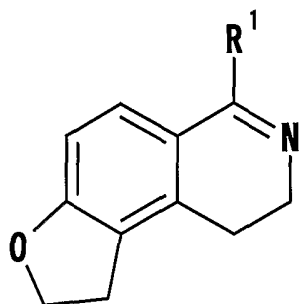
〔13〕 式



〔式中、 R^{17} は置換基を有していてもよいビニル基またはアリル基を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩と式

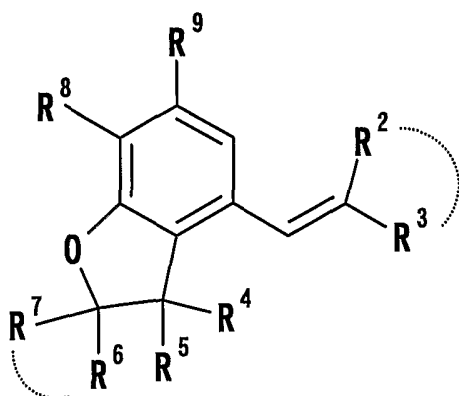


- 5 〔式中、 R^1 は前記〔2〕記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式



〔式中、 R^1 は前記と同意義を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の製造法；

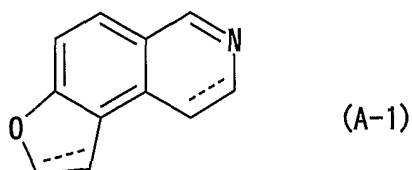
- 10 〔14〕式



〔式中、各記号は前記〔3〕記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式 R^1-CN

- 15 〔式中、 R^1 は前記〔3〕記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする前記〔3〕記載の化合物の製造法；

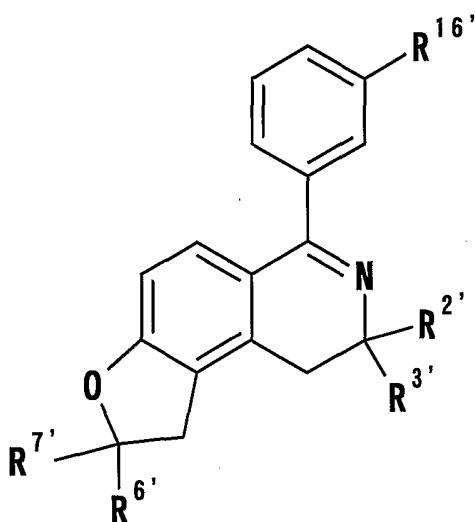
〔15〕式



〔式中、--- は、単結合または二重結合を示す〕で表される部分構造を有する化合物（以下、化合物（A-1）と略記する場合がある）またはその塩を含有してな

5 る医薬組成物；

〔16〕式

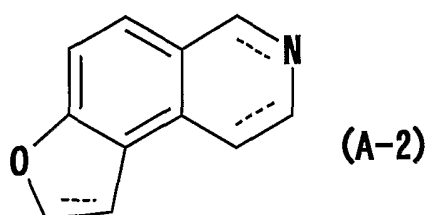


〔式中、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{6'}$ および $R^{7'}$ はそれぞれ C_{1-6} アルキル基を、 $R^{16'}$ は水素原子、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい複素環基またはハロゲン原子を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物；

10

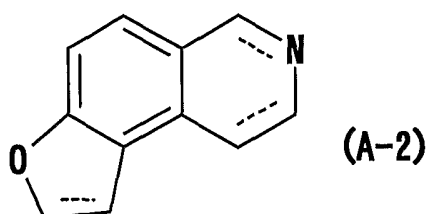
〔17〕前記〔3〕記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物；

〔18〕式



〔式中、--- は、単結合または二重結合を示す〕で表される部分構造を有する化合物（以下、化合物（A-2）と略記する場合がある）またはその塩を含有してなるホスホジエステラーゼ IV 阻害剤；

〔19〕式



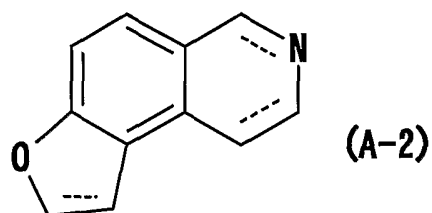
5

〔式中、--- は、単結合または二重結合を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩を含有してなる炎症性疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、糖尿病または動脈硬化の予防・治療剤；

- 10 〔20〕ホスホジエステラーゼ IV 阻害剤である前記〔15〕ないし〔17〕記載の医薬組成物；

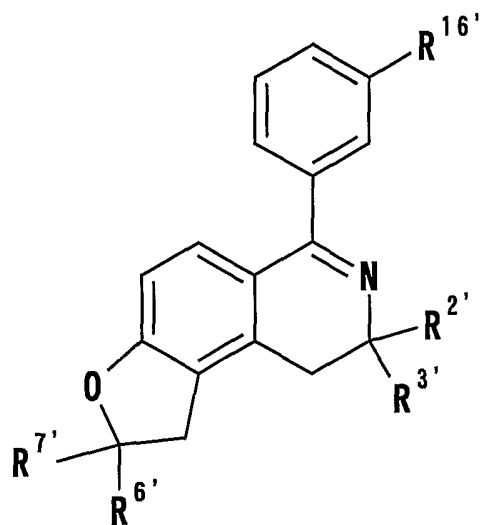
〔21〕炎症性疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、糖尿病または動脈硬化の予防・治療剤である前記〔15〕ないし〔17〕記載の医薬組成物；

- 15 〔22〕哺乳動物に対して式



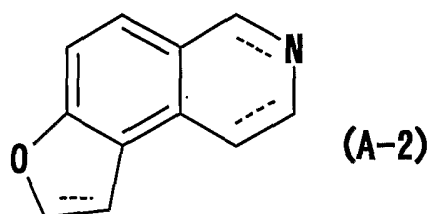
〔式中、--- は、単結合または二重結合を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とするホスホジエステラーゼ IV 阻害方法；

- 20 〔23〕哺乳動物に対して式



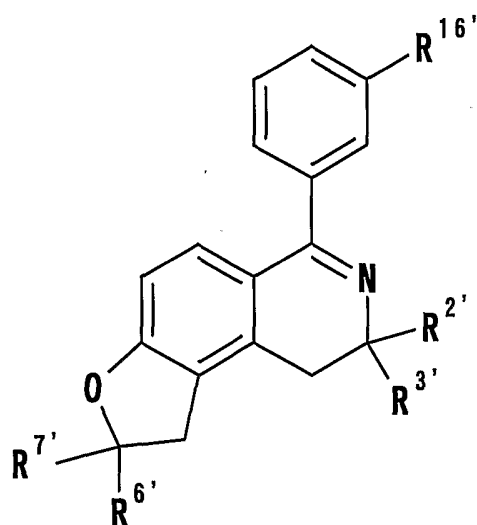
- 〔式中、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{6'}$ および $R^{7'}$ はそれぞれ C_{1-6} アルキル基を、 $R^{16'}$ は水素原子、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい複素環基またはハロゲン原子を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とするホスホジエステラーゼ IV 阻害方法；

〔24〕 哺乳動物に対して式

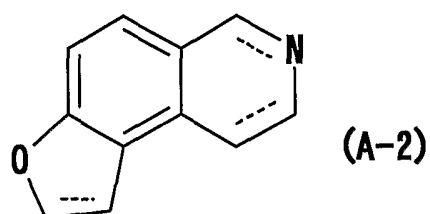


- 〔式中、--- は、単結合または二重結合を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする炎症性疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、糖尿病または動脈硬化の予防・治療方法；

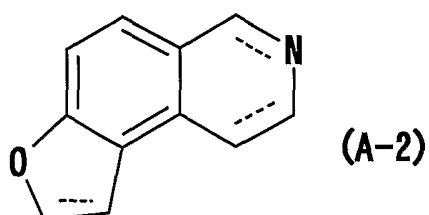
〔25〕 哺乳動物に対して式



- 〔式中、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{6'}$ および $R^{7'}$ はそれぞれ C_{1-6} アルキル基を、 $R^{16'}$ は水素原子、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい複素環基またはハロゲン原子を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする炎症性疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、糖尿病または動脈硬化の予防・治療方法；
- 〔26〕 ホスホジエステラーゼ IV 阻害剤を製造するための式

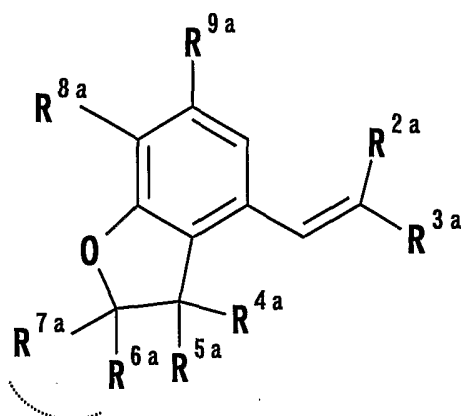


- 〔式中、 は、単結合または二重結合を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の使用；
- 〔27〕 炎症性疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、糖尿病または動脈硬化の予防・治療剤を製造するための式



〔式中、--- は、単結合または二重結合を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の使用；

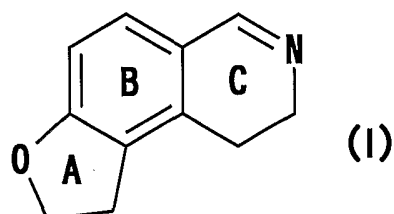
〔28〕式



- 5 〔式中、 R^{2a} および R^{3a} はそれぞれ置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を、 R^{4a} および R^{5a} はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、 R^{6a} および R^{7a} はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^{6a} と R^{7a} は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよく、 R^{8a} は（1）水素原子、（2）置換基を有していてもよい炭化水素基、（3）アシル基、（4）置換基を有していてもよい複素環基、（5）ハロゲン原子、（6） $-OR^{10a}$ （ R^{10a} は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す）、（7） $-SR^{11a}$ （ R^{11a} は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す）、（8） $-S(O)R^{12a}$ （ R^{12a} は、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す）、（9） $-S(O)_2R^{13a}$ （ R^{13a} は、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す）または（10） $-NR^{14a}R^{15a}$ （ R^{14a} および R^{15a} はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す）を、 R^{9a} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい水酸基を示す〕で表される化合物またはその塩；などに関する。
- 10
- 15
- 20

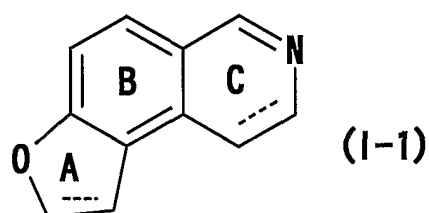
さらに、本発明は、

〔29〕式



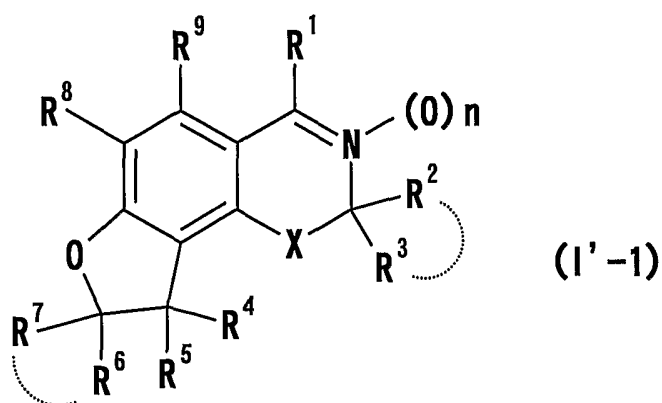
〔式中、A環、B環およびC環はそれぞれ置換基を有していてもよい。〕で表わされる化合物またはその塩；

- 5 〔30〕 A環、B環およびC環の置換基が、(1) 置換基を有していてもよい炭化水素基、(2) 置換基を有していてもよい複素環基、(3) 置換基を有していてもよいアミノ基、(4) アシル基、(5) 置換基を有していてもよい水酸基、(6) 置換基を有していてもよいスルフェニル基、(7) ハロゲン原子、(8) 低級アルキレンジオキシ基、(9) ニトロ基、(10) シアノ基、(11) 置換基を有していてもよいイミノ基、(12) オキシ基、(13) 置換基を有していてもよいウレイド基、(14) アジド基、(15) 置換基を有していてもよいアミジノ基、(16) 置換基を有していてもよいグアニジノ基、(17) 置換基を有していてもよいヒドラジノ基および(18) オキシド基から成る群から選ばれる1ないし5個の置換基である前記〔29〕記載の化合物；
- 10 〔31〕 置換基が置換基A群から選ばれる基である前記〔29〕記載の化合物；
- 〔32〕 化合物(A-1)が、式



〔式中、---は単結合または二重結合を、A環、B環およびC環はそれぞれ置換基を有していてもよい。〕で表される化合物（以下、化合物(I-1)と略記する場合がある）である前記〔15〕記載の医薬組成物；

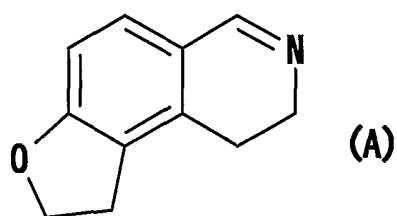
- 20 〔33〕 化合物(A-1)が、式



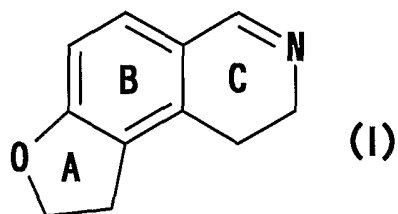
〔式中、記号は前記〔3〕記載と同意義を示す〕で表される化合物（以下、化合物（I'-1）と略記する場合がある）である前記〔15〕記載の医薬組成物を提供する。

- 5 さらに、化合物（A）、（I）、（I'）、（A-1）、（I-1）、（I'-1）、（A-2）またはその塩が構造中に不斉炭素を含有する場合、光学活性体およびラセミ体の何れも本発明の範囲に含まれ、化合物（A）、（I）、（I'）、（A-1）、（I-1）、（I'-1）、（A-2）またはその塩は水和物、無水物のどちらであってもよい。

- 10 本発明の化合物は、式



で表される部分構造を有し、具体的には、式



- 〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される。本発明の化合物の分子量は約 1000 以下、好ましくは約 900 以下、より好ましくは約 800 以下、特に好ましくは約 700 以下である。

上記式中、A環、B環およびC環は、置換可能な位置に置換可能な数の置換基を

有していてもよい。

A環、B環およびC環の置換基としては、それぞれ

- (1) 置換基を有していてもよい炭化水素基、
- (2) 置換基を有していてもよい複素環基、
- 5 (3) 置換基を有していてもよいアミノ基、
- (4) アシル基、
- (5) 置換基を有していてもよい水酸基、
- (6) 置換基を有していてもよいスルフェニル基、
- (7) ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、
- 10 (8) 低級アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどのC₁₋₃アルキレンジオキシ基など）、
- (9) ニトロ基、
- (10) シアノ基、
- (11) 置換基を有していてもよいイミノ基、
- 15 (12) オキシ基、
- (13) 置換基を有していてもよいウレイド基、
- (14) アジド基、
- (15) 置換基を有していてもよいアミジノ基、
- (16) 置換基を有していてもよいグアニジノ基、
- 20 (17) 置換基を有していてもよいヒドラジノ基、
- (18) オキシド基などが用いられる。

A環、B環およびC環の置換基として用いられる「置換基を有していてもよい炭化水素基」の炭化水素基としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基などの鎖状または環状炭化水素基が用いられ、なかでも炭素数1ないし16個の鎖状（直鎖状あるいは分枝状）または環状炭化水素基（例、芳香族炭化水素基、脂肪族環状炭化水素基）などが好ましい。具体的には、以下のものが用いられる。

(1) 鎖状炭化水素基：

a) アルキル基〔好ましくは、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピ

ル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基など)]、

b) アルケニル基 [好ましくは、低級アルケニル基 (例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニルなどの C_{2-6} アルケニル基など)]、

c) アルキニル基 [好ましくは、低級アルキニル基 (例えば、プロパルギル、エチニル、2-ブチニル、2-ヘキシニルなどの C_{2-6} アルキニル基など)]

(2) 脂肪族環状炭化水素基：

a) シクロアルキル基 [好ましくは、低級シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基) であり、ベンゼン環と縮合していてもよい]、

b) シクロアルケニル基 [好ましくは、低級シクロアルケニル基 (例えば、1-シクロプロペニル、1-シクロブテニル、1-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニルなどの C_{3-6} シクロアルケニル基) であり、ベンゼン環と縮合していてもよい]

(3) 芳香族炭化水素基：

アリール基 (例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなどの C_{6-14} アリール基など、好ましくはフェニル基)

(4) アラルキル基：

低級アラルキル基 (例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-フェネチル、2,2-ジフェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどの C_{7-16} アラルキル基など、好ましくはベンジル基)。

これら炭化水素基の置換基としては、例えば、(1) ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、(2) 低級アルキレンジオキシ基 (例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどの C_{1-3} アルキレンジオキシ基など)、(3) ニトロ基、(4) シアノ基、(5) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(6)

- ハロゲン化されていてもよい低級アルケニル基、(7) ハロゲン化されていてもよい低級アルキニル基、(8) 低級シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基など）、
- (9) C_{6-14} アリール基（例、フェニル、2-ナフチルなど）、(10) ハロゲン化
- 5 されていてもよい低級アルコキシ基、(11) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、(12) ヒドロキシ基、(13) アミノ基、(14) モノ-低級アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基など）、(15) モノ- C_{6-14} アリールアミノ基（例、フェニルアミノ、2-ナフチルアミノなど）、(16) ジー
- 10 低級アルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなどのジ- C_{1-6} アルキルアミノ基など）、(17) ジ- C_{6-14} アリールアミノ基（例、ジフェニルアミノ、ジ(2-ナフチル)アミノなど）、(18) アシル基、(19) アシルアミノ基、(20) アシルオキシ基、
- (21) 4ないし14員複素環基（好ましくは4ないし10員、より好ましくは4ないし7員複素環、特に好ましくは5または6員複素環基）（例、4-ピリジル、2-チエニル、2-フリル、2-チアゾリル、3-インドリル、モルホリノ、1-ピペラジニル、ピペリジノ、1-ピロリジニル、2-イソインドリルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし14員、好ましくは4ないし7員、より好ましくは5または6員
- 15 複素環基など）、(22) ホスホノ基、(23) C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ）、(24) ジ C_{1-6} アルコキシ-ホスホリル基（例、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル）、(25) C_{6-14} アリールチオ基（例、フェニルチオ）、(26) ヒドラジノ基、(27) イミノ基、(28) オキソ基（ただし、オキソ基が炭化水素基と結合してアシル基を作る場合を除く。）、(29) ウレイド基、(30) C_{1-6}
- 25 アルキル-ウレイド基（例、メチルウレイド、エチルウレイドなど）、(31) ジ- C_{1-6} アルキル-ウレイド基（例、ジメチルウレイド、ジエチルウレイドなど）、(32) オキシド基、(33) 前記(1)～(32)の基から選ばれる2ないし3個が結合してできる基などからなる群（置換基A群）から選ばれる1ないし5個、好ましくは1ないし3個が用いられる。

前記置換基A群中の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）を有していてもよい低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など）などが用いられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

前記置換基A群中の「ハロゲン化されていてもよい低級アルケニル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）を有していてもよい低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニルなどのC₂₋₆アルケニル基）などが用いられる。

前記置換基A群中の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキニル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）を有していてもよい低級アルキニル基（例えば、プロパルギル、エチニル、2-ブチニル、2-ヘキシニルなどのC₂₋₆アルキニル基など）などが用いられる。

前記置換基A群中の「ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）を有していてもよい低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどのC₁₋₆アルコキシ基など）などが用いられ、具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、トリクロロメトキシ、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、5, 5, 5-トリフルオロペンチルオキシ、6, 6,

6-トリフルオロヘキシルオキシなどが用いられる。

前記置換基A群中の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどのC₁₋₆アルキルチオ基）などが用いられ、具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

- 10 前記置換基A群中の「アシル基」としては、例えば、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C₁₋₆アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニルなど）、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル（例、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなど）、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、
- 15 C₆₋₁₄アリール-カルボニル（例、ベンゾイル、2-ナフトイルなど）、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル（例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニルなど）、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル（例、フェノキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど）、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、2-ナフチルメチルオキシカルボニルなど）、5または6員複
- 20 素環カルボニル（例、1-ピロリジニルカルボニル、4-ピペリジルカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル、2-モルホリニルカルボニル、4-ピリジルカルボニル、3-チエニルカルボニル、2-フリルカルボニル、2-チアゾリルカルボニルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニルなど）、モノ-C₁₋₆ア
- 25 ルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど）、C₆₋₁₄アリール-カルバモイル（例、フェニルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなど）、5または6員複素環カルバモイル（例、1-ピロリジニルカルバモイル、4-ピペリジルカルバモイル、1-ピペラジニルカルバモイ

- ル、2-モルホリニルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル、2-フリルカルバモイル、2-チアゾリルカルバモイルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイルなど)、 C_{1-6} アルキルチオカルボ
- 5 ニル(例、メチルチオカルボニルなど)、 C_{3-6} シクロアルキルチオカルボニル(例、シクロペンチルチオカルボニル、シクロヘキシルチオカルボニルなど)、 C_{1-6} アルコキシチオカルボニル(例、メトキシチオカルボニル、エトキシチオカルボニル、プロポキシチオカルボニル、ブトキシチオカルボニルなど)、 C_{6-14} アリールチオカルボニル(例、フェニルチオカルボニル、2-ナフチルチオカル
- 10 ボニルなど)、 C_{7-16} アラルキルチオカルボニル(例、ベンジルチオカルボニル、フェネチルチオカルボニルなど)、 C_{6-14} アリールオキシチオカルボニル(例、フェノキシチオカルボニル、2-ナフチルオキシチオカルボニルなど)、 C_{7-16} アラルキルオキシチオカルボニル(例、ベンジロキシチオカルボニル、2-ナフチルメチルオキシチオカルボニルなど)、5または6員複素環チオカルボ
- 15 ニル(例、1-ピロリジニルチオカルボニル、4-ピペリジルチオカルボニル、1-ピペラジニルチオカルボニル、2-モルホリニルチオカルボニル、4-ピリジルチオカルボニル、3-チエニルチオカルボニル、2-フリルチオカルボニル、2-チアゾリルチオカルボニルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカル
- 20 ボニルなど)、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル(例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル(例えば、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイルなど)、 C_{6-14} アリールチオカルバモイル(例、フェニルチオカルバモイル、2-ナフチルチオカルバモイルなど)、5または6員複素環チオカルバモイル(例、
- 25 2-ピロリジニルチオカルバモイル、4-ピペリジルチオカルバモイル、2-ピペラジニルチオカルバモイル、2-モルホリニルチオカルバモイル、4-ピリジルチオカルバモイル、3-チエニルチオカルバモイル、2-フリルチオカルバモイル、2-チアゾリルチオカルバモイルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チ

- オカルバモイルなど)、スルファモイル、モノー C_{1-6} アルキルースルファモイル
 (例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイルなど)、ジー C_{1-6} アルキル
 ースルファモイル(例、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルなど)、
 C_{6-14} アリールースルファモイル(例、フェニルスルファモイルなど)、 C_{1-6}
 5 アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど)、 C_{6-14}
 アリールスルホニル(例、フェニルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなど)、
 C_{1-6} アルキルスルフィニル(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど)、
 C_{6-14} アリールスルフィニル(例、フェニルスルフィニル、2-ナフチルスルフ
 ィニルなど)、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル(例、メトキ
 10 シスルフィニル、エトキシスルフィニル)、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル
 (例、フェノキシスルフィニル)、 C_{1-6} アルコキシスルホニル(例、メトキシ
 スルホニル、エトキシスルホニル)および C_{6-14} アリールオキシスルホニル(例、
 フェノキシスルホニル)などが用いられる。なかでも、ホルミル、カルボキシ、 C_{1-6}
 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ
 ー C_{1-6} アルキルカルバモイル、スルファモイル、モノー C_{1-6} アルキルースルフ
 15 アモイルなどの C_{1-7} アシル基が好ましい。

- 前記置換基A群中の「アシルアミノ基」としては、例えば、ホルミルアミノ、 C_{1-6}
 C_{1-6} アルキルカルボキサミド(例、アセトアミド、プロピオンアミドなど)、 C_{6-14}
 C_{6-14} アリールカルボキサミド(例、ベンズアミド、2-ナフチルカルボキサミ
 20 ドなど)、 C_{1-6} アルコキシカルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エ
 トキシカルボキサミド、イソプロポキシカルボキサミド、tert-ブトキシカルボキ
 サミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、
 エチルスルホニルアミノなど)、ビス(C_{1-6} アルキルスルホニル)アミノ(例、
 ビス(メチルスルホニル)アミノ、ビス(エチルスルホニル)アミノなど)、 C_{6-14}
 25 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ(例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルス
 ルホニルアミノなど)などが用いられる。なかでも、ホルミルアミノ、 C_{1-6} アル
 キルカルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシカルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスル
 ホニルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキルスルホニル)アミノなどの C_{1-7} アシルアミ
 ノ基が好ましい。

前記置換基A群中の「アシルオキシ基」としては、例えば、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシなど）、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、2-ナフトイルオキシなど）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、イソプロポキシカルボニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシなど）、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど）、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど）、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、2-ナフチルカルバモイルオキシなど）、ニコチノイルオキシなどが用いられる。なかでも、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシなどの C_{2-7} アシルオキシ基が好ましい。

前記置換基A群において、前記(1)～(32)の基から選ばれる2ないし3個が結合してできる基としては、例えば、

(33a) 置換 C_{1-6} アルキル基〔この C_{1-6} アルキル基は、シアノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、5または6員複素環（例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環）- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルボキシなどから選ばれる置換基を有する〕、

(33b) 置換 C_{6-14} アリール基〔この C_{6-14} アリール基は、アミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、ウレイド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{1-6} アルキルスルホニル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキルアミノなどから選ばれる置換基を有する〕、

(33c) C_{1-6} アルコキシ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルコキシ基、

(33d) 置換基を有する炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員複素環基〔この複素環基

は、オキシ、カルボキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルキルなどから選ばれる置換基を有する]、

5 (33e)式- $NR^{18}R^{19}$ で表わされる基

- [R^{18} および R^{19} はそれぞれ(i) 5または6員複素環(例、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環)- C_{1-6} アルキル、(ii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル、(iii) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ-メチレン-スルファモイル- C_{1-6} アルキル、(iv) カルバモイル- C_{1-6} アルキル、(v) スルファモイル- C_{1-6} アルキル、(vi) C_{1-6} アルキル-スルホニル、(vii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(viii) ジ- C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{2-6} アルケニル、(ix) 5または6員複素環基(例、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環基)[この5または6員複素環基は、
- 10 アミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキル-スルホニルアミノなどから選ばれる置換基を有していてもよい]、(x) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xi) C_{1-6} アルキルチオ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xii) C_{1-6} アルキルスルフィニル- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xiii) C_{1-6} アルキルスルホニル- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xiv) アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xv) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル-アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xvi) C_{6-14} アリール-カルボニル、(xvii) カルボキシ- C_{6-14} アリール-カルボニル、(xviii) C_{1-6} アルキルでエステル化されていてもよいホスホノ- C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリール-カルボニル、(xix) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい5または6員複素環(例、炭素
- 20 原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環)-カルボニル、(xx) 5または6員複素環(例、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環)- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xxi) C_{6-14} アリール-オキシ-カルボニル、(xxii) カルボキシ- C_{1-6} アルキル、(xxiii)
- 25

カルバモイルなどを示す]、

(33f)式 —CO—Hal (Hal はハロゲン原子を示す) で表される基、

(33g)置換スルファモイル基 [このスルファモイル基は、カルバモイル— C_{1-6} アルキル、5 または 6 員複素環— C_{1-6} アルキルなどから選ばれる置換基を有する]、

5 (33h)式 $\text{—C(=O)NR}^{20}\text{R}^{21}$ で表わされる基

[R^{20} および R^{21} はそれぞれ (i) 5 または 6 員複素環 (例、ピリジル、イミダゾリルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環) — C_{1-6} アルキル、(ii)カルボキシ— C_{1-6} アルキル、(iii) C_{1-6} アルコキシ—カルボニル— C_{1-6} アルキル、(iv)

10 ジ— C_{1-6} アルキルアミノ— C_{1-6} アルキル、(v)カルバモイル— C_{1-6} アルキル、(vi) C_{1-6} アルキルカルバモイル— C_{1-6} アルキル、(vii) 5 または 6 員複素環

(例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環) — C_{1-6} アルキルカルバモイル— C_{1-6} アルキル、(viii) 5 または 6 員複素環 (例、ピリジルなどの

15 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環) —アミノ— C_{1-6} アルキル、(ix) スルファモイル— C_{6-14} アリール— C_{1-6} アルキル、(x) C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{6-14} アリール、(xi) C_{1-6} アルキルでエステル化されていてもよいホスホノ— C_{1-6} アルキル— C_{6-14} アリール、(xii) 4 ないし 10 員複素環基 (例、

20 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ないし 10 員複素環) [この 4 ないし 10 員複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、オキソなどから選ばれる置換基を 1 ないし 2 個有していてもよい]、(xiii) C_{6-14} アリール—カルバモイル— C_{1-6} アルキルなどを示す。]、

25 (33i)ハロゲン化された C_{1-6} アルキルカルボキサミド (例、2-クロロアセトアミド、2, 2-ジクロロアセトアミド、2, 2, 2-トリクロロアセトアミドなど) などが用いられる。

A環、B環およびC環の置換基として用いられる「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から

選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む（好ましくは1ないし3個）4ないし14員複素環基などが用いられ、具体的には、（a）4ないし14員芳香族複素環基、（b）4ないし14員脂肪族複素環基、（c）4ないし14員複素環とベンゼン環との2または3環性縮合環基などが用いられる。

- 5 該4ないし14員芳香族複素環基としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む（好ましくは1ないし3個）4ないし14員芳香族複素環基などが用いられ、具体的には、チオフェン、フラン、インドリジン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、ピリジン、N-オキシド化ピリジン、ピラジン、
10 ピリミジン、ピリダジン、プリン、4H-キノリジン、ナフチリジン、イソチアゾール、イソオキサゾール、フラザンなどが挙げられる。なかでも、ピリジン、チオフェン、フランなどが好ましく用いられる。

- 該4ないし14員脂肪族複素環基としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個（好ましくは1ないし3個）を含む4ないし14員脂肪族複素環基などが用いられ、具体的には、ピロリジン、
15 ペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、1,2-ジヒドロピリジン、イミダゾリジンなどが挙げられる。

- 該4ないし14員複素環とベンゼン環との2または3環性縮合環基としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4
20 個（好ましくは1ないし3個）を含む複素環とベンゼン環との2または3環性縮合環基などが用いられ、具体的には、ベンゾ〔b〕チオフェン、ベンゾフラン、1H-ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、1,2-ベンズイソチアゾール、ナフト〔2,3-b〕チオフェン、チアントレン、キサンテン、フェノキサチン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、イソキノ
25 リン、キノリン、フタラジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β-カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジン、イソクロマン、ジヒドロベンゾフランなどが挙げられる。

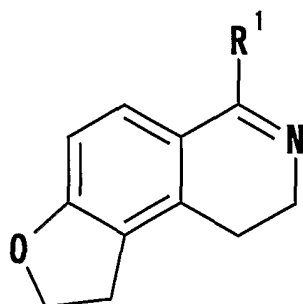
 これら複素環基の置換基としては、前記置換基A群から選ばれる1ないし5個、好ましくは1ないし3個が用いられる。

A環、B環およびC環の置換基として用いられる「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、上記「置換基を有していてもよい炭化水素基」、上記「置換基を有していてもよい複素環基」、置換基A群中の「アシル基」（この「アシル基」は、さらに置換基A群から選ばれる1ないし5個、好ましくは1ないし3個の置換基を有していてもよい）などから選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいアミノ基などが用いられる。

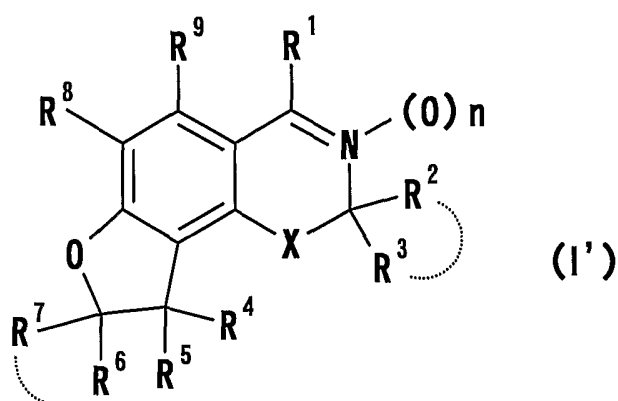
A環、B環およびC環の置換基として用いられる「アシル基」としては、前記した置換基A群中の「アシル基」と同様のものが用いられる。この「アシル基」は、さらに置換基A群から選ばれる1ないし5個、好ましくは1ないし3個の置換基を有していてもよい。

A環、B環およびC環の置換基として用いられる「置換基を有していてもよい水酸基」、「置換基を有していてもよいスルフェニル基」、「置換基を有していてもよいイミノ基」、「置換基を有していてもよいウレイド基」、「置換基を有していてもよいアミジノ基」、「置換基を有していてもよいグアニジノ基」および「置換基を有していてもよいヒドラジノ基」の置換基としては、上記「置換基を有していてもよい炭化水素基」、上記「置換基を有していてもよい複素環基」、置換基A群中の「アシル基」（この「アシル基」は、さらに置換基A群から選ばれる1ないし5個、好ましくは1ないし3個の置換基を有していてもよい）などが用いられる。

A環、B環およびC環がそれぞれ置換基を有する化合物としては、例えば、



〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す〕で表される部分構造を有する化合物、より具体的には、式



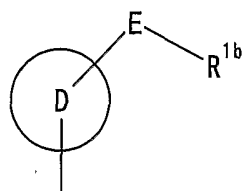
〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物などが用いられる。

上記式中、 R^1 は（１）水素原子、（２）置換基を有していてもよい炭化水素基または（３）置換基を有していてもよい複素環基を示す。

- ５ R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、Ａ環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

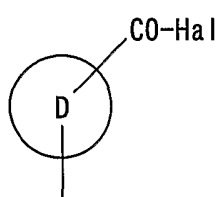
R^1 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、Ａ環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

- １０ R^1 としては、（１）置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、（２）置換基を有していてもよい複素環基、（３）置換基を有していてもよい脂肪族環状炭化水素基、（４）式 $-L-R^{1a}$ 〔式中、 L はメチレンまたはカルボニルを、 R^{1a} は水素原子、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい水酸基または置換基を有していてもよいアミノ基を示す〕で表わされる基などが好ましい。
- １５ また、この「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」としては、式



〔式中、 R^{1b} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 D 環は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環または置換基を有していてもよい複素環を、 E は結合手、メチレン、酸素原子、酸

- 化されていてもよい硫黄原子、置換基を有していてもよい窒素原子または式 $-CS-O-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-S-CO-$ 、 $-(CH_2)_k-CO-$ 、 $-NR^{1c}-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^{1c}-SO_2-(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2-NR^{1c}-(CH_2)_m-$ 、 $-O-CS-NR^{1c}-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^{1c}-CO-NR^{1c}-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^{1c}-CO-CH_2-(CH_2)_m-NR^{1c}-$ 〔式中、 R^{1c} は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基またはアシル基を、 k は0または1を、 m は0ないし3の整数を示す〕で表される基、式



- 〔式中、 Hal はハロゲン原子を、 D 環は前記と同意義を示す〕で表される基などが好ましく用いられる。

- R^1 の好ましい基である「芳香族炭化水素基」としては、例えば、炭素数6ないし14員の単環式あるいは縮合多環式芳香族炭化水素基 (C_{6-14} アリール基) などが用いられる。 C_{6-14} アリール基としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、9-フェナントリルなどが用いられ、なかでも、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましく、特にフェニルなどが好適である。

- この「芳香族炭化水素基」の置換基としては、前記した置換基A群から選ばれる1ないし5個、好ましくは1ないし3個が用いられる。これら置換基の中でも、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) C_{1-6} アルキル基 (メチル、イソプロピル、tert-ブチルなど)

- 〔この C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子、シアノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、5または6員複素環 (例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のへ

テロ原子を含有する5または6員複素環) -C₁₋₆アルキル-カルバモイル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、カルボキシなどから選ばれる置換基を有していてもよい]、

(4) C₃₋₆シクロアルキル基 (例、シクロヘキシル)、

5 (5) C₆₋₁₄アリール基 (例、フェニル)

[このC₆₋₁₄アリール基は、アミノ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、ホルミルアミノ、ハロゲン原子またはカルボキシを有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル

10 アミノ (例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、ピバロイルアミノ)、C₆₋₁₄アリール-カルボニルアミノ (例、ベンゾイルアミノ)、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルアミノ (例、メトキシカルボニルアミノ)、

ウレイド、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルウレイド、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ)、(C₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキルスルホニル)アミノ (例、メチル(メチルスルホニル)アミノなど)、(C₁₋₆アル

15 キル)(C₁₋₆アルキル-カルボニル)アミノ (例、メチル(アセチル)アミノなど)、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルキルアミノ (例、2-エトキシカルボニル-2-プロピルアミノなど)、C₇₋₁₅アラキルオキシ-カルボニルアミノ (例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)、C₁₋₆アルキル-カルボニルア

ミノ-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノアセチルアミノ)、

20 C₁₋₆アルキルチオ-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ (例、メチルチオアセチルアミノ)、C₁₋₆アルキル-スルフィニル-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ (例、メチルスルフィニルアセチルアミノ)、C₁₋₆アルキル-スルホニル-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ (例、メチルスルホニルアセチルアミノ)、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニルアミノ (例、フェノキシカルボニルアミノ)、ヒ

ドロキシ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル (例、ヒドロキシメチルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイル) などから選ばれる置換基を有していてもよく、特

25 にアミノ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、ホルミルアミノ、ハロゲン原子またはカルボキシを有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミ

- ノ、プロピオニルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、ピバロイルアミノ)、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ(例、メトキシカルボニルアミノ)、ウレイド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ)、(C_{1-6} アルキル)(C_{1-6} アルキルスルホニル)アミノ(例、メチル(メチルスルホニル)アミノなど)、(C_{1-6} アルキル)(C_{1-6} アルキル-カルボニル)アミノ(例、メチル(アセチル)アミノなど)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルアミノ(例、2-エトキシカルボニル-2-プロピルアミノなど)、 C_{7-15} アラキルオキシカルボニルアミノ(例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)などから選ばれる置換基を有していてもよい]、
- 5 (6) ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ- C_{6-14} アリールを有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ、トリフルオロメトキシ、イソプロポキシ、2-(4-メトキシフェニル)エトキシなど)、
- (7) C_{6-14} アリールオキシ基(例、フェノキシ)、
- (8) カルバモイルを有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基(例、メチルチオ、
- 15 カルバモイルメチルチオ)、
- (9) カルバモイルを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基(例、メチルスルフィニル、カルバモイルメチルスルフィニル)、
- (10) C_{6-14} アリールチオ基(例、フェニルチオ)、
- (11) ヒドロキシ基、
- 20 (12) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし14員複素環基(例、ピロリジニル、ピペリジル、イソインドリル、フリル、チエニル、ピリジル、キノリル、ベンゾフラニル、ピリミジニル、テトラゾリル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、チアジアゾリジニル、アゼチニルなど)
- 25 [この複素環基は、オキソ、カルボキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルキルなどから選ばれる置換基を有していてもよい]、

(13)カルボキシ基、

(14)式 $-\text{CO}-\text{Hal}$ (Hal はハロゲン原子を示す) で表される基 (例、クロロホルミル) 、

(15) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチルなど) 、

5 (16) C_{1-6} アルキル-スルホニル基 (例、メチルスルホニルなど) 、

(17) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニルなど) 、

(18) スルファモイル基

[このスルファモイル基は、 C_{1-6} アルキル、カルバモイル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル、オキソ基を有していてもよい5ないし7員複素環基 (例、ピリジル、ピロリジニル、ヘキサヒドロアゼピニルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5ないし7員複素環基) - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ- C_{6-14} アリールなどから選ばれる置換基を1または2個有していてもよい] 、

15 (19) 式 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ で表わされる基

[R^a および R^b はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル、(iii) 5 または 6 員複素環 (例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環) - C_{1-6} アルキル、(iv) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル、(v) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ-メチレン-スルファモイル- C_{1-6} アルキル、(vi) カルバモイル- C_{1-6} アルキル、(vii) スルファモイル- C_{1-6} アルキル、(viii) C_{1-6} アルキル-スルホニル、(ix) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(x) ジ- C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{2-6} アルケニル、(xi) C_{6-14} アリール、(xii) 5 または 6 員複素環基 (例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環基) [この5または6員複素環基は、アミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキル-スルホニルアミノなどから選ばれる置換基を有していてもよい]、(xiii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xiv) C_{1-6} アルキルチオ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xv) C_{1-6} アルキルスルフィニル- C_{1-6} アルキル-カルボニル、

- (xvi) C_{1-6} アルキルスルホニル- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xvii) アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xviii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル-アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xix) C_{6-14} アリール-カルボニル、(xx) カルボキシー- C_{6-14} アリール-カルボニル、(xxi) C_{1-6} アルキルで
- 5 エステル化されていてもよいホスホノ- C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリール-カルボニル、(xxii) ハロゲン原子、オキソまたは C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい5または6員複素環（例、ピロリジニル、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環）-カルボニル、(xxiii) 5または6員複素環（例、ピリ
- 10 リジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環）- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xxiv) C_{6-14} アリール-オキシ-カルボニル、(xxv) カルボキシー- C_{1-6} アルキル、(xxvi) カルバモイル、(xxvii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルバモイル、(xxviii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノを有していてもよい C_{6-14} アリールカルバモイル、(xxix) 5または6員複素環（例、ピリジルな
- 15 どの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環）-カルバモイル、(xxx) C_{2-6} アルケニル-カルボニル、(xxxi) オキソ基を有していてもよい5または6員複素環（例、ピロリジニルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環）-アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xxxii) （オキソ基を有していてもよい5または6員複素環（例、ピロリジニルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選
- 20 ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環））（ C_{1-6} アルキル）アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xxxiii) （オキソ基を有していてもよい5または6員複素環（例、ピロリジニルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環））（ C_{1-6} アルキルカルボニル）アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xxxiv) C_{1-6} アルキルチオ- C_{1-6} アルキルカルボニル（硫黄原子は酸化されていてもよい）、(xxxv) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、

(xxxvi) スルファモイル、(xxxvii) C_{1-6} アルキルスルファモイルなどを示す]、

(20) 式 $-C(=O)NR^cR^d$ で表わされる基

[R^c および R^d はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル、(iii) 5 または 6 員複素環 (例、ピリジル、イミダゾリルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、

- 5 酸素原子等から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環) $-C_{1-6}$ アルキル、(iv) カルボキシ $-C_{1-6}$ アルキル、(v) C_{1-6} アルコキシ $-C_{1-6}$ アルキル、(vi) ジ $-C_{1-6}$ アルキルアミノ $-C_{1-6}$ アルキル、(vii) カルバモイル $-C_{1-6}$ アルキル、(viii) C_{1-6} アルキルカルバモイル $-C_{1-6}$ アルキル、(ix) 5 または 6 員複素環 (例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環) $-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル $-C_{1-6}$ アルキル、(x) 5 または 6 員複素環 (例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環) $-$ アミノ $-C_{1-6}$ アルキル、(xi) スルファモイル $-C_{6-14}$ アリール $-C_{1-6}$ アルキル、
- 15 (xii) C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{6-14} アリール、(xiii) C_{1-6} アルキルでエステル化されていてもよいホスホノ $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-14}$ アリール、(xiv) 4 ないし 10 員複素環基 (例、アゼチニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ないし 10 員複素環) [この 4 ないし 10 員複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、オキソなどから選ばれる置換基を 1 ないし 2 個有していてもよい]、(xv) C_{6-14} アリール $-$ カルバモイル $-C_{1-6}$ アルキル、(xvi) ヒドロキシ $-C_{1-6}$ アルキル、(xvii) オキソ基を有していてもよい 5 または 6 員複素環 (例、ピロリニ
- 20 ジル、ピリジニルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環) $-$ カルバモイル $-C_{1-6}$ アルキルなどを示す。 R^c としては水素原子が好ましい。]

(21) シアノ基、

(22) モノ-またはジ $-C_{1-6}$ アルキルカルバモイルチオ基 (例、ジメチルカルバモ

イルチオ)、

(23) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイルオキシ基 (例、ジメチルチオカルバモイルオキシ) などが好ましい。

- 5 R^1 の好ましい基として示される「複素環基」としては、ピリジル、チエニル、フリル、イミダゾリル、チアゾリル、キノリル、1, 2-ジヒドロピリジル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾジオキサリル、ベンゾチアゾリル、ピペリジル、ピペラジニルなどが好ましく、特にピリジル、1, 2-ジヒドロピリジルなどが好適である。

この「複素環基」の置換基としては、

- 10 (1) ハロゲン原子、
(2) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチルなど)
[このアルキルは、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-アミノ、ジ- C_{1-6} アルキル-アミノ、カルバモイル、ヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル、オキソを有していてもよい4ないし10員複素環基 (例、ピリジル、キノリルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基)、4ないし10員複素環 (例、ピリジル、キノリルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環)-カルバモイル、カルバモイル- C_{1-6} アルキル-カルバモイルなどから選ばれる置換基を有していてもよい]
- 15 (3) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、
(4) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、
(5) C_{7-16} アラルキル基 (例、ベンジル)
[この C_{7-16} アラルキルは、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、ヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル、4ないし10員複素環 (例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環)-カルバモイルなどから選ばれる置換基を有していてもよい]、
- 20 (6) 4ないし10員複素環基 (例、ピリジル、キノリル、イソキノリルなどの炭

素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基)

[この4ないし10員複素環基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル、オキソ、4ないし10員複素環基(例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基)などから選ばれる置換基を有していてもよい]、

(7) オキソ基、

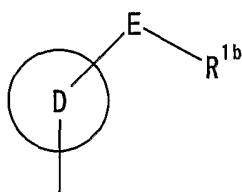
(8) オキシド基などから選ばれる1ないし5個、好ましくは1ないし3個の置換基が好ましい。

R^1 がオキシド基を有する複素環基としては、例えば、N-オキシド化ピリジルなどが好ましい。

R^1 の好ましい基として示される「脂肪族環状炭化水素基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基などが用いられ、特にシクロペンチル、シクロヘキシルが好ましい。

この「脂肪族環状炭化水素基」は前記した R^1 で示される炭化水素基が有していてもよい置換基と同様の置換基を有していてもよい。

R^1 の好ましい基として例示される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」としては、式



[各記号は前記と同意義を示す] で表わされる基が好ましく用いられる。

R^{1b} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。なかでも、

(1) C_{1-6} アルキル基(メチル、イソプロピル、tert-ブチルなど)

[この C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキ

- シーカルボニル、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル-アミノ、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、5または6員複素環（例、ピリジル、イミダゾリルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環）- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、5または6員複素環（例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環）- C_{1-6} アルキルカルバモイル、5または6員複素環（例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環）-アミノ、スルファモイル- C_{6-14} アリール、カルボキシ- C_{6-14} アリール、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{6-14} アリール、カルバモイル- C_{6-14} アリール、ヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{6-14} アリール、4ないし10員複素環（例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環）-カルバモイル- C_{6-14} アリールなどから選ばれる置換基を有していてもよい]、
- (2) C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、
- (3) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）
- [この C_{6-14} アリール基は、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）、アミノ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ（例、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ（例、メトキシカルボニルアミノ）、ホルミルアミノ、ウレイド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ）、(C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキルスルホニル) アミノ（例、メチル（メチルスルホニル）アミノなど）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキルアミノ（例、2-エトキシカルボニル-2-プロピルアミノなど）、 C_{1-6} アルキルでエステル化されていてもよいホスホノ- C_{1-6} アルキル、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_7

$-_{1-6}$ アラルキルオキシカルボニルアミノ（例、ベンジルオキシカルボニルアミノ）などから選ばれる置換基を有していてもよい] または

(4) C_{2-6} アルケニル基などが好ましい。

- R^{1b} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、A環の置換
- 5 基として例示した「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。なかでも、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、カルボキシル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル、オキソ、4ないし10員複素環基（例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基）などから選ばれる1ないし2個の置換基で置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員複素環基（例、アゼチニル、ピロリジニル、ピペリジル、イソチアゾリジニル、チアジアゾリジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、フリル、チエニル、ピリジル、キノリル、イソキノリル、ベンゾフラニル、ピリミジニル、テトラゾリル、イミダゾリジニル、ピラジニル、ピリダジニルなど）などが好ましい。
- 10
- 15

- D環で示される芳香族炭化水素環としては、例えば、炭素数6ないし14員の単環式あるいは縮合多環式芳香族炭化水素環（ C_{6-14} アリール環）などが用いられる。 C_{6-14} アリール環としては、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アントリル環、フェナントリル環などが用いられ、なかでも、ベンゼン環、ナフタレン環などが好ましく、特にベンゼン環が好適である。
- 20

これら芳香族炭化水素環は、前記した置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。

- D環で示される複素環としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個（好ましくは1ないし3個）含む5ないし14員複素環などが用いられ、具体的には、(a) 5ないし14員芳香族複素環、(b) 5ないし14員脂肪族複素環、(c) 5ないし14員複素環とベンゼン環との2または3環性縮合環などが用いられる。
- 25

該5ないし14員芳香族複素環としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫

黄原子、酸素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個（好ましくは1ないし3個）含む5ないし14員芳香族複素環などが用いられ、具体的には、チオフェン、フラン、インドリジン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、ピリジン、N-オキシド化ピリジン、ピラジン、ピリミジン、
5 ピリダジン、プリン、4H-キノリジン、ナフチリジン、イソチアゾール、イソオキサゾール、フラザンなどが挙げられる。なかでも、ピリジン、チオフェン、フランなどが好ましく用いられる。

該5ないし14員脂肪族複素環としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個（好ましくは1ないし3個）を含む5ないし14員脂肪族複素環などが用いられ、具体的には、ピロリジン、ピペリジン、
10 ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、1,2-ジヒドロピリジン、イミダゾリジンなどが挙げられる。

該5ないし14員複素環とベンゼン環との2または3環性縮合環としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個（好ましくは1ないし3個）を含む複素環とベンゼン環との2または3環性縮合環
15 などが用いられ、具体的には、ベンゾ〔b〕チオフェン、ベンゾフラン、1H-ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、1,2-ベンズイソチアゾール、ナフト〔2,3-b〕チオフェン、チアントレン、キサンテン、フェノキサチン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、イソキノリン、
20 キノリン、フタラジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β-カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジン、イソクロマン、ジヒドロベンゾフランなどが挙げられる。

なかでもD環で示される複素環としては、ピリジン、チオフェン、フラン、イミダゾール、チアゾール、キノリン、N-オキシド化ピリジン、1,2-ジヒドロピリジン、
25 ジヒドロベンゾフラン、ベンゾジオキサソール、ベンゾチアゾール、ピペリジン、ピペラジンなどが好ましく、特にピリジン、1,2-ジヒドロピリジンなどが好適である。

これら複素環は、前記した置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。

Eで示される「酸化されていてもよい硫黄原子」としては、S、SO、SO₂が
用いられる。

Eで示される置換基を有していてもよい窒素原子としては、例えば、(i) 水素
原子、(ii) 置換基を有していてもよい炭化水素基、(iii) アシル基などを1個
5 有していてもよい窒素原子などが用いられる。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、A環の置換基として例示
した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

該「アシル基」としては、A環の置換基として例示した「アシル基」と同様のもの
が用いられ、このアシル基はさらに置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5
10 個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。

Eで示される式—CS—O—、—CO—O—、—S—CO—、—(CH₂)_k—
CO—、—NR^{1c}—CO—(CH₂)_m—、—NR^{1c}—SO₂—(CH₂)_m—、—
SO₂—NR^{1c}—(CH₂)_m—、—O—CS—NR^{1c}—(CH₂)_m—、—NR^{1c}—
CO—NR^{1c}—(CH₂)_m—、—NR^{1c}—CO—CH₂—(CH₂)_m—NR^{1c}—
15 —〔式中、R^{1c}は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基またはアシル
基を、kは0または1を、mは0ないし3の整数を示す〕で表わされる基において、
R^{1c}で示されるアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソ
プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシ
ルなどのC₁₋₆アルキル基などが用いられる。

20 R^{1c}で示されるアルキル基は、前記した置換基A群から選ばれる置換基を1な
いし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。

R^{1c}で示されるアシル基としては、A環の置換基として例示した「アシル基」
と同様のものが用いられ、このアシル基はさらに置換基A群から選ばれる置換基を
1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。

25 kは0または1を示し、特に0が好ましい。

mは0ないし3の整数を示し、なかでも0または1が好ましい。

上記した中でも、Eとしては、

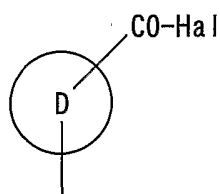
(i) 結合手、(ii) メチレン、(iii) O、(iv) S、(v) SO、(vi) SO₂、(vii) —
NH—、(viii) —N(C₁₋₆アルキル)— (例、—N(メチル)—など)、(ix) —

N (C₁₋₆アルキル-カルボニル) - (例、-N (アセチル) - など)、(x) - N (C₁₋₆アルコキシ-カルボニル) - (例、-N (エトキシカルボニル) - など)、(xi) - N (C₁₋₆アルキル-スルホニル) - (例、-N (メチルスルホニル) - など)、(xii) - CO-O-、(xiii) - S-CO-

- 5 (xiv) - (CH₂)_k - CO- [式中、kは0または1を示す] で表される基、
 (xv) - NR^f - CO- (CH₂)_{m1} - [式中、R^fは水素原子またはC₁₋₆アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル) または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する複素環基 (例、ピリジル) で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を、m1は0ないし3の整数を示す] で表される基、
- 10 (xvi) - NR^g - SO₂ - (CH₂)_{m2} - [式中、R^gは水素原子またはC₁₋₆アルキル-スルホニル基 (例、メチルスルホニル) を、m2は0を示す] で表される基、
 (xvii) - SO₂ - NR^h - (CH₂)_{m3} - [式中、R^hは水素原子またはC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) を、m3は0または1を示す] で表される基

- 15 (xviii) - O-CS-NRⁱ - (CH₂)_{m4} - [式中、Rⁱは水素原子またはC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) を、m4は0または1を示す] で表される基、
 (xix) - NR^j - CO-NR^k - (CH₂)_{m5} - [式中、R^jは水素原子またはC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) を、R^kは水素原子またはC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) を、m5は0または1を示す] で表される基、
- 20 (xx) - NR^L - CO-CH₂ (CH₂)_{m6} - NR^m - [式中、R^Lは水素原子またはC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) を、R^mは水素原子またはC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) を、m6は0または1を示す] で表される基、
 などが好ましい。

R¹の好ましい基として例示される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」としては、式



25

〔各記号は前記と同意義を示す〕で表わされる基も好ましく用いられる。

H a 1 で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが用いられ、なかでも塩素原子が好ましい。

D環としては、前記と同様のものが用いられる。

- 5 R^{1a} の好ましい基として例示される式 $-L-R^{1a}$ 〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表わされる基において、Lとしては、メチレンまたはカルボニルが好ましい。

R^{1a} で示される芳香族基としては、例えば、

- ①単環式あるいは縮合多環式芳香族炭化水素基、より具体的にはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなどの C_{6-14} アリール基（好ましくは、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチルなど、特に好ましくはフェニル）などの6ないし14員の単環式あるいは縮合多環式芳香族炭化水素基、
- 10 ②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個以上（例えば、1ないし4個、好ましくは1ないし3個）を含む4ないし14員芳香族複素環基などが用いられる。
- 15

- この4ないし14員芳香族複素環基としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個以上（例えば、1
- 20 ないし4個、好ましくは1ないし3個）を含む単環複素環基（好ましくは5ないし8員）またはその縮合芳香族複素環基、より具体的には、チオフェン、ベンゾ〔b〕チオフェン、ベンゾフラン、1H-ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、1, 2-ベンズイソチアゾール、ナフト〔2, 3-b〕チオフェン、チアントレン、フラン、インドリジン、キサンテン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、イソチアゾール、フェ
- 25

- ノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン、イソクロマンなどの芳香族複素環（好ましくは、ピリジン、チオフェンまたはフランなど、より好ましくはピリジン）またはこれらの環（好ましくは、単環複素環）が1個あるいは複数個（好ましくは1または2個、さらに好ましくは1個）と芳香環（例えば、上記した芳香族炭化水素基など、好ましくはベンゼン環）との縮合環基などが用いられる。

該芳香族基の置換基としては、前記した置換基A群から選ばれる1ないし5個、好ましくは1ないし3個の置換基が用いられる。

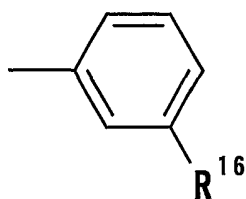
- R^{1a} で示される置換基を有していてもよい芳香族基としては、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシなどの置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）などが好ましい。

R^{1a} で示される「置換基を有していてもよい水酸基」としては、前記したA環の置換基として例示される「置換基を有していてもよい水酸基」と同様のものが用いられ、なかでも C_{1-6} アルキル基（例、メチル）を有していてもよい水酸基が好ましい。

- 15 R^{1a} で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよいアミノ基」と同様のものが用いられる。

- R^{1a} で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば、置換基を有していてもよいアルキル基や置換基を有していてもよいアリール基などを1ないし2個有していてもよいアミノ基が好ましく、特に、①4ないし10員複素環基（炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環基、例、ピリジル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-アミノ基、② C_{6-14} アリール-アミノ基、③4ないし10員複素環（炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などから選ばれる1
25 ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環、例、ピリジル）-アミノ基などが好ましい。

これらの中でも、 R^1 としては、式



〔式中、 R^{16} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい複素環基またはハロゲン原子を示す〕で表される基であるものが好ましい。特に R^{16} が、(1)水素原子、(2)アセチルアミノ基で置換されたフェニル、(3)(i) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(ii)ピリジルカルボニルまたは(iii)スルファモイル- C_{1-6} アルキル基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(4)ピリジルまたは(5)ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)などであるものが好ましい。

- 10 R^2 および R^3 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、A環の置換基として例示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

この「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、

- ①ハロゲン原子、
- 15 ②置換基を有していてもよい水酸基(例えば、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{7-16} アラキルなどで置換されていてもよい水酸基など)、
- ③置換基を有していてもよいアミノ基(例えば、1または2個の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニルなどで置換されていてもよいアミノ基)、
- 20 ④置換基を有していてもよい4ないし10員複素環基(例えば、オキソ基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環基(例、フタルイミド、イミダゾリル、ピペリジル、ピロリジニル))、
- 25 ⑤置換基を有していてもよいチオ基(例えば、 C_{1-6} アルキルなどで置換されていてもよいチオ基)、

⑥ C_{1-6} アルキルースルフィニル基、

⑦ C_{1-6} アルキルースルホニル基、

などで置換されていてもよい炭化水素基（特に、 C_{1-6} アルキル基）が用いられる。

- なかでも、①ハロゲン原子（特に、臭素原子）、②ヒドロキシ、③ C_{1-6} アルキル
- 5 ルーカルボニルオキシ（例、アセトキシ）、④アミノ、⑤オキソ基を有していてもよい4ないし10員複素環基（炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環基（例、フタルイミド、イミダゾリル、ピペリジル、ピロリジニル）などで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基などが好ましく、さらにはハロゲン原子（特に、臭素原子）
- 10 などでハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチルなど）などが好ましく、特にメチル基が好適である。

R^2 および R^3 で示される「アシル基」としては、A環の置換基として例示される「アシル基」と同様のものが用いられ、なかでも C_{1-6} アルコキシカルボニル基が好ましく、特にメトキシカルボニル基が好適である。

- 15 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と共に形成する3ないし8員環としては、例えば、3ないし8員同素環または複素環が用いられる。

- R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と共に形成する3ないし8員同素環としては、炭素原子からなる3ないし8員の環状炭化水素が用いられ、具体的には、 C_{3-8} シクロアルカン（例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘ
- 20 プタン、シクロオクタン）、 C_{3-8} シクロアルケン（例えば、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン）などが挙げられる。なかでも C_{3-8} シクロアルカンが好ましく、特にシクロペンタン、シクロヘキサンなどの5または6員の同素環（特に、シクロヘキサン）が好ましい。

- R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と共に形成する3ないし8員複素環としては、炭
- 25 素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を1個以上（例えば、1個ないし4個、好ましくは1個ないし3個）含む5ないし8員の脂肪族複素環（好ましくは5または6員の脂肪族複素環）などが用いられる。

より具体的には、例えば、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリ

ン、ピロリジン、イミダゾリジン環などの炭素原子および窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし8員（好ましくは5または6員）の脂肪族複素環などが用いられる。

- これらの R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と共に形成する3ないし8員同素または
5 複素環は、前記した R^1 で示される複素環が有していてもよい置換基と同様の置換基を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。置換基としては、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-16} アラルキル、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノ- C_{6-14} アリールアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{6-14} アリールアミノ、4ないし10員複素環基（例、炭素原子以外に、窒素原子、
10 酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む4ないし10員（好ましくは5または6員）の複素環）などから選ばれる1ないし3個が好ましい。

- 上記した中でも、 R^2 および R^3 としては、それぞれハロゲン原子などで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基が好ましく、
15 特にメチル基、メトキシカルボニル基が好適である。

さらに、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と共に C_{3-8} シクロアルカン、好ましくはシクロペンタン、シクロヘキサンなどの5または6員の同素環（特に、シクロヘキサン）を形成する場合も好ましい。

- R^4 および R^5 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、
20 A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。なかでも（1）ハロゲン原子、（2）ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、（3）ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、（4）ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、（5）ヒドロキシ、（6）アミノ、（7）モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、（8）ジ- C_{1-6} アルキルアミノなどから選ばれる置
25 換基を1ないし5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{2-6} アルキニル基が好ましく、特に C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチルなど）が好ましい。

R^4 および R^5 としては、例えば、水素原子、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）などが好ましく、特に水素原子が好ましい。

R⁶およびR⁷で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられ、なかでもC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチルなど）などが好ましく、特にメチル基が好適である。

- 5 R⁶とR⁷が隣接する炭素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい3ないし8員環」としては、前記したR²とR³が隣接する炭素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい3ないし8員環」と同様のものが用いられ、なかでも置換基を有していてもよい3ないし8員同素環が好ましく、なかでもC₃₋₈シクロアルカン（例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、
10 シクロオクタン）が好ましく、特にシクロペンタン、シクロヘキサンなどの5または6員の同素環（特に、シクロペンタン）が好ましい。

R⁸で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

- 15 R⁸で示される炭化水素基としては、C₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチルなど）、C₂₋₆アルケニル基（例、アリル、2-メチル-2-プロペニルなど）、C₂₋₆アルキニル基（例、プロパルギルなど）、C₃₋₆シクロアルキル基（例、シクロペンチルなど）、C₇₋₁₆アラルキル基（例、ベンジル、3-フェニルプロピル、5-フェニルペンチルなど）などが好ましく、特にC₁₋₆アルキル基（特に、メチ
20 ル）が好適である。

- 該炭化水素基の置換基としては、（1）ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、（2）ヒドロキシ基、（3）アミノ基、（4）カルボキシ、（5）カルバモイル、（6）C₁₋₆アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、（7）モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル（例、メチ
25 ルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、（8）ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど）、（9）オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基（例、ピリジル、2-イソインドリルなど）、（10）C₆₋₁₄アリール基（例、フェニルなど）などが

好ましい。

- R^8 で示される「アシル基」としては、A環の置換基として例示した「アシル基」と同様のものが用いられ、このアシル基はさらに置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。なかでも、(1)ホルミル、(2) C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル、プロピオニルなど）、(3) C_{6-14} アリール-カルボニル基（例、ベンゾイルなど）、(4) C_{7-16} アラルキル-カルボニル基（例、フェニルアセチルなど）、(5) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、(6)カルバモイル基、(7)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルなど）、(8)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイルなど）、(9) C_{1-6} アルキル-スルホニル基（例、メチルスルホニルなど）または(10) C_{1-6} アルキル-スルフィニル基（例、メチルスルフィニルなど）などが好ましい。

- R^8 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

なかでも、 R^8 で示される複素環基としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし10員芳香族複素環基（例、テトラゾリルなど）などが好ましい。

- 該複素環基の置換基としては、 C_{6-14} アリール基（例、フェニルなど）などが好ましい。

R^8 で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が用いられ、なかでも塩素原子などが好ましい。

- R^8 で示される式-OR¹⁰の、 R^{10} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

R^{10} で示される炭化水素基としては、(i) C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、ブチルなど）〔この C_{1-6} アルキル基は(1)ハロゲン原子、(2)ヒドロキシ基、(3)アミノ基、(4)カルボキシ、(5)カルバモイル、(6) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(7)モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(8)

- ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(9) オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員芳香族複素環基(例、ピリジル、2-イソインドリルなど)などから選ばれる置換基を有していてもよい]、(ii) C_{2-6} アルケニル基(例、アリル、2-メチル-2-プロペニルなど)[この C_{2-6} アルケニル基は C_{6-14} アリール(例、フェニル)を有していてもよい]、(iii) C_{2-6} アルキニル基(例、プロパルギルなど)、(iv) C_{3-6} シクロアルキル基(例、シクロペンチルなど)、(v) C_{7-16} アラルキル基(例、ベンジル、3-フェニルプロピル、5-フェニルペンチルなど)などが好適である。
- 10 R^8 で示される式-OR¹⁰の、 R^{10} で示される「アシル基」としては、例えば、ホルミル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル(例、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、 C_{6-14} アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、2-ナフトイルなど)、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル(例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニルなど)、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル(例、フェノキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど)、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、2-ナフチルメチルオキシカルボニルなど)、5または6員複素環カルボニル(例、1-ピロリジニルカルボニル、4-ピペリジルカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル、2-モルホリニルカルボニル、4-ピリジルカルボニル、3-チエニルカルボニル、2-フリルカルボニル、2-チアゾリルカルボニルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニルなど)、5または6員複素環カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど)、 C_{6-14} アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなど)、5または6員複素環カルバモイル(例、1-ピロリジニルカルバモイル、4-ピペリジルカルバモイル、1

- ーピペラジニルカルバモイル、2ーモルホリニルカルバモイル、4ーピリジルカルバモイル、3ーチエニルカルバモイル、2ーフリルカルバモイル、2ーチアゾリルカルバモイルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイルなど)、 C_{1-6} アルキルチオカルボニル(例、メチルチオカルボニルなど)、 C_{3-6} シクロアルキルチオカルボニル(例、シクロペンチルチオカルボニル、シクロヘキシルチオカルボニルなど)、 C_{1-6} アルコキシチオカルボニル(例、メトキシチオカルボニル、エトキシチオカルボニル、プロポキシチオカルボニル、ブトキシチオカルボニルなど)、 C_{6-14} アリールチオカルボニル(例、フェニルチオカルボニル、2ーナフチルチオカルボニルなど)、 C_{7-16} アラルキルチオカルボニル(例、ベンジルチオカルボニル、フェネチルチオカルボニルなど)、 C_{6-14} アリールオキシチオカルボニル(例、フェノキシチオカルボニル、2ーナフチルオキシチオカルボニルなど)、 C_{7-16} アラルキルオキシチオカルボニル(例、ベンジロキシチオカルボニル、2ーナフチルメチルオキシチオカルボニルなど)、5または6員複素環チオカルボニル(例、1ーピロリジニルチオカルボニル、4ーピペリジルチオカルボニル、1ーピペラジニルチオカルボニル、2ーモルホリニルチオカルボニル、4ーピリジルチオカルボニル、3ーチエニルチオカルボニル、2ーフリルチオカルボニル、2ーチアゾリルチオカルボニルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニルなど)、チオカルバモイル、モノー C_{1-6} アルキルチオカルバモイル(例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイルなど)、ジー C_{1-6} アルキルチオカルバモイル(例えば、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイルなど)、 C_{6-14} アリールチオカルバモイル(例、フェニルチオカルバモイル、2ーナフチルチオカルバモイルなど)、5または6員複素環チオカルバモイル(例、2ーピロリジニルチオカルバモイル、4ーピペリジルチオカルバモイル、2ーピペラジニルチオカルバモイル、2ーモルホリニルチオカルバモイル、4ーピリジルチオカルバモイル、3ーチエニルチオカルバモイル、2ーフリルチオカルバモイル、2ーチアゾリルチオカルバモイルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有す

- る5または6員複素環チオカルバモイルなど、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル(例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル(例、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルなど)、 C_{6-14} アリール-スルファモイル(例、フェニルスルファモイルなど)、 C_{1-6} アルキル-スルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど)、 C_{6-14} アリール-スルホニル(例、フェニルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなど)、 C_{1-6} アルキル-スルフィニル(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど)、 C_{6-14} アリール-スルフィニル(例、フェニルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニルなど)、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシ-スルフィニル(例、メトキシスルフィニル、エトキシスルフィニル)、 C_{6-14} アリール-オキシスルフィニル(例、フェノキシスルフィニル)、 C_{1-6} アルコキシ-スルホニル(例、メトキシスルホニル、エトキシスルホニル)および C_{6-14} アリール-オキシスルホニル(例、フェノキシスルホニル)が用いられ、このアシル基はさらに置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。なかでも、(i) C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例、アセチルなど)、(ii) C_{6-14} アリール-カルボニル基(例、ベンゾイルなど)、(iii) C_{7-16} アラール-カルボニル基(例、フェニルアセチルなど)、(iv) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、(v) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基(例、メチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイルなど)、(vi) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-スルホニル基(例、メチルスルホニルなど)などが好ましい。

R^8 で示される式-OR¹⁰の、 R^{10} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

- なかでも、 R^{10} で示される複素環基としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし10員芳香族複素環基(例、テトラゾリルなど)〔この複素環基は C_{6-14} アリール(例、フェニル)を有していてもよい。〕などが好ましい。

R^8 で示される式-SR¹¹の、 R^{11} で示される「置換基を有していてもよい炭化

水素基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

R^{11} で示される炭化水素基としては、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチルなど）などが好適である。

- 5 R^8 で示される式 $-SR^{11}$ の、 R^{11} で示される「アシル基」としては、 R^{10} で示される「アシル基」と同様のものが用いられ、このアシル基はさらに置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。

R^{11} で示される「アシル基」としては、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルなど）などが好適で

- 10 ある。

R^8 で示される式 $-SR^{11}$ の、 R^{11} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

- 15 R^8 で示される式 $-S(O)R^{12}$ の、 R^{12} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

R^{12} で示される炭化水素基としては、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチルなど）などが好適である。

- 20 R^8 で示される式 $-S(O)R^{12}$ の、 R^{12} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

R^8 で示される式 $-S(O)_2R^{13}$ の、 R^{13} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

- 25 R^{13} で示される炭化水素基としては、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチルなど）などが好適である。

R^8 で示される式 $-S(O)_2R^{13}$ の、 R^{13} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

R^8 で示される式 $-NR^{14}R^{15}$ の、 R^{14} および R^{15} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

R^{14} および R^{15} で示される炭化水素基としては、 C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチルなど) [この C_{1-6} アルキル基は C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい。] などが好適である。

R^8 で示される式 $-NR^{14}R^{15}$ の、 R^{14} および R^{15} で示される「アシル基」としては、 R^{10} で示される「アシル基」と同様のものが用いられ、このアシル基はさらに置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。なかでも、ホルミル、 C_{1-6} アルキルカルボニル基(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基(例、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニルなど)などが好ましい。

R^8 で示される式 $-NR^{14}R^{15}$ の、 R^{14} および R^{15} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

R^8 で示される式 $-NR^{14}R^{15}$ としては、 R^{14} が①水素原子、② C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチルなど) [この C_{1-6} アルキル基は C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい。]、③ホルミル、④ C_{1-6} アルキルカルボニル基(例、アセチル、プロピオニルなど)、⑤ C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、⑥カルバモイル基、⑦モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基(例、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルなど) または⑧ C_{1-6} アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニルなど) などであり、 R^{15} が①水素原子、② C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど)、③ C_{6-14} アリール(例、フェニル、2-ナフチルなど) または④ C_{7-16} アラルキル(例、ベンジル、フェネチルなど) などであるものが好ましい。なかでも R^{14} が①水素原子、② C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチルなど) [この C_{1-6} アルキル基は C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよ

- い。]、③ホルミル、④ C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル、プロピオニルなど）、⑤ C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、⑥カルバモイル基、⑦モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルなど）または⑧
- 5 C_{1-6} アルキル-スルホニル基（例、メチルスルホニルなど）であり、 R^{15} が水素原子またはメチルなどであるものが好ましい。

- R^8 としては、水素原子または式 $-OR^{10}$ （ R^{10} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す）が好ましい。なかでも、 R^8 としては、水素原子、水酸基（ R^{10} が水素原子であるもの）、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ（ R^{10} が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルであるもの）またはアシルオキシ（ R^{10} がアシルであるもの）が好ましい。特に、水素原子、水酸基（ R^{10} が水素原子であるもの）、ピリジルで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（ R^{10} がピリジルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであるもの）またはハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ（ R^{10} がハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキルスルホニルであるもの）が好ましい。
- 10
- 15

R^9 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

- 20 R^9 で示される炭化水素基としては、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、 C_{2-6} アルケニル基（例、2-メチル-2-プロペニルなど）が好ましく、特にメチル、イソプロピルなどの C_{1-3} アルキル基が好ましい。

- 該炭化水素基の置換基としては、（1）ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、（2）シアノ基、（3）低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、（4）ヒドロキシ基、（5）アミノ基、（6）モノー低級アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、エチルアミノなどのモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基など）、（7）ジ-低級アルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのジ- C_{1-6} アルキルアミノ基など）、（8）オキソを有していてもよい炭素原子以外に、窒
- 25

素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む4
 ないし10員複素環（例、ピペリジノ、2-イソインドリルなど）、(9) C_{6-14}
 アリールチオ（例、フェニルチオなど）、(10) ウレイド、(11) カルボキシ、(12)
 カルバモイル、(13) C_{1-6} アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、
 5 エトキシカルボニルなど）、(14) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル（例、メ
 チルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、(15) ホルミルアミノ、(16) C_{1-6}
 アルキルカルボキサミド（例、アセトアミド、プロピオンアミドなど）など
 が好ましい。

R^9 で示される「アシル基」としては、A環の置換基として例示した「アシル基」
 10 と同様のものが用いられ、具体的には、(1)ホルミル、(2) C_{1-6} アルキルカルボ
 ニル基（例、アセチル、プロピオニルなど）、(3) C_{6-14} アリールカルボニル基
 （例、ベンゾイルなど）、(4) C_{7-16} アラルキルカルボニル基（例、フェニルア
 セチルなど）、(5) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、
 エトキシカルボニルなど）、(6)カルバモイル基、(7)モノ-またはジ- C_{1-6} アル
 15 キルカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルなど）、
 (8)モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基（例、メチルチオカル
 バモイル、ジメチルチオカルバモイルなど）、(9) C_{1-6} アルキルスルホニル基
 （例、メチルスルホニルなど）、(10) C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例、メチ
 ルスルフィニルなど）などが用いられ、なかでもホルミルが好ましい。

20 R^9 で示される「置換基を有していてもよい水酸基」としては、例えば、式-O
 $R^{9'}$ （ $R^{9'}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基を示
 す）で表される基などが用いられる。

R^9 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基としては、A環の置換基と
 して例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられ、
 25 なかでも C_{1-6} アルキルなどが好ましい。

R^9 で示されるアシル基としては、 R^{10} で示される「アシル基」と同様のものが
 用いられ、なかでも C_{1-6} アルキルカルボニルなどが好ましい。

R^9 としては、特に水素原子、シアノ基、シアノで置換されていてもよい C_{1-6}
 アルキル基、ホルミルなどが好ましく、特に水素原子が好ましい。

Xは(1)置換基を有していてもよいメチレン基または(2)カルボニル基を示す。

メチレン基の置換基としては、上記置換基A群から選ばれる基などが用いられ、なかでも1または2個のC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチルなど)、水酸基などが好ましい。

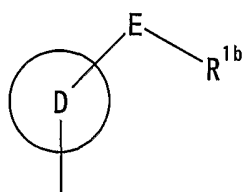
Xとしては、(1)1または2個のC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチルなど)または水酸基を有していてもよいメチレン基または(2)カルボニル基が好ましく、なかでも1または2個のメチルを有していてもよいメチレン基が好ましく、特にメチレン基が好ましい。

10 nは0または1を示し、なかでも0が好ましい。

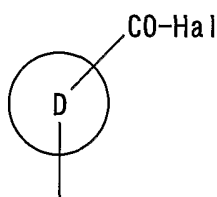
本発明の化合物としては、次のようなものが好ましい。

[化合物(I')-I]

R¹が式



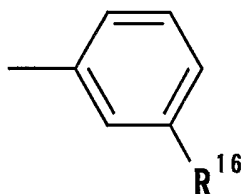
15 [式中、各記号は前記と同意義を示す] で表される基または式



[式中、各記号は前記と同意義を示す] で表される基を、R²およびR³がそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基を、R⁴およびR⁵が水素原子を、R⁶およびR⁷がそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基を、R⁸が水素原子または式-OR¹⁰(R¹⁰は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)を、R⁹が水素原子を、Xがメチレンを示し、nが0である化合物(I')またはその塩。

[化合物(I')-II]

R¹が式

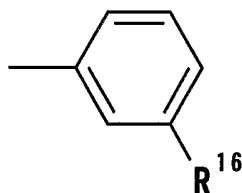


〔式中、R¹⁶は水素原子、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい複素環基またはハロゲン原子を示す〕で表される基を、R²およびR³がそれぞれ置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を、R⁴およびR⁵が水素原子を、R⁶およびR⁷がそれぞれ置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を、R⁸が水素原子または式-OR¹⁰ (R¹⁰は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または複素環基を示す) を、R⁹が水素原子を、Xがメチレンを示し、nが0である化合物 (I')

10 またはその塩。

〔化合物 (I') - III〕

R¹が式



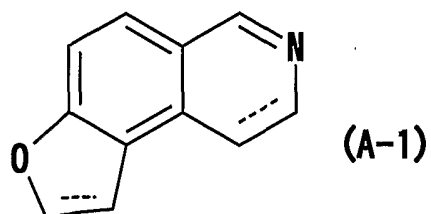
〔式中、R¹⁶は(1)水素原子、(2)アセチルアミノ基で置換されたフェニル、(3) (i) C₁₋₆アルキルスルホニル基、(ii) ピリジルカルボニルまたは(iii) スルファモイル-C₁₋₆アルキル基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(4) ピリジルまたは(5) ハロゲン原子を示す〕で表される基を、R²およびR³がそれぞれC₁₋₆アルキル基を、R⁴およびR⁵が水素原子を、R⁶およびR⁷がそれぞれC₁₋₆アルキル基を、R⁸が水素原子または式-OR¹⁰ (R¹⁰は、(1) 水素原子、(2) ピリジルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基または(3) ハロゲン原子で置換されたC₁₋₆アルキルスルホニルを示す) を、R⁹が水素原子を、Xがメチレンを示し、nが0である化合物 (I') 。

20

〔化合物 (I') - IV〕

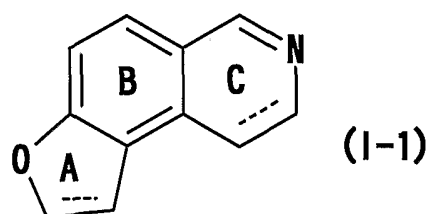
実施例 1 ～ 16 で製造された化合物またはその塩。

本発明の医薬組成物に用いられる式



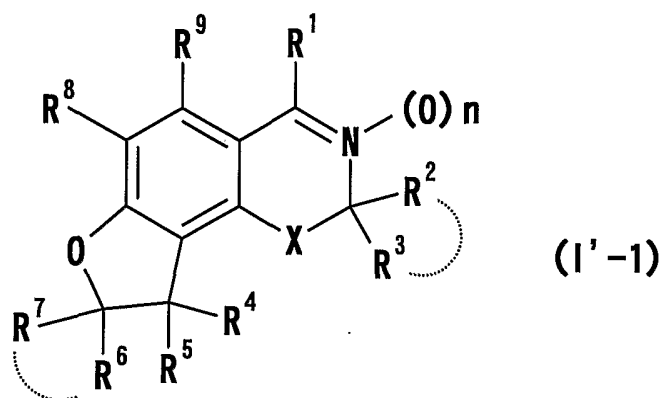
〔式中、---は単結合または二重結合を示す〕で表される部分構造を有する化合

5 物としては、具体的には、式



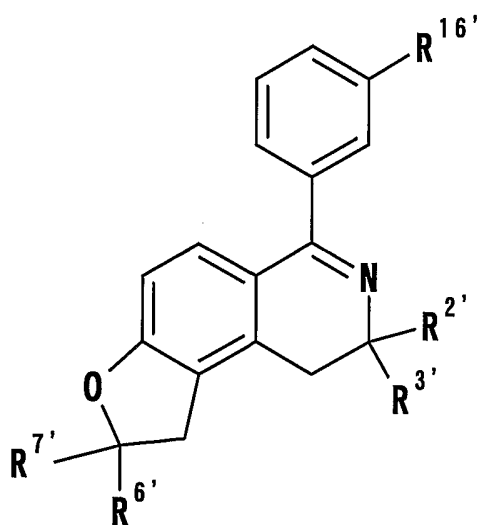
〔式中、A環、B環およびC環はそれぞれ前記と同様の置換基を有していてもよい〕

で表される化合物などが用いられ、より具体的には、式



10 〔式中、記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物などが用いられる。

また、なかでも式



〔式中、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{6'}$ および $R^{7'}$ はそれぞれ C_{1-6} アルキル基を、 $R^{16'}$ は水素原子、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい複素環基またはハロゲン原子を示す〕で表される部分構造を有する化合物などが好ましい。

本発明の化合物（A-1）、（I-1）または（I'-1）としては、具体的には、実施例1～16で製造された化合物などが用いられる。

本発明の化合物（I）および（I'）の製造法について以下に述べる。なお、化合物（Ia）は化合物（I）に含まれる化合物である。

10 本発明の化合物（I）および（I'）は、例えば以下の反応式1および2で示される方法またはこれに準じた方法等により得られる。

なお、化合物（A）、（A-1）、（I-1）、（I'-1）も下記の製造法に準じて製造することができる。

15 以下の反応式の略図中の化合物の各記号は特に記載のないかぎり前記と同意義を示す。反応式中の化合物（II）～（VI）および（VII'）～（XIII'）は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物（I）または（I'）の塩と同様のもの等が挙げられる。

化合物（II）、（III）、（IV）、（VI）、（VII'）、（VIII'）、（XI'）および（XII'）は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

以下の反応で用いられる、総称で示される溶媒としては、特に記載がないかぎり、

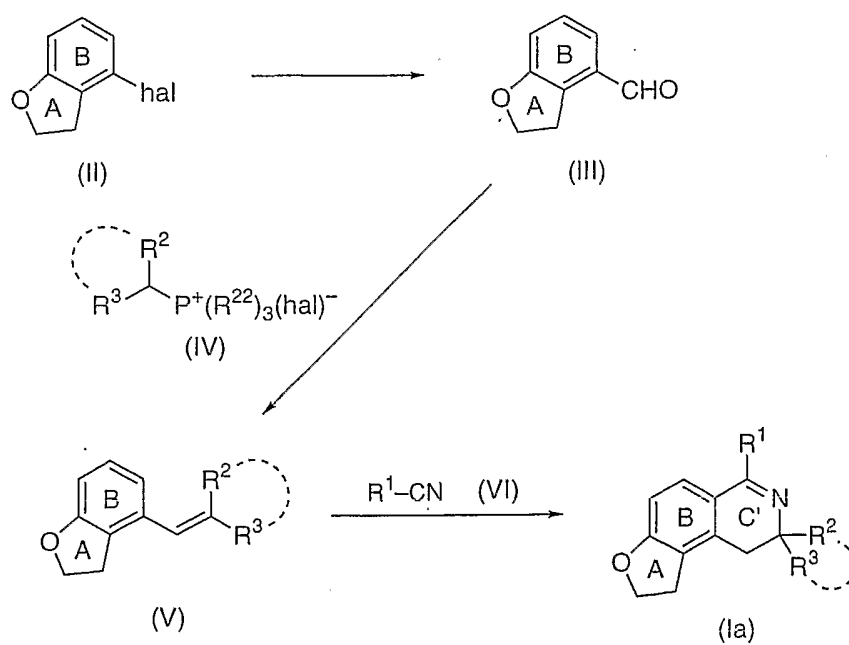
アルコール類としてメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなど、エーテル類としてジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど、炭化水素類としてベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなど、アミド類としてN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなど、ハロゲン化炭化水素類としてジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなど、ニトリル類としてアセトニトリル、プロピオニトリルなど、ケトン類としてアセトン、エチルメチルケトンなど、有機酸類としてギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸など、芳香族アミン類として、ピリジン、2,6-ルチジン、キノリンなど、スルホキシド類としてジメチルスルホキシドなどを示す。

以下の反応で用いられる、総称で示される塩基としては、特に記載がないかぎり、無機塩基類として水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど、塩基性塩類として炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなど、芳香族アミン類としてピリジン、ルチジンなど、第3級アミン類としてトリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなど、アルカリ金属水素化物類として水素化ナトリウム、水素化カリウムなど、金属アミド類としてナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなど、アルキル金属類としてブチルリチウム、tert-ブチルリチウムなど、アリール金属類としてフェニルリチウムなど、金属アルコキシド類としてナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどを示す。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することもできる。

化合物 (Ia) [式中、C' 環は R^1 、 R^2 および R^3 以外に置換基を有していてもよい] は反応式 1 に示した工程によって製造される。

反応式 1



化合物 (III) は化合物 (II) をマグネシウムあるいは塩基を用いて有機金属化合物に変換し、ホルミル化剤と反応させることにより製造される。

該「塩基」としては、アルキル金属類、アリール金属類などが挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (II) 1 モルに対し約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

該「ホルミル化剤」としては、N, N-ジメチルホルムアミド、1-ホルミルピペリジン、4-ホルミルモルホリン、N-メチルホルムアニリドなどが挙げられる。ホルミル化剤の使用量は、化合物 (II) 1 モルに対し約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モルである。

10 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、炭化水素類などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

15 反応時間は通常約 10 分ないし約 48 時間、好ましくは約 30 分ないし約 24 時間である。反応温度は通常約 -100 ないし約 150 °C、好ましくは約 -80 ないし約 100 °C である。

化合物 (V) は、化合物 (III) と化合物 (IV) [式中、 R^{22} は炭化水素基、hal はハロゲンを示す] とを所望により塩基の存在下で反応させることにより製造される。

20 該「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基 (例、 C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)、 C_{3-6} シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、 C_{6-14} アリール (例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル、2-アンスリルなど) など) などが挙げられる。

25 化合物 (IV) の使用量は、化合物 (III) 1 モルに対し約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

該「塩基」としては、例えば無機塩基類、塩基性塩類、芳香族アミン類、第 3 級アミン類、アルカリ金属水素化物類、アルキル金属類、アリール金属類、金属アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (III) 1 モ

ルに対し約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、水
5 などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約1時間ないし約24時間である。反応温度は通常約-100ないし約200℃、好ましくは約-80ないし約150℃である。

化合物 (Ia) は、化合物 (V) と化合物 (VI) とを酸存在下反応させることによ
10 り製造される。

化合物 (VI) の使用量は、化合物 (V) 1モルに対し約0.5ないし約5モル、好ましくは約0.5ないし約2モルである。

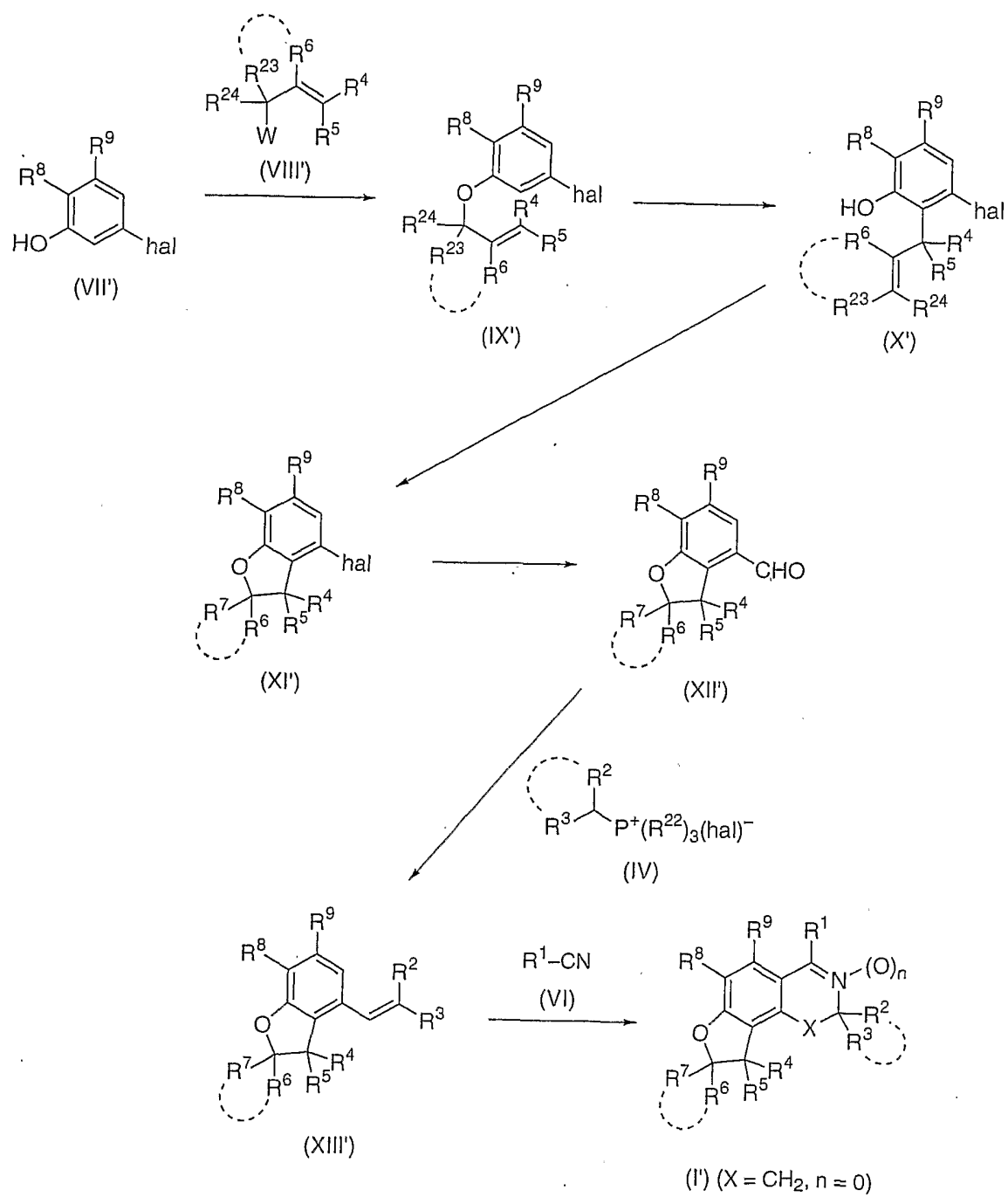
該「酸」としては、硫酸、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、過塩素酸等の鉱酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、塩化亜鉛、塩化アルミニウム等のルイス酸
15 等が用いられる。酸の使用量は化合物 (V) 1モルに対し約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約3モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば炭化水素類、有機酸類、ハロゲン化炭化水素類またはこれらの混合物等が好ましい。

20 反応時間は通常約10分ないし約48時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

化合物 (I') は反応式2に示した工程によって製造される。

反応式 2



化合物 (IX') は、化合物 (VII') と化合物 (VIII') [式中、 R^{23} および R^{24} は、 R^7 の一部を形成する、置換基を有していてもよい炭化水素基で、 R^7 と同様のものが挙げられ、W は脱離基を示す] とを所望により塩基の存在下で反応させることにより製造される。

- 5 該「脱離基」としては、例えばヒドロキシ、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-5} アルキルスルホニルオキシ (例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシ等)、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ等が挙げられる。「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ」としては、例えば C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル等)、 C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ等) およびニトロから選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ (例、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等) 等が挙げられ、具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、*m*-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。
- 10
- 15

化合物 (VIII') の使用量は、化合物 (VII') 1 モルに対し約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

- 該「塩基」としては、例えば無機塩基類、塩基性塩類、芳香族アミン類、第 3 級アミン類、金属水素化物類、金属アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられる。
- 20 塩基の使用量は、化合物 (VII') 1 モルに対し約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

- 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、ケトン類、スルホキシド類等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。
- 25

反応時間は通常約 15 分ないし約 48 時間、好ましくは約 30 分ないし約 24 時間である。反応温度は通常約 -20 ないし約 150°C 、好ましくは約 0 ないし約 100°C である。

前記反応に代え、光延反応 (シンセシス (Synthesis))、1981 年、1~27

頁)を用いることもできる。

該反応は、化合物(VII')と化合物(VIII')中、WがOHである化合物とを、アゾジカルボキシラート類(例、ジエチルアゾジカルボキシラート等)およびホスフィン類(例、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等)の存在下反応させる。

化合物(VIII')中、WがOHである化合物の使用量は、化合物(VII') 1モルに対し、約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

該「アゾジカルボキシラート類」および「ホスフィン類」の使用量は、それぞれ化合物(VII') 1モルに対し、約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、ケトン類、スルホキシド類等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約5分ないし約48時間、好ましくは約10分ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約200℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

化合物(X')は、化合物(IX')をクライゼン転位させることにより製造される。

本反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アニリン類(例、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリンなど)、フェノール類(例、2, 6-ジメチルフェノールなど)、ハロゲン化炭化水素類またはこれらの混合溶媒などが用いられる。

また、所望により酸触媒を用いて本反応を行ってもよい。酸触媒としては、塩化アルミニウム、三臭化ホウ素等のルイス酸類などが用いられる。酸触媒の使用量は、例えばルイス酸の場合、通常化合物(IX') 1モルに対し約0.1ないし約20モル、好ましくは約0.1ないし約5モルである。反応時間は通常約30分ないし約24時間、好ましくは約1ないし約8時間である。反応温度は通常約-70ないし

約 300℃、好ましくは約 150ないし約 250℃である。

- 化合物 (XI') は化合物 (X') をプロトン酸、ルイス酸またはヨウ素存在下、閉環することにより製造することができる。プロトン酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類やメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、フルオロスルホン酸等のスルホン酸類が、ルイス酸類としては例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化チタン(IV)、塩化すず(IV)、塩化亜鉛、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素等が用いられる。通常、プロトン酸あるいはルイス酸はそれぞれ単独で用いられるが、所望により両者を組み合わせてもよい。プロトン酸を用いる場合は、化合物 (X') 1 モルに対し約 1 ないし約 200 モル、好ましくは約 1 ないし約 100 モル用いる。ルイス酸を用いる場合は、化合物 (X') 1 モルに対し約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 3 モル用いる。ヨウ素を用いる場合は化合物 (X') 1 モルに対し約 0.05 ないし約 1 モル、好ましくは約 0.1 ないし約 0.5 モル用いる。

- 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行なうのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、炭化水素類、アルコール類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、ケトン類、スルホキシド類等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。反応温度は通常約 -20 ないし約 150℃、好ましくは約 0 ないし約 120℃である。反応時間は通常約 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 10 分ないし約 5 時間である。

- 20 化合物 (XII') は、化合物 (II) から化合物 (III) を製造するときと同様にして、化合物 (XI') から製造される。

化合物 (XIII') は、化合物 (III) と化合物 (IV) から化合物 (V) を製造するときと同様にして、化合物 (XII') と化合物 (IV) [式中、 R^{22} および hal は上記と同意義を示す] から製造される。

- 25 化合物 (I') は、化合物 (V) と化合物 (VI) から化合物 (Ia) を製造するときと同様にして、化合物 (XIII') と化合物 (VI) から製造される。

上記反応により、化合物 (I') において X がメチレンである化合物を製造することができる。また、このようにして得られた化合物を所望により自体公知の反応に基づき官能基変換を行うことにより、X が置換基を有するメチレンおよびカルボニ

ルである化合物に変換することができる。

上記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシを有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

5 より目的化合物を得ることができる。

アミノの保護基としては、例えばホルミルまたはそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル等）、ベンゾイル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、フェニルオキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、トリチル、フタロイル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、バレリル等）、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等）、フェニル、トリチル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニル等）、ニトロ、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等）、 C_{6-14} アリール（例えば、フェニル、ナフチル等）等が用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシの保護基としては、例えばホルミル、またはそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等）、フェニル、 C_{7-16} アラルキル（例えば、ベンジル等）、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル等）、フェニルオキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等）、 C_7

$-_{16}$ アラルキル（例えば、ベンジル等）、 C_{6-14} アリール（例えば、フェニル、ナフチル等）、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の除去方法としては、自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム(II)等で処理する方法または還元反応が用いられる。

いずれの場合にも、さらに所望により、脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせることで行うことにより化合物(A)、(I)、(I')、(A-1)、(I-1)または(I'-1)を合成することができる。これらの反応は、例えば、新実験化学講座14、15巻、1977年（丸善出版）等に記載の方法が採用される。

上記反応により、目的物が遊離の状態を得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物(A)、(I)、(I')、(A-1)、(I-1)または(I'-1)は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

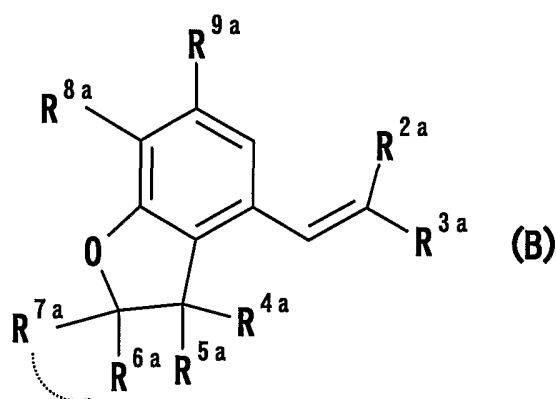
化合物(A)、(I)、(I')、(A-1)、(I-1)または(I'-1)が、コンフィギュレーショナル イソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物(A)、(I)、(I')、(A-1)、(I-1)または(I'-1)がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体およびR体に分離することができる。

化合物(A)、(I)、(I')、(A-1)、(I-1)または(I'-1)に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合およびそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、化合物(A)、(I)、(I')、(A-1)、(I-1)または(I'-1)は、水和物または非水和物であってもよい。

化合物 (A)、(I)、(I')、(A-1)、(I-1) または (I'-1) は同位元素 (例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S) 等で標識されていてもよい。

なお、本発明の化合物 (A)、(I)、(I')、(A-1)、(I-1) または (I'-1) の製造に用いられる式



〔式中、 R^{2a} および R^{3a} はそれぞれ置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を、 R^{4a} および R^{5a} はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、 R^{6a} および R^{7a} はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^{6a} と R^{7a} は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよく、 R^{8a} は (1) 水素原子、(2) 置換基を有していてもよい炭化水素基、(3) アシル基、(4) 置換基を有していてもよい複素環基、(5) ハロゲン原子、(6) $-\text{OR}^{10a}$ (R^{10a} は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)、(7) $-\text{SR}^{11a}$ (R^{11a} は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)、(8) $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12a}$ (R^{12a} は、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)、(9) $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13a}$ (R^{13a} は、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す) または (10) $-\text{NR}^{14a}\text{R}^{15a}$ (R^{14a} および R^{15a} はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す) を、 R^{9a} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい水酸基を示す〕で表される化合物またはその塩は新規化合物である。

R^{2a} および R^{3a} で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基などの鎖状炭化水素または脂肪族環状炭化水素基が用いられ、なかでも炭素数1ないし16個の鎖状（直鎖状あるいは分枝状）または脂肪族環状炭化水素基などが好ましい。具体的には、以下のものが用いられる。

(1) 鎖状炭化水素基：

アルキル基〔好ましくは、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基など）〕、

10 (2) 脂肪族環状炭化水素基：

シクロアルキル基〔好ましくは、低級シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基）であり、ベンゼン環と縮合していてもよい〕、

- これら「脂肪族炭化水素基」の置換基としては、例えば、
- 15 (1) ハロゲン原子、
 - (2) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、(3) ニトロ基、(4) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(5) C_{3-6} シクロアルキル基、(6) C_{6-14} アリール基、
 - (7) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(8) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(9) ヒドロキシ基、(10) アミノ基、(11) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(12) モノ- C_{6-14} アリールアミノ基、(13) ジ-
 - 20 C_{1-6} アルキルアミノ基、(14) ジ- C_{6-14} アリールアミノ基、(15) ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラ
 - 25 ルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラ
 - ルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、
 - モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、

- C_{1-6} アルコキシチオカルボニル、 C_{6-14} アリールチオカルボニル、 C_{7-16}
 アラルキルチオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシチオカルボニル、 C_{7-16}
 アラルキルオキシチオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸
 素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チ
 5 オカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、ジ
 - C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、 C_{6-14} アリールチオカルバモイル、炭素
 原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ
 原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスル
 ファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、
 10 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィ
 ニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスル
 フィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよ
 び C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、(16)ホルミルアミ
 ノ、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{6-14} アリールカルボキサミド、 C_{1-6}
 15 アルコキシカルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノおよび C_{6-14} アリ
 ールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ基、(17) C_{1-6} アルキルカル
 ボニルオキシ、 C_{6-14} アリールカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニ
 ルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキルカル
 バモイルオキシ、 C_{6-14} アリールカルバモイルオキシおよびニコチノイルオ
 20 キシから選ばれるアシルオキシ基、(18)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子およ
 び酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし14員複
 素環基、(19)ホスホノ基、(20) C_{6-14} アリールオキシ基、(21)ジ- C_{1-6}
 アルコキシホスホリル基、(22) C_{6-14} アリールチオ基、(23)ヒドラジノ基、
 (24)イミノ基、(25)オキソ基、(26)ウレイド基、(27) C_{1-6} アルキルウ
 25 レイド基、(28)ジ- C_{1-6} アルキルウレイド基、(29)オキシドおよび(30)
 前記(1)～(29)の基から選ばれる2ないし3個が結合してできる基などからな
 る群(以下、置換基B群と略記する)から選ばれる基が用いられる。これら置換基
 の具体例としては、前記の置換基A群で例示したものと同様のものが挙げられる。

R^{4a} および R^{5a} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、

R⁴およびR⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

R^{6a}およびR^{7a}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、
5 R⁶およびR⁷で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

R^{6a}とR^{7a}が隣接する炭素原子と共に形成してもよい「置換基を有していてもよい3ないし8員環」としては、R⁶とR⁷が隣接する炭素原子と共に形成してもよい「置換基を有していてもよい3ないし8員環」と同様のものが用いられる。

R^{8a}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「アシル基」、「置
10 換基を有していてもよい複素環基」、「ハロゲン原子」、「式-OR^{10a}」、「式-
SR^{11a}」、「式-S(O)R^{12a}」、「式-S(O)₂R^{13a}」または「式-NR^{14a}R^{15a}」
R⁸で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、
「アシル基」、「置換基を有していてもよい複素環基」、「ハロゲン原子」、「式-
OR¹⁰」、「式-SR¹¹」、「式-S(O)R¹²」、「式-S(O)₂R¹³」
15 または「式-NR¹⁴R¹⁵」と同様のものが用いられる。

R^{9a}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「アシル基」および「置換基を有していてもよい水酸基」としては、R⁹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「アシル基」および「置換基を有していてもよい水酸基」と同様のものが用いられる。

20 化合物(B)としては、次の化合物などが好ましい。

(1) R^{2a}およびR^{3a}がそれぞれ①ハロゲン原子、②C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₁₋₆アルキルスルホニルおよびC₇₋₁₆アラルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよい水酸基、③1または2個のC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル-カルボニルおよびC₆₋₁₄アリール-カルボニルから選ばれる置換基
25 で置換されていてもよいアミノ基、④炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環基、⑤C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいチオ基、⑥C₁₋₆アルキル-スルフィニル基または⑦C₁₋₆アルキル-スルホニル基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、

R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} および R^{7a} がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を示し、

- R^{8a} が① C_{1-6} アルキル基、②ハロゲン原子、③式 $-OR^{10a}$ (R^{10a} は、(i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基 [この C_{1-6} アルキル基は (1) ハロゲン原子、
- 5 (2) ヒドロキシ基、(3) アミノ基、(4) カルボキシ、(5) カルバモイル、(6) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(7) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(8) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(9) オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい]、(iii)
- 10 C_{3-6} シクロアルキル基、(iv) C_{7-16} アラルキル基、(v) C_{1-6} アルキルカルボニル基、(vi) C_{6-14} アリールカルボニル基、(vii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(viii) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基、(ix) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基または(x) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基 [この複素環基は C_{6-14} アリールを有していてもよい]
- 15 を示す)、④式 $-SR^{11a}$ (R^{11a} は、(i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基または(iii) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基を示す)、⑤式 $-S(O)R^{12a}$ (R^{12a} は、(i) C_{1-6} アルキル基または(ii) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基を示す)、⑥式 $-S(O)_2R^{13a}$ (R^{13a} は、(i) C_{1-6} アル
- 20 キル基または(ii) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基を示す) または⑦式 $-NR^{14a}R^{15a}$ (R^{14a} は、(i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基 [この C_{1-6} アルキル基は C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい]、(iii) ホルミル、(iv) C_{1-6} アルキルカルボニル基、(v) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(vi) カルバモイル基、(vii) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル
- 25 基または(viii) C_{1-6} アルキルスルホニル基を、 R^{15a} は、水素原子またはメチルを示す) を示し、

R^{9a} が(i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基 [この C_{1-6} アルキル基は、(1) ハロゲン原子、(2) C_{1-6} アルコキシ基、(3) ヒドロキシ基、(4) アミノ基、(5) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(6) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(7) オ

キソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基、(8) C_{6-14} アリールチオ、(9) ウレイド、(10) カルボキシ、(11) カルバモイル、(12) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(13) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(14) 5 ホルミルアミノおよび(15) C_{1-6} アルキルカルボキサミドから選ばれる置換基を有していてもよい] または (iii) ホルミル基を示す化合物 (B)

(2) 参考例4で製造される化合物 (B)。

化合物 (I)、(I')、(I-1) または (I'-1) のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (I)、(I')、(I-1) または 10 (I'-1) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を受けて化合物 (I)、(I')、(I-1) または (I'-1) に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を受けて化合物 (I)、(I')、(I-1) または (I'-1) に変化する化合物をいう。化合物 (I)、(I')、(I-1) または (I'-1) のプロドラッグとしては、化合物 (I)、(I')、(I-1) または (I'-1) のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された 15 化合物 (例えば、化合物 (I)、(I')、(I-1) または (I'-1) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジノメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等) ; 化合物 (I)、(I')、(I-1) または (I'-1) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ホウ酸化された化合物 (例えば、化合物 (I)、(I')、(I-1) または (I'-1) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等) ; 化合物 (I)、(I')、(I-1) または (I'-1) のカルボキシ基 20 がエステル化、アミド化された化合物 (例えば、化合物 (I)、(I')、(I-1) または (I'-1) のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物

等)等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)、(I')、(I-1)または(I'-1)から製造することができる。

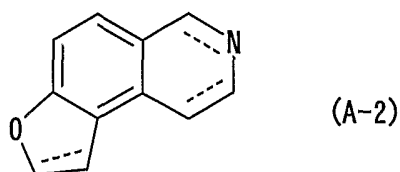
また、化合物(I)、(I')、(I-1)または(I'-1)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163～198頁に記載されている
5 ような生理的条件下で化合物(I)、(I')、(I-1)または(I'-1)に変化するものであってもよい。

化合物(A)、(I)、(I')、(A-1)、(I-1)、(I'-1)または(B)の塩としては、例えば薬理学的に許容される塩等が用いられる。例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、
10 塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、またはアルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ピリジンジールアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、
15 トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタン
20 スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

中でも薬学的に許容可能な塩が好ましく、その例としては、化合物(I)または
25 (I')内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、例えば酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンズルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられ、酸性官能基を有する場合には、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金

属塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

式



〔式中、 は単結合または二重結合を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩は PDE 阻害作用、特に PDE IV 阻害作用を有しており、PDE に起因する疾患の予防・治療剤として用いることが可能である。化合物 (A-2) の塩としては、上記の化合物 (A)、(I)、(I')、(A-1)、(I-1)、(I'-1) または (B) の塩と同様のものが挙げられる。

なかでも上記化合物 (A-2) またはその塩に包含される本発明の化合物 (A)、(I)、(I')、(A-1)、(I-1)、(I'-1) またはその塩 (化合物 (I)、(I-1)、(I')、(I'-1) のプロドラッグを含む) (以下、本発明の化合物と略記する) は、優れた PDE 阻害作用、特に PDE IV 阻害作用を有しており、かつ毒性が低く、安全であるので、哺乳動物 (例えば、ヒト、マウス、イヌ、ラット、ウシなど) における炎症性疾患、自己免疫疾患、糖尿病、動脈硬化、移植片対宿主疾患、多発性硬化症、敗血症、乾癬、骨粗鬆症、うつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管痴呆症、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、肥満、心不全、肺繊維症、アレルギー性疾患、狭心症、心筋梗塞、高血圧症、肺高血圧症、腎疾患、脳機能疾患、免疫不全、眼科疾患、男性または女性の性機能障害等の予防・治療剤、PDE 阻害剤として用いることができる。とりわけ、炎症性疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、糖尿病、動脈硬化、移植片対宿主疾患、多発性硬化症、敗血症、乾癬、骨粗鬆症、うつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管痴呆症、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、肥満、心不全、肺繊維症、アレルギー性疾患 (例えば、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹) などの予防・治療剤、PDE IV 阻害剤として用いることができる。投与経路は経口、非経

剤形の具体例としては、例えば、錠剤 (糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、

丸剤、カプセル剤（マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、吸入剤、軟膏、点眼剤、エアゾール剤、眼軟膏剤、硬膏剤、座剤、トローチ剤、パップ剤、リニメント剤などが用いられる。これらの製剤は常法（例えば、日本薬局方記載の方法など）に従って調製される。

- 5 本発明の製剤において、本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して0.01ないし100重量%、好ましくは0.1ないし50重量%、さらに好ましくは0.5ないし20重量%程度である。

- 具体的には、錠剤の製造法は、医薬品をそのまま、賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒とした後、滑沢剤などを加え、圧縮成型するかまたは、医薬品をそのまま、または賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、直接圧縮成型して製するか、またはあらかじめ製した顆粒にそのまま、もしくは適当な添加剤を加えて均等に混合した後、圧縮成型しても製造することもできる。また、本剤は、必要に応じて着色剤、矯味剤などを加えることができる。さらに、本剤は、適当なコーティング剤で剤皮を施すこともできる。
- 10
- 15

注射剤の製造法は、医薬品の一定量を、水性溶剤の場合は注射用水、生理食塩水、リンゲル液など、非水性溶剤の場合は通常植物油などに溶解、懸濁もしくは乳化して一定量とするか、または医薬品の一定量を取り注射用の容器に密封して製することができる。

- 20 経口用製剤担体としては、例えば、デンプン、マンニット、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの製剤分野において常用されている物質が用いられる。注射用担体としては、例えば、蒸留水、生理食塩水、グルコース溶液、輸液剤などが用いられる。その他、製剤一般に用いられる添加剤を適宜添加することもできる。

- 25 これらの製剤の投与量は、年齢、体重、症状、投与経路、投与回数などにより異なるが、例えば、成人の喘息患者に対して、1日当たり有効成分（本発明の化合物）に換算して通常0.01ないし100 mg/kg、好ましくは0.1ないし50 mg/kg、より好ましくは0.5ないし10 mg/kgを1日1または2回に分割して経口投与するのがよい。

本発明の化合物は単剤として使用しても優れた PDE IV 阻害作用を示すが、さらに本発明の化合物以外の他の医薬成分（以下、併用薬物と略記する）と併用（多剤併用）することもできる。

このような併用薬物としては、例えば抗喘息剤（例えば、プロピオン酸フルチカ
5 ゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、テオフィリン、プロカテロール、ケトチフ
 エン、アゼラスチン、セマトロダストなど）、抗アレルギー剤（例えば、フェキソ
 フェナジン、エピナスチン、エバスチンなど）、抗コリン剤（例えば、臭化イプラ
 トロピウム、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウムなど）、抗炎症剤（例え
 ば、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、インドメタシン、ロキソプロフ
10 エンナトリウムなど）、抗菌剤（例えば、セフィキシム、セフジニル、オフロキサ
 シン、トシル酸トスフロキサシン、レボフロキサシンなど）、抗真菌剤（例えば、
 フルコナゾール、イトラコナゾールなど）、抗糖尿病用剤（例えば、ピオグリタゾ
 ン、ナテグリニド、ボグリボース、アカルボースなど）などが挙げられる。

本発明の化合物と併用薬物との併用に際しては、本発明の化合物と併用薬物の投
15 与時期は限定されず、本発明の化合物と併用薬物とを、投与対象に対し、同時に投
 与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用
 いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等
 により適宜選択することができる。

本発明の化合物と併用薬物の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の
20 化合物と併用薬物とが組み合わせられていけばよい。このような投与形態としては、
 例えば、（１）本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製
 剤の投与、（２）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の
 製剤の同一投与経路での同時投与、（３）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製
 剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）本
25 発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与
 経路での同時投与、（５）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られ
 る２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合
 物→併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。以
 下、これらの投与形態をまとめて、本発明の併用剤と略記する。

本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の化合物または（および）上記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内および腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位などへの投与あるいは直接病巣に投与することができる。

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、前記した本発明の医薬組成物に使用されるものと同様のものを使用することができる。

本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし約50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし約20重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし約50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし約20重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし約99.99重量%、好ましくは約10ないし約90重量%程度である。

また、本発明の化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

例えば、本発明の化合物または併用薬物は、分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HC060（日光ケミカルズ製）、ポリエチレン

- グリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリンなど）、安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート 80、マクロゴール等）、可溶剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、pH調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（例、プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

- 経口投与用製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）又は滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 6000 など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 80、プルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合）および色素（例、ベンガラ、二酸化チタン等）などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

例えば、坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬

- 物を油性又は水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニル重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。

- 10 徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できるが、例えば、下記〔2〕に示す徐放性製剤に成型して投与するのが好ましい。

本発明の化合物は、固形製剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤）などの経口投与用製剤に成型するか、坐剤などの直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

- 15 併用薬物は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができる。

以下に、〔1〕本発明の化合物または併用薬物の注射剤およびその調製、〔2〕本発明の化合物または併用薬物の徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製、〔3〕本発明の化合物または併用薬物の舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。

- 20 〔1〕注射剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。

該注射剤は、本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

- 25 上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

注射剤中の本発明の化合物または併用薬物の濃度は約0.5～約50w/v%、好ましくは約3～約20w/v%程度である。また安息香酸塩又は／およびサリチ

ル酸塩の濃度は約0.5～約50w/v%、好ましくは約3～約20w/v%が好ましい。

- また、本剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶剤（グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン等）、pH調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

注射剤のpHは、pH調節剤の添加により2～12好ましくは2.5～8.0に調整することができる。

- 15 注射剤は本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

- 20 注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌、高圧加熱滅菌などを行うことにより注射剤として供することができる。

注射用水溶液は、例えば100℃～121℃の条件で5分～30分高圧加熱滅菌するのがよい。

さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。

- 25 〔2〕徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、1日1回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセ

- ルロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピ
オネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレ
ートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸／メタクリル酸共重合体、メチルメ
タクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート／シンナモエチルメタクリ
5 レート／アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリ
ル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリ
メタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、
ポリ（メタクリル酸アンヒドリド）、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわ
けオイドラギットRS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, R
10 L-PO, RS-PO（アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩
化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体）、オイドラギットNE-30D（メ
タクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体）などのオイドラギット類（ローム・
ファーマ社）などのアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油（例、ラブリーワックス
（フロイント産業）など）などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエ
15 ステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げら
れる。

膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリ
マーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性
領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

- 20 このような酸性の解離基を有し pH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例
えばカーボマー（carbomer）934P、940、941、974P、980、13
42等、ポリカーボフィル（polycarbophil）、カルシウムポリカーボフィル（calcium
polycarbophil）（前記はいずれもBFグツドリッチ社製）、ハイビスワコー10
3、104、105、304（いずれも和光純薬（株）製）などの架橋型ポリアク
25 リル酸重合体が挙げられる。

徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよい。

該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金
属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、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、カルボキシメチルセルロースナトリウムなど

のヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

- 徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90% (w/w)、好ましくは約35ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約40ないし75% (w/w)、膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30% (w/w)、好ましくは約3ないし約15% (w/w)である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約50% (w/w)以下、好ましくは約5～約40% (w/w)、さらに好ましくは約5～約35% (w/w)である。ここで上記% (w/w)は被膜剤液から溶媒（例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等）を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

15 I. 薬剤を含む核の調製

被膜剤で被覆される薬物を含む核（以下、単に核と称することがある）の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

核が顆粒又は細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし約2,000 μm 、さらに好ましくは約500ないし約1,400 μm である。

- 20 核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

核の薬物含量は、約0.5ないし約95% (w/w)、好ましくは約5ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約30ないし約70% (w/w)である。

- 25 核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニックF68、アラビア

ゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム (ECG505)、クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン (クロスポビドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) などが用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、
5 ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸が用いられる。

核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール (例、メタノール、エタノールなど) 等の適当な溶媒に溶解した結合剤を
10 スプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量づつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や熔融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子
15 径は約 $100\text{ }\mu\text{m}$ ないし約 $1,500\text{ }\mu\text{m}$ であるものが好ましい。

核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセル
20 ロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約 1 ないし約 15% (w/w)、好ましくは約 1 ないし約 10% (w/w)、さらに好ましくは約 2 ないし約 8% (w/w) である。

25 防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

II. 核の被膜剤による被覆

前記 I で得られた核を、前記水不溶性物質及び pH 依存性の膨潤性ポリマー、

および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

- 5 被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマー又は親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

被膜剤の被覆量は、核(防護剤の被覆量を含まない)に対して約1ないし約90% (w/w)、好ましくは約5ないし約50% (w/w)、さらに好ましくは約5ないし35% (w/w) である。

- 10 被膜剤液の溶媒としては水又は有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比(水/有機溶媒:重量比)は、1ないし100%の範囲で変化させることができ、好ましくは1ないし約30%である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール、1-ブタノール
- 15 等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタンなどが用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エタノール、2-プロパノールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加
- 20 えてもよい。

- 噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステ
- 25 アリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

速放性製剤は、液状(溶液、懸濁液、乳化物など)であっても固形状(粒子状、

丸剤、錠剤など）であってもよい。経口投与剤、注射剤など非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいてもよい。用い
5 られる製剤賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アビセルPH101など）、粉糖、グラニュー糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-シ
10 ステインなどが挙げられ、好ましくはコーンスターチおよびマンニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約4.5～約99.4w/w%、好ましくは約20～約98.5w/w%、さらに好ましくは約30～約97w/w%である。

速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約0.5～約95%、
15 好ましくは約1～約60%の範囲から適宜選択することができる。

速放性製剤が経口固形製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳
薬品製、ECG-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）
製、アクジゾル）、クロスポビドン（例えば、BASF社製、コリドンCL）、低
20 置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株））、カルボキシメチルスターチ（松谷化学（株））、カルボキシメチルスターチナトリウム（木村産業製、エキsproタブ）、部分 α 化デンプン（旭化成（株）製、PCS）などが用いられ、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との
25 らの崩壊剤は、一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などにより適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約0.05～約3.0w/w%、好ましくは約0.5～約1.5w/w%である。

速放性製剤が経口固形製剤である場合、経口固形製剤の場合には上記の組成に加

えて、所望により固形製剤において慣用の添加剤をさらに含んでもよい。このような添加剤としては、例えば結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、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、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、
5 デキストリンなど）、滑沢剤（例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸（例えば、アエロジル（日本アエロジル））、界面活性剤（例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など）、着色
10 剤（例えば、タール系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類）、必要ならば、矯味剤（例えば、甘味剤、香料など）、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてもよい。

上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール
15 およびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法に
20 より、バーチカルグラニュレーター、万能練合機（畑鉄工所製）、流動層造粒機FD-5S（パウレック社製）等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。

このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟
25 んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤（例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等）に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

〔3〕舌下錠、パッカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、バツカル製剤、口腔内速崩壊剤は錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠（フィルム）であってもよい。

舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるために β -シクロデキストリン又は β -シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリンなど）などを含有していてもよい。

上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水ケイ酸、ケイ酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウムなどの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロースなど）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム（例、トラガカントガム、アカシアガム、グアーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セルロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、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）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマー）、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸パルミチン酸エステルなどが挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好

ましい。

舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤は、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時に若しくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バツカル錠又は口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加湿・湿潤させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

- 10 粘膜貼付錠（フィルム）に成型する場合は、本発明の化合物または併用薬物および上記した水分散性ポリマー（好ましくは、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）、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて（cast）フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてもよい。フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカーボフィル、カーボボール）を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなどの塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10～1000ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温若しくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。
- 15
- 20

- 好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と、本発明の化合物または併用薬物とは不活性である水溶性若しくは水拡散性キャリアーとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、本発明の化合物または併用薬物を適当な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。
- 25

該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明の化合物または併用薬物に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦

- ならびにオオバコ (psyllium) 種子タンパクなどの動物性タンパク類若しくは植物性タンパク類；アラビアゴム、ガーガム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチン
- 5 ーアラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロシキプロリン、L-イソロイシン、L-
- 10 ーロイシンならびにL-フェニルアラニンなどの炭素原子数が2から12までのアミノ酸などが含まれる。

- マトリックス形成剤は、その1種若しくはそれ以上を、固形化の前に、溶液又は懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マト
- 15 リックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、本発明の化合物または併用薬物の拡散状態をその溶液又は懸濁液中に維持する助けをすることができる。

- 保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香味料、甘味料若しくは食味マスキング剤などの二次成分を組成物中に含有してよい。適当
- 20 な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラール社のFD&Cブルー2号ならびにFD&Cレッド40号などのFD&C染料が挙げられる。適当な香味料には、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、チェリーならびにグレープフレーバーおよびその組合せたものが含まれる。適当なpH調整剤は、クエン酸、酒石酸、リ
- 25 ン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。

製剤には通常約0.1～約50重量%、好ましくは約0.1～約30重量%の本

発明の化合物または併用薬物を含み、約1分～約60分の間、好ましくは約1分～約15分の間、より好ましくは約2分～約5分の間（水に）本発明の化合物または併用薬物の90%以上を溶解させることが可能な製剤（上記、舌下錠、バツカルなど）や、口腔内に入れられて約1ないし約60秒以内に、好ましくは約1ないし約30秒以内に、さらに好ましくは約1ないし約10秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10～約99重量%、好ましくは約30～約90重量%である。 β -シクロデキストリン又は β -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は0～約30重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約0.01～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1～約90重量%、好ましくは、約10～約70重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約0.1～約50重量%、好ましくは約10～約30重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約0.1～約30重量%、好ましくは約10～約25重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約0.1～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

本発明の併用剤の投与量は、本発明の化合物の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、乳癌の患者（成人、体重約60 kg）一人あたり、通常、本発明の化合物および併用薬物として、それぞれ1日約0.01～約1000 mg/kg、好ましくは約0.01～約100 mg/kg、より好ましくは約0.1～約100 mg/kg、とりわけ約0.1～約50 mg/kgを、なかでも約1.5～約30 mg/kgを1日1回から数回に分けて静脈投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要がある場合もある。

併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投

与で哺乳動物1kg体重あたり約0.001～2000mg、好ましくは約0.01～500mg、さらに好ましくは、約0.1～100mg程度であり、これを通常1日1～4回に分けて投与する。

- 5 本発明の併用剤を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明の化合物を投与してもよいし、本発明の化合物を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分～3日以内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内に本発明の化合物を投与する方法が挙げられる。
- 10 本発明の化合物を先に投与する場合、本発明の化合物を投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

発明を実施するための最良の形態

- 15 本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例及び試験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

- 以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。％は、収率はmol/mol％を、その他は重量％を示す。また塩基性シリカゲルは、富士シリシア化学株式会社製 NH-DM1020を用いた。プロトンNMRスペクトルで、OHやNHプロトン等ブロードで確認できないものについてはデータに記載していない。
- 20

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

- s : シングレット (singlet)
- 25 d : ダブルレット (doublet)
- t : トリプレット (triplet)
- q : クアルテット (quartet)
- m : マルチプレット (multiplet)
- br : ブロード (broad)

J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

CDCl₃ : 重クロロホルム

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

5 ¹H NMR : プロトン核磁気共鳴

後述の試験例 1 で得られた形質転換体エシェリヒア コリ (Escherichia coli) BL 2 1 / p P D E 4 D 3 は、平成 1 2 年 3 月 8 日から通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所 (N I B H) に寄託番号 F E R M B P - 7 0 7 5 として、平成 1 2 年 2 月 2 4 日から財団法人・発酵研究所 (I F O) に寄託番号 I F O 1 6 3 8 3 として寄託されている。

なお、大腸菌を用いての遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング (Molecular cloning) に記載されている方法に従った。

本明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

[配列番号 : 1]

15 試験例 1 において使用したプライマーの塩基配列を示す。

[配列番号 : 2]

試験例 1 において使用したプライマーの塩基配列を示す。

[配列番号 : 3]

20 試験例 1 で得られた大腸菌 (Escherichia coli) BL 2 1 / p P D E 4 D 3 が保持する c D N A の塩基配列を示す。

[配列番号 : 4]

試験例 1 で得られた大腸菌 (Escherichia coli) BL 2 1 / p P D E 4 D 3 が保持する c D N A の塩基配列にコードされるアミノ酸配列を示す。

25

実施例

参考例 1

安息香酸 5-ブロモ-2-メトキシフェニルエステル

グアヤコール (125 g、1.01 mol) のピリジン (300 mL) 溶液を氷冷し、窒素雰囲気下ベンゾイルクロリド (149 g、1.06 mol) を 30 分間かけて滴下、同温で 30

分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水、2 M 塩酸（2回）、および水で洗浄、濃縮して安息香酸 2-メトキシフェニルエステル（234 g）を固体として得た。

この 229 g を酢酸（700 mL）に溶解し、15 °Cで臭素（176 g、1.10 mol）の酢酸（100 mL）溶液を 1.5 時間かけて滴下、室温で 15.5 時間攪拌した。得られた混合物に臭素（24 g、0.15 mol）の酢酸（10 mL）溶液を 10 分かけて滴下し、室温で 8 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水洗、減圧濃縮して表題化合物（267 g、収率 89%）を得た。

10 融点 74-78 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.80 (3H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.46-7.56 (2H, m), 7.59-7.70 (1H, m), 8.16-8.24 (2H, m)。

参考例 2

15 5-ブロモ-2-メトキシフェノール

安息香酸 5-ブロモ-2-メトキシフェニルエステル（261 g、0.850 mol）のテトラヒドロフラン（100 mL）/メタノール（100 mL）懸濁液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液（350 mL、1.75 mol）を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 2 M 塩酸（500 mL、1.00 mol）で酸性にし、炭酸水素ナトリウム（10 g、0.12 mol）を加えて中和した。得られた混合物を酢酸エチル/ヘキサン（1:1）混合液で2回抽出した。合わせた有機層を水洗、減圧濃縮した。残渣をヘキサンから再結晶して表題化合物（148 g、収率 86%）を得た。

融点 66-67 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.88 (3H, s), 5.65 (1H, br s), 6.71 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.5 Hz)。

参考例 3

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-ベンゾフランカルボキサルデヒド

5-ブロモ-2-メトキシフェノール（102 g、0.502 mol）の N,N-ジメチルホルムアミド（400 mL）溶液に 3-クロロ-2-メチル-1-プロペン（55 mL、0.56 mol）および

炭酸カリウム (83.3 g, 0.603 mol) を加え、窒素雰囲気下 75 °C で 2.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ヘキサン/酢酸エチル (1:1) 混合液で 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、活性炭処理、ろ過、減圧濃縮して 4-ブromo-1-メトキシ-2-[(2-メチル-2-プロペニル)オキシ]ベンゼン (130 g) を油状物として得た。

これを N,N-ジエチルアニリン (100 mL) に溶解し、窒素雰囲気下 200 °C で 5.5 時間攪拌した。反応混合物をジイソプロピルエーテルに溶解し、1 M 塩酸 (2 回) および水で洗浄、活性炭処理、ろ過、減圧濃縮して 3-ブromo-6-メトキシ-2-(2-メチル-2-プロペニル)フェノール (129 g) を油状物として得た。

10 これをエタノール (200 mL) に溶解し、濃塩酸 (50 mL) のエタノール (50 mL) 溶液を加え、2.5 時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、ヘキサンを加え、水層を分離した。有機層を水、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3 回)、水で洗浄、活性炭処理、ろ過、減圧濃縮して 4-ブromo-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチルベンゾフラン (113 g) を油状物として得た。

15 この 1.37 g をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶解し、窒素雰囲気下 -78 °C に冷却、1.6 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (4.0 mL, 6.4 mmol) を滴下し、同温で 10 分間攪拌した。得られた混合物に N,N-ジメチルホルムアミド (1.2 mL, 15 mmol) を滴下し、-78 °C で 30 分間、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (741 mg、収率 59%) を得た。

融点 89-90 °C。

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.54 (6H, s), 3.39 (2H, s), 3.96 (3H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.90 (1H, s)。

参考例 4

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-ベンゾフランカルボキサルデヒド (10.4 g、50.4 mmol) およびイソプロピルトリフェニルホスホニウムヨード (23.8 g、55.1 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 懸濁液に水素化ナトリウム (66% 油分散物) (1.99 g、55 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物を 5 飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣にヘキサン/酢酸エチル (4:1) 混合物を加え、不溶物をろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 100:1 の後 10:1) に供し、表題化合物 (11.0 g、収率 94%) を得た。

10 油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.51 (6H, s), 1.81 (3H, d, $J = 1.1$ Hz), 1.87 (3H, d, $J = 1.1$ Hz), 2.94 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.03 (1H, s), 6.70 (2H, s)。

実施例 1

15 1,2,8,9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2,2,8,8-テトラメチル-6-フェニルフロ [3,2-f]イソキノリン

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (2.09 g、9.00 mmol) およびベンズニトリル (1.21 g、11.7 mmol) の酢酸 (3 mL) 溶液に 10 °C で濃硫酸 (1.2 mL) を滴下し、同温で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層を 5 M 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、テトラヒドロフラン/ジイソプロピルエーテル (1:1) 混合液で 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 (1.37 g、収率 45%) を得た。

融点 128-129 °C。

25 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28 (6H, s), 1.57 (6H, s), 2.59 (2H, s), 3.01 (2H, s), 3.69 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.36-7.45 (3H, m), 7.49-7.60 (2H, m)。

実施例 2

1,2,8,9-テトラヒドロ-2,2,8,8-テトラメチル-6-フェニルフロ [3,2-f]イソキノリン-4-オール

1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラメチル-6-フェニルフロ
[3, 2-f]イソキノリン (3.70 g, 11.0 mmol) の 48% 臭化水素酸 (25 mL) 溶液を 13
時間加熱還流した。冷後、反応混合物を濃アンモニア水で中和し、酢酸エチルで 2
回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム
5 上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。析出した結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、
エタノール-酢酸エチルから再結晶して表題化合物 (2.17 g, 収率 61%) を得た。
軟化点 187 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.54 (6H, s), 2.53 (2H, s), 3.00 (2H, s), 6.56
(1H, s), 7.30-7.33 (3H, m), 7.43-7.50 (2H, m)。

10 実施例 3

4-エトキシ-1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-2, 2, 8, 8-テトラメチル-6-フェニルフロ
[3, 2-f]イソキノリン

1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-2, 2, 8, 8-テトラメチル-6-フェニルフロ[3, 2-f]イソキノ
リン-4-オール (638 mg, 1.99 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 溶液
15 にヨードエタン (0.19 mL, 2.4 mmol) および水素化ナトリウム (66% 油分散物) (87
mg, 2.4 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸
エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗
浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1 の後 10:1) に供し、ヘキサ
20 ンから結晶化させて表題化合物 (465 mg, 収率 67%) を得た。

融点 120-122 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.29 (6H, s), 1.32 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.57 (6H, s), 2.60
(2H, s), 3.00 (2H, s), 3.93 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.63 (1H, s), 7.39-7.42 (3H,
m), 7.52-7.57 (2H, m)。

25 実施例 4

3-(1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラメチルフロ[3, 2-f]イソキノ
リン-6-イル)ベンゼンアミン

N-(3-シアノフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド (5.89 g, 27.5 mmol)
のトルエン (25 mL) および酢酸 (12 mL) 懸濁液を氷冷し、濃硫酸 (3.0 mL)、次

いで 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (5.81 g, 25.0 mmol) のトルエン (25 mL) 溶液を滴下、80 °C で 1 時間攪拌した。得られた混合物に同温でエタノール (20 mL) を滴下し、1 時間攪拌した。

反応混合物を氷冷し、水を加え、濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出し

- 5 た。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣をエタノール (30 mL) に懸濁し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL, 60 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後 1:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて
- 10 表題化合物 (4.47 g, 収率 51%) を得た。

融点 163-165 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.56 (6H, s), 2.58 (2H, s), 3.00 (2H, s), 3.20-4.00 (2H, br), 3.71 (3H, s), 6.68-6.76 (1H, m), 6.69 (1H, s), 6.84-6.92 (2H, m), 7.17 (1H, t, J = 7.7 Hz)。

15 実施例 5

N-[3-(1,2,8,9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2,2,8,8-テトラメチルフロ[3,2-f]イソキノリン-6-イル)フェニル]-4-ピリジンカルボキサミド

3-(1,2,8,9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2,2,8,8-テトラメチルフロ[3,2-f]イソキノリン-6-イル)ベンゼンアミン (701 mg, 2.00 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (611 mg, 5.00 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にイソニコチノイルクロリド塩酸塩 (712 mg, 4.00 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶して表題化合物 (800 mg, 収率 88%) を得た。

- 25 融点 247-249 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.21 (6H, s), 1.57 (6H, s), 2.51 (2H, s), 3.00 (2H, s), 3.73 (3H, s), 6.68 (1H, s), 7.25-7.33 (1H, m), 7.42 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.66 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.74 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.90-7.98 (1H, m), 8.73 (1H, br s), 8.76 (2H, d, J = 6.2 Hz)。

実施例 6

N-[3-(1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラメチルフロ[3, 2-f]イソキノリン-6-イル)フェニル]メタンスルホンアミド

- 3-(1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラメチルフロ[3, 2-f]イソ
5 キノリン-6-イル)ベンゼンアミン (2.11 g, 6.02 mmol) のピリジン (15 mL) 溶液
に、氷冷下メタンスルホニルクロリド (0.51 mL, 6.6 mmol) を滴下し、同温で 20
分間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸
エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣をト
ルエンに溶解し、減圧濃縮した後、酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させ
10 て表題化合物 (2.28 g, 収率 88%) を得た。

融点 211-215 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 (6H, s), 1.58 (6H, s), 2.60-2.81 (5H, m), 3.02 (2H, s),
3.73 (3H, s), 6.66 (1H, s), 7.21-7.44 (3H, m), 7.53 (1H, br s)。

実施例 7

- 15 3-[(メチルスルホニル)[3-(1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラメ
チルフロ[3, 2-f]イソキノリン-6-イル)フェニル]アミノ]プロパンスルホンアミド
3-クロロ-1-プロパンスルホンアミド (788 mg, 5.00 mmol) のトルエン (10 mL)
懸濁液に N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (0.73 mL, 5.5 mmol) を
加え、60 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して 3-クロロ-N-[(ジメ
20 チルアミノ)メチレン]-1-プロパンスルホンアミドを含む混合物 (1.15 g) を得た。

- この混合物 600 mg、N-[3-(1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラ
メチルフロ[3, 2-f]イソキノリン-6-イル)フェニル]メタンスルホンアミド (806
mg, 1.88 mmol) およびヨウ化ナトリウム (282 mg, 1.88 mmol) の N,N-ジメチル
ホルムアミド (4 mL) 懸濁液に水素化ナトリウム (66% 油分散物) (89 mg, 2.4
25 mmol) を加え、室温で 10 分間、80 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化
アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2
回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ
サン/酢酸エチル 1:1 の後酢酸エチル) に供し、N-[(ジメチルアミノ)メチレ
ン]-3-[(メチルスルホニル)[3-(1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テト

ラメチルフロ[3, 2-f]イソキノリン-6-イル)フェニル]アミノ]プロパンスルホンアミド (1.05 g) を非晶質として得た。

これを 2 M 塩酸に溶解し、40 分間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (820 mg、収率 79%) を得た。

融点 165-167 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (6H, s), 1.57 (6H, s), 1.89-2.05 (2H, m), 2.59 (2H, s), 2.96 (3H, s), 3.01 (2H, s), 3.21 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.73 (3H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.6 Hz), 5.38 (2H, br s), 6.62 (1H, s), 7.39-7.56 (3H, m), 7.57-7.61 (1H, m)。

実施例 8

6-(3-ブromoフェニル)-1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラメチルフロ[3, 2-f]イソキノリン

3-ブromoベンゾニトリル (4.47 g、24.6 mmol) および 2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (5.70 g、24.5 mmol) のトルエン (20 mL) 溶液を 85 °C に加熱し、濃硫酸 (3.0 mL、56 mmol) の酢酸 (10 mL) 溶液を滴下、同温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。有機層を 2 M 塩酸で抽出した。合わせた水層を氷冷し、濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1) に供し、ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (2.88 g、収率 28%) を得た。

融点 128-130 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.57 (6H, s), 2.58 (2H, s), 3.01 (2H, s), 3.71 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.27 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.46 (1H, dt, J = 7.8, 1.3 Hz), 7.54 (1H, ddd, J = 7.8, 2.0, 1.1 Hz), 7.72 (1H, t, J = 1.7 Hz)。

実施例 9

1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラメチル-6-[3-(4-ピリジニル)フェニル]フロ[3, 2-f]イソキノリン

- 6-(3-ブロモフェニル)-1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラメチルフロ[3, 2-f]イソキノリン (3.34 g, 8.06 mmol) および 4-ピリジニルボロン酸
- 5 (1.49 g, 12.1 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 懸濁液に炭酸ナトリウム (1.41 g, 13.3 mmol) の水 (10 mL) 溶液およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (466 mg, 0.403 mmol) を加え、窒素雰囲気下、120 °C で 6 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 2:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (1.95 g, 収率 59%) を得た。
- 10

融点 125-127 °C。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (6H, s), 1.58 (6H, s), 2.62 (2H, s), 3.03 (2H, s), 3.69 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.48-7.57 (1H, m), 7.55 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.61 (1H, dt, J = 7.6, 1.7 Hz), 7.69 (1H, dt, J = 7.4, 1.7 Hz), 7.83 (1H, t, J = 1.7 Hz), 8.66 (2H, d, J = 6.2 Hz)。
- 15

実施例 10

1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-2, 2, 8, 8-テトラメチル-6-[3-(4-ピリジニル)フェニル]フロ[3, 2-f]イソキノリン-4-オール

- 1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラメチル-6-[3-(4-ピリジニル)フェニル]フロ[3, 2-f]イソキノリン (1.11 g, 2.69 mmol) に 48% 臭化水素酸 (13 mL) を加え、105 °C で 17 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、濃アンモニア水で中和、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合液で 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、活性炭処理、ろ過、減圧濃縮した。残渣をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶して表題化合物 (766 mg, 収率 71%) を得た。
- 20
- 25

融点 221-223 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (6H, s), 1.56 (6H, s), 2.59 (2H, s), 3.02 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.35 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.45-7.54 (1H, m), 7.57-7.68 (3H, m), 8.44

(2H, d, $J = 6.2$ Hz)。

実施例 1 1

1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-2, 2, 8, 8-テトラメチル-4-[2-(2-ピリジニル)エトキシ]-6-[3-(4-ピリジニル)フェニル]フロ[3, 2-f]イソキノリン

- 5 1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-2, 2, 8, 8-テトラメチル-6-[3-(4-ピリジニル)フェニル]フロ[3, 2-f]イソキノリン-4-オール (598 mg, 1.50 mmol)、2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン (277 mg, 2.25 mmol) およびトリフェニルホスフィン (787 mg, 3.00 mmol) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液に氷冷下、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.59 mL, 3.0 mmol) を滴下、室温で 30 分間、60 °C で 1 時間攪拌した。
- 10 得られた混合物に 2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン (0.17 mL, 1.5 mmol)、トリフェニルホスフィン (394 mg, 1.50 mmol) およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.30 mL, 1.5 mmol) を追加し、60 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1 M 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで 2 回洗浄した。水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 回) および水で洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1、5:1、3:1 の後 1:1) に供し、ジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (348 mg、収率 46%) を得た。
- 15

融点 110-113 °C。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (6H, s), 1.56 (6H, s), 2.60 (2H, s), 3.00 (2H, s), 3.17 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.28 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 6.66 (1H, s), 7.06 (1H, ddd, $J = 7.6, 4.9, 1.2$ Hz), 7.11-7.17 (1H, m), 7.45-7.61 (5H, m), 7.67 (1H, dt, $J = 7.0, 1.9$ Hz), 7.78-7.81 (1H, m), 8.45 (1H, ddd, $J = 5.0, 1.9, 0.9$ Hz), 8.63 (2H, d, $J = 6.2$ Hz)。
- 20

実施例 1 2

- 25 N-[3'-(1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラメチルフロ[3, 2-f]イソキノリン-6-イル)[1, 1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド
- 6-(3-ブロモフェニル)-1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラメチルフロ[3, 2-f]イソキノリン (207 mg, 0.500 mmol)、4'-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アセトアニリド (144 mg, 0.551 mmol)、炭酸ナ

トリウム (133 mg、1.25 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (12 mg、0.010 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (1.5 mL)、エタノール (0.8 mL) および水 (0.8 mL) 懸濁液を、窒素雰囲気下 85 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (218 mg、収率 93%) を得た。

融点 231-234 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (6H, s), 1.58 (6H, s), 2.13 (3H, s), 2.63 (2H, s), 3.03 (2H, s), 3.69 (3H, s), 6.67 (1H, s), 7.40-7.61 (7H, m), 7.68-7.76 (2H, m)。

実施例 13

6-(3-ブロモフェニル)-1,2,8,9-テトラヒドロ-2,2,8,8-テトラメチルフロ[3,2-f]イソキノリン-4-オール

6-(3-ブロモフェニル)-1,2,8,9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2,2,8,8-テトラメチルフロ[3,2-f]イソキノリン (2.08 g、5.02 mmol) に 48% 臭化水素酸 (30 mL) を加え、105 °C で 14.5 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、濃アンモニア水で中和、クロロホルムで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をエタノールから再結晶して表題化合物 (1.09 g、収率 54%) を得た。

融点 236-239 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.54 (6H, s), 2.54 (2H, s), 3.00 (2H, s), 5.60-5.80 (1H, br), 6.50 (1H, s), 7.19 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.33-7.38 (1H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 7.61 (1H, t, J = 1.7 Hz)。

実施例 14

N-[3'-(1,2,8,9-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2,2,8,8-テトラメチルフロ[3,2-f]イソキノリン-6-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド

6-(3-ブロモフェニル)-1,2,8,9-テトラヒドロ-2,2,8,8-テトラメチルフロ[3,2-f]イソキノリン-4-オール (1.00 g、2.50 mmol)、4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アセトアニリド (718 mg、2.75 mmol)、炭酸ナ

トリウム (662 mg, 6.25 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (58 mg, 0.050 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (12 mL)、エタノール (6 mL) および水 (6 mL) 懸濁液を、窒素雰囲気下 85 °C で 21 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (1.12 g、収率 99%) を得た。

融点 272-275 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.17 (6H, s), 1.46 (6H, s), 2.06 (3H, s), 2.52 (2H, s), 2.99 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.37-7.44 (1H, m), 7.51 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.59-7.72 (6H, m), 9.03 (1H, s), 10.04 (1H, s)。

実施例 15

トリフルオロメタンスルホン酸 6-[4'-(アセチルアミノ)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]-1,2,8,9-テトラヒドロ-2,2,8,8-テトラメチルフロ[3,2-f]イソキノリン-4-イルエステル

N-[3'-(1,2,8,9-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2,2,8,8-テトラメチルフロ[3,2-f]イソキノリン-6-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド (546 mg, 1.20 mmol) のピリジン (6 mL) 溶液に氷冷下トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.51 mL, 3.0 mmol) を滴下し、同温で 15 分間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1、2:1 の後 1:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (595 mg、収率 85%) を得た。

融点 233-235 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (6H, s), 1.58 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.65 (2H, s), 3.07 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.32 (1H, br s), 7.34-7.51 (2H, m), 7.57 (4H, s), 7.60-7.65 (1H, m), 7.69-7.71 (1H, m)。

実施例 16

N-[3'-(1,2,8,9-テトラヒドロ-2,2,8,8-テトラメチルフロ[3,2-f]イソキノリン

-6-イル) [1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド

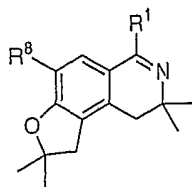
- トリフルオロメタンスルホン酸 6-[4'-(アセチルアミノ) [1,1'-ビフェニル]-3-イル]-1,2,8,9-テトラヒドロ-2,2,8,8-テトラメチルフロ[3,2-f]イソキノリン-4-イルエステル (470 mg、0.801 mmol)、トリエチルアミン (0.34 mL、2.4 mmol)、
- 5 酢酸パラジウム (II) (4.5 mg、0.020 mmol) およびトリフェニルホスフィン (10.5 mg、0.0400 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液にギ酸 (60 μ L、1.6 mmol) を加え、窒素雰囲気下 70 $^{\circ}$ C で 4.5 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後 1:2) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (340 mg、収率 97%) を得た。
- 10

融点 140-152 $^{\circ}$ C。

- ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.31 (6H, s), 1.53 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.67 (2H, s), 2.99
- 15 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.40-7.49 (3H, m), 7.54 (4H, s), 7.55-7.62 (1H, m), 7.66-7.69 (1H, m)。

上記の実施例で製造された化合物を以下の表1に示す。

〔表 1〕



実施例	R ¹	R ⁸	実施例	R ¹	R ⁸
1		CH ₃ O-	9		CH ₃ O-
2		HO-	10		HO-
3		C ₂ H ₅ O-	11		
4		CH ₃ O-	12		CH ₃ O-
5		CH ₃ O-	13		HO-
6		CH ₃ O-	14		HO-
7		CH ₃ O-	15		CF ₃ SO ₃ -
8		CH ₃ O-	16		H-

製剤例 1

- | | | |
|---|------------------|---------|
| | (1) 実施例 1 の化合物 | 10.0 mg |
| | (2) 乳糖 | 60.0 mg |
| | (3) コーンスターチ | 35.0 mg |
| 5 | (4) ゼラチン | 3.0 mg |
| | (5) ステアリン酸マグネシウム | 2.0 mg |

実施例 1 で得られた化合物 10.0 mg と乳糖 60.0 mg およびコーンスターチ 35.0 mg の混合物を 10%ゼラチン水溶液 0.03 ml (ゼラチンとして 3.0 mg) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過した。

- 10 かくして得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0 mg と混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得た。

製剤例 2

- | | | |
|----|------------------|---------|
| 15 | (1) 実施例 1 の化合物 | 10.0 mg |
| | (2) 乳糖 | 70.0 mg |
| | (3) コーンスターチ | 50.0 mg |
| | (4) 可溶性デンプン | 7.0 mg |
| | (5) ステアリン酸マグネシウム | 3.0 mg |

- 20 実施例 1 で得られた化合物 10.0 mg とステアリン酸マグネシウム 3.0 mg を可溶性デンプンの水溶液 0.07 ml (可溶性デンプンとして 7.0 mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0 mg およびコーンスターチ 50.0 mg と混合した。混合物を圧縮して錠剤を得た。

製剤例 3

- | | | |
|----|----------------|-------------|
| 25 | (1) 実施例 1 の化合物 | 5.0 mg |
| | (2) 食塩 | 20.0 mg |
| | (3) 蒸留水 | 全量 2 ml とする |

実施例 1 で得られた化合物 5.0 mg および食塩 20.0 mg を蒸留水に溶解させ、水を加えて全量 2.0 ml とした。溶液をろ過し、無菌条件下に 2 ml のアンプルに

充填した。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得た。

製剤例 4

流動層造粒乾燥機 (FD-5 S, (株)パウレック) 中で、実施例 1 で得られた化合物 1500 g、乳糖 2025 g およびトウモロコシデンプン 556.5 g を均一に
 5 混合後、機内でヒドロキシプロピルセルロース 126 g を溶解した水溶液を噴霧して造粒し、ついで流動層造粒乾燥機中で乾燥した。得られた造粒物を、パワーミルを用いて直径 1.5 mm のパンチングスクリーンで解砕して整粒末とした。この整粒末 3927 g をとり、これにクロスカルメロースナトリウム 210 g とステアリン酸マグネシウム 63 g を加え、タンブラー混合機で混合して打錠用顆
 10 粒とする。この顆粒を打錠機で直径 6.5 mm の杵を用いて重量 300 mg で打錠し裸錠とした。得られた裸錠はドリアコーターコーティング機中でヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (TC-5) とマクロゴール 6000 を溶解、酸化チタン、三二酸化鉄を分散した液を噴霧し、1 錠当たり 100 mg を含有する下記処方フィルム錠、約 13500 錠を得た。

15 錠剤処方：

組 成	配合量 (mg)
(1) 実施例 1 の化合物	100.0
(2) 乳糖	135.0
(3) トウモロコシデンプン	37.1
20 (4) クロスカルメロースナトリウム	15.0
(5) ヒドロキシプロピルセルロース	8.4
(6) ステアリン酸マグネシウム	4.5
合計 (裸錠)	300.0

フィルム錠処方：

25 (1) 裸錠	300.0
(フィルム成分)	
(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	7.485
(3) マクロゴール 6000	1.5
(4) 酸化チタン	1.0

(5)三二酸化鉄	0. 0 1 5
合計	3 1 0. 0

製剤例 5

製剤例 4 に記載の方法に準じて実施例 1 で得られた化合物を 1 錠当たり、2 5 m
5 g 含有する下記処方フィルム錠約 1 3 5 0 0 錠を得た。

錠剤処方：

	組 成	配合量 (mg)
	(1)実施例 1 の化合物	2 5. 0
	(2)乳糖	2 1 0. 0
10	(3)トウモロコシデンプン	3 7. 1
	(4)クロスカルメロースナトリウム	1 5. 0
	(5)ヒドロキシプロピルセルロース	8. 4
	(6)ステアリン酸マグネシウム	4. 5
	合計 (裸錠)	3 0 0. 0

15 フィルム錠処方：

	(1)裸錠	3 0 0. 0
	(フィルム成分)	
	(2)ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2 9 1 0	7. 4 8 5
	(3)マクロゴール 6 0 0 0	1. 5
20	(4)酸化チタン	1. 0
	(5)三二酸化鉄	0. 0 1 5
	合計	3 1 0. 0

製剤例 6

製剤例 4 に記載の方法に準じて実施例 1 で得られた化合物を 1 錠当たり、5 m g
25 含有する下記処方フィルム錠約 1 3 5 0 0 錠を得た。

錠剤処方：

	組 成	配合量 (mg)
	(1)実施例 1 の化合物	5. 0
	(2)乳糖	2 3 0. 0

123

	(3) トウモロコシデンブ	37.1
	(4) クロスカルメロースナトリウム	15.0
	(5) ヒドロキシプロピルセルロース	8.4
	(6) ステアリン酸マグネシウム	4.5
5	合計 (裸錠)	300.0
フィルム錠処方:		
	(1) 裸錠	300.0
	(フィルム成分)	
	(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	7.485
10	(3) マクロゴール 6000	1.5
	(4) 酸化チタン	1.0
	(5) 三二酸化鉄	0.015
	合計	310.0

製剤例 7

- 15 製剤例 4 に記載の方法に準じて実施例 1 で得られた化合物を 1 錠当たり、1 mg 含有する下記処方のフィルム錠約 13500 錠を得た。

錠剤処方:

	組 成	配合量 (mg)
	(1) 実施例 1 の化合物	1.0
20	(2) 乳糖	234.0
	(3) トウモロコシデンブ	37.1
	(4) クロスカルメロースナトリウム	15.0
	(5) ヒドロキシプロピルセルロース	8.4
	(6) ステアリン酸マグネシウム	4.5
25	合計 (裸錠)	300.0

フィルム錠処方:

	(1) 裸錠	300.0
	(フィルム成分)	
	(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	7.485

(3)マクロゴール6000	1.5
(4)酸化チタン	1.0
(5)三二酸化鉄	0.015
合計	310.0

5 製剤例8

	白色ワセリン	40 g
	セタノール	10 g
	サラシミツロウ	5 g
	セスキオレイン酸ソルビタン	5 g
10	ラウロモクロゴールド	0.5 g
	パラオキシ安息香酸メチル	0.1 g
	パラオキシ安息香酸プロピル	0.1 g
	精製水	適量

15 上記組成からなる局方吸水軟膏（100 g）を予め70℃に加熱して、その溶液中に実施例1で得られた化合物1 gをメタノール20 mlに加熱して溶解した溶液を加えた。同温度で10分間加熱混合し、残存するメタノールを除き、室温まで冷却して吸水軟膏を得た。

試験例1 PDE IV阻害作用の測定

(1) ヒト脳由来PDE 4D3をコードする遺伝子のクローニング

20 ヒト脳 cDNAライブラリーからPCR法でPDE 4D3をコードする遺伝子のクローニングを行った。1 ngの脳 QUICK-Clone™ cDNA (Clontech 社)を鋳型とし、Nemozらが報告 (FEBS Letters 384, 97-102 (1996)) しているPDE 4D3遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマーセット：
 5'-ccacgatagctgctcaaacaagag-3' (配列番号：1)と5'-atagaaacccaagtccaataaac-3'
 25 (配列番号：2)を各20 pmolずつ添加し、TaKaRa EX Taq (宝酒造)を使用して、PCR反応をMiniCycler™ (MJ RESERCH 社)にて行った (反応条件：94℃で0.5分間、55℃で0.5分間、72℃で4分間を30サイクル)。そのPCR産物をアガロースゲル電気泳動し、約2.4 kbのDNA断片を回収した。その断片をPfu DNAポリメラーゼ (STRATAGENE 社)で平滑化後、Zero Blunt PCR Cloning

Kit (Invitrogen 社) を用いて、PDE 4D3 遺伝子をクローニングした。

(2) 大腸菌発現ベクターの構築

上記(1)で得られたプラスミドを制限酵素EcoRI (宝酒造)で消化した後、アガロースゲル電気泳動して約2.4 kbのDNA断片を回収した。そのDNA断片を制限酵素EcoRI (宝酒造)で消化後、BAP (宝酒造)処理したpGEX 4T-3 (ファルマシア社)とライゲーションした。得られたcDNA断片は、配列番号:3で表わされる塩基配列を有しており、その塩基配列の第74番目~第2092番目に配列番号:4で表わされる表わされるアミノ酸配列がコードされていることが分かった。このcDNA断片をライゲーション液を用いて大腸菌BL21 (フナコシ社)に形質転換し、PDE 4D3 遺伝子を発現する大腸菌(Escherichia coli) BL21/pPDE4D3を取得した。

(3) 組換え型ヒト脳由来PDE 4D3の大腸菌での発現と精製

上記(2)で得られた大腸菌BL21/pPDE4D3を用いて、組換え型ヒト脳由来PDE 4D3を取得した。大腸菌での発現および精製はGST Gene Fusion System (ファルマシア社)添付のプロトコールに準じて行った。その結果、目的の約76 kDaの組換え型ヒト脳由来PDE 4D3を1Lの大腸菌培養液から34mg取得できた。

(4) PDE IV 阻害作用の測定

96穴プレート(OPTIプレート、パッカー社)に緩衝液[0.5M Tris-HCl (pH7.5)、83mM MgCl₂、17mM EGTA]10μl、上記(1)で得られた組換え型ヒト脳由来PDE 4D3(0.0034mg/ml)10μl、超純水65μl、阻害剤サンプル5μl、[³H]cAMP10μlを添加し、30℃にて30分間反応した。反応終了後、SPA beads溶液[18mg/ml Yttrium silicate beads、18mM ZnSO₄]50μlを添加し、約20分間、室温で放置した後、シンチレーションカウンター(Topcount、パッカー社)を用いて測定した。無添加の場合の放射活性(1020cpm)に対し、組換え型ヒト脳由来PDE 4D3を添加した場合は、28245cpmの放射活性を示した。この反応に各種濃度のPDE IVの阻害剤であるロリプラム(BIOMOL Research Laboratories, Inc.)を添加することによりPDE活性は阻害され、

ロリプラムは約 100 nM でこの酵素反応を 50 % 阻害した。本アッセイ系を用いて、本発明の化合物の組換え型ヒト脳由来 PDE 阻害活性 (IC_{50} 値) を測定した。その結果を表 2 に示す。

5 [表 2]

実施例番号	PDE IV 阻害作用 (IC_{50} , nM)
9	8.73
11	15.0

試験例 2 モルモットにおける抗原誘発気道狭窄抑制作用

(1) ウサギ抗卵白アルブミン (OA) 血清の作製

10 白色ウサギ (体重 約 3 kg; ニュージーランドホワイト: 北山ラベス) に 10% OA (Grade III、シグマ社製) 溶液 0.5 ml とフロイト コンプリート アジュバント (和光純薬社製) 0.5 ml との乳濁液 1.0 ml を筋肉内投与することにより免疫した。この操作を 1 週間ごとに 1 回、計 4 回繰り返した。最終免疫から 1 週間後に全採血した。採取した血液は室温にて 1 時間以上静置した後、冷蔵室にてさらに一昼夜静置した。翌日、血清部分を分取し、遠心分離した後 (3000 rpm, 10 min)、その上清を抗血清として -20℃ に保存した。

(2) 抗原誘発による気道狭窄反応

気道狭窄反応は Konzett-Rossler 法の変法にて測定した。体重 400~500g のハートレー系雄性モルモット (日本エスエルシー、静岡) をエーテル麻酔下にて、8~16 倍希釈した抗 OA 血清 1.0 ml を静脈内投与し、16~24 時間後に実験に使用した。

20 ウレタン (1.2 g/kg, i.p.) (アルドリッチ社製) にて麻酔し、気管に気管カニューレを挿管し、自発呼吸を止めるために、ガラミントリエチオダイド (1 mg/kg, i.v.) (シグマ社製) を投与した。動物は人工呼吸装置 (Harvard model 683) にて呼吸回数 70 回/分、一回換気量 2~3 ml ならびに初期負荷圧 10 cmH₂O にて人工換気し、気管カニューレの側枝より気管内圧を、差圧トランスデューサーを介して測定した。

25 マレイン酸メピラミン (1.0 mg/kg) (シグマ社製) およびプロプラノロール (1.0 mg/kg) (シグマ社製) をガラミントリエチオダイド投与 2 分後に静脈内投与し、さらに 2 分後に OA 抗原 (1.0 mg/kg) を静脈内投与し、気道狭窄反応を惹起した。

- 実施例化合物 1mg/kg を 25%ジメチルアセトアミド、25%ポリエチレングリコール 400、50%生理食塩液に溶解し、抗原誘発の 5 分前に静脈内投与した。抑制率はコントロール群（25%ジメチルアセトアミド、25%ポリエチレングリコール 400、50%生理食塩液の混合液を静脈内投与）との比較により%抑制率を算出した。本発明の化合物の抑制率を〔表 3〕に示した。

〔表 3〕

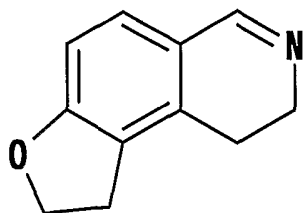
実施例番号	気道狭窄反応抑制率 (%)
9	73
11	54

産業上の利用可能性

- 10 本発明のフロイソキノリン誘導体は、優れた PDE IV 阻害作用を有しており、炎症性疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、糖尿病、動脈硬化などの予防・治療剤として有用である。

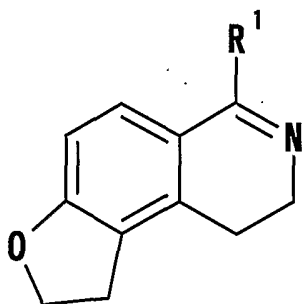
請求の範囲

1. 式



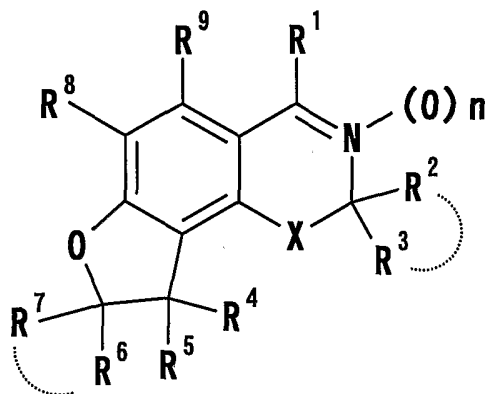
で表される部分構造を有する化合物またはその塩。

5 2. 式



〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩。

3. 式



10

〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

R^2 および R^3 はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基を示し、 R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよく、

15

R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、

R^6 および R^7 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし

5 8員環を形成してもよく、

R^8 は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)アシル基、(4)置換基を有していてもよい複素環基、(5)ハロゲン原子、(6)
 $-OR^{10}$ (R^{10} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)、(7) $-SR^{11}$ (R^{11} は水素
 10 原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)、(8) $-S(O)R^{12}$ (R^{12} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)、(9) $-S(O)_2R^{13}$ (R^{13} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)または(10) $-NR^{14}R^{15}$ (R^{14} および R^{15} はそれぞれ
 15 水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)を、

R^9 は水素原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい水酸基を、

Xは置換基を有していてもよいメチレン基またはカルボニル基を、

20 nは0または1を示す]で表される化合物またはその塩。

4. R^1 が以下の(i)または(ii)のいずれかを示す:

(i) (1)ハロゲン原子、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、(3)ニトロ基、
 (4)シアノ基、(5)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(6)ハロ
 25 C_{2-6} アルキニル基、(7)ハロゲン化されていてもよい
 C_{2-6} アルキニル基、(8) C_{3-6} シクロアルキル基、(9) C_{6-14} アリール基、(10)
 ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(11)ハロゲン化されていても
 よい C_{1-6} アルキルチオ基、(12)ヒドロキシ基、(13)アミノ基、(14)モノ
 C_{1-6} アルキルアミノ基、(15)モノ $-C_{6-14}$ アリールアミノ基、(16)ジ $-C_{1-6}$
 アルキルアミノ基、(17)ジ $-C_{6-14}$ アリールアミノ基、(18)ホルミル、カ

- ルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラールキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラールキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、
- 5 モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、
- 10 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラールキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラールキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ-
- 15 - C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、
- 20 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、
- (19) ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{6-14} アリール-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノおよび C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ基、 (20)
- 25 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシおよびニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ基、 (21) 炭素原子以外に窒素

- 原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含有する 4 ないし 14 員複素環基、(22) ホスホノ基、(23) C_{6-14} アリールオキシ基、(24) ジー C_{1-6} アルコキシホスホリル基、(25) C_{6-14} アリールチオ基、(26) ヒドラジノ基、(27) イミノ基、(28) オキソ基、(29) ウレイド基、(30) C_{1-6} アルキルウレイド基、(31) ジー C_{1-6} アルキルウレイド基、(32) オキシド基および (33) 前記 (1) ~ (32) の基から選ばれる 2 ないし 3 個が結合してできる基などからなる群 (以下、置換基 A 群と略記する) から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、
- (ii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員複素環基；
- R^2 および R^3 がそれぞれ以下の (i) ~ (iii) のいずれかを示す：
- (i) 水素原子、
- (ii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、
- (iii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールカルボニル、 C_{7-16} アラルキルカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル、ジー C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{6-14} アリールカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルチオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルチ

- オカルボニル、 C_{1-6} アルコキシチオカルボニル、 C_{6-14} アリールチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルチオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシチオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、 C_{6-14} アリールチオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基；
- 15 R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と共に、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-16} アラルキル、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノ- C_{6-14} アリールアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{6-14} アリールアミノおよび4ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよい C_{3-8} シクロアルカンまたは3ないし8員複素環を形成してもよく；
- 20 R^4 および R^5 がそれぞれ (i) 水素原子または (ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基を；
- R^6 および R^7 がそれぞれ (i) 水素原子または (ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基を示し、
- 25 R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と共に、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-16} アラルキル、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノ- C_{6-14} アリールア

ミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{6-14} アリールアミノおよび4ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよい C_{3-8} シクロアルカンまたは3ないし8員複素環を形成してもよく；

R^8 が以下の(i)～(x)のいずれかを示す：

- 5 (i) 水素原子、
 - (ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、
- 10 (iii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および
- 15 酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チ
- 20 オカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカ
- 25 ルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールス

ルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、

- 5 (iv) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環、

(v) ハロゲン原子、

- (vi) $-OR^{10}$ (R^{10} は、(i') 水素原子、(ii') 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、(iii') 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複

- 素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基または (iv') 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環を示す)、
- (vii) $-SR^{11}$ (R^{11} は、(i') 水素原子、(ii') 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、(iii') 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複

- 素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノー C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジー C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基または (iv') 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環を示す)、
- (viii) $-S(O)R^{12}$ (R^{12} は、(i') 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基または (ii') 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環を示す)、
- (ix) $-S(O)_2R^{13}$ (R^{13} は、(i') 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基または (ii') 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環を示す)、
- (x) $-NR^{14}R^{15}$ (R^{14} および R^{15} はそれぞれ (i') 水素原子、(ii') 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、(iii') 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1

- ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル、モノー C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノー C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノー C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基または (iv) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員複素環を示す)

R^9 が (i) 水素原子、(ii) シアノ基、

- (iii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、

(iv) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル

- ル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、または

(v) 式-OR^{9'}

(R^{9'}は①水素原子、

②前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい

- 25 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、または

③前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、

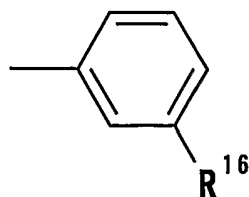
- C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールカルボニル、 C_{7-16} アラルキルカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6}
- 5 アルキルカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{6-14} アリールカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルチオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルチオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシチオカルボニル、 C_{6-14} アリールチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルチオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシチオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、 C_{6-14} アリールチオカルバモイル、炭素原子以外に窒素
- 15 原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14}
- 20 C_{4-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基を示す)で表される基を;

Xが①前記置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよいメチレン基または②カルボニル基を;

nが0または1を示す請求項3記載の化合物。

- 25 5. R^2 および R^3 がそれぞれ C_{1-6} アルキル基を示す請求項3記載の化合物。
6. R^4 および R^5 がそれぞれ水素原子を示す請求項3記載の化合物。
7. R^6 および R^7 がそれぞれ C_{1-6} アルキル基を示す請求項3記載の化合物。
8. R^9 が水素原子を示す請求項3記載の化合物。
9. nが0を示す請求項3記載の化合物。

10. R^1 が式

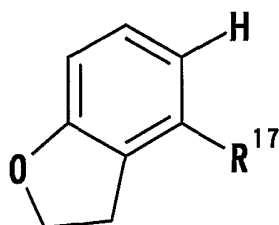


〔式中、 R^{16} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい複素環基またはハロゲン原子を示す〕を、 R^2 および R^3 がそれぞれ C_{1-6} アルキル基を、 R^4 および R^5 がそれぞれ水素原子を、 R^6 および R^7 がそれぞれ C_{1-6} アルキル基を、 R^8 が水素原子または $-OR^{10}$ (R^{10} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基またはアシル基を示す) を、 R^9 が水素原子を、 n が0を示す請求項3記載の化合物。

- 10 11. R^{10} が、(1)水素原子、(2)ピリジルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または(3)ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキルスルホニルを、 R^{16} が、(1)水素原子、(2)アセチルアミノ基で置換されたフェニル、(3)(i) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(ii)ピリジルカルボニルまたは(iii)スルファモイル- C_{1-6} アルキル基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(4)ピリジルまたは(5)ハロゲン原子を示す請求項10記載の化合物。

12. 請求項3記載の化合物のプロドラッグ。

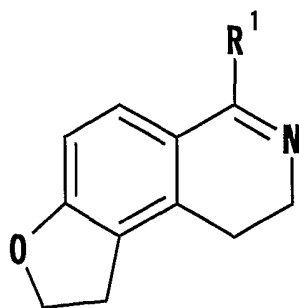
13. 式



- 20 〔式中、 R^{17} は置換基を有していてもよいビニル基またはアリル基を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩と式

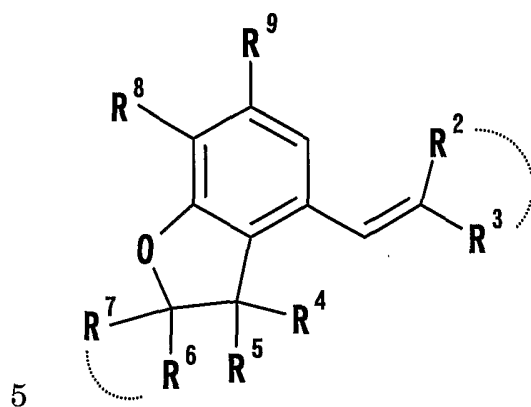
R^1-CN

〔式中、 R^1 は請求項2と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式



〔式中、 R^1 は前記と同意義を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の製造法。

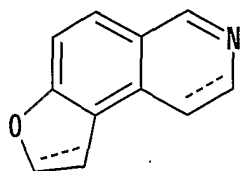
14. 式



〔式中、各記号は請求項3記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式 R^1-CN

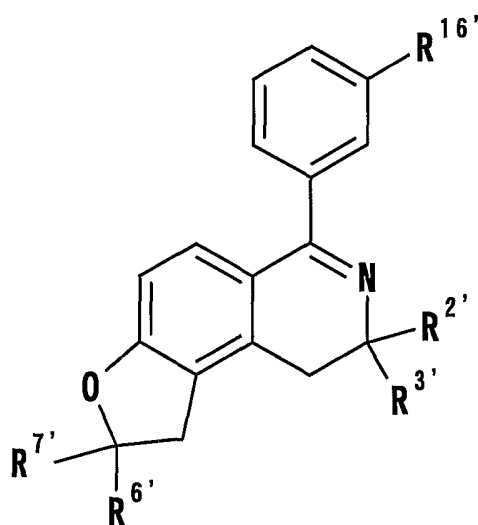
〔式中、 R^1 は請求項3記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする請求項3記載の化合物の製造法。

10 15. 式



〔式中、---は、単結合または二重結合を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

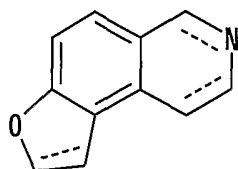
16. 式



- 〔式中、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{6'}$ および $R^{7'}$ はそれぞれ C_{1-6} アルキル基を、 $R^{16'}$ は水素原子、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい複素環基またはハロゲン原子を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

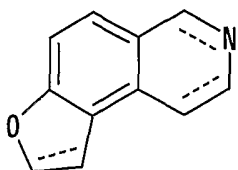
17. 請求項3記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

18. 式



- 10 〔式中、--- は単結合または二重結合を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩を含有してなるホスホジエステラーゼ IV 阻害剤。

19. 式



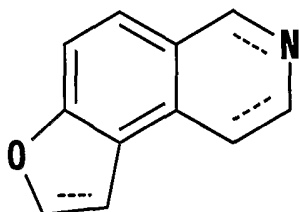
- 15 〔式中、--- は単結合または二重結合を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩を含有してなる炎症性疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節

リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、糖尿病または動脈硬化の予防・治療剤。

20. ホスホジエステラーゼ IV 阻害剤である請求項 15 ないし 17 記載の医薬組成物。

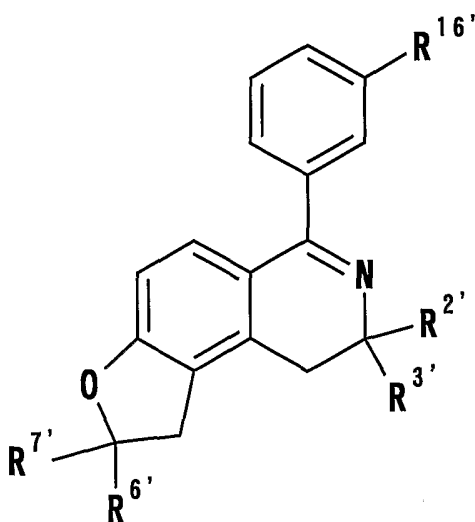
- 5 21. 炎症性疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、糖尿病または動脈硬化の予防・治療剤である請求項 15 ないし 17 記載の医薬組成物。

22. 哺乳動物に対して式



- 10 [式中、--- は、単結合または二重結合を示す] で表される部分構造を有する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とするホスホジエステラーゼ IV 阻害方法。

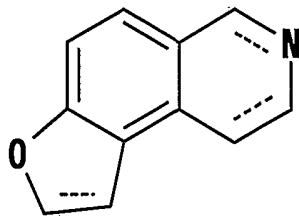
23. 哺乳動物に対して式



- 15 [式中、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{6'}$ および $R^{7'}$ はそれぞれ C_{1-6} アルキル基を、 $R^{16'}$ は水素原子、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい複素環基またはハロゲン原子を示す] で表される部分構造を有する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする

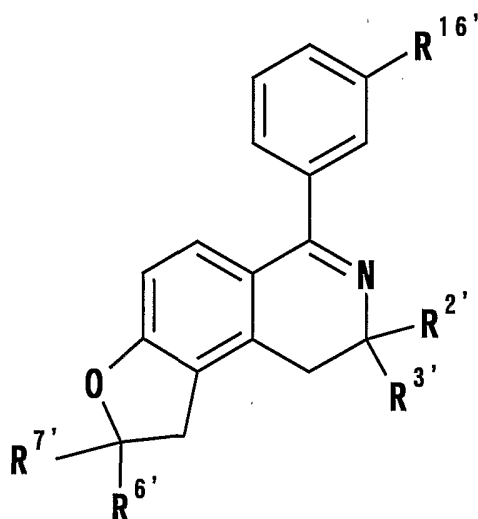
ホスホジエステラーゼ IV 阻害方法。

24. 哺乳動物に対して式



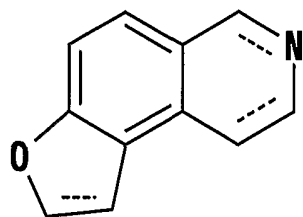
- 〔式中、--- は、単結合または二重結合を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする炎症性疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、糖尿病または動脈硬化の予防・治療方法。

25. 哺乳動物に対して式



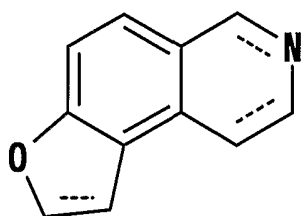
- 〔式中、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{6'}$ および $R^{7'}$ はそれぞれ C_{1-6} アルキル基を、 $R^{16'}$ は水素原子、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい複素環基またはハロゲン原子を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする炎症性疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、糖尿病または動脈硬化の予防・治療方法。

26. ホスホジエステラーゼ IV 阻害剤を製造するための式



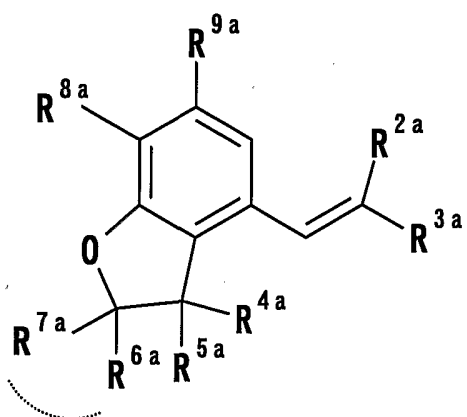
〔式中、---は、単結合または二重結合を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の使用。

27. 炎症性疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、
5 うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、糖尿病または動脈硬化の予防・治療剤を製造するための式



〔式中、---は、単結合または二重結合を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の使用。

- 10 28. 式



〔式中、 R^{2a} および R^{3a} はそれぞれ置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を、

- 15 R^{4a} および R^{5a} はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、

R^{6a} および R^{7a} はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^{6a} と R^{7a} は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3な

いし 8 員環を形成してもよく、

- R^{8a} は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)アシル基、(4)置換基を有していてもよい複素環基、(5)ハロゲン原子、(6)
 5 $-OR^{10a}$ (R^{10a} は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル
 基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)、(7) $-SR^{11a}$ (R^{11a}
 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有
 していてもよい複素環基を示す)、(8) $-S(O)R^{12a}$ (R^{12a} は、置換基を
 有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)、
 (9) $-S(O)_2R^{13a}$ (R^{13a} は、置換基を有していてもよい炭化水素基または
 10 置換基を有していてもよい複素環基を示す) または (10) $-NR^{14a}R^{15a}$ (R^{14a}
 および R^{15a} はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシ
 ル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す) を、

R^{9a} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換
 基を有していてもよい水酸基を示す] で表される化合物またはその塩。

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Furoisoquinoline Derivatives, Their Production and Use

<130> 2920W00P

5 <150> JP2001-190338

<151> 2001-06-22

<160> 4

<210> 1

<211> 24

10 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 1

ccacgatagc tgctcaaaca agag 24

<210> 2

15 <211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 2

atagaaaccc caagtcgaat aaac 24

20 <210> 3

<211> 2435

<212> DNA

<213> Human

<222> (74)... (2092)

25 <400> 3

gaattcatct gtaaaaatca ctacatgtaa cgtaggagac aagaaaaata ttaatgacag 60

aagatctgcg aacatgatgc acgtgaataa ttttcccttt agaaggcatt cctggatatg 120

ttttgatgtg gacaatggca catctgcggg acggagtccc ttggatccca tgaccagccc 180

aggatccggg ctaattctcc aagcaaattt tgtccacagt caacgacggg agtccttcc 240

gtatcgatcc gacagcgatt atgacctctc tccaaagtct atgtcccga actccctccat 300
 tgccagtgat atacacggag atgacttgat tgtgactcca ttigtctagg tcttggccag 360
 tctgcgaact gtacgaaaca actttgtgc attaactaat ttgcaagatc gagcacctag 420
 caaaagatca cccatgtgca accaaccatc catcaacaaa gccaccataa cagaggaggc 480
 5 ctaccagaaa ctggccagcg agaccctgga ggagctggac tgggtgtctgg accagctaga 540
 gaccctacag accaggcact ccgtcagtga gatggcctcc aacaagtta aaaggatgct 600
 taatcgggag ctacccatc tctctgaaat gagtcggctt ggaaatcaag tgtcagagtt 660
 tataatcaaac acattcttag ataagcaaca tgaagtggaa attccttctc caactcagaa 720
 ggaaaaggag aaaaagaaaa gaccaatgtc tcagatcagt ggagtcaaga aattgatgca 780
 10 cagctctagt ctgactaatt caagtatccc aaggtttggg gttaaaactg aacaagaaga 840
 tgtccttgcc aaggaactag aagatgtgaa caaatggggc cttcatgttt tcagaatagc 900
 agagtgtctt ggtaaccggc cttgactgt tatcatgcac accatttttc aggaacggga 960
 ttattataaaa acatttaaaa ttccagtaga tactttaatt acatatctta tgactctcga 1020
 agaccattac catgctgatg tggcctatca caacaatatc catgctgcag atgttgtcca 1080
 15 gtctactcat gtgtattat ctacacctgc ttggaggct gtgtttacag atttggagat 1140
 tcttgcagca atttttgcca gtgcaatata tgatgtagat catcctggtg tgtccaatca 1200
 atttctgac aatacaaaact ctgaacttgc cttgatgtac aatgattcct cagtcttaga 1260
 gaaccatcat ttggctgttg gctttaaatt gcttcaggaa gaaaactgtg acattttcca 1320
 gaatttgacc aaaaaacaaa gacaatcttt aaggaaaatg gtcattgaca tcgtacttgc 1380
 20 aacagatatg tcaaacacac tgaatctact ggctgatttg aagactatgg ttgaaactaa 1440
 gaaagtgaca agctctggag ttcttcttct tgataattat tccgatagga ttcaggttct 1500
 tcagaatatg gtgcactgtg cagatctgag caaccaaca aagcctctcc agctgtaccg 1560
 ccagtggacg gaccggataa tggaggagtt cttccgcaa ggagaccgag agagggaacg 1620
 tggcatggag ataagcccca tgtgtgacaa gcacaatgct tccgtggaaa aatcacaggt 1680
 25 gggcttcata gactatattg ttcatccct ctgggagaca tgggcagacc tcgtccacce 1740
 tgacgcccag gatatttttg acattttgga ggacaatcgt gaatggtagc agagcacaat 1800
 cctcagagc cctctctctg cactgatga ccagaggag ggccggcagg gtcaaactga 1860
 gaaattccag ttigaactaa ctttagagga agatggtagc tcagacacgg aaaaggacag 1920
 tggcagtcaa gtggaagaag acactagctg cagtgactcc aagactcttt gtactcaaga 1980

3/6

ctcagagtct actgaaattc cccttgatga acaggttgaa gaggaggcag taggggaaga 2040
 agaggaaagc cagcctgaag cctgtgicac agatgatcgt tctcctgaca cgtaacagtg 2100
 caaaaacttt catgcctttt ttttttttaa gttagaaaaat tgtttccaaa gtgcatgtca 2160
 catgccacaa ccacggtcac acctcactgt catctgccag gacgtttgtt gaacaaaact 2220
 5 gaccttgact actcagtcga gcgctcagga atatcgtaac cagttttttc acctccatgt 2280
 tcatccgagc aaggtggaca tcttcacgaa cagcgttttt aacaagattt cagcttggtg 2340
 gagctgacaa agcagataaa atctactcca aattatittc aagagagtgt gactcatcag 2400
 gcagcccaaa agttttattgg acttgggggtt tctat 2435

<210> 4

10 <211> 673

<212> PRT

<213> Human

<400> 4

Met Met His Val Asn Asn Phe Pro Phe Arg Arg His Ser Trp Ile Cys

15 5 10 15

Phe Asp Val Asp Asn Gly Thr Ser Ala Gly Arg Ser Pro Leu Asp Pro

20 25 30

Met Thr Ser Pro Gly Ser Gly Leu Ile Leu Gln Ala Asn Phe Val His

35 40 45

20 Ser Gln Arg Arg Glu Ser Phe Leu Tyr Arg Ser Asp Ser Asp Tyr Asp

50 55 60

Leu Ser Pro Lys Ser Met Ser Arg Asn Ser Ser Ile Ala Ser Asp Ile

65 70 75 80

His Gly Asp Asp Leu Ile Val Thr Pro Phe Ala Gln Val Leu Ala Ser

25 85 90 95

Leu Arg Thr Val Arg Asn Asn Phe Ala Ala Leu Thr Asn Leu Gln Asp

100 105 110

Arg Ala Pro Ser Lys Arg Ser Pro Met Cys Asn Gln Pro Ser Ile Asn

115 120 125

4/6

Lys Ala Thr Ile Thr Glu Glu Ala Tyr Gln Lys Leu Ala Ser Glu Thr
 130 135 140
 Leu Glu Glu Leu Asp Trp Cys Leu Asp Gln Leu Glu Thr Leu Gln Thr
 145 150 155 160
 5 Arg His Ser Val Ser Glu Met Ala Ser Asn Lys Phe Lys Arg Met Leu
 165 170 175
 Asn Arg Glu Leu Thr His Leu Ser Glu Met Ser Arg Ser Gly Asn Gln
 180 185 190
 Val Ser Glu Phe Ile Ser Asn Thr Phe Leu Asp Lys Gln His Glu Val
 10 195 200 205
 Glu Ile Pro Ser Pro Thr Gln Lys Glu Lys Glu Lys Lys Lys Arg Pro
 210 215 220
 Met Ser Gln Ile Ser Gly Val Lys Lys Leu Met His Ser Ser Ser Leu
 225 230 235 240
 15 Thr Asn Ser Ser Ile Pro Arg Phe Gly Val Lys Thr Glu Gln Glu Asp
 245 250 255
 Val Leu Ala Lys Glu Leu Glu Asp Val Asn Lys Trp Gly Leu His Val
 260 265 270
 Phe Arg Ile Ala Glu Leu Ser Gly Asn Arg Pro Leu Thr Val Ile Met
 20 275 280 285
 His Thr Ile Phe Gln Glu Arg Asp Leu Leu Lys Thr Phe Lys Ile Pro
 290 295 300
 Val Asp Thr Leu Ile Thr Tyr Leu Met Thr Leu Glu Asp His Tyr His
 305 310 315 320
 25 Ala Asp Val Ala Tyr His Asn Asn Ile His Ala Ala Asp Val Val Gln
 325 330 335
 Ser Thr His Val Leu Leu Ser Thr Pro Ala Leu Glu Ala Val Phe Thr
 340 345 350
 Asp Leu Glu Ile Leu Ala Ala Ile Phe Ala Ser Ala Ile His Asp Val

5/6

	355		360		365	
	Asp His Pro Gly Val Ser Asn Gln Phe Leu Ile Asn Thr Asn Ser Glu					
	370		375		380	
	Leu Ala Leu Met Tyr Asn Asp Ser Ser Val Leu Glu Asn His His Leu					
5	385		390		395	400
	Ala Val Gly Phe Lys Leu Leu Gln Glu Glu Asn Cys Asp Ile Phe Gln					
		405		410		415
	Asn Leu Thr Lys Lys Gln Arg Gln Ser Leu Arg Lys Met Val Ile Asp					
	420		425		430	
10	Ile Val Leu Ala Thr Asp Met Ser Lys His Met Asn Leu Leu Ala Asp					
	435		440		445	
	Leu Lys Thr Met Val Glu Thr Lys Lys Val Thr Ser Ser Gly Val Leu					
	450		455		460	
	Leu Leu Asp Asn Tyr Ser Asp Arg Ile Gln Val Leu Gln Asn Met Val					
15	465		470		475	480
	His Cys Ala Asp Leu Ser Asn Pro Thr Lys Pro Leu Gln Leu Tyr Arg					
		485		490		495
	Gln Trp Thr Asp Arg Ile Met Glu Glu Phe Phe Arg Gln Gly Asp Arg					
	500		505		510	
20	Glu Arg Glu Arg Gly Met Glu Ile Ser Pro Met Cys Asp Lys His Asn					
	515		520		525	
	Ala Ser Val Glu Lys Ser Gln Val Gly Phe Ile Asp Tyr Ile Val His					
	530		535		540	
	Pro Leu Trp Glu Thr Trp Ala Asp Leu Val His Pro Asp Ala Gln Asp					
25	545		550		555	560
	Ile Leu Asp Thr Leu Glu Asp Asn Arg Glu Trp Tyr Gln Ser Thr Ile					
		565		570		575
	Pro Gln Ser Pro Ser Pro Ala Pro Asp Asp Pro Glu Glu Gly Arg Gln					
	580		585		590	

6/6

Gly Gln Thr Glu Lys Phe Gln Phe Glu Leu Thr Leu Glu Glu Asp Gly
595 600 605

Glu Ser Asp Thr Glu Lys Asp Ser Gly Ser Gln Val Glu Glu Asp Thr
610 615 620

5 Ser Cys Ser Asp Ser Lys Thr Leu Cys Thr Gln Asp Ser Glu Ser Thr
625 630 635 640

Glu Ile Pro Leu Asp Glu Gln Val Glu Glu Glu Ala Val Gly Glu Glu
645 650 655

Glu Glu Ser Gln Pro Glu Ala Cys Val Ile Asp Asp Arg Ser Pro Asp
10 660 665 670

Thr
673

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06158

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D491/048, A61K31/4741, A61P11/00, 11/06, 29/00, 37/00, 25/24, 25/28, 3/10, 9/10, 43/00

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)

Int.Cl.⁷ C07D491/048, A61K31/4741

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

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

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 96/36624 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 21 November, 1996 (21.11.96), Compounds 88, 89; Claims; pages 1 to 2 & AU 9657029 A1 & EP 771794 A1 & CN 1154697 A & NO 9700151 A	28 1-21, 26, 27
X	WO 99/33460 A1 (Bristol-Myers Squibb Co.), 08 July, 1999 (08.07.99), Example 147 & CA 2316352 A & AU 9917119 A1 & EP 1041980 A1 & JP 2001-527042 A & ZA 9811786 A	28
A	RENE Royer et al., Benzofurans. I., Access to furoisoquinolines, Chemical abstracts, 1973, Vol.78, pages 457 to 458, No.71948m & Bulletin Society Chim. Fr., 1972, Vol.11, pages 4201 to 4208	1-21, 26-28

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search
11 September, 2002 (11.09.02)

Date of mailing of the international search report
01 October, 2002 (01.10.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06158

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	SHIOTANI Shunsaku et al., Europyridines. IV. Unexpected dimerization of 5-methyl-4,5,6,7- tetrahydrofuro[3,2-c]- and 6-methyl-4,5,6,7- tetrahydrofuro[2,3-c]pyridine by acidic hydrolysis, J. Heterocycl. Chemical, 1986, Vol.23, No.1, pages 233-40, compound 3b	18,19,26,27 1-17,20,21, 28
P,A	WO 01/70746 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 27 September, 2001 (27.09.01), & AU 200139550 A & JP 2001-335579 A	1-21,26-28
P,A	WO 02/04455 A2 (Dupont Pharmaceuticals Co.), 17 January, 2002 (17.01.02), & US 2002/091134 A1	1-21,26-28
A	JP 07-267961 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 17 October, 1995 (17.10.95), (Family: none)	1-21,26-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06158

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: 22-25

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 22 to 25 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D491/048, A61K31/4741, A61P11/00, 11/06, 29/00, 37/00, 25/24, 25/28, 3/10, 9/10, 43/00

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))

Int. Cl⁷ C07D491/048, A61K31/4741

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (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 請求の範囲の番号
X A	WO 96/36624 A1 (協和醗酵工業株式会社) 1996. 11. 21, 化合物 88 及び 89, 請求の範囲, 第 1 - 2 頁目 &AU 9657029 A1 &EP 771794 A1 &CN 1154697 A &NO 9700151 A	28 1-21, 26, 27
X	WO 99/33460 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 1999. 07. 08, Example 147 &CA 2316352 A &AU 9917119 A1 &EP 1041980 A1 &JP 2001-527042 A &ZA 9811786 A	28

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

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 09. 02

国際調査報告の発送日

01.10.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P

3 1 2 4

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	RENE Royer他, Benzofurans. L. Access to furoisoquinolines, Chemical abstracts, 1973, Vol.78, pages457-458, No71948m & Bulletin Society Chim. Fr., 1972, Vol.11, pages 4201-4208	1-21, 26-28
X A	SHIOTANI Shunsaku他, Furopyridines. IV. Unexpected dimerization of 5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrofuro[3,2-c]- and 6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrofuro[2,3-c]pyridine by acidic hydrolysis, J. Heterocycl. Chemical, 1986, Vol.23, No.1, pages 233-40, 化合物3b	18, 19, 26, 27 1-17, 20, 21, 28
P, A	WO 01/70746 A1 (武田薬品工業株式会社) 2001.09.27, &AU 200139550 A &JP 2001-335579 A	1-21, 26-28
P, A	WO 02/04455 A2 (DUPONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 2002.01.17 &US 2002/091134 A1	1-21, 26-28
A	JP 07-267961 A (大正製薬株式会社) 1995.10.17 (ファミリーなし)	1-21, 26-28

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 22-25 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 22-25 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。